

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPINRAZA SOLUCIÓN INYECTABLE 12 mg/5 mL**

**SPINRAZA Solución inyectable 12 mg/5mL
(NUSINERSÉN)**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Spinraza 12 mg/5 mL solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de 5 ml contiene nusinersén de sodio equivalente a 12 mg de nusinersén.

Cada ml contiene 2,4 mg de nusinersén.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente e incolora con un pH de 7,2 aproximadamente.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Spinraza está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Spinraza únicamente debe iniciarlo un médico con experiencia en el manejo de la atrofia muscular espinal (AME).

La decisión de tratar a un paciente se debe basar en una evaluación individualizada realizada por un experto que valore para ese paciente los beneficios esperados frente a los posibles riesgos del tratamiento con Spinraza. Los pacientes con hipotonía profunda e insuficiencia respiratoria al nacer, en los que no se ha estudiado Spinraza, puede que no presenten un beneficio clínicamente significativo debido a la deficiencia grave de proteína de supervivencia de la neurona motora (SMN, por sus siglas en inglés).

Posología

La dosis recomendada es 12 mg (5 ml) por administración.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPINRAZA SOLUCIÓN INYECTABLE 12 mg/5 mL**

El tratamiento con Spinraza se debe iniciar lo antes posible tras el diagnóstico con 4 dosis de carga los días 0, 14, 28 y 63. A partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento una vez cada 4 meses.

Duración del tratamiento

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. Se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente.

Dosis olvidadas o retrasadas

Si se retrasa o se olvida una dosis de carga, se debe administrar Spinraza lo antes posible, dejando al menos 14 días entre dosis, y continuar la administración a la frecuencia prescrita. Si se retrasa o se olvida una dosis de mantenimiento, se debe administrar Spinraza lo antes posible y continuar la administración cada 4 meses.

Poblaciones especiales*Insuficiencia renal*

No se ha estudiado el uso de Spinraza en pacientes con insuficiencia renal. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal y se debe supervisar a estos pacientes de forma estrecha.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el uso de Spinraza en pacientes con insuficiencia hepática. Spinraza no se metaboliza a través del sistema enzimático del citocromo P450 en el hígado; por lo tanto, es poco probable que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.5 y 5.2).

Forma de administración

Spinraza se administra por vía intratecal mediante punción lumbar.

El tratamiento lo deben administrar profesionales sanitarios con experiencia en la realización de punciones lumbares.

Spinraza se administra en inyección en bolo intratecal durante 1 a 3 minutos, utilizando una aguja de anestesia raquídea. No se debe administrar la inyección en áreas de la piel con signos de infección o inflamación. Se recomienda extraer el volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR) equivalente al volumen de Spinraza a inyectar antes de la administración de Spinraza.

Puede ser necesario sedar al paciente para administrarle Spinraza, según indique su situación clínica.

Se puede considerar el uso de la ecografía (u otras técnicas de imagen) para guiar la administración intratecal de Spinraza, especialmente en pacientes más jóvenes y en pacientes con escoliosis. Se debe seguir una técnica aséptica cuando se prepare y administre Spinraza.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPINRAZA SOLUCIÓN INYECTABLE 12 mg/5 mL**

Para consultar las instrucciones de uso del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleoProcedimiento de punción lumbar

Existe un riesgo de presentar reacciones adversas como consecuencia del procedimiento de punción lumbar (p. ej., cefalea, dolor de espalda y vómitos; ver sección 4.8). Se pueden observar posibles dificultades con esta vía de administración en pacientes muy jóvenes y en pacientes con escoliosis. A discreción del médico, se puede considerar el uso de ecografía u otras técnicas de imagen para guiar la administración intratecal de Spinraza.

Trombocitopenia y anomalías en la coagulación

Se han observado anomalías en la coagulación y trombocitopenia, incluso trombocitopenia grave aguda, tras la administración de otros liconucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea o intravenosa. Si está clínicamente indicado, se recomienda realizar un análisis de sangre para controlar los niveles de plaquetas y la coagulación antes de la administración de Spinraza.

Toxicidad renal

Se ha observado toxicidad renal tras la administración de otros oligonucleótidos antisentido administrados por vía subcutánea e intravenosa. Si está clínicamente indicado, se recomienda realizar un análisis de orina para controlar los niveles de proteína en orina (preferiblemente en la primera orina de la mañana). En caso de proteinuria persistente, se debe considerar la realización de evaluaciones adicionales.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Los estudios *in vitro* indicaron que nusinersén no induce ni inhibe el metabolismo mediado por CYP450. Los estudios *in vitro* indican que la probabilidad de interacciones con nusinersén debido a la competición por la unión a proteínas plasmáticas o debido a la competición con los transportadores o inhibición de los mismos es baja.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactanciaEmbarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de nusinersén en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Spinraza durante el embarazo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPINRAZA SOLUCIÓN INYECTABLE 12 mg/5 mL**

Lactancia

Se desconoce si nusinersén/metabolitos se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En los estudios de toxicidad realizados en animales no se observaron efectos sobre la fertilidad de los machos o las hembras (ver sección 5.3). No hay datos disponibles sobre los efectos potenciales sobre la fertilidad en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Spinraza sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversasResumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad de Spinraza se basó en dos estudios clínicos de fase 3 en lactantes (CS3B) y niños (CS4) con AME y en estudios abiertos que incluyeron lactantes presintomáticos genéticamente diagnosticados de AME y lactantes y niños con AME. De los 260 pacientes que recibieron Spinraza durante un tiempo de hasta 4 años, 154 pacientes recibieron el tratamiento durante al menos 1 año.

Tabla de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas se basa en los siguientes datos de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SPINRAZA SOLUCIÓN INYECTABLE 12 mg/5 mL

Tabla 1: Reacciones adversas asociadas al procedimiento de punción lumbar notificadas en el estudio CS4 (AME de inicio más tardío) con una incidencia al menos un 5 % mayor en los pacientes tratados con Spinraza que con el control simulado

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Término preferente de MedDRA	Categoría de frecuencia, n=84 Spinraza
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*	Muy frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómitos*	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda*	Muy frecuentes

*Acontecimientos adversos considerados relacionados con el procedimiento de punción lumbar. Estos acontecimientos se pueden considerar manifestaciones del síndrome de punción lumbar.

Experiencia poscomercialización

Se han identificado reacciones adversas durante el uso de Spinraza tras su autorización. Se han observado complicaciones asociadas a la punción lumbar que incluyen infección grave, tal como meningitis, en los pacientes tratados con Spinraza. No se conoce la frecuencia de estas reacciones, ya que se han comunicado en el ámbito poscomercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han observado reacciones adversas asociadas a la administración de Spinraza mediante punción lumbar. La mayoría de estas reacciones se notifican dentro de las 72 horas siguientes al Procedimiento.

La incidencia y la gravedad de estos acontecimientos fueron coherentes con los acontecimientos esperados con la punción lumbar. En los ensayos clínicos de Spinraza no se han observado complicaciones graves de la punción lumbar, como infecciones graves.

Algunos acontecimientos adversos frecuentemente asociados a la punción lumbar (p. ej., cefalea y dolor de espalda) no se pudieron evaluar en la población lactante expuesta a Spinraza debido a la limitada comunicación propia de ese grupo de edad.

Inmunogenicidad

Se determinó la respuesta inmunogénica a nusinersén en ~~148~~ **229** pacientes con muestras de plasma basales y posbasales evaluadas para anticuerpos antimedicamento. En general, la incidencia de anticuerpos antimedicamento fue baja. **Trece** ~~Siete~~ pacientes (**5,6%**) desarrollaron anticuerpos antimedicamento durante el tratamiento, de los cuales 2 casos fueron transitorios, **2** ~~5~~ se consideraron persistentes y **3** ~~6~~ no se confirmaron. No hubo ningún efecto evidente del desarrollo de anticuerpos antimedicamento en la respuesta clínica, en los acontecimientos adversos o en el perfil farmacocinético de nusinersén.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPINRAZA SOLUCIÓN INYECTABLE 12 mg/5 mL**

4.9 Sobredosis

No se comunicó ningún caso de sobredosis asociado a reacciones adversas en los estudios clínicos.

En caso de una sobredosis, debe prestarse atención médica de apoyo que incluya la consulta con un profesional médico y una estrecha observación de la situación clínica del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**Mecanismo de acción

Nusinersén es un oligonucleótido antisentido (OAS) que aumenta la proporción de inclusión del exón 7 en los transcritos del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del gen de supervivencia de la neurona motora 2 (*SMN2*) al unirse a un sitio ISS-N1 (silenciador del proceso de corte y empalme intrónico) localizado en el intrón 7 del precursor del ácido ribonucleico mensajero (pre-ARNm) del *SMN2*. Al unirse, el OAS desplaza los factores de corte y empalme, que normalmente suprimen el corte y empalme. El desplazamiento de estos factores produce la retención del exón 7 en el ARNm del *SMN2* y, por consiguiente, cuando se produce el ARNm del *SMN2*, se puede traducir en su proteína SMN funcional de longitud completa.

La AME es una enfermedad neuromuscular progresiva debida a mutaciones en el cromosoma 5q en el gen *SMN1*. Un segundo gen *SMN2*, localizado cerca del *SMN1*, es responsable de la producción de una pequeña cantidad de proteína SMN. La AME es un espectro clínico de la enfermedad en la que la gravedad de la enfermedad está vinculada a un número menor de copias del gen *SMN2* y a una edad más temprana de inicio de los síntomas.

Eficacia clínica y seguridad*Pacientes sintomáticos**Inicio infantil*

El estudio CS3B (ENDEAR) fue un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y con control simulado realizado en 121 lactantes sintomáticos ≤ 7 meses de edad, diagnosticados de AME (inicio de los síntomas antes de los 6 meses de edad). El estudio CS3B se diseñó para evaluar el efecto de Spinraza en la función motora y la supervivencia. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir Spinraza (conforme a la pauta posológica aprobada) o el control simulado durante un periodo de tratamiento de 6 a 442 días.

La mediana de edad cuando aparecieron los signos y los síntomas clínicos de AME era de 6,5 semanas y 8 semanas para los pacientes tratados con Spinraza y los pacientes tratados con el control simulado, respectivamente, presentando un 99% de los pacientes 2 copias del gen *SMN2* y, por lo tanto, con más probabilidades de desarrollar AME de tipo I. La mediana de edad de los pacientes cuando recibieron la primera dosis era de 164,5 días para los pacientes tratados con Spinraza y de 205 días para los pacientes del control simulado. Las características basales de la enfermedad eran muy similares entre los pacientes tratados con Spinraza y los pacientes del control simulado, excepto que los pacientes tratados con Spinraza presentaban al inicio un porcentaje mayor —en

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPINRAZA SOLUCIÓN INYECTABLE 12 mg/5 mL**

comparación con los pacientes del control simulado— de respiración paradójica (89 % frente a 66 %), neumonía o síntomas respiratorios (35 % frente a 22 %), problemas de deglución o de alimentación (51 % frente a 29 %) y necesidad de ventilación asistida (26 % frente a 15 %).

En el análisis final, un mayor porcentaje estadísticamente significativo de pacientes logró la definición de respondedor de hitos motores en el grupo de Spinraza (51 %) en comparación con el grupo de control simulado (0 %) ($p < 0,0001$). Se evaluó el tiempo hasta la muerte o la ventilación permanente (≥ 16 horas de ventilación al día de forma continuada durante >21 días en ausencia de un acontecimiento reversible agudo o traqueostomía) como la variable principal. Se observaron efectos estadísticamente significativos en la supervivencia sin acontecimientos, la supervivencia global, la proporción de pacientes que lograron la definición de respondedor de hitos motores y el porcentaje de pacientes con al menos una mejoría de 4 puntos desde el valor basal en la puntuación obtenida en la prueba para niños de enfermedades neuromusculares del Hospital Infantil de Filadelfia (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*, CHOP INTEND) en los pacientes del grupo de Spinraza en comparación con los del grupo de control simulado (Tabla 2).

En el grupo de eficacia, 18 pacientes (25 %) del grupo de Spinraza y 12 pacientes (32 %) del grupo de control simulado necesitaron ventilación permanente. De estos pacientes, 6 (33 %) del grupo de Spinraza y 0 (0 %) del grupo de control simulado cumplieron los criterios definidos en el protocolo de respondedor de hitos motores.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPINRAZA SOLUCIÓN INYECTABLE 12 mg/5 mL**

Tabla 2: Variables principal y secundarias en el análisis final: estudio CS3B

Parámetro de eficacia	Pacientes tratados con Spinraza	Pacientes tratados con el control simulado
Supervivencia		
Supervivencia sin acontecimientos²		
Número de pacientes que murió o recibió ventilación permanente	31 (39 %)	28 (68 %)
Razón de riesgos (IC del 95 %) 0,53	0,53 (0,32-0,89)	
Valor p	p = 0,0046	
Supervivencia global²		
Número de pacientes que murió	13 (16 %)	16 (39 %)
Razón de riesgos (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,37 (0,18-0,77)	
Valor p	p = 0,0041	
Función motora		
Hitos motores³		
Proporción que cumplió los criterios predefinidos de respondedor de hitos motores (sección 2 HINE) ^{4,5}	37 (51 %) ₁ p <0,0001	0 (0 %)
Proporción el día 183	41 %	5%
Proporción el día 302	45%	0%
Proporción el día 394	54%	0%
Proporción con mejoría en la puntuación total de hitos motores	49 (67%)	5 (14%)
Proporción con empeoramiento en la puntuación total de hitos motores	1 (1%)	8 (22%)
Parámetro de eficacia		
CHOP INTEND³		
Proporción que alcanzó una mejoría de 4 puntos	52 (71 %) p <0,0001	1 (3%)
Proporción que alcanzó un empeoramiento de 4 puntos	2 (3%)	17 (46%)
Proporción con alguna mejoría	53 (73%)	1 (3%)
Proporción con algún empeoramiento	5 (7%)	18 (49%)

¹El estudio CS3B se interrumpió tras obtener un resultado positivo en el análisis estadístico de la variable principal en el análisis intermedio (mayor porcentaje de pacientes estadísticamente significativo que logró la definición de respondedor de hitos motores en el grupo de Spinraza [41 %] en comparación con el grupo de control simulado [0 %], p <0,0001).

²En el análisis final se evaluaron la supervivencia sin acontecimientos y la supervivencia global utilizando la población por intención de tratar (ITT, Spinraza n=80; control simulado n=41).

³En el análisis final se realizaron los análisis de la escala CHOP INTEND y de hitos motores utilizando el grupo de eficacia (Spinraza n=73; control simulado n=37).

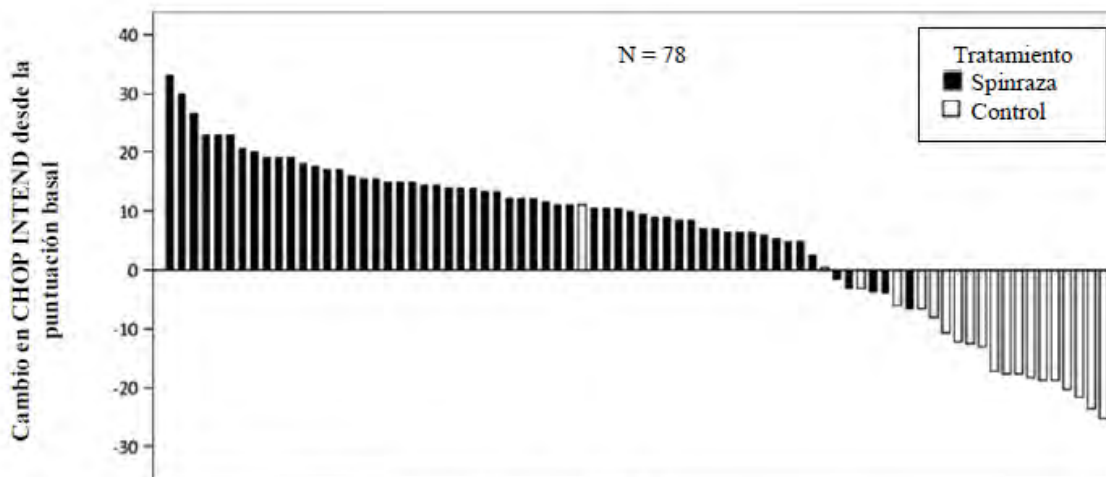
⁴Se evaluó en la última visita del estudio realizada (día 183, día 302, día 394).

⁵De acuerdo con la sección 2 del Examen neurológico infantil de Hammersmith (*Hammersmith Infant Neurological Examination*, HINE): en este análisis principal, un respondedor se define como un aumento ≥ 2 puntos [o puntuación máxima] en la capacidad de dar patadas, O un aumento ≥ 1 punto en los hitos motores de control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar, Y más categorías de hitos motores con mejoría que con empeoramiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SPINRAZA SOLUCIÓN INYECTABLE 12 mg/5 mL

La Figura 1 muestra el grado de mejoría en la escala CHOP INTEND (cambio desde la puntuación basal en cada sujeto).

Figura 1: Cambio en la escala CHOP INTEND desde el inicio hasta la última visita del estudio realizada (día 183, día 302, día 394): estudio Endear /CS3B (grupo de eficacia)



Nota 1: Las barras más cortas en la línea 0 indican un valor de 0.

Nota 2: De los 110 pacientes del grupo de eficacia, 29 fallecieron (13 [18 %] del grupo de Spinraza y 16 [43 %] del grupo control) y 3 se retiraron por algún motivo que no era la muerte (2 [3 %] del grupo de Spinraza y 1 [3 %] del grupo control), por lo que no fueron incluidos en este análisis del grupo de eficacia.

Estos resultados están respaldados por un estudio de fase II abierto en pacientes sintomáticos diagnosticados de AME (CS3A). La mediana de edad cuando aparecieron los signos y los síntomas clínicos era de 56 días y los pacientes tenían 2 copias del gen *SMN2* (n=17) o 3 copias del gen *SMN2* (n=2) (se desconocía el número de copias del gen *SMN2* en 1 paciente). Se consideró que los pacientes de este estudio tenían mayor probabilidad de desarrollar AME de tipo I. La mediana de edad de los pacientes cuando recibieron la primera dosis era de 162 días.

En el momento del análisis intermedio previsto, la mediana de tiempo que los pacientes llevaban en el estudio era de 670 días. La variable principal fue la proporción de pacientes con mejoría en una o más categorías de hitos motores (según la sección 2 de HINE: aumento ≥ 2 puntos [o puntuación máxima] en la capacidad de dar patadas o agarrar voluntariamente, O aumento ≥ 1 punto en los hitos motores de control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar). En este momento, 13 de los 20 pacientes (65 %) habían cumplido la variable principal con una mejoría sostenida en la media de logros de hitos motores con el tiempo. Se observó una mejoría sostenida en la puntuación media de la escala CHOP INTEND desde el valor basal hasta el día 694 (cambio medio 16,90). De forma global, 11 de los 20 pacientes (55 %) cumplieron la variable de un aumento ≥ 4 puntos en la puntuación total de la escala CHOP INTEND en el momento de su última visita del estudio antes del punto de corte de los datos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPINRAZA SOLUCIÓN INYECTABLE 12 mg/5 mL**

Inicio más tardío

El estudio CS4 (CHERISH) es un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y con control simulado, realizado en 126 pacientes sintomáticos con AME de inicio más tardío (inicio de los síntomas después de los 6 meses de edad). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir Spinraza (3 dosis de carga y dosis de mantenimiento cada 6 meses) o el control simulado durante un periodo de tratamiento de 170 a 470 días. La mediana de edad en el momento de la selección era de 3 años y la mediana de edad cuando aparecieron los signos y los síntomas clínicos de AME era de 11 meses. La mayoría de los pacientes (88 %) tenía 3 copias del gen *SMN2* (el 8 % tenía 2 copias, el 2 % tenía 4 copias y el 2 % tenía un número de copias desconocido). **Al inicio del estudio, los pacientes tenían una puntuación media de 21,6 en la escala ampliada de la función motora de Hammersmith (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE), una puntuación media de 19,1 en el módulo de la extremidad superior revisado (revised upper limb module, RULM), todos habían sido capaces de sentarse de forma independiente y ninguno de ellos había sido capaz de caminar de forma independiente.** Se consideró que los pacientes de este estudio tenían mayor probabilidad de desarrollar AME de tipo II o III. Las características basales de la enfermedad eran, en general, similares, a excepción de un desequilibrio en la proporción de pacientes que en algún momento había logrado ponerse de pie sin ayuda (el 13 % de los pacientes del grupo de Spinraza y el 29 % de los pacientes del grupo de control simulado) o de andar con ayuda (el 24 % de los pacientes del grupo de Spinraza y el 33 % de los pacientes del grupo de control simulado).

En el análisis final, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de HFMSE desde el valor basal hasta el mes 15 en el grupo de Spinraza en comparación con el grupo de control simulado (Tabla 2, Figura 2). Dicho análisis se realizó en la población por intención de tratar (ITT) (Spinraza: n=84; control simulado: n=42) y los datos de HFMSE posbasales de los pacientes que no habían realizado la visita del mes 15 se imputaron utilizando el método de imputación múltiple. Un análisis del subgrupo de pacientes de la población ITT que contaban con valores en el mes 15 arrojó resultados coherentes y estadísticamente significativos. De los pacientes que contaban con valores en el mes 15, una mayor proporción de pacientes tratados con Spinraza presentó mejoría (73 % frente al 41 %, respectivamente) y una menor proporción de pacientes tratados con Spinraza presentó empeoramiento (23 % frente al 44 %, respectivamente) en la puntuación total de HFMSE en comparación con el control simulado. Las variables secundarias, incluidas las medidas funcionales y los logros de hitos motores de la OMS, se analizaron formalmente de manera estadística y se detallan en la Tabla 3.

El inicio del tratamiento poco después de comenzar los síntomas dio lugar a una mejoría más temprana y notable en la función motora en comparación con un inicio del tratamiento tardío; sin embargo, los dos grupos experimentaron un beneficio en comparación con el control simulado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPINRAZA SOLUCIÓN INYECTABLE 12 mg/5 mL**

Tabla 3: Variables principal y secundarias del análisis final: estudio CS4¹

	Pacientes tratados con Spinraza	Pacientes tratados con el control simulado
Puntuación en HFMSE Cambio desde el valor basal en la puntuación total en HFMSE a los 15 meses ^{1,2,3}	3,9 (IC del 95 %: 3,0, 4,9) p=0,0000001	-1,0 (IC del 95 %: -2,5, 0,5)
Proporción de pacientes con una mejoría de al menos 3 puntos desde el valor basal hasta el mes 15 ²	56,8 % (IC del 95 %: 45,6, 68,1) p=0,0006 ⁵	26,3 % (IC del 95 %: 12,4, 40,2)
RULM Cambio medio desde el valor basal hasta el mes 15 en la puntuación total en RULM ^{2,3}	4,2 (IC del 95 %: 3,4, 5,0) p=0,0000001 ⁶	0,5 (IC del 95 %: -0,6, 1,6)
Hitos motores de la OMS Proporción de pacientes que logró hitos motores nuevos a los 15 meses ⁴	19,7 % (IC del 95 %: 10,9, 31,3) p=0,0811	5,9 % (IC del 95 %: 0,7, 19,7)

¹El estudio CS4 se interrumpió tras el resultado positivo en el análisis estadístico de la variable principal del análisis intermedio (se observó una mejoría estadísticamente significativa desde la puntuación basal de HFMSE en los pacientes tratados con Spinraza en comparación con los pacientes del control simulado [Spinraza frente al control simulado: 4,0 frente a -1,9; p=0,0000002]).

²Se evaluó utilizando la población por intención de tratar (Spinraza n=84; control simulado n=42); los datos de los pacientes que no habían realizado la visita del mes 15 se imputaron usando el método de imputación múltiple.

³Media de mínimos cuadrados.

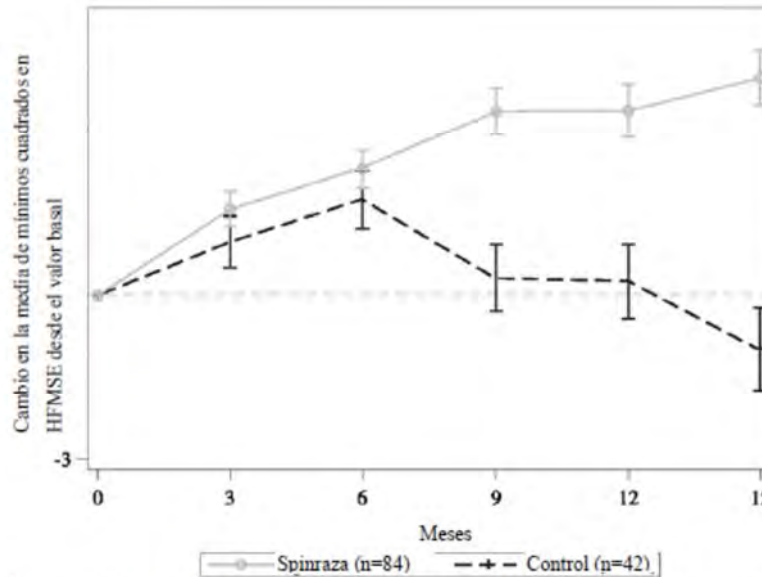
⁴Se evaluó utilizando el grupo de eficacia del mes 15 (Spinraza n=66; control simulado n=34); los análisis se basan en los datos imputados en caso de datos omitidos.

⁵Basado en la regresión logística con efecto terapéutico y ajuste para cada edad del paciente en la selección y en la puntuación basal de HFMSE.

⁶Valor p nominal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SPINRAZA SOLUCIÓN INYECTABLE 12 mg/5 mL

Figura 2: Cambio medio desde la puntuación basal de HFMSE con el tiempo en el análisis final (ITT) – Estudio CS4^{1,2}



¹ Los datos de los pacientes que no han realizado la visita del mes 15 se imputaron utilizando el método de imputación múltiple

² Las barras de error indican +/- error estándar

Estos resultados están respaldados por 2 estudios abiertos (el estudio CS2 y el estudio CS12). El análisis incluyó a 28 pacientes que recibieron la primera dosis en el estudio CS2 y luego pasaron a la fase de extensión, el estudio CS12. Los estudios incluyeron a pacientes de 2 a 15 años de edad en el momento de la primera dosis. De los 28 pacientes, 3 tenían al menos 18 años de edad en la última visita del estudio. Uno de los 28 pacientes tenía 2 copias del gen *SMN2*, 21 tenían 3 copias y 6 tenían 4 copias.

Los pacientes fueron evaluados a lo largo de un periodo de tratamiento de 3 años. Se observó una mejoría sostenida en los pacientes con AME de tipo II que experimentaron una mejoría media desde la puntuación basal en HFMSE de 5,1 (DE 4,05, n=11) el día 253 y de 9,1 (DE 6,61, n=9) el día 1050. La puntuación total media fue de 26,4 (DE 11,91) el día 253 y de 31,3 (DE 13,02) el día 1050, sin observarse ninguna meseta. Los pacientes con AME de tipo III demostraron una mejoría media desde la puntuación basal en HFMSE de 1,3 (DE 1,87, n=16) el día 253 y de 1,2 (DE 4,64, n=11) el día 1050. La puntuación total media fue de 49,8 (DE 12,46) el día 253 y de 52,6 (DE 12,78) el día 1050.

En los pacientes con AME de tipo II se realizó la prueba del módulo de la extremidad superior con una mejoría media de 1,9 (DE 2,68, n=11) el día 253 y de 3,5 (DE 3,32, n=9) el día 1050. La puntuación total media fue de 13,8 (DE 3,09) el día 253 y de 15,7 (DE 1,92) el día 1050.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPINRAZA SOLUCIÓN INYECTABLE 12 mg/5 mL**

La prueba de la marcha de 6 minutos (6MWT) se realizó únicamente en los pacientes capaces de andar. En estos pacientes, se observó una mejoría media de 28,6 metros (DE 47,22, n=12) el día 253 y de 86,5 metros (DE 40,58, n=8) el día 1050. La distancia media en la 6MWT fue de 278,5 metros (DE 206,46) el día 253 y de 333,6 metros (DE 176,47) el día 1050. Dos pacientes que previamente no podían caminar solos (tipo III) consiguieron caminar solos y un paciente que no podía caminar (tipo II) consiguió caminar solo.

Lactantes presintomáticos

El estudio CS5 (NURTURE) es un estudio abierto en lactantes presintomáticos genéticamente diagnosticados de AME, que fueron incluidos a las 6 semanas de edad o antes. Se consideró que los pacientes de este estudio tenían mayor probabilidad de desarrollar AME de tipo I o II. La mediana de edad de los pacientes cuando recibieron la primera dosis era de 19 días.

En el análisis intermedio, 18 de los 20 pacientes habían realizado la visita del día 64, formando así el grupo de eficacia (2 copias del gen *SMN2*, n=13; 3 copias del gen *SMN2*, n=5). La mediana de tiempo en el estudio fue de 317,5 días. La variable principal evaluada en el momento del análisis intermedio fue el tiempo hasta la muerte o la intervención respiratoria (definida como ventilación invasiva o no invasiva durante ≥ 6 horas al día de forma continuada durante ≥ 7 días consecutivos O traqueostomía). En el análisis intermedio previsto, ningún paciente había cumplido la variable principal de muerte o intervención respiratoria.

Los pacientes lograron hitos inesperados en la AME de tipo I o II y más coherentes con un desarrollo normal. En comparación con los valores basales, 16 pacientes (89 %) del grupo de eficacia obtuvieron una mejoría en los hitos motores de HINE en el análisis intermedio. Doce pacientes se sentaban de forma independiente, 9 se ponían de pie con o sin ayuda y 6 caminaban con o sin ayuda.

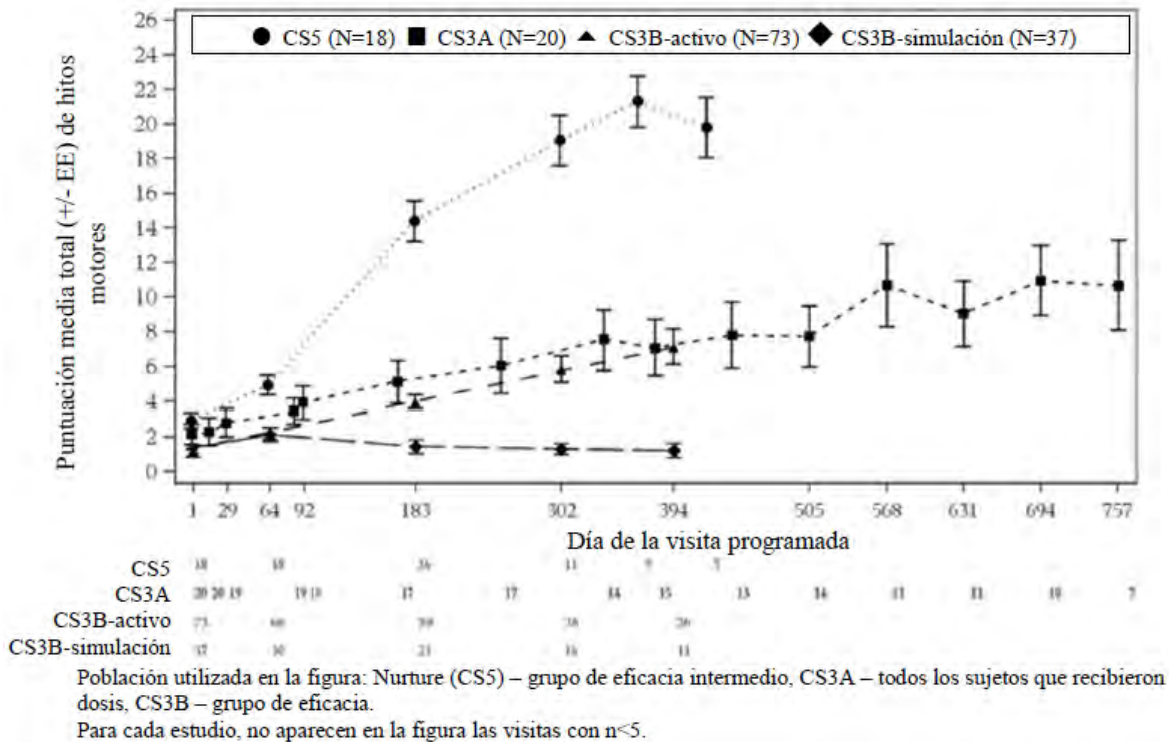
Dieciséis pacientes (89 %) demostraron una mejoría de ≥ 4 puntos en la puntuación total en CHOP INTEND; 7 de estos pacientes alcanzaron la puntuación total máxima de 64 puntos en CHOP INTEND. Un sujeto (6 %) presentó una reducción de ≥ 4 puntos en la puntuación total en CHOP INTEND.

Se evaluó la proporción de pacientes que desarrollaron AME clínicamente manifiesta entre los pacientes que habían realizado la visita a los 365 días en el momento del análisis intermedio (n=9). Los criterios definidos en el protocolo para AME clínicamente manifiesta incluían el peso ajustado según la edad por debajo del percentil 5 de la OMS, una reducción de 2 o más percentiles mayores en la curva de crecimiento y peso, la colocación de una sonda gástrica percutánea y/o la incapacidad de lograr los hitos de la OMS apropiados a la edad esperados (sentarse solo, sostenerse de pie con ayuda y gatear usando manos y rodillas). Cinco pacientes (56 %) fueron ganando peso y logrando los hitos de la OMS coherentes con un desarrollo normal. Aunque 4 pacientes (44 %) (cada uno con 2 copias del gen *SMN2*) cumplieron los criterios definidos en el protocolo, estos pacientes fueron ganando peso y logrando los hitos de la OMS, incluido sentarse solo, incoherentes con la AME de tipo I.

En la Figura ~~32~~ se presenta una comparativa de los logros de hitos motores entre los pacientes con AME de inicio infantil sintomática y AME presintomática.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL SPINRAZA SOLUCIÓN INYECTABLE 12 mg/5 mL

Figura 32: Cambio en los hitos motores en HINE en comparación con el número de días en el estudio CS3B (tratamiento y control simulado): estudios CS3A y CS5



5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se determinó la farmacocinética con dosis únicas y múltiples de nusinersén, administrado mediante inyección intratecal en pacientes pediátricos diagnosticados de AME.

Absorción

La inyección intratecal de nusinersén en el LCR permite la disponibilidad total de nusinersén para su distribución desde el LCR hasta los tejidos diana del sistema nervioso central (SNC). Se observó una acumulación de las concentraciones mínimas medias de nusinersén en el LCR de 1,4 a 3 veces aproximadamente tras múltiples dosis de carga y de mantenimiento y alcanzaron el estadio estacionario en el plazo de 24 meses aproximadamente. Tras la administración intratecal, las concentraciones plasmáticas mínimas de nusinersén fueron relativamente bajas en comparación con la concentración mínima en el LCR. La mediana de los valores plasmáticos del $T_{máx}$ osciló entre 1,7 y 6,0 horas. Los valores plasmáticos medios del $C_{máx}$ y del AUC aumentaron aproximadamente de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis evaluado. No se observó ninguna acumulación en las medidas de exposición plasmática ($C_{máx}$ y AUC) tras dosis múltiples.

Distribución

Los datos de las autopsias de los pacientes (n=3) muestran que nusinersén administrado por vía

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPINRAZA SOLUCIÓN INYECTABLE 12 mg/5 mL**

intratecal se distribuye ampliamente en el SNC, alcanzando niveles terapéuticos en los tejidos diana de la médula espinal. Asimismo, se demostró la presencia de nusinersén en las neuronas y otros tipos de células de la médula espinal y del cerebro, así como en tejidos periféricos como el músculo esquelético, el hígado y el riñón.

Biotransformación

Nusinersén se metaboliza lenta y predominantemente mediante la hidrólisis mediada por la exonucleasa (3' y 5') y no es un sustrato, inhibidor o inductor de las enzimas CYP450.

Eliminación

Se estima que la semivida de eliminación terminal media en el LCR es de 135 a 177 días. Se espera que la vía de eliminación principal de nusinersén y de sus metabolitos sea mediante la excreción urinaria.

Interacciones

Los estudios *in vitro* indicaron que nusinersén no induce ni inhibe el metabolismo oxidativo mediado por CYP450 y, por lo tanto, no debe interferir con otros medicamentos que utilizan estas vías metabólicas. Nusinersén no es un sustrato ni un inhibidor de los transportadores humanos BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 o BSEP.

Características en poblaciones específicas de pacientes***Insuficiencia renal y hepática***

No se ha estudiado la farmacocinética de nusinersén en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se pudo evaluar de forma exhaustiva el efecto de la insuficiencia renal o hepática como covariables en el modelo de farmacocinética poblacional debido a los pocos pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente relevante. Los análisis de farmacocinética poblacional no revelaron ninguna correlación aparente entre los marcadores de bioquímica clínica hepática y renal y la variabilidad entre sujetos.

Raza

La mayoría de los pacientes estudiados eran de raza blanca. El análisis de farmacocinética poblacional indica que es poco probable que la raza afecte a la farmacocinética de nusinersén.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPINRAZA SOLUCIÓN INYECTABLE 12 mg/5 mL**

5.3 Datos preclínicos sobre seguridadCarcinogénesis

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de nusinersén.

Mutagénesis

Nusinersén no demostró evidencia de genotoxicidad.

Toxicidad para la reproducción

Se realizaron estudios de toxicidad para la reproducción utilizando la administración subcutánea de nusinersén en ratones y conejos. No se observó ningún impacto en la fertilidad de los machos y las hembras, ni en el desarrollo embriofetal, ni en el desarrollo pre/posnatal.

Toxicología

En los estudios de toxicidad de administración intratecal a dosis repetidas (14 semanas y 53 semanas) a monos *Cynomolgus* jóvenes, nusinersén se toleró bien. La excepción fue un déficit agudo y transitorio en los reflejos de la parte inferior de la columna que ocurrió con los niveles de dosis más altos en cada estudio (3 o 4 mg por dosis; equivalente a 30 o 40 mg por dosis intratecal en los pacientes). Estos efectos se observaron en el plazo de unas horas después de la administración y, en general, remitieron en el plazo de 48 horas.

En el estudio de administración intratecal de 53 semanas en monos *Cynomolgus*, no se observaron efectos de toxicidad con niveles hasta 14 veces la dosis de mantenimiento clínica anual recomendada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

(colocar excipientes según última fórmula aprobada en el registro sanitario)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

~~3 años~~ (colocar período de validez según lo aprobado en el registro sanitario)

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar ~~en nevera~~ **refrigerado** (entre 2°C y 8°C).
No congelar.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SPINRAZA SOLUCIÓN INYECTABLE 12 mg/5 mL**

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Si no es posible conservarlo en **refrigeración** ~~nevera~~, Spinraza se puede conservar en la caja original, protegido de la luz o a una temperatura no superior a 30°C durante un máximo de 14 días.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

5 ml en un vial de vidrio de tipo I con un tapón de goma de bromobutilo, un sello de aluminio y una cápsula de cierre de plástico.

Tamaño de envase de un vial por caja.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Únicamente para un solo uso.

Instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración

1. Se debe inspeccionar visualmente el vial de Spinraza para detectar partículas antes de la administración. En caso de observar partículas y/o que el líquido del vial no sea transparente e incoloro, no se debe utilizar el vial.
2. Se debe seguir una técnica aséptica cuando se prepare la solución de Spinraza para administración intratecal.
3. Antes de la administración, se debe sacar el vial **refrigerador** y dejar que alcance la temperatura ambiente (25°C), sin utilizar fuentes de calor externas.
4. Si el vial sigue sin abrir y la solución no se ha utilizado, se debe meter de nuevo en el **refrigerador** (ver sección 6.4).
5. Justo antes de la administración, retire la cápsula de cierre de plástico e introduzca la aguja de la jeringa en el vial por el centro del sello para extraer el volumen necesario. No se debe diluir Spinraza. No es necesario utilizar filtros externos.
6. Una vez extraída la solución a la jeringa, **se debe utilizar inmediatamente.**
7. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se debe realizar de acuerdo con la normativa local.