



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-124754289-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-124754289-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SPINRAZA / NUSINERSEN, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INYECCION INTRATECAL, NUSINERSEN 12 mg/5ml; aprobado por Certificado N° 58.924.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BIOGEN ARGENTINA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SPINRAZA / NUSINERSEN, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INYECCION INTRATECAL, NUSINERSEN 12 mg/5ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-55820433-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-55820473-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.924, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-124754289-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

## Proyecto INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### SPINRAZA

NUSINERSEN 12 mg

SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRATECAL

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo reciban este medicamento ya que este contiene información importante para usted**

- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna pregunta, consulte con su médico o enfermero.
- Si usted o su hijo tiene algún efecto adverso, hable con su médico o enfermero. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no listado en este folleto. Ver la sección "Posibles Efectos Adversos"

**Que contiene este folleto**

**1. Qué es SPINRAZA y para qué se utiliza**

**2. Lo que necesita saber antes de que usted o su hijo reciban SPINRAZA**

**3. Cómo se administra SPINRAZA**

**4. Posibles efectos adversos**

**5. Cómo almacenar Spinraza**

**6. Contenido del paquete y otra información**

**1. Qué es SPINRAZA y para qué se utiliza**

Spinraza contiene la sustancia activa *Nusinersen*, que pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como *oligonucleótidos antisentido*. Spinraza se usa para tratar una enfermedad genética llamada *atrofia muscular espinal* (AME).

La **Atrofia Muscular Espinal** es causada por una deficiencia de una proteína llamada neurona motora de la supervivencia (por su sigla en inglés SMN) en el cuerpo. Esto da lugar a la pérdida de células nerviosas 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 funciona ayudando al cuerpo a producir más proteína SMN de la que carecen las personas con AME. Esto reduce la pérdida de células nerviosas y, por lo tanto, puede mejorar la fuerza muscular.

## **2. Lo que necesita saber antes de que usted o su hijo reciban SPINRAZA**

### **Spinraza no debe administrarse:**

- Si usted o su hijo son **alérgicos a nusinersen** o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (consulte la sección "Qué contiene Spinraza").

Si no está seguro, hable con su médico o enfermera antes de que usted o su hijo reciban Spinraza.

### **Advertencias y Precauciones**

Existe el riesgo de que se produzcan efectos secundarios después de que se administre Spinraza mediante un procedimiento de punción lumbar (consulte la sección "Cómo se administra Spinraza"). Esto puede incluir dolores de cabeza, vómitos y dolor de espalda. También puede haber dificultades para administrar un medicamento con este método en pacientes muy jóvenes y aquellos con escoliosis (columna vertebral torcida y curvada).

Se ha demostrado que otros productos que están en el mismo grupo de medicamentos que Spinraza afectan las células de la sangre que ayudan a la coagulación. Antes de que usted o su hijo reciban Spinraza, su médico puede decidir hacer un análisis de sangre para verificar si la sangre de usted o de su hijo puede coagularse adecuadamente. Esto puede no ser necesario cada vez que usted o su hijo reciban Spinraza.

Se ha demostrado que otros productos que están en el mismo grupo de medicamentos que Spinraza afectan los riñones. Antes de que usted o su hijo reciban Spinraza, su médico puede decidir hacerse una prueba de orina para verificar que sus riñones o los de su hijo estén funcionando normalmente. Esto puede no ser necesario cada vez que usted o su hijo reciban Spinraza.

Se han recibido reportes de un pequeño número de pacientes que han desarrollado hidrocefalia (acumulación de una cantidad importante de fluido alrededor del cerebro) luego de haber recibido Spinraza. Algunos de estos pacientes han requerido el implante de un dispositivo denominado derivación ventrículo - peritoneal a fin de tratar la hidrocefalia. Si usted advierte cualquier síntoma de aumento de tamaño de la cabeza, disminución del estado de conciencia, náuseas, vómitos o dolor de cabeza persistentes; u otros síntomas que puedan preocuparlo, por favor infórmeselo a su médico o al médico de su hijo a fin de recibir el tratamiento necesario. Los beneficios y riesgos de continuar con el uso de Spinraza mientras tenga colocado un "derivación ventrículo- peritoneal" no se conocen hasta el presente.

Hable con su médico antes de que usted o su hijo reciban Spinraza.

### **Otras medicinas y Spinraza**

Informe a su médico si usted o su hijo están tomando, han tomado recientemente alguno o podrían tomar otros medicamentos 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**

Spinraza no posee o es prácticamente nula su influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias.

### **Spinraza contiene una pequeña cantidad de Sodio**

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23mg) por vial de 5 ml; esto es, esencialmente "exento de sodio" y puede ser usado por personas con una dieta restringida de sodio.

### **Spinraza contiene una pequeña cantidad de potasio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por vial de 5 ml, por lo que esencialmente es "exento de potasio".

### **3. Cómo se administra SPINRAZA**

La dosis habitual de SPINRAZA es 12 mg.

SPINRAZA se administra

- El día 1 del tratamiento, día 0
- Luego nuevamente a los 14, 28 y 63 días,
- 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. Usted o su hijo también pueden recibir un medicamento para relajarlo o dormir 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 olvidan una dosis**

Si usted o su hijo se olvida una dosis de SPINRAZA, hable con su médico para asegurarse de que SPINRAZA se puede administrar lo antes posible. Si tiene alguna pregunta sobre cómo se administra Spinraza, consulte 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.

Los efectos secundarios relacionados con la punción lumbar pueden ocurrir mientras se administra Spinraza o poco después. La mayoría de estos efectos secundarios se informan dentro de las 72 horas del procedimiento.

Efectos secundarios muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de espalda
- Dolor de cabeza
- Vómitos

### **Efectos adversos adicionales:**

Desconocido (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Infección grave relacionada con la punción lumbar (por ejemplo, meningitis)
- Hidrocefalia (acumulación de una cantidad importante de fluido 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)
- Hipersensibilidad (una reacción alérgica o de tipo alérgica que puede incluir hinchazón de la cara, los labios o de la lengua, erupción cutánea o picazón)

### **Informes de efectos secundarios**

Si usted o su hijo tienen algún efecto secundario, hable con su médico o enfermera. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto.

En caso de inconveniente con el producto, puede completar el formulario ubicado en el sitio web de ANMAT <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar directamente a ANMAT, responder al 0800-333-1234.

### **5. Cómo almacenar Spinraza**

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

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y en el envase después de "VENC". La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

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

Mantenga el vial en el cartón exterior para protegerlo de la luz.

Si no hay refrigeración disponible, Spinraza puede almacenarse en su caja original, protegida de la luz a una temperatura igual o inferior a 30 ° C durante hasta 14 días.

Los viales sin abrir de Spinraza pueden extraerse y devolverse al refrigerador si es necesario. Si se retira de la caja original, el tiempo total de refrigeración no debe exceder las 30 horas, a una temperatura que no exceda los 25 ° C.

### **6. Contenido del envase y otra información**

#### **Qué contiene Spinraza**

- El principio activo es nusinersen.
- Cada vial de 5 ml contiene nusinersen sódico equivalente a 12 mg nusinersen.
- Cada ml contiene 2,4 mg de nusinersen.
- Los demás componentes son dihidrogenofosfato de sodio dihidratado, fosfato de disodio, cloruro de sodio (ver sección 2 "Spinraza contiene una pequeña cantidad de sodio"), cloruro de potasio (ver sección 2 "Spinraza contiene una pequeña cantidad de potasio"), dihidrato de cloruro de calcio, hexahidrato de cloruro de magnesio, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables.

**Aspecto de Spinraza y contenido del paquete**

Spinraza es una solución transparente incolora para inyección.

Cada caja de Spinraza contiene un vial.

Cada vial es para un solo uso.

**MANTÉNGASE FUERA DE LA VISTA Y ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO NO.: 58924**

**FABRICADO POR:**

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG, Eisenbahnstrasse 2-4, Langenargen, Baden-Wurtemberg, 88085, Alemania

Patheon Italia S.p.A., 2 Trav. SX. Via Morolense, 5, Ferentino 03013, Italia

**IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:**

BIOGEN ARGENTINA S.R.L. - Av. Del Libertador 352 Piso 7 - (B1638BHF) - Vicente López - Buenos Aires.

Laboratorio: Avenida Castaños N ° 3222 - (C1407IHS) - CABA.

Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murua - Farmacéutica.

**Programa ACOMPAÑAR**

**Línea de contacto: 0800 122 0304**

-----

**La siguiente información está destinada solo a profesionales de la salud:**

1. El vial de Spinraza debe inspeccionarse en busca de partículas antes de la administración. Si se observan partículas y / o el líquido en el vial no es transparente e incoloro, el vial no debe utilizarse.
2. Se debe usar una técnica aséptica al preparar la solución de Spinraza para la administración intratecal.
3. El vial debe sacarse del refrigerador y dejar que se caliente a temperatura ambiente (25 ° C) sin utilizar fuentes de calor externas, antes de la administración.
4. Si el vial permanece sin abrir y no se utiliza la solución, debe devolverse al refrigerador.

5. Justo antes de la administración, retire la tapa de plástico e inserte la aguja de la jeringa en el vial a través del centro del sello superior para retirar el volumen apropiado. Spinraza no debe diluirse. El uso de filtros externos no es necesario.
6. Spinraza se administra como inyección en bolo intratecal durante 1 a 3 minutos, usando una aguja de anestesia raquídea.
7. La inyección no se debe administrar en áreas de la piel donde haya signos de infección o inflamación.
8. Se recomienda que el volumen de LCR, equivalente al volumen de Spinraza inyectable, se retire antes de la administración de Spinraza.
9. Una vez que se ha extraído la jeringa, si la solución no se usa dentro de las 6 horas, se debe desechar.
10. Todo producto no utilizado o material de desecho se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-124754289- BIOGEN - inf pacientes - Certificado N58.924.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.16 20:03:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.16 20:03:09 -03:00

**Proyecto de prospecto**  
**SPINRAZA**  
**NUSINERSEN 12 mg**  
**SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRATECAL**  
**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA**

Cada vial de 5 ml contiene nusinersen sódico equivalente a 12 mg de nusinersen.  
Cada ml contiene 2,4 mg de nusinersen.

Excipientes: Contenido de líquido espinal cerebral artificial por 1 ml; Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato (0,05 mg), Fosfato de disodio (0,10 mg), Cloruro de sodio (8,77 mg), Cloruro de potasio (0,22 mg), Cloruro de calcio dihidratado (0,21 mg), Cloruro de magnesio hexahidratado (0,16 mg), Hidróxido de Sodio (para ajuste del pH) Ácido clorhídrico (para ajuste del pH) Agua para inyección.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

SPINRAZA es de un grupo de medicamentos llamados oligonucleótidos antisentido (OAS)

**INDICACIONES TERAPEÚTICAS**

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

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**

Grupo farmacoterapéutico: Otras drogas para trastornos del sistema musculo esquelético, código ATC: M09AX07

**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 (SNM).

**Posología**

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

La información sobre la eficacia a largo plazo de este medicamento no está disponible. La necesidad de continuación de la terapia debe revisarse periódicamente y considerarse de forma individual según la presentación clínica y la respuesta del paciente a la terapia.

### Omisión o retraso de la dosis

Si se retrasa o se olvida una dosis de carga o de mantenimiento, se debe administrar Spinraza según el esquema que se muestra a continuación en la Tabla

**Tabla 1: Recomendaciones para las dosis retrasadas u olvidadas**

Dosis retrasada u olvidada	Momento de la administración de la dosis
<b>Dosis de carga</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>Administrar la dosis de carga retrasada u olvidada lo antes posible manteniendo, al menos, un intervalo de 14 días entre dosis; continuar con las dosis siguientes en los intervalos prescritos desde la última dosis.</li></ul> <p>P. ej., si la tercera dosis de carga se administra 30 días tarde, en el día 58 (en lugar del día 28 según el esquema inicial, entonces la cuarta dosis de carga se debe administrar 35 días después, en el día 93 (en lugar del día 63, según el esquema inicial administrando la dosis de mantenimiento 4 meses después.</p>	
<b>Dosis de mantenimiento</b>	
> 4 a < 8 meses desde la última dosis	<ul style="list-style-type: none"><li>Administrar la dosis de mantenimiento retrasada lo antes posible; después</li><li>administrar la siguiente dosis de mantenimiento según la fecha programada al inicio, siempre que estas dos dosis se administren con al menos 14 días de diferencia*;</li></ul>
≥ 8 a < 16 meses desde la última dosis	<ul style="list-style-type: none"><li>Administrar la dosis omitida lo antes posible y luego la siguiente dosis 14 días después*;</li></ul>
≥ 16 a < 40 meses desde la última dosis	<ul style="list-style-type: none"><li>Administrar la dosis olvidada lo antes posible y luego la siguiente dosis 14 días después, seguida de una tercera dosis 14 días después*;</li></ul>
≥ 40 meses desde la última dosis	<ul style="list-style-type: none"><li>Administrar todas las dosis de carga en los intervalos prescritos (días 0, 14, 28 y 63)*;</li></ul>
*Después de las recomendaciones anteriores, se debe administrar una dosis de mantenimiento 4 meses después de la última dosis y repetirla cada 4 meses.	

### Población Especial

#### Insuficiencia Renal

No se ha estudiado el uso de nusinersen 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 nusinersen en pacientes con insuficiencia hepática. Nusinersen 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 secciones "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" y "Propiedades farmacocinéticas").

### **Método de administración**

Spinraza se administra por vía intratecal mediante punción lumbar.

El tratamiento debe ser administrado por profesionales de la salud con experiencia en la realización de punciones lumbares.

Spinraza se administra como una inyección en bolo intratecal durante 1 a 3 minutos, usando una aguja de anestesia raquídea. La inyección no se debe administrar en áreas de la piel donde haya signos de infección o inflamación. Se recomienda que el volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR), equivalente al volumen de Spinraza inyectable, se retire antes de la administración de Spinraza.

Se puede requerir sedación para administrar Spinraza, según lo indique la condición clínica del paciente. Puede considerarse que la ecografía (u otras técnicas de imagen) guía la administración intratecal de Spinraza, particularmente en pacientes más jóvenes y en pacientes con escoliosis.; vea las instrucciones de uso en la sección "Precauciones especiales para desecho y otras manipulaciones".

### **CONTRAINDICACIONES**

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

### **ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO**

#### **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 "Reacciones Adversas"), 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

Se han recibido reportes de hidrocefalia comunicante no asociada con meningitis o sangrado en pacientes tratados con nusinersen luego de su comercialización. Algunos pacientes fueron implantados con una derivación ventrículo– peritoneal. En pacientes con estado de conciencia disminuida se deberá considerar la evaluación de una posible hidrocefalia. Los beneficios y riesgos del tratamiento con nusinersen en pacientes con derivación ventriculoperitoneal se desconocen en el presente y el mantenimiento del tratamiento debe considerarse cuidadosamente.

### Excipientes

#### *Sodio*

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial de 5 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### *Potasio*

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de potasio (39 mg) por vial de 5 ml por lo que se considera esencialmente “exento de potasio”.

### **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

No se han realizado estudios clínicos de las interacciones con otros medicamentos. Los estudios *in vitro* indicaron que nusinersen no induce ni inhibe el metabolismo mediado por CYP450.

Los estudios *in vitro* indican que la probabilidad de interacciones con nusinersen debido a la competición por la unión a proteínas plasmáticas, o debido a la competición con los transportadores de los mismos es baja.

### **FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

#### **Embarazo**

No hay o es limitada la cantidad de datos del uso de nusinersen en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción (ver "datos de seguridad preclínicos"). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de nusinersen durante el embarazo.

#### **Lactancia**

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

### **Fertilidad**

En estudios de toxicidad en animales no se observaron efectos sobre la fertilidad masculina o femenina (ver "datos de seguridad preclínicos"). No hay datos disponibles sobre los posibles efectos sobre la fertilidad en humanos.

### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MÁQUINAS**

Nusinersen no posee o es prácticamente nula su influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias.

### **DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD**

#### **Carcinogénesis**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en animales a fin de evaluar el potencial carcinogénico de nusinersen.

#### **Mutagénesis**

Spinraza no demostró evidencia de genotoxicidad.

#### **Toxicidad para la reproducción**

Se realizaron estudios de toxicidad reproductiva usando la administración subcutánea de nusinersen en ratones y conejos. No se observó ningún impacto en la fertilidad masculina o femenina, desarrollo fetal embrionario o desarrollo pre/post natal.

#### **Toxicología**

En estudios de toxicidad de dosis repetidas (14 semanas y 53 semanas) de administración intratecal a monos cynomolgus jóvenes, nusinersen fue bien tolerado. La excepción fue un déficit agudo transitorio en los reflejos espinales inferiores que ocurrieron en los niveles de dosis más altos en cada estudio (3 ó 4 mg por dosis, equivalente a 30 ó 40 mg por dosis intratecal en pacientes). Estos efectos se observaron varias horas después de la dosis y generalmente se resolvieron en 48 horas.

En el estudio de dosificación intratecal de 53 semanas en monos cynomolgus no se observaron efectos de toxicidad en niveles hasta 14 veces la dosis de mantenimiento clínico anual recomendada.

### **EFFECTOS NO DESEADOS**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

Las reacciones adversas (RAMs) más frecuentes asociadas a la administración de Spinraza fueron cefalea, vómitos y dolor de espalda.

La seguridad de Spinraza se evaluó en ensayos clínicos basados en dos estudios clínicos de fase 3 en lactantes (CS3B) y niños (CS4) con AME junto con un estudio 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. El estudio CS11 enroló lactantes y pacientes con aparición tardía que incluyó aquellos que habían completado los estudios CS3B, CS4 y CS12. De los 352 pacientes que recibieron Spinraza durante un tiempo de hasta 5 años, 271 pacientes recibieron el tratamiento durante al menos 1 año.

#### Tabla de reacciones adversas

La evaluación de la seguridad de Spinraza se basa en los datos de pacientes participantes en ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización. Las RAMs asociadas a la administración de Spinraza se resumen en la Tabla 2

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

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Tabla 2: Reacciones adversas a la administración de Spinraza.

<b>Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA</b>	<b>Reaccion adversa</b>	<b>Categoría de Frecuencia,</b>
Infecciones e infestaciones	Meningitis	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad**	Frecuencia no conocida
Trastornos del Sistema nervioso	Cefalea * Meningitis aséptica	Muy Frecuentes Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Vómitos *	Muy Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda *	Muy Frecuentes

Reacciones adversas consideradas relacionadas con el procedimiento de punción lumbar. Estas reacciones se pueden considerar manifestaciones del síndrome pospunción lumbar. Estas reacciones adversas se notificaron en CS4 (AME de inicio más tardío) con una incidencia al menos un 5 % mayor en los pacientes tratados con Spinraza (n = 84) en comparación con el control simulado.

\*\* P. ej., angioedema, urticaria y erupción.

. Se han observado casos de hidrocefalia comunicante en el ámbito poscomercialización (ver **ADVERTENCIAS ESPECIALES Y PRECAUCIONES DE USO**)

#### **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 eventos fueron coherentes con los eventos

esperados con la punción lumbar. En los ensayos clínicos de Spinraza no se han observado complicaciones graves de la punción lumbar, como infecciones graves.

Algunas reacciones adversas frecuentemente asociadas 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 post basales evaluadas para anticuerpos antimedamentos (ADA). En general, la incidencia de anticuerpos antimedamentos fue baja, con 15 pacientes (4%) clasificados como ADA positivo general, de los cuales 4 presentaron una respuesta transitoria, 5 presentaron respuesta persistente y 6 tuvieron respuestas que no pudieron clasificarse como transitorias o persistentes al momento del cierre de recopilación de datos. El impacto de inmunogenicidad sobre la seguridad no fue analizada formalmente ya que el número de pacientes con ADAs fue bajo. De todos modos, los datos de seguridad individual para los casos ADA positivo emergente del tratamiento, fueron revisados, y no se identificaron Eventos 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.

En caso de inconveniente con el producto, puede completar el archivo ubicado en el sitio web de ANMAT <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp> o llamar directamente a ANMAT responde al 0800-333-1234

## **PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

### **Mecanismo de Acción**

Nusinersén es un oligonucleótido antisentido (ASO) que aumenta la proporción de inclusión del exón 7 en neuronas motoras de supervivencia 2 (SMN2) transcritos de ácido ribonucleico mensajero (mRNA) uniéndose a un sitio de amortiguamiento de empalme intrónico (ISS-N1) encontrado en el intrón 7 del SMN2 ácido ribonucleico pre-mensajero (pre-ARNm). Al unirse, el ASO desplaza los factores de empalme, que normalmente suprimen el empalme. El desplazamiento de estos factores conduce a la retención del exón 7 en el ARNm de SMN2 y, por lo tanto, cuando se produce el ARNm de SMN2, puede traducirse en la proteína SMN funcional de longitud completa.

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

### **Propiedades Farmacocinética**

La farmacocinética de dosis única y múltiple de nusinersén, administrada vía inyección intratecal, se determinó en pacientes pediátricos diagnosticados con AME.

### **Absorción**

La inyección intratecal de nusinersen en el líquido cefalorraquídeo (LCR) permite la disponibilidad total de nusinersen para su distribución desde el LCR hasta los tejidos diana del sistema nervioso central (SNC). Las concentraciones medias de nusinersen en LCR se acumularon aproximadamente 1,4 a 3 veces tras múltiples dosis de carga y mantenimiento, y alcanzaron el estadio estacionario en el plazo de 24 meses aproximadamente. Después de la administración intratecal, las concentraciones plasmáticas de nusinersen fueron relativamente bajas en comparación con la concentración mínima de LCR. La mediana de los valores plasmáticos del T<sub>máx</sub> osciló entre 1,7 y 6,0 horas. Los valores plasmáticos medios del C<sub>máx</sub> 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<sub>máx</sub> 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

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

#### Eliminación

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

#### Interacciones

Los estudios *in vitro* indicaron que nusinersen 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. Nusinersen 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 co-variables 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.

##### *Género*

La mayoría de los pacientes estudiados eran caucásicos. El análisis farmacocinético de la población muestra que el género no afecta la farmacocinética de nusinersen.

#### **RESULTADOS DE EFICACIA CLÍNICA**

## **Pacientes sintomáticos**

### **Inicio en la infancia**

CS3B (ENDEAR) fue un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y con control simulado, realizado en 121 lactantes sintomáticos de  $\leq 7$  meses de edad, diagnosticados con AME (inicio de los síntomas antes de los 6 meses de edad). CS3B fue diseñado para evaluar el efecto de Spinraza en la función motora y la supervivencia. Los pacientes fueron asignados al azar 2: 1 a Spinraza (según el régimen de dosificación aprobado) o control simulado, con una duración del tratamiento que varió de 6 a 442 días.

La mediana de edad de aparición de los signos y síntomas clínicos de la AME fue de 6,5 semanas y 8 semanas para los pacientes tratados con SPINRAZA versus pacientes con control simulado respectivamente, con 99% de los pacientes que tenían 2 copias del gen SMN2 y, por lo tanto, con mayor probabilidad de desarrollar AME Tipo I. La mediana de edad en que los pacientes recibieron su primera dosis fue de 164,5 días para los pacientes tratados y 205 días para el control simulado. Las características basales de la enfermedad fueron similares en los pacientes tratados con Spinraza y control simulado, excepto que los pacientes tratados con Spinraza al inicio tenían un porcentaje mayor en comparación con los pacientes con control simulado de respiración paradójica (89% vs 66%), neumonía o síntomas respiratorios (35% vs 22%), dificultades para tragar o alimentar (51% vs 29%) y necesidad de soporte respiratorio (26% vs 15%).

En el análisis final, un mayor porcentaje estadísticamente significativo de pacientes logró la definición de un motor de respuesta hito en el grupo de Spinraza (51%) en comparación con el grupo de control simulado (0%) ( $p < 0,0001$ ). Tiempo de fallecimiento o ventilación permanente ( $\geq 16$  horas de ventilación / día de manera continua durante  $> 21$  días en ausencia de un evento reversible agudo o traqueotomía) se evaluó como criterio de valoración primario. Efectos estadísticamente significativos sobre la supervivencia libre de eventos, la supervivencia general, la proporción de pacientes que lograron la definición de un motor de respuesta crítica y el porcentaje de pacientes con al menos una mejora de 4 puntos desde el inicio en Children's Hospital of Philadelphia Prueba Infantil para Enfermedad Neuromuscular ( CHOP INTEND) se observaron puntuaciones en pacientes en el grupo de Spinraza en comparación con los del grupo de control simulado (Tabla 2).

En el grupo de eficacia, 18 (25%) pacientes en el grupo de SPINRAZA y 12 (32%) pacientes en el grupo con control simulado requirieron ventilación permanente. De estos pacientes, 6 (33%) en el grupo SPINRAZA y 0 (0%) en el grupo con control simulado cumplieron con los criterios definidos por el protocolo para un respondedor de hitos motores.

**Tabla 3: Variables principal y secundaria en el análisis final – Estudio CS3B**

<b>Parámetro de Eficacia</b>	<b>Pacientes tratados con SPINRAZA</b>	<b>Pacientes tratados con el control simulado</b>
<b>Supervivencia</b>		
<b>Supervivencia sin acontecimientos<sup>2</sup></b>		
Número de pacientes que murió o recibió ventilación permanente	31 (39%)	28 (68%)
Razón de riesgos (CI 95%)	0,53 (0,32 -0,89)	

Valor-p <sup>6</sup>	p = 0,0046	
<b>Supervivencia global<sup>2</sup></b>		
Número de pacientes que murió	13 (16%)	16 (39%)
Razón de riesgos (CI 95%)	0,37 (0,18 – 0,77)	
Valor-p <sup>6</sup>	p=0.0041	
<b>Función Motora</b>		
<b>Hitos Motores<sup>3</sup></b>		
Proporción que cumplió los criterios predefinidos de respondedor de hitos motores (HINE sección 2) <sup>4,5</sup>	37 (51%) <sup>1</sup> 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%)
<b>CHOP-INTEND<sup>3</sup></b>		
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%)

1 CS3B se detuvo después de un análisis estadístico positivo en el punto final primario en el análisis interino (estadísticamente significativamente mayor porcentaje de pacientes logró la definición de un motor de respuesta hito en el grupo de Spinraza (41%) en comparación con el grupo de control simulado (0%), p < 0.0001).

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

3 En el análisis final, CHOP-INTEND y los análisis de hitos motores se realizaron utilizando el Grupo de Eficacia (SPINRAZA n = 73, control simulado n = 37).

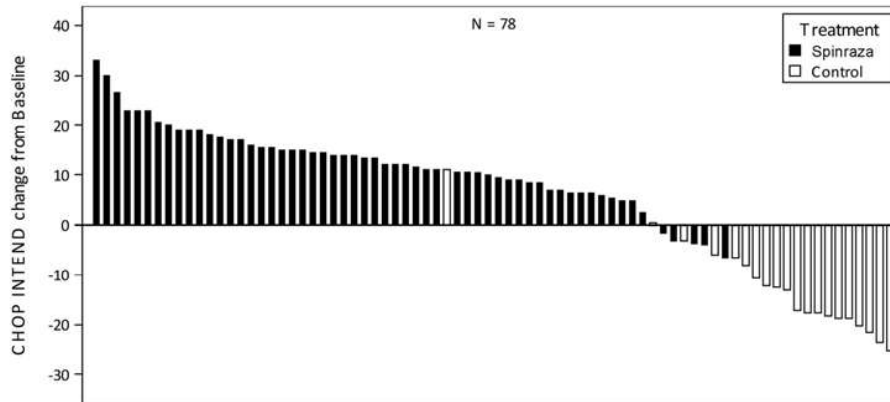
4 Se evaluó en la última visita del estudio realizada Día 183, Día 302 y Día 394

5 De acuerdo con la sección 2 de HINE: ≥ 2 puntos de mejoría [o puntuación máxima] en la capacidad de patear, O ≥1 punto de mejoría en los hitos motores de control de la cabeza, rodar, sentarse, gatear, ponerse de pie o caminar, y más categorías de hitos motores con mejoría que con empeoramiento definido como un respondedor para este análisis primario.

6 Basado en la prueba de log-rank estratificada por la duración de la enfermedad.

El grado de mejora en CHOP INTEND se muestra en la Figura 1 (cambio desde la puntuación inicial para cada sujeto).

**Figura 1: Cambio en CHOP INTEND desde el valor basal hasta la última visita del estudio realizada el día 183, día 302 y día 394- Estudio ENDEAR/CS3B (grupo de eficacia, ES)**



Note 1: Shortest bars at 0 line indicate 0 value.  
Note 2: Out of the 110 patients in the efficacy set, 29 died (13 (18%) for Spinraza and 16 (43%) for Control) and 3 withdrew for reason other than death (2 (3%) for Spinraza and 1 (3%) for Control) and were therefore not included in this analysis of the ES.

A fin de permitir un seguimiento a largo plazo de estos pacientes, al final del Estudio CS3B, 89 pacientes (Spinraza: n=65; control simulado: n=24) fueron enrolados en el Estudio CS11 (SHINE). El Estudio CS11 es un estudio de extensión a rótulo abierto para pacientes con AME quienes participaron previamente en otros estudios clínicos con Spinraza. En el Estudio CS11 todos los pacientes recibieron Spinraza, con una duración del tratamiento promediando desde 65 hasta 592 días (una media de 289 días) al momento de realizar los análisis intermedios. Se observaron mejoras de la función motora entre los pacientes que continuaron con Spinraza provenientes del Estudio CS3B, así como en aquellos que iniciaron Spinraza en el Estudio CS11 (Figura 3), con el mayor beneficio observado en aquellos con inicio de tratamiento más temprano. Entre los pacientes sin ventilación permanente al inicio del Estudio CS11, la mayoría se encontraba vivo y sin ventilación permanente al momento del análisis intermedio.

En los pacientes seleccionados aleatoriamente para recibir Spinraza en el Estudio CS3B e incluyendo la experiencia en el Estudio CS11, el tiempo medio hasta el fallecimiento o la necesidad de ventilación permanente fue de 73 semanas. Al momento de realizar un análisis intermedio en el Estudio CS11, 61 de 65 pacientes (94%) se encontraban vivos. De los 45 pacientes que no alcanzaron la definición de ventilación permanente en el Estudio CS3B, 38 pacientes (84%) se encontraban vivos sin ventilación permanente en el Estudio CS11 al momento del análisis intermedio. Se observaron mejoras adicionales en los hitos motores de puntajes medios totales (HINE – Sección 2) (2,1; SD 4,36; n=22) y CHOP INTEND (4,68; SD 3,993; n=22) desde el inicio hasta el Día 304 del Estudio CS11.

Los pacientes que iniciaron por primera vez el tratamiento con Spinraza en el Estudio CS11 (n=24; control simulado en Estudio CS3B) contaban con una media de 17,8 meses de edad (promedio de 10-23 meses) y contaban con un puntaje CHOP INTEND de 17,25 (promedio 2,0 – 46,0) al inicio del Estudio CS11. Al momento de realizar un análisis intermedio, 22 de los 24 pacientes (92%) se encontraban vivos. De los doce pacientes (50%) que no cumplían con la



definición para ventilación permanente en el Estudio CS3B, 7 pacientes (58%) se encontraban vivos sin ventilación permanente en el Estudio CS11. El tiempo medio hasta el fallecimiento o la ventilación permanente fue de 50,9 semanas después del inicio del tratamiento con Spinraza en el Estudio CS11. Se observaron mejoras en los hitos motores de los puntajes medios totales (HINE – Sección 2) (1,2; SD 1,8; n=12) CHOP INTEND y (3,58; SD 7,051; n=12) observados desde el inicio hasta el Día 304 del Estudio CS11.

Estos resultados son respaldados por un estudio abierto de fase 2 en pacientes sintomáticos diagnosticados con AME (CS3A). La mediana de edad de inicio de los signos y síntomas clínicos fue de 56 días y los pacientes tenían 2 copias del gen SMN2 (n = 17) o 3 copias del gen SMN2 (n = 2) (número de copias del gen SMN2 desconocido para 1 paciente). Los pacientes en este estudio fueron considerados más propensos a desarrollar AME tipo I. La mediana de edad en la primera dosis fue de 162 días.

. El punto final primario fue la proporción de pacientes con mejoría en una o más categorías de hitos motores (de acuerdo con la sección 2 de HINE: aumento  $\geq 2$  puntos [o puntuación máxima] en la capacidad de dar patadas o agarrar voluntariamente o aumento  $\geq 1$  punto en los hitos motores de control de la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie o caminar). Doce de los 20 pacientes (60%) en el estudio cumplieron con la variable principal con una mejoría en la media de logros de hitos motores con el tiempo. Se observó una mejoría en el tiempo en la puntuación media en CHOP INTEND desde el valor basal hasta el día 1072 (cambio medio 21,30). De forma global, 11 de los 20 pacientes (55%) cumplieron la variable de un aumento  $\geq 4$  puntos en la puntuación total en CHOP INTEND en el momento de su última visita del estudio. De los 20 sujetos enrolados, 11 (55%) se encontraban vivos y sin ventilación permanente en su última visita. Cuatro pacientes cumplieron el criterio de ventilación permanente y cinco pacientes fallecieron durante el estudio.

### ***Aparición tardía***

CS4 (CHERISH) es un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y con control simulado realizado en 126 niños 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 (dosificado con 3 dosis de carga y dosis de mantenimiento cada 6 meses) o el control simulado durante un período 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 síntomas clínicos de AME era de 11 meses. La mayoría de los pacientes (88%) tiene 3 copias del gen SMN2 (el 8% tenía 2 copias, el 2% tenía 4 copias y el 2% tenía un número de copias desconocido). En el valor basal, los pacientes tuvieron una puntuación en la escala funcional motora expandida Hammersmith (por sus siglas en inglés HFMSE) media de 21.6, y una revisión del módulo de miembro superior (por sus siglas en inglés RULM) media de 19,1, todos lograron sentarse de forma independiente, y ningún paciente logró caminar de forma independiente. Se consideró que los pacientes en 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 en el grupo de Spinraza y 29% del grupo de control simulado) o de andar con ayuda (el 24% de los pacientes en el grupo de Spinraza y 33% del grupo de control simulado).

En el análisis final, se observó una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación de HFMSE desde el inicio hasta el mes 15 en el grupo de Spinraza en comparación con el grupo de control simulado (Tabla 3, Figura 2). La variable principal evaluada en el análisis intermedio fue el cambio desde el valor basal hasta el mes 15 en HFMSE. El análisis se realizó en la población por ITT (SPINRAZA: n = 84, control simulado: n = 42) y Los datos de HFMSE post-basales 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 en la población por ITT que habían observado valores en el Mes 15 demostró resultados coherentes, estadísticamente significativos. De los pacientes con valores observados en el Mes 15, una mayor proporción de pacientes tratados con SPINRAZA tuvieron mejoría (73% vs 41%, respectivamente) y una menor proporción con empeoramiento (23% vs 44%, respectivamente) en las puntuaciones totales en HFMSE en comparación con control simulado. Los criterios de valoración secundarios, incluidas las medidas funcionales y el logro del hito motor de la OMS, se evaluaron estadísticamente de manera formal y se describen en la Tabla 4.

La iniciación del tratamiento más pronto después del inicio de los síntomas dio como resultado una mejoría más temprana y mayor en la función motora que aquellos con inicio tardío del tratamiento; sin embargo, ambos grupos experimentaron beneficios en comparación con el control simulado.

**Tabla 4: Variables principal y secundaria en el análisis final – Estudio CS4<sup>1</sup>**

	<b>Pacientes tratados con SPINRAZA</b>	<b>Pacientes tratados con el control simulado</b>
<b>Puntuación en HFMSE</b>		
Cambio desde el valor basal en la puntuación total en HFMSE a los 15 meses <sup>1,2,3</sup>	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 <sup>2</sup>	56,8% (IC del 95%: 45.6, 68.1) P=0.0006 <sup>5</sup>	26.3% (IC del 95%: 12.4, 40.2)
<b>RULM</b>		
Cambio medio desde el valor basal hasta el mes 15 en la puntuación total en RULM <sup>2,3</sup>	4.2 (IC del 95%: 3.4, 5.0) p=0,0000001 <sup>6</sup>	0,5 (IC del 95%: -0.6, 1.6)
<b>Hitos motores de la OMS</b>		
Proporción de pacientes que logró algún hito motor nuevo a los 15 meses <sup>4</sup>	19.7 (IC del 95%: 10.9, 31.3) P=0.0811	5.9 (IC del 95%: 0.7, 19.7)

1 CS4 se detuvo después de un análisis estadístico positivo en el punto final primario en el análisis interino (se observó una mejoría estadísticamente significativa desde el punto de referencia HFMSE en pacientes tratados con Spinraza en comparación con los pacientes control simulado (Spinraza versus control simulado: 4,0 vs. -1,9; p = 0.0000002))

2 Evaluado utilizando la población de intención de tratar (Spinraza n = 84; control simulado n = 42); los datos para los pacientes sin una visita al mes 15 se imputaron utilizando el método de imputación múltiple.

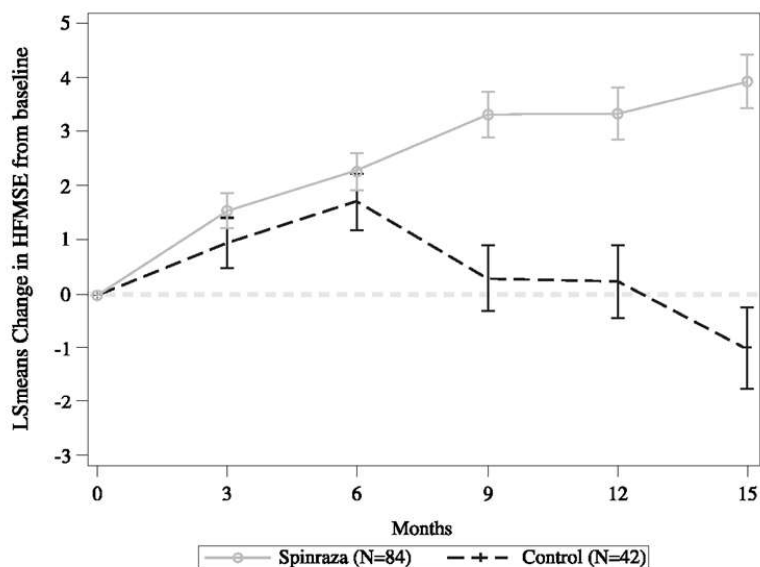
3 Media de mínimos cuadrados.

4 Evaluado utilizando el Grupo de Eficacia del Mes 15 (SPINRAZA = 66; control simulado n = 34; los análisis se basan en los datos ingresados cuando faltan datos).

5 Basado en la regresión logística con el efecto del tratamiento y el ajuste para la edad de cada sujeto en la selección y la puntuación en HFMSE en el valor basal.

6 Valor nominal  $p$

**Figura 2: cambio medio desde el inicio en la puntuación HFMSE a lo largo del tiempo en el análisis final (ITT) -estudio CS4<sup>1,2</sup>**



<sup>1</sup>Data for patients without a Month 15 visit were imputed using the multiple imputation method

<sup>2</sup>Error bars denote +/- standard error

Al completar el Estudio CS4 (CHERISH) 125 pacientes enrolados en el Estudio CS11 (SHINE), eran todos pacientes que recibieron Spinraza. La duración del tratamiento promedió desde 74 hasta 474 días (media de 250 días) al momento del análisis intermedio. La mayoría de los pacientes tratados con Spinraza experimentaron una estabilización o mejoría en la función motora, con el mayor beneficio observado en aquellos que habían iniciado el tratamiento más temprano.

De los pacientes que habían iniciado el tratamiento con Spinraza en el Estudio CS4 (n=39), la estabilización o las mejorías adicionales en los puntajes medios HFMSE (0,2; SD 3,06) y RULM (0,7; SD 2,69) se observaron desde el inicio del Día 265 del Estudio CS11.

Los pacientes que iniciaron el tratamiento con Spinraza en el Estudio CS11 (n=20) contaban con una edad media de 4,0 años (promedio 3 – 8 años). De estos pacientes, la estabilización o la mejoría en los puntajes medios HFMSE (1,4; SD 4,02) y RULM (2,1; SD 2,56) se observaron desde el inicio del Día 265 del Estudio CS11.

Estos resultados están respaldados por 2 estudios de rótulo abierto (estudio CS2 y estudio CS12). El análisis incluyó a 28 pacientes que recibieron su primera dosis en el estudio CS2, y luego se los transfirió a la fase de extensión, estudio CS12. Los estudios reclutaron pacientes que tenían entre 2 y 15 años de edad en la primera dosis. De los 28 pacientes, 3 tenían al menos 18 años de edad en su última visita al estudio. 1 de 28 pacientes tenía 2 copias del gen SMN2, 21 tenían 3 copias y 6 tenían 4 copias.

Los pacientes fueron evaluados durante un período de tratamiento de 3 años. Se observó una mejoría sostenida en los pacientes con AME Tipo II que experimentaron una mejoría media con respecto al puntaje HFSME basal de 5,1 (DE 4,05, n = 11) en el Día 253 y 9,1 (DE 6,61, n = 9) en el Día 1050. La media del puntaje total fue de 26.4 (DE 11.91) en el día 253 y 31.3 (DE 13.02) en el día 1050, no se observó una meseta. Los pacientes con AME tipo III demostraron una mejora media desde el valor basal del puntaje HFSME de 1.3 (DE 1.87, n = 16) en el día 253 y 1.2 (DE 4.64, n = 11) en el día 1050. El puntaje total medio fue de 49.8 (DE 12.46) en el día 253 y 52.6 (DE 12.78) a los 1050 días.

En pacientes con AME tipo II, la prueba del Módulo de miembro superior se realizó con una mejora media de 1,9 (DE 2,68, n = 11) en el día 253 y 3,5 (DE 3,32, n = 9) en el día 1050. La puntuación total media fue de 13,8 (DE 3.09) en el día 253 y 15.7 (DE 1.92) en el día 1050.

El 6MWT (prueba de caminata de seis minutos) se realizó solo para pacientes ambulatorios. En estos pacientes, una mejoría promedio de 28.6 metros (DE 47.22, n = 12) en el día 253 y 86.5 metros (DE 40.58, n = 8) en el día 1050. La distancia media de 6MWT fue de 278.5 metros (DE 206.46) en el día 253 y 333.6 metros (DE 176.47) en el día 1050. Dos pacientes ambulatorios previamente no independientes (Tipo III) lograron caminar de forma independiente, y un paciente no ambulatorio (Tipo II) logró caminar de manera independiente.

Un estudio clínico adicional, CS7 (EMBRACE) se abrió para pacientes no aptos para su participación en el Estudio CS3B o Estudio CS4 debido a la edad evaluada o al número de copias SMN2. El CS7 es un estudio fase 2, aleatorio, doble ciego, con procedimiento simulado en pacientes sintomáticos diagnosticados con AME de aparición en la infancia ( $\leq 6$  meses) o con AME de aparición más tardía ( $> 6$  meses) y 2 o 3 copias de SMN2 (Parte 1), seguido de una fase de extensión a rótulo abierto a largo plazo (Parte 2). En la Parte 1 del estudio, los pacientes fueron monitoreados por un tiempo promedio de 302 días.

Todos los pacientes que recibieron Spinraza se encontraban vivos desde la culminación temprana de la Parte 1, sin embargo, un paciente en el grupo de control falleció en el Día 289 del Estudio. Además, ningún paciente en el grupo de control simulado o con Spinraza requirió del uso de ventilación permanente. De los 13 pacientes con AME de aparición en la infancia, 7 de 9 pacientes (78%; 95% CI: 45,94) en el grupo con Spinraza y 0 de 4 pacientes (0%; 95% CI: 0, 60) en el grupo de simulación cumplió con el criterio para respuesta de hito motor (de acuerdo con HINE sección 2:  $\geq$  puntos de aumento [o puntaje máximo] en la capacidad para patear  $O \geq 1$  punto de aumento en hitos motores de control de la cabeza, girar sobre su cuerpo, sentarse, gatear o pararse o caminar y mejoría en más categorías de hitos motores que el empeoramiento). De los 8 pacientes con AME de aparición tardía, 4 de 5 pacientes (80%; 95% CI: 38, 96) en el grupo con Spinraza y 2 de 3 (67%; 95% CI: 21, 94) en el grupo de control simulado cumplió esta definición de respuesta.

### *Adultos*

Los resultados clínicos en la práctica real respaldan la eficacia de nusinersén para estabilizar o mejorar la función motora en ciertos pacientes adultos con AME de tipo II y III.

En el mes 14 de tratamiento con nusinersén, el número de pacientes con una mejora clínicamente significativa desde la puntuación basal en HFMSE ( $\geq 3$  puntos) fue 53 de 129 pacientes, el número de pacientes con una mejora clínicamente significativa en el RULM ( $\geq 2$

puntos) fue 28 de 70 y entre los pacientes que caminan fue 25 de 49 para la 6MWT ( $\geq 30$  metros).

Los datos de seguridad en la población adulta son consistentes con el perfil de seguridad conocido de nusinersén y con las comorbilidades asociadas a la enfermedad subyacente de AME.

### ***Infantes pre sintomáticos***

CS5 (NURTURE) es un estudio a rótulo abierto en lactantes pre-sintomáticos genéticamente diagnosticados con 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 en la primera dosis fue de 22 días.

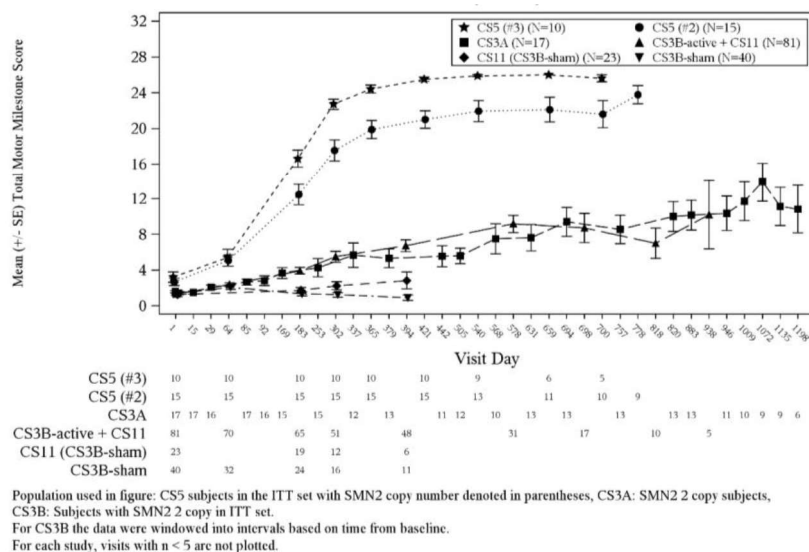
Un análisis intermedio se llevó a cabo cuando los pacientes se encontraban en el estudio por una media de tiempo de 27,1 meses (15,1 – 35,5 meses) y contaban con una media de edad al momento de la última visita de 26,0 meses (14,0 – 34,3 meses). En el análisis intermedio, los 25 pacientes (2 copias del gen SMN2, n = 15; 3 copias del gen SMN2, n = 10) se encontraban vivos sin ventilación permanente. El punto final primario evaluado hasta la muerte o la intervención respiratoria (definida como ventilación invasiva o no invasiva durante  $\geq 6$  horas / día de forma continua durante  $\geq 7$  días consecutivos o traqueotomía), no pudo estimarse ya que hubo muy pocos eventos. Cuatro pacientes (con 2 copias SMN2) requirieron intervención respiratoria > 6 horas/días de manera continua durante  $\geq 7$  días, y todos iniciaron un soporte ventilatorio durante una enfermedad aguda 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 soporte, 22 (88%) de pacientes caminaban sin asistencia. Entre los pacientes más grandes a los definidos en la ventana de la OMS para la expectativa de edad en los logros (95 de percentiles), 17 de 22 (77%) habían logrado caminar solos. El mayor puntaje CHOP INTEND en la última evaluación fue 61,0 (46 – 64) entre los pacientes con 2 copias SMN2 y 62,6 (58 – 64) entre los que contaban con 3 copias SMN2. Todos los pacientes tuvieron la capacidad de succionar y tragar en la última evaluación, con 22 (88%) de los infantes alcanzando un puntaje máximo sobre HINE Sección 1.

Se evaluó la proporción de pacientes que desarrollaron AME clínicamente manifiesta entre los pacientes que habían realizado la visita del Día 700 en el momento del análisis intermedio (n = 16). Los criterios definidos en el protocolo para la 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 (sentarse sin soporte, sostenerse de pie con ayuda, gatear usando manos y rodillas, caminar con asistencia, pararse solo y caminar solo). En el Día 700, 7 de 11 pacientes (64%) (con 2 copias del gen SMN2 y 0 de 5 pacientes (0%) con 3 copias SMN2, cumplieron los criterios definidos en el protocolo para la AME clínicamente manifiesta, de todos modos, estos pacientes fueron ganando peso y logrando los hitos de la OMS, incoherentes con la AME de tipo I.

En la Figura 3 se muestra una comparación del logro de un hito motor entre los pacientes con AME de inicio infantil sintomático y AME pre sintomático.

**Figura 3: Cambio en los Hitos Motores HINE versus Días de Estudio para el Estudio CS3B (tratados y con control simulado), CS3A, CS5 y CS11**



### **SOBREDOSIS**

No se informaron casos de sobredosis asociados a reacciones adversas en estudios clínicos. En el caso de una sobredosis, se debe brindar atención médica de apoyo, que incluya consultas con un profesional de la salud y una estrecha observación del estado clínico del paciente. Se debe aconsejar al paciente que busque atención médica si experimenta algún signo o síntoma de reacciones adversas. Diríjase al Hospital más cercano o comuníquese con los siguientes Centros de Control de Intoxicación (24 horas) en Argentina:

- ❖ Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - Ciudad de Buenos Aires- Teléfono: (011) 4962-6666 / 2247
- ❖ Hospital A. Posadas - Provincia de Buenos Aires - Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658- 7777
- ❖ Hospital de Niños Pedro Elizalde - Ciudad de Buenos Aires - Teléfono: (011) 4300 - 2115
- ❖ Hospital de Niños Sor María Ludovica - La Plata - Teléfono: (0221) 451-5555
- ❖ Sanatorio de Niños - Rosario - Teléfono: (0341) 448-0202
- ❖ Opcionalmente, otros Centros de Toxicología.

### **Precauciones especiales para su eliminación y otras manipulaciones**

Para un solo uso.

### **Instrucciones para la preparación del producto medicinal antes de su 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 en el 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 heladera y dejar que alcance la temperatura ambiente (25° C) sin usar fuentes externas de calor.
4. Si el vial sigue sin abrir y la solución no se ha utilizado, se debe meter de nuevo en la heladera. (Ver Precauciones especiales de almacenamiento)
5. Justo antes de la administración, introduzca la aguja de la jeringa en el vial por el centro del sobre-sello para retirar el volumen necesario. No se debe diluir SPINRAZA. No se requiere el uso de 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.

**Naturaleza y Contenido del envase:**

5 ml en un vial de vidrio Tipo I con tapón de caucho de bromobutilo y un tapón de aluminio sobre sellado y plástico.

Tamaño del envase: un vial por caja.

**Precauciones especiales para su almacenamiento**

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

No congelar.

Mantener el vial en su estuche externo a fin de protegerlo de la luz

Si no es posible conservarlo en la heladera, Spinraza se puede conservar en su caja original, protegido de la luz en o por debajo de 30°C por hasta 14 días.

Antes de la administración, los viales de SPINRAZA sin abrir se pueden sacar y volver a meter en la heladera en caso necesario. Si se saca de la caja original, el tiempo total combinado de refrigeración y embalaje secundario no debe exceder 30 horas, a una temperatura que no exceda los 25°C

**MANTÉNGASE FUERA DE LA VISTA Y ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO Nro.: 58924**

**FABRICADO POR:**

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG,  
Eisenbahnstrasse 2-4,

Langenargen, Baden-Wurtemberg, 88085,  
Alemania

Patheon Italia S.p.A.,  
2 Trav. SX. Via Morolense, 5,  
Ferentino 03013,  
Italia

**IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:**

BIOGEN ARGENTINA S.R.L. - Av. Del Libertador 352 Piso 7 - (B1638BHF) - Vicente López -  
Buenos Aires.

Laboratorio: Avenida Castaños N ° 3222 - (C1407IHS) - CABA.  
Directora Técnica: Ma. Natalia Riesco Murua - Farmacéutica.

Fecha de la última revisión





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-124754289- BIOGEN - Prospectos - Certificado N58.924

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.05.16 20:02:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.05.16 20:02:59 -03:00