

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spinraza 12 mg 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

Spinraza se administra por vía intratecal mediante punción lumbar.

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

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

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.

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 empleo

Procedimiento 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 oligonucleótidos 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.

Hidrocefalia

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hidrocefalia comunicante no asociada a meningitis ni a hemorragia en pacientes tratados con nusinersén. A algunos pacientes se les implantó una válvula de derivación ventriculoperitoneal. Se debe considerar realizar una evaluación para detectar hidrocefalia en los pacientes con disminución del nivel de conciencia. En la actualidad, se desconocen los riesgos y los beneficios del tratamiento con nusinersén en pacientes portadores de una válvula de derivación ventriculoperitoneal, debiéndose considerar detenidamente la necesidad de mantener el tratamiento.

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 lactancia

Embarazo

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.

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 adversas

Resumen 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 junto con un estudio de fase 2 en lactantes y niños con AME (CS7) y en estudios abiertos que incluyeron lactantes presintomáticos (CS5) genéticamente diagnosticados con AME y lactantes y niños con AME. En el estudio CS11 se incluyeron pacientes de inicio infantil y de inicio más tardío, incluyendo aquellos que habían completado los estudios CS3B, CS4 y CS12. De los 346 pacientes que recibieron Spinraza hasta un período máximo de 5 años, 258 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 ($\geq 1/10$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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*	Muy 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 ha observado infección grave, tal como meningitis, en los pacientes tratados con Spinraza mediante punción lumbar. Asimismo, se han notificado casos de hidrocefalia comunicante y meningitis aséptica. 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 346 pacientes con muestras de plasma basales y posbasales evaluadas para anticuerpos anti-medicamento. En general, la incidencia de anticuerpos anti-medicamento fue baja. Quince pacientes (4 %) obtuvieron un resultado positivo en anticuerpos

anti-medicamento, de los cuales 4 casos mostraron una respuesta transitoria, 5 mostraron una respuesta persistente y 6 mostraron respuestas que no pudieron ser clasificadas como transitorias o persistentes a la fecha del punto de corte de los datos. No se analizó formalmente la influencia de la inmunogenicidad sobre la seguridad, ya que el número de pacientes que presentó anticuerpos anti-medicamento fue bajo. Sin embargo, se revisaron los datos de seguridad individuales para los casos positivos de anticuerpos anti-medicamento durante el tratamiento y no se identificaron acontecimientos adversos de interés.

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 notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

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

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos para alteraciones del sistema músculo-esquelético, código ATC: M09AX07.

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 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.

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 falleció o recibió ventilación permanente	31 (39 %)	28 (68 %)
Razón de riesgos (IC del 95 %)	0,53 (0,32-0,89)	
Valor p^6	$p = 0,0046$	
Supervivencia global²		
Número de pacientes que falleció	13 (16 %)	16 (39 %)
Razón de riesgos (Hazard ratio) (IC del 95 %)	0,37 (0,18-0,77)	
Valor p^6	$p = 0,0041$	

Parámetro de eficacia	Pacientes tratados con Spinraza	Pacientes tratados con el control simulado
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 %)
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).

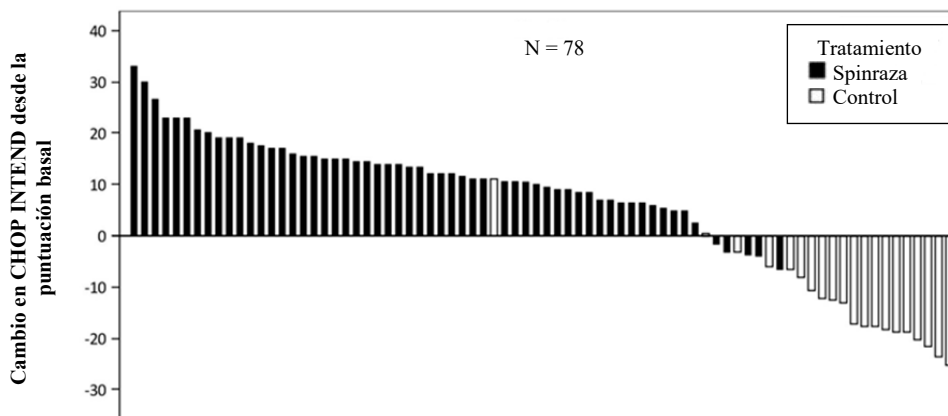
⁴Se evaluó en la última visita del estudio realizada (día 183, día 302, día 394).

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.

⁶Basado en la prueba del orden logarítmico estratificada según la duración de la enfermedad.

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.

Para permitir el seguimiento a largo plazo de estos pacientes, al final del estudio CS3B, 89 pacientes (Spinraza: n = 65; grupo de control simulado: n = 24) fueron incluidos en el estudio CS11 (SHINE). El estudio CS11 es un estudio de extensión, abierto para pacientes con AME que previamente participaron en los otros estudios clínicos de Spinraza. En el estudio CS11 todos los pacientes recibieron Spinraza, con una duración del tratamiento entre 65 y 592 días (mediana de 289 días) en el momento del análisis intermedio. Se observaron mejoras en la función motora entre los pacientes del estudio CS3B que continuaron con Spinraza, así como entre los que iniciaron el uso de Spinraza en el estudio CS11 (Figura 3), con el mayor beneficio observado en aquellos que iniciaron el tratamiento de manera más temprana. Entre los pacientes sin ventilación permanente durante la valoración inicial del estudio CS11, una mayoría estaban vivos y sin ventilación permanente en el momento del análisis intermedio.

En los pacientes aleatorizados a Spinraza en el estudio CS3B e incluyendo la experiencia en el estudio CS11, la mediana del tiempo hasta la muerte o hasta la ventilación permanente fue de 73 semanas. En el momento del análisis intermedio del estudio CS11, 61 de 65 pacientes (94 %) estaban vivos. De los 45 pacientes que no cumplían la definición de ventilación permanente en el estudio CS3B, 38 pacientes (84 %) estaban vivos sin ventilación permanente en el estudio CS11 en el momento del análisis intermedio. Se observó una mejoría adicional en las puntuaciones totales medias de hitos motores (sección 2 de HINE) (2,1; DE 4,36; n = 22) y CHOP INTEND (4,68; DE 3,993, n = 22) desde el inicio hasta el día 304 en el estudio CS11.

Los pacientes que iniciaron el tratamiento con Spinraza por primera vez en el estudio CS11 (n = 24; grupo de control simulado en el estudio CS3B) tenían una mediana de edad de 17,8 meses (intervalo entre 10 y 23 meses) y una puntuación media de CHOP INTEND de 17,25 (intervalo entre 2,0 y 46,0) durante la valoración inicial del estudio CS11. En el momento del análisis intermedio, 22 de 24 pacientes (92 %) estaban vivos. De los doce pacientes (50 %) que no cumplían la definición de ventilación permanente en el estudio CS3B, 7 pacientes (58 %) estaban vivos sin ventilación permanente en el estudio CS11. La mediana del tiempo hasta la muerte o la ventilación permanente fue de 50,9 semanas después del inicio del tratamiento con Spinraza en el estudio CS11. Se observó una mejoría en las puntuaciones totales medias de hitos motores (HINE-Sección 2) (1,2; DE 1,8; n = 12) y CHOP INTEND (3,58; DE 7,051, n = 12) desde el valor inicial hasta el día 304 en el estudio CS11.

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.

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). Doce de los 20 pacientes (60 %) del estudio cumplían la variable principal con una mejoría en la media de logros de hitos motores a lo largo del tiempo. Se observó una mejora en la puntuación media de CHOP INTEND a lo largo del tiempo, desde el valor inicial hasta el día 1072 (cambio medio de 21,30). 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. De los 20 sujetos incluidos, 11 (55 %) estaban vivos y sin ventilación permanente durante la última visita. Cuatro pacientes cumplían los criterios de ventilación permanente y cinco fallecieron durante el estudio.

Inicio más tardío

El estudio CS4 (CHERISH) fue 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 324 a 482 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 3, 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.

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)

	Pacientes tratados con Spinraza	Pacientes tratados con el control simulado
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=0,000002]).

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.

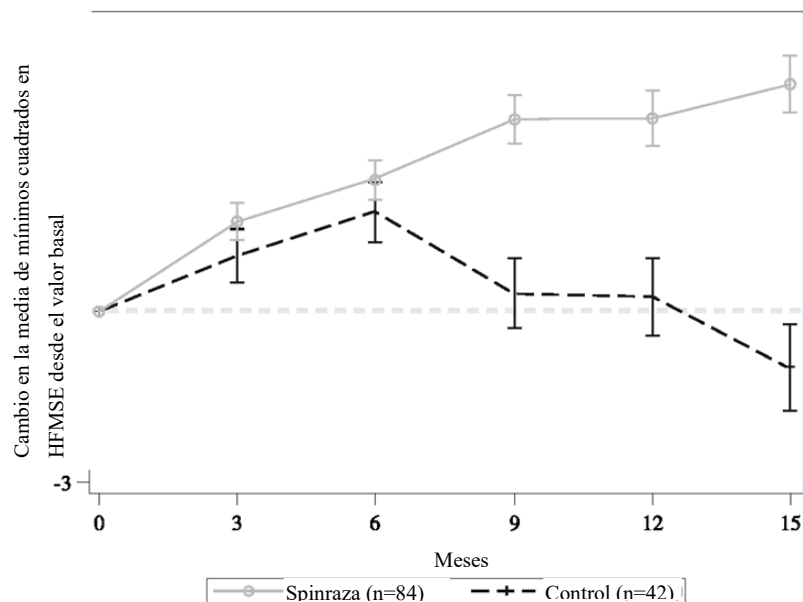
³Media de mínimos cuadrados.

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.

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



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

²Las barras de error indican +/- error estándar

Tras finalizar el estudio CS4 (CHERISH), 125 pacientes fueron incluidos en el estudio CS11 (SHINE), donde todos los pacientes recibieron Spinraza. La duración del tratamiento estaba entre 74 y 474 días (mediana de 250 días) en el momento del análisis intermedio. La mayoría de los pacientes tratados con Spinraza experimentaron estabilización o mejoría en la función motora, con el mayor beneficio observado en aquellos que iniciaron el tratamiento de manera temprana.

En los pacientes que iniciaron el tratamiento con Spinraza en el estudio CS4 (n = 39), se observó estabilización o mejoras adicionales en las puntuaciones medias de HFMSE (0,2; DE 3,06) y RULM (0,7; DE 2,69) desde el valor inicial hasta el día 265 del estudio CS11.

Los pacientes que iniciaron el tratamiento con Spinraza en el estudio CS11 (n = 20) tenían una mediana de edad de 4,0 años (intervalo de 3 a 8 años). En estos pacientes, se observó estabilización o mejoras en la media de las puntuaciones de HFMSE (1,4; DE 4,02) y RULM (2,1; DE 2,56) desde el valor inicial hasta el día 265 del estudio CS11.

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.

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.

Se inició un estudio clínico adicional, CS7 (EMBRACE), para pacientes que no eran elegibles para participar en el estudio CS3B o en el estudio CS4 debido a la edad de selección o al número de copias del gen *SMN2*. CS7 es un estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego y con procedimientos simulados, realizado en pacientes sintomáticos diagnosticados con AME de inicio infantil (≤ 6 meses) o de inicio más tardío (> 6 meses) y 2 o 3 copias del gen *SMN2* (parte 1), seguido de una fase de extensión abierta a largo plazo (parte 2). En la parte 1 del estudio, se realizó un seguimiento de los pacientes durante una mediana de 302 días.

Todos los pacientes que recibieron Spinraza estaban vivos en el momento de la finalización anticipada de la parte 1, sin embargo, un paciente del grupo control falleció el día 289 del estudio. Además, ningún paciente del grupo de Spinraza ni del de control simulado necesitó el uso de ventilación permanente. De los 13 pacientes con AME de inicio infantil, 7 de 9 pacientes (78 %, IC del 95 %: 45, 94) del grupo de Spinraza y 0 de 4 pacientes (0 %; IC del 95 %: 0, 60) del grupo de control simulado cumplieron los criterios para respuesta de hito motor (de acuerdo con la sección 2 de HINE: aumento ≥ 2 puntos [o puntuación máxima] en la capacidad para dar patadas, O aumento ≥ 1 punto en los hitos motores del control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar, y hubo más categorías de hitos motores con mejoría que con empeoramiento). De los 8 pacientes con AME de inicio más tardío, 4 de 5 pacientes (80 %, IC del 95 %: 38, 96) del grupo de Spinraza y 2 de 3 (67 %; IC del 95 %: 21, 94) del grupo de control simulado cumplieron con esta definición de respuesta.

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 22 días.

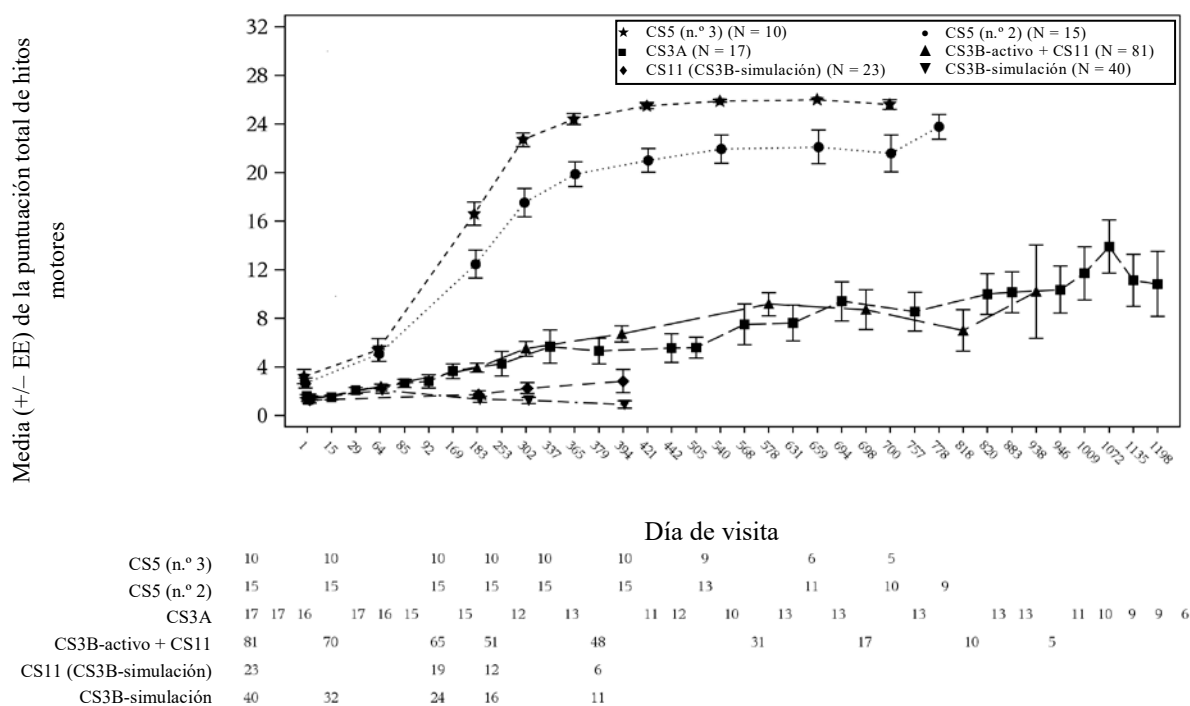
Se realizó un análisis intermedio cuando los pacientes habían estado en estudio durante una mediana de 27,1 meses (15,1-35,5 meses) y tenían una mediana de edad en la última visita de 26,0 meses (14,0-

34,3 meses). En el análisis intermedio, los 25 pacientes (2 copias del gen SMN2, n = 15, 3 copias del gen SMN2, n = 10) estaban vivos y sin ventilación permanente. La variable principal, el tiempo hasta la muerte o hasta la intervención respiratoria (definida como ventilación invasiva o no invasiva durante ≥ 6 horas al día de forma continuada durante ≥ 7 días consecutivos O traqueotomía), no se pudo estimar ya que se produjeron muy pocos eventos. Cuatro pacientes (con 2 copias del gen SMN2) requirieron intervención respiratoria > 6 horas/día de forma continuada durante ≥ 7 días, de los cuales todos iniciaron el apoyo ventilatorio durante un episodio agudo reversible.

Los pacientes lograron hitos inesperados en la AME de tipo I o II y más coherentes con un desarrollo normal. En el análisis intermedio, los 25 pacientes (100 %) habían alcanzado el hito motor de la OMS de sentarse sin ayuda, 22 (88 %) pacientes caminaban con ayuda. Entre los pacientes mayores respecto a la ventana definida por la OMS como edad esperada del logro (percentil 95), 17 de 22 (77 %) lograron caminar solos. La puntuación media de CHOP INTEND durante la última evaluación fue 61,0 (46-64) entre los pacientes con 2 copias del gen SMN2 y 62,6 (58-64) entre aquellos con 3 copias del gen SMN2. Todos los pacientes tuvieron la capacidad de chupar y tragar durante la última evaluación, con 22 (88 %) lactantes que consiguieron una puntuación máxima en la sección 1 de HINE.

Se evaluó la proporción de pacientes que desarrollaron AME clínicamente manifiesta entre los pacientes que habían realizado la visita a los 700 días en el momento del análisis intermedio (n = 16). 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 sin ayuda, sostenerse de pie con ayuda, gatear usando manos y rodillas, caminar con ayuda, sostenerse de pie solo y caminar solo). Al día 700, 7 de 11 pacientes (64 %) con 2 copias del gen SMN2 y 0 de 5 pacientes (0 %) con 3 copias del gen SMN2 cumplieron los criterios definidos según el protocolo de la AME clínicamente manifiesta, sin embargo, estos pacientes fueron ganando peso y logrando los hitos de la OMS, de forma inconsistente con la AME de tipo I. En la Figura 3 se presenta una comparativa de los logros de hitos motores entre los pacientes con AME de inicio infantil sintomática y AME presintomática.

Figura 3: Cambio en los hitos motores en HINE en comparación con el número de días en el estudio CS3B (tratamiento y control simulado): estudios CS3A, CS5 y CS11



Población utilizada en la figura: sujetos de CS5 del conjunto de la población ITT con el número de copias del gen SMN2 indicado entre paréntesis, CS3A: sujetos con dos copias del gen SMN2, CS3B: sujetos con dos copias del gen SMN2 en el conjunto de la población ITT. Para CS3B, los datos se mostraron en intervalos según el tiempo desde el valor inicial. Para cada estudio, no aparecen en la figura visitas con n < 5.

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 $T_{m\acute{a}x}$ osciló entre 1,7 y 6,0 horas. Los valores plasmáticos medios del $C_{m\acute{a}x}$ 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 ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) tras dosis múltiples.

Distribución

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

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 embrionfetal, 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

Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato
Hidrogenofosfato de sodio
Cloruro de sodio
Cloruro de potasio
Cloruro de calcio dihidrato
Cloruro de magnesio hexahidratado
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

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

Si no es posible conservarlo en 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.

Antes de la administración, los viales de Spinraza sin abrir se pueden sacar y volver a meter en la nevera en caso necesario. Si se saca de la caja original, el tiempo total que el medicamento esté fuera de la nevera no debe superar las 30 horas, a una temperatura que no exceda de 25°C.

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 de la nevera 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 la nevera (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, si no se utiliza en el plazo de 6 horas, se debe eliminar.
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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1188/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 30/mayo/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) O(S) Ó

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS
Biogen Allé 1
DK - 3400 Hillerød
Dinamarca

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN Ó

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN Ó

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Obligación de llevar a cabo medidas posautorización

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): a fin de evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo de nusinersén en pacientes sintomáticos con atrofia muscular espinal, el TAC debe llevar a cabo y presentar los resultados del estudio abierto de extensión de fase 3 (SHINE, CS11).	Presentación de los resultados del estudio: segundo trimestre de 2024.
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): a fin de evaluar la eficacia y la	Presentación

seguridad a largo plazo de nusinersén en pacientes presintomáticos con atrofia muscular espinal, el TAC debe llevar a cabo y presentar los resultados del estudio abierto de fase 2 (NURTURE [SM201]).	de los resultados del estudio: abril de 2023.
--	---

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Spinraza 12 mg solución inyectable
nusinersén

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 5 ml contiene nusinersén de sodio equivalente a 12 mg de nusinersén (2,4 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, hidrogenofosfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio dihidrato, cloruro de magnesio hexahidratado, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intratecal.
Únicamente para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13
1171 LP Badhoevedorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1188/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Spinraza 12 mg solución inyectable
nusinersén
Vía intratecal

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Spinraza 12 mg solución inyectable

nusinersén

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo reciba este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si usted o su hijo experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Spinraza y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Spinraza a usted o a su hijo
3. Cómo se administra Spinraza
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Spinraza
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Spinraza y para qué se utiliza

Spinraza contiene el principio activo *nusinersén* que pertenece a un grupo de medicamentos llamados *oligonucleótidos antisentido*. Spinraza se utiliza para tratar una enfermedad genética llamada *atrofia muscular espinal* (AME).

La causa de la **atrofia muscular espinal** es una deficiencia de una proteína llamada *supervivencia de la neurona motora* (SMN) en el organismo. Esta deficiencia da lugar a la pérdida de las neuronas en la médula espinal, lo que produce el debilitamiento de los músculos de los hombros, caderas, muslos y parte superior de la espalda. Asimismo, puede debilitar los músculos que se utilizan para respirar y tragar.

Spinraza ayuda al organismo a producir más proteína SMN que falta en las personas con AME. Esto reduce la pérdida de neuronas y así puede mejorar la fuerza muscular.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Spinraza a usted o a su hijo

No debe recibir Spinraza:

- si usted o su hijo es **alérgico a nusinersén** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

En caso de duda, consulte a su médico o enfermero antes de que usted o su hijo reciba Spinraza.

Advertencias y precauciones

Existe un riesgo de presentar efectos adversos tras la administración de Spinraza mediante un procedimiento de punción lumbar (ver sección 3). Estos efectos adversos pueden incluir dolores de cabeza, vómitos y dolor de espalda. También se pueden presentar dificultades al administrar un medicamento mediante este método en pacientes muy jóvenes y en pacientes con escoliosis (desviación y curvatura de la columna).

Se ha demostrado que otros medicamentos que pertenecen al mismo grupo que Spinraza afectan a las células de la sangre que ayudan en la coagulación. Antes de que le administren Spinraza a usted o a su hijo, su médico puede decidir hacerle un análisis de sangre para comprobar que su sangre o la sangre de su hijo puede coagularse correctamente. Puede que no sea necesario realizar este análisis cada vez que le administren Spinraza a usted o a su hijo.

Se ha demostrado que otros medicamentos que pertenecen al mismo grupo que Spinraza afectan a los riñones. Antes de que le administren Spinraza, su médico puede decidir hacerle un análisis de orina para comprobar que sus riñones funcionan correctamente. Puede que no sea necesario realizar este análisis cada vez que le administren Spinraza a usted o a su hijo.

Se ha notificado un número pequeño de casos de pacientes que desarrollaron hidrocefalia (acumulación de demasiado líquido alrededor del cerebro) tras la administración de Spinraza. Algunos de estos pacientes necesitaron la colocación de un dispositivo llamado válvula de derivación ventriculoperitoneal para tratar la hidrocefalia. Si observa algún síntoma como aumento del tamaño de la cabeza, disminución del nivel de conciencia, náuseas, vómitos o dolor de cabeza persistentes u otros síntomas que le preocupen, informe a su médico o al médico de su hijo para recibir el tratamiento necesario. En la actualidad, se desconocen los riesgos y los beneficios de continuar el tratamiento con Spinraza en pacientes portadores de una válvula de derivación ventriculoperitoneal.

Consulte a su médico antes de que le administren Spinraza a usted o a su hijo.

Otros medicamentos y Spinraza

Informe a su médico si usted o su hijo está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento en el futuro.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de que le administren este medicamento. Es preferible evitar el uso de Spinraza durante el embarazo y la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

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

Spinraza contiene una pequeña cantidad de sodio

Cada dosis de Spinraza contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio” y se puede utilizar en personas con dietas pobres en sodio.

3. Cómo se administra Spinraza

La dosis habitual de Spinraza es 12 mg.

Spinraza se administra:

- El primer día de tratamiento, día 0.
- Luego alrededor del día 14, día 28 y día 63.
- Luego una vez cada 4 meses.

Spinraza se administra mediante inyección en la parte inferior de la espalda. Esta inyección, llamada punción lumbar, se realiza introduciendo una aguja en el espacio que rodea la médula espinal. Un médico con experiencia en punciones lumbares será quien administre las inyecciones. También le pueden administrar a usted o a su hijo un medicamento para que se relaje o se duerma durante el procedimiento.

Durante cuánto tiempo se debe utilizar Spinraza

Su médico le dirá por cuánto tiempo necesita usted o su hijo que le administren Spinraza. No deje el tratamiento con Spinraza a menos que se lo indique su médico.

Si usted o su hijo olvida una inyección

Si usted o su hijo olvida una dosis de Spinraza, hable con su médico de modo que se le pueda administrar Spinraza lo antes posible.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo se administra Spinraza, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Pueden aparecer efectos adversos asociados a la punción lumbar mientras le administran Spinraza o después de la administración. La mayoría de estos efectos adversos se comunican dentro de las 72 horas siguientes al procedimiento.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de espalda.
- Dolor de cabeza.
- Vómitos.

Otros efectos adversos no observados en los ensayos clínicos:

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Infección grave asociada a la punción lumbar (p. ej., meningitis).
- Hidrocefalia (acumulación de demasiado líquido alrededor del cerebro).
- Meningitis no causada por una infección (inflamación de la membrana situada alrededor de la médula espinal y del cerebro, que se puede presentar como rigidez de nuca, dolor de cabeza, fiebre, náuseas y vómitos).

Comunicación de efectos adversos

Si usted o su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Spinraza

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

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

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

Los viales de Spinraza sin abrir se pueden sacar y volver a meter en la nevera en caso necesario. Si se saca de la caja original, el tiempo total que el medicamento esté fuera de la nevera no debe superar las 30 horas, a una temperatura que no exceda de 25°C.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Spinraza

- El principio activo es nusinersén.
- Cada vial de 5 ml contiene nusinersén de sodio equivalente a 12 mg de nusinersén.
- Cada ml contiene 2,4 mg de nusinersén.
- Los demás componentes son dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, hidrogenofosfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio dihidrato, cloruro de magnesio hexahidratado, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Spinraza es una solución inyectable transparente e incolora.

Cada caja de Spinraza contiene un vial.

Cada vial es únicamente para un solo uso.

Titular de la autorización de comercialización

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Países Bajos

Responsable de la fabricación

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS

Biogen Allé 1

DK - 3400 Hillerød

Dinamarca

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Lietuva

Ewopharma AG Atstovybė

Tel: +370 52 14 02 60

България

ТП ЕВОФАРМА

Тел.: +359 2 962 12 00

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: +420 255 706 200

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

Tel.: +36 (1) 899 9883

Danmark

Biogen (Denmark) A/S

Tlf: +45 77 41 57 57

Malta

Pharma MT limited

Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

Biogen GmbH
Tel: +49 (0) 89 99 6170

Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal
Tel: + 372 6 68 30 56

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

Biogen France SAS
Tél: +33 (0)1 41 37 95 95

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.
Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Biogen Italia s.r.l.
Tel: +39 02 584 9901

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 769946

Latvija

Ewopharma AG pārstāvniecība
Tel: + 371 66 16 40 32

Nederland

Biogen Netherlands B.V.
Tel: +31 20 542 2000

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 351 51 00

Portugal

Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

Biogen Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 511 02 90

Slovenská republika

Biogen Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 323 340 08

Suomi/Finland

Biogen Finland Oy
Puh/Tel: +358 207 401 200

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

Biogen Idec Limited
Tel: +44 (0) 1628 50 1000

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

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 de la nevera 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 la nevera.
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. Spinraza se administra en inyección en bolo intratecal durante 1 a 3 minutos, utilizando una aguja de anestesia raquídea.
7. No se debe administrar la inyección en áreas de la piel con signos de infección o inflamación.
8. Se recomienda extraer el volumen de LCR equivalente al volumen de Spinraza a inyectar antes de la administración de Spinraza.
9. Una vez extraída la solución a la jeringa, si no se utiliza en el plazo de 6 horas, se debe eliminar.
10. 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.