



# EMPEZAR A USAR SPINRAZA

Cómo inscribirse en los  
servicios de apoyo de Biogen

Consulta la Información de prescripción completa adjunta  
para conocer Información importante de seguridad adicional.

## Cómo inscribirse en los servicios de apoyo del programa SMA360<sup>®</sup>TM\*:

Escribe claramente, firma donde se indica y suministra toda la información solicitada. No olvides incluir la fecha de hoy. Los formularios incompletos podrían retrasar el acceso a los servicios de Biogen.

### 1 Completa el Formulario de inicio

Para empezar, lee la Información de consentimiento en la página siguiente.

Después, completa la primera sección del Formulario de inicio:

- Incluye tu firma si aceptas la Autorización para compartir información de salud, sección **A** del Formulario de inicio
- Marca la casilla si aceptas recibir llamadas y mensajes de texto automatizados con fines de comercialización, sección **B** del Formulario de inicio
- No olvides incluir tu dirección de correo electrónico, sección **C** del Formulario de inicio
  - Si compartes tu dirección de correo electrónico con nosotros, podremos brindarte información actualizada
- En el consultorio de tu proveedor de atención médica, pide lo siguiente:
  - Que hagan una fotocopia de tus tarjetas del seguro y de beneficios de farmacia, si están disponibles (la parte delantera y el reverso)
  - Que envíen el Formulario de inicio completo a Biogen por fax al 1-888-538-9781 o por correo electrónico en forma de archivo adjunto a StartForm@biogen.com (esta dirección de correo electrónico no es administrada, y se usa solamente para los Formularios de inicio). Si tienes preguntas, llama a Biogen al 1-844-477-4672

### 2 Conoce a tu equipo de SPINRAZA

Una vez que Biogen ha recibido el Formulario de inicio, se inscribirá a la persona que recibe tratamiento en los servicios de apoyo del programa SMA360<sup>®</sup>.

- El programa de apoyo SMA360<sup>®</sup> ofrece determinados servicios que abordan obstáculos no médicos al acceso. Entre ellos se incluyen la ayuda logística, la educación sobre el producto, las investigaciones sobre los beneficios de los seguros y la ayuda económica. La lista completa de servicios ofrecidos por el programa SMA360<sup>®</sup> puede verse en SPINRAZA.com/support
- Recibirás una llamada de tu Administrador de acceso familiar (Family Access Manager, FAM) o Administrador líder de caso (Lead Case Manager, LCM). Tu equipo dedicado de atención de SPINRAZA estará a tu disposición para ayudarles a ti y a tu familia durante todo el proceso de tratamiento. Te orientarán paso a paso a través del proceso, incluida una reunión en persona con tu FAM. La reunión es opcional y puede tener lugar en el sitio que tú elijas
- Tu FAM puede ayudar con la logística del tratamiento e información acerca del centro donde se llevará a cabo y, si es necesario, con una orientación en el centro donde se administre la primera dosis de SPINRAZA
  - Si tienes identificador de llamadas en tu teléfono, es posible que veas una llamada de un número que empieza por 1-919, o una que dice "Desconocido". Por motivos de privacidad, las llamadas hechas por un empleado de Biogen desde el teléfono personal de su casa podrían ser identificadas como "Desconocido"

También puedes llamar a tu LCM al 1-844-4SPINRAZA (1-844-477-4672), de lunes a viernes entre 8:30 a.m. y 8:00 p.m., hora del este.

### 3 Ve al centro de tratamiento SPINRAZA el día que se te haya programado

\*Los servicios del programa SMA360<sup>®</sup> de Biogen solamente están disponibles para quienes tienen una receta médica de SPINRAZA. SMA360<sup>®</sup> es para residentes de EE. UU. únicamente.

#### INDICACIÓN

SPINRAZA es un medicamento de venta con receta que se usa para tratar la atrofia muscular espinal (AME) en pacientes pediátricos y adultos.

#### INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD SELECCIONADA

Se ha observado un **mayor riesgo de complicaciones por sangrado** tras la administración de medicamentos similares. Tu proveedor de atención médica debe realizar pruebas de sangre antes de que inicies el tratamiento con SPINRAZA y antes de cada dosis para detectar signos de estos riesgos. Busca atención médica si se produce sangrado inesperado.

Tras la administración de medicamentos similares se ha observado un **riesgo mayor de daño renal, incluida una posible inflamación aguda y letal del riñón**. Tu proveedor de atención médica debe realizar pruebas de orina antes de que inicies el tratamiento con SPINRAZA y antes de cada dosis para detectar signos de este riesgo.

**Consulta la Información de prescripción completa adjunta para conocer Información importante de seguridad adicional.**

**Para obtener más información acerca de SPINRAZA, visita SPINRAZA.com.**

# INFORMACIÓN DE CONSENTIMIENTO PARA LOS PACIENTES, O SUS PADRES O TUTORES



Por favor, lee lo siguiente. Si aceptas las siguientes Autorizaciones, firma y escribe la fecha en las secciones correspondientes del Formulario de inicio.

## Autorización para compartir información de salud para fines de servicios de apoyo al paciente y comunicaciones de comercialización/otras comunicaciones

### Autorización para compartir información de salud para fines de servicios de apoyo al paciente

Al firmar esta Autorización, autorizo a mi proveedor de atención médica, a mi compañía de seguro médico y a mis proveedores de farmacia ("Entidades de atención médica"), o a los de mi hijo, a divulgar a Biogen y a las empresas que trabajan con Biogen (colectivamente, "Biogen"), información de salud relacionada con mi afección médica o la de mi hijo, tratamiento y cobertura de seguro para que Biogen me proporcione o le proporcione a mi hijo (i) servicios de apoyo (e información y materiales relacionados) acerca de cualquiera de los productos de Biogen, incluso, entre otros, apoyo en línea, servicios de asistencia económica, cumplimiento y persistencia y otros servicios de apoyo relacionados con el tratamiento, (ii) realizar análisis de datos, investigación de mercado y otras actividades comerciales internas, e (iii) información sobre los productos, servicios y programas de Biogen y otros temas de interés para fines de comercialización, educativos y otros, y (iv) datos agregados anónimos para investigación y publicación. Entiendo que, una vez que mi información de salud o la de mi hijo se haya divulgado a Biogen, las leyes federales sobre privacidad ya no protegerán la información. No obstante, Biogen acepta proteger mi información de salud o la de mi hijo usándola y divulgándola solo para los fines autorizados en esta Autorización, o según lo requieran las leyes o reglamentaciones. Entiendo que mi proveedor de farmacia o el de mi hijo podría recibir remuneración de parte de Biogen a cambio de mi información de salud o la de mi hijo y/o por cualquier servicio de apoyo que se me proporcione o se le proporcione a mi hijo en relación con el tratamiento.

### Comunicaciones con fines de comercialización/otras comunicaciones

Autorizo a Biogen a que se comunique conmigo por correo, correo electrónico, fax, llamada telefónica y mensaje de texto para fines de comercialización o que, de otro modo, me proporcione información sobre los productos, servicios y programas de Biogen u otros temas de interés, realice investigaciones de mercado o me pregunte acerca de mi experiencia u opinión sobre dichos temas, o la experiencia u opinión de mi hijo. Entiendo y acepto que cualquier información que proporcione podrá ser utilizada por Biogen para ayudar a desarrollar nuevos productos, servicios y programas. Ten presente que Biogen no venderá ni transferirá tus datos personales a ningún tercero no relacionado con fines de comercialización sin tu expreso permiso.

Entiendo que puedo negarme a firmar esta Autorización. Entiendo además que mi tratamiento o el tratamiento de mi hijo (incluido el tratamiento con un producto de Biogen), el pago por el tratamiento, la inscripción en un seguro y la elegibilidad para beneficios de seguros no están condicionados por el hecho de que acepte firmar esta Autorización; pero entiendo que si no firmo o si posteriormente cancelo la Autorización, ni mi hijo ni yo podremos recibir de Biogen servicios de apoyo en relación con el tratamiento.

Puedo cancelar esta Autorización en cualquier momento enviando una carta por correo a: Biogen, 5000 Davis Drive, PO Box 13919, Research Triangle Park, NC, 27709 o en [biogen.com/privacy](http://biogen.com/privacy).

Cancelar esta Autorización pondrá fin a mi consentimiento para que mis Entidades de atención médica continúen divulgando mi información de salud a Biogen una vez que estas reciban notificación de mi cancelación, pero no afectará las divulgaciones de información realizadas anteriormente por estas en cumplimiento de esta Autorización. Cancelar esta Autorización no afectará mi capacidad para recibir tratamiento, pago por tratamiento o mi elegibilidad para los seguros médicos.

Esta Autorización caduca dentro de diez (10) años, o un período más breve si así lo requiere una ley pertinente, a partir del día que la firmo, según lo indica la fecha que figura junto a mi firma, a menos que la cancele antes según se indica más arriba. Entiendo que tengo derecho a recibir una copia de este formulario.

**Para autorizar tu consentimiento, **A** firma la sección correspondiente del Formulario de inicio. Escribe claramente.**

## Aceptación para recibir llamadas y mensajes de texto automatizados con fines de comercialización

También doy mi consentimiento para recibir llamadas y mensajes de texto autodiscados y pregrabados con fines de comercialización de Biogen y de empresas que trabajan con Biogen, al/a los número(s) de teléfono que proporcione. Entiendo que no se solicita mi consentimiento como condición de compra o para recibir cualquier producto o servicio de Biogen. Entiendo que puedo revocar esta autorización y elegir no recibir llamadas ni mensajes de texto automatizados con fines de comercialización de Biogen, para lo cual deberé enviar una carta a la dirección que figura más arriba o visitar [biogen.com/privacy](http://biogen.com/privacy).

**Para autorizar tu consentimiento, **B** marca la casilla en la sección correspondiente del Formulario de inicio.**

## INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD SELECCIONADA (CONTINUACIÓN)

Entre los efectos secundarios más comunes de SPINRAZA se incluyen infecciones del aparato respiratorio inferior y superior, estreñimiento, dolor de cabeza, dolor de espalda y síndrome de pospunción lumbar.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de SPINRAZA. Llama a tu proveedor de atención médica para que te aconseje sobre los efectos secundarios. Puedes reportar efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

Esta información no tiene como objeto reemplazar la consulta con tu proveedor de atención médica.

**Consulta la Información de prescripción completa adjunta para conocer Información importante de seguridad adicional.**

**Para obtener más información acerca de SPINRAZA, visita [SPINRAZA.com](http://SPINRAZA.com).**

**AUTORIZACIÓN PARA COMPARTIR INFORMACIÓN DE SALUD PARA FINES DE SERVICIOS DE APOYO AL PACIENTE Y COMUNICACIONES DE COMERCIALIZACIÓN/OTRAS COMUNICACIONES**

He leído y comprendo la Autorización para compartir información de salud para fines de servicios de apoyo al paciente y comunicaciones de comercialización/ otras comunicaciones, y acepto los términos. La firma es obligatoria para recibir los servicios de Biogen.

Firma del paciente o padre/madre/tutor (si es menor de 18 años) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Además, autorizo que se divulgue mi información de salud a la(s) siguiente(s) persona(s) designada(s) (opcional):

Nombre (en letra de imprenta) \_\_\_\_\_ Relación \_\_\_\_\_

Nombre (en letra de imprenta) \_\_\_\_\_ Relación \_\_\_\_\_

**B ACEPTACIÓN DE MENSAJES AUTOMATIZADOS CON FINES DE COMERCIALIZACIÓN**



He leído y comprendo la Aceptación para recibir llamadas y mensajes de texto automatizados con fines de comercialización y, por la presente acepto recibir estos tipos de comunicaciones de parte de Biogen (opcional).

**INFORMACIÓN SOBRE EL PACIENTE**

Nombre \_\_\_\_\_ Apellido \_\_\_\_\_

Hombre  Mujer

Mi idioma principal es español

Fecha de nacimiento \_\_\_\_\_

**C INFORMACIÓN DE CONTACTO**

Dirección de correo electrónico \_\_\_\_\_

Teléfono de casa \_\_\_\_\_ Teléfono celular \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Ciudad \_\_\_\_\_ Estado \_\_\_\_\_ Código postal \_\_\_\_\_

Se puede dejar un mensaje

**PARA RECIBIR LOS SERVICIOS DE BIOGEN, TU PROVEEDOR DE ATENCIÓN MÉDICA DEBE SUMINISTRAR LA SIGUIENTE INFORMACIÓN.**

**INFORMACIÓN DE LA PERSONA QUE REALIZA LA PRESCRIPCIÓN**

Nombre \_\_\_\_\_ Apellido \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Ciudad \_\_\_\_\_ Estado \_\_\_\_\_ Código postal \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_ Fax \_\_\_\_\_

Correo electrónico \_\_\_\_\_

N.º NPI \_\_\_\_\_ N.º de licencia estatal \_\_\_\_\_

N.º de identificación para impuestos \_\_\_\_\_ Afiliación con clínica/hospital \_\_\_\_\_

**INFORMACIÓN SOBRE EL MÉDICO A CARGO DE ADMINISTRAR EL TRATAMIENTO**

Nombre \_\_\_\_\_ Apellido \_\_\_\_\_

Especialidad \_\_\_\_\_ Contacto del coordinador de atención \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_ Fax \_\_\_\_\_

N.º NPI \_\_\_\_\_ N.º de identificación para impuestos \_\_\_\_\_

**INFORMACIÓN SOBRE EL SEGURO MÉDICO\***

Tipo de enfermedad:  1  2  3  4  Prueba genética en archivo

Seguro primario \_\_\_\_\_ N.º de póliza \_\_\_\_\_

N.º de grupo \_\_\_\_\_ Teléfono de la compañía de seguros \_\_\_\_\_

Nombre del titular de la póliza \_\_\_\_\_ Apellido del titular de la póliza \_\_\_\_\_

Seguro secundario \_\_\_\_\_ N.º de póliza/N.º de grupo \_\_\_\_\_

Pagador de Medicaid/gubernamental \_\_\_\_\_

\*No olvides incluir una copia de la parte delantera y el reverso de la(s) tarjeta(s) de seguro, junto con este Formulario de inicio.

**FECHA DEL TRATAMIENTO**

Indique la fecha anticipada de la próxima dosis programada de SPINRAZA.

Fecha \_\_\_\_\_

**CENTRO DE ATENCIÓN**

Nombre de la institución \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Ciudad \_\_\_\_\_ Estado \_\_\_\_\_ Código postal \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_ Fax \_\_\_\_\_

N.º NPI \_\_\_\_\_ N.º de identificación para impuestos \_\_\_\_\_

**ADQUISICIONES**

Farmacia especializada: receta médica opcional a continuación  Compra directa: se debe enviar un pedido  Desconocido

**CÓDIGO DEL LUGAR DE SERVICIO (PLACE OF SERVICE, POS)**

Consultorio del médico (11)  Clínica ambulatoria fuera del campus (19)  
 Paciente internado (21) ¿Es posible una observación en lugar de una admisión para internación? Sí  No   
 Atención ambulatoria en el campus (es decir, infusión, estancia corta, suite quirúrgica) (22)  
 Centro quirúrgico ambulatorio (24)  Otro \_\_\_\_\_

**RECETA MÉDICA PARA FARMACIA ESPECIALIZADA (OPCIONAL)†**

SPINRAZA (nusinersén), inyección de 12 mg/5 mL (2.4 mg/mL) en un vial de dosis única:

Dosis de carga (4 dosis)  
 1 año de SPINRAZA con dosis de mantenimiento (3 dosis)  
 1 año de SPINRAZA con dosis de carga (6 dosis)

Reabastecimientos \_\_\_\_\_

inyecta el tratamiento de SPINRAZA con 4 dosis de carga. Las primeras 3 dosis de carga se deben administrar a intervalos de 14 días. La cuarta se debe administrar 30 días después de la tercera dosis. A partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento cada 4 meses. Para obtener más información, consulta la Información de la prescripción.

Firma de la persona que realiza la prescripción (dispensar del modo indicado) \_\_\_\_\_ Firma de la persona que realiza la prescripción (se permiten las sustituciones) \_\_\_\_\_

Nombre (en letra de imprenta) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

†En Nueva York, adjunta las copias de todas las prescripciones a los formularios de prescripción oficiales del Estado de Nueva York.

**AUTORIZACIÓN DE LA PERSONA QUE REALIZA LA PRESCRIPCIÓN (OBLIGATORIA)**

Autorizo a Biogen como mi agente designado en nombre de mi paciente a suministrar cualquier información incluida en este formulario a su compañía de seguros. Yo estaré ya sea a cargo de administrar el tratamiento, o de supervisarlos.

Firma de la persona que realiza la prescripción \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

No se aceptan firmas en sello.

02/18 SPZ-US-1126

Tras completar el formulario, envíalo por fax o correo electrónico:  
**1-888-538-9781**  
**StartForm@biogen.com**

## Para ayudar a tus pacientes a inscribirse en el programa SMA360<sup>OTM</sup> o a empezar el tratamiento con SPINRAZA, sigue estos pasos\*:

- 1** Habla con el paciente sobre los beneficios y los riesgos del tratamiento, y pídele al paciente o a su padre/madre/tutor que lea la Información de consentimiento y complete las secciones indicadas del Formulario de inicio de SPINRAZA
- 2** Completa la sección para el proveedor de atención médica del Formulario de inicio. Los formularios incompletos podrían retrasar el acceso a los servicios de Biogen
  - **Farmacia especializada:** completar la sección de la receta médica en el Formulario de inicio. Al enviar el Formulario de inicio se inscribirá a tus pacientes en el programa SMA360° y la farmacia especializada surtirá la receta
  - **Compra directa:** sigue el procedimiento acostumbrado de tu consultorio para comprar los medicamentos. Al enviar el Formulario de inicio, solo se inscribirá a tus pacientes en el programa SMA360°
  - **Desconocido:** si no se conoce tu metodología de adquisiciones, marca la casilla correspondiente y Biogen se comunicará contigo
- 3** Haz una fotocopia de ambos lados de la tarjeta de seguros y de la tarjeta de beneficios de farmacia de la persona con cobertura, si están disponibles
- 4** Dale al paciente o a su padre/madre/tutor las páginas con las Instrucciones y la Información de consentimiento para que se las lleve a casa
- 5** Envía el Formulario de inicio completado y las copias de las tarjetas de seguro y de beneficios de farmacia a Biogen
  - Por fax al 1-888-538-9781 o bien,
  - Por correo electrónico en forma de archivo adjunto a StartForm@biogen.com (esta dirección de correo electrónico no es administrada, y se usa solamente para los Formularios de inicio). Si tienes preguntas, llama a tu Representante ejecutivo de cuenta de enfermedades poco comunes de Biogen al 1-844-477-4672

**Una vez que se haya recibido el Formulario de inicio en Biogen, un Administrador de acceso familiar (Family Access Manager, FAM) o un Administrador líder de caso (Lead Case Manager, LCM) de SPINRAZA se comunicará con el paciente o su padre/madre/tutor para ayudar a orientarlo acerca del proceso.**

**Biogen considera que la confidencialidad de la información personal es un asunto serio. Los beneficios de otorgar consentimiento incluyen:**

- Acelerar la inscripción en los servicios de apoyo SMA360° de Biogen, que incluye asistencia con temas tales como la logística del tratamiento, el seguro y la ayuda económica
- Dar acceso a Biogen al estado de tu receta médica en caso de que necesites ayuda

\*Los servicios del programa SMA360° de Biogen solamente están disponibles para quienes tienen una receta médica de SPINRAZA. El programa SMA360° es para residentes de EE. UU. únicamente.

### INDICACIÓN

SPINRAZA está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) en pacientes pediátricos y adultos.

### INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD SELECCIONADA

**Se han observado anomalías de la coagulación y trombocitopenia**, incluida trombocitopenia grave aguda, después de la administración de algunos oligonucleótidos antisentido. Los pacientes podrían tener un riesgo mayor de sufrir complicaciones por sangrado. Realiza un recuento plaquetario y un análisis de laboratorio de coagulación antes del inicio del tratamiento y antes de cada administración de SPINRAZA, y según se necesite clínicamente.

En un estudio clínico, 11 % de los pacientes tratados con SPINRAZA con niveles plaquetarios normales o por encima de lo normal al inicio desarrollaron un nivel plaquetario por debajo del límite inferior del rango normal, en comparación con cero pacientes de control por simulación. Ningún paciente tuvo un recuento plaquetario <50,000 células por mL, y ninguno desarrolló un recuento plaquetario bajo sostenido, a pesar de la exposición continuada al fármaco.

**Consulta la Información de prescripción completa adjunta para conocer Información importante de seguridad adicional.**

**Para obtener más información acerca de SPINRAZA, visita [SPINRAZA-hcp.com](http://SPINRAZA-hcp.com).**

## INDICACIÓN

SPINRAZA está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) en pacientes pediátricos y adultos.

## INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD

Se han observado **anomalías de la coagulación y trombocitopenia**, incluida trombocitopenia grave aguda, después de la administración de algunos oligonucleótidos antisentido. Los pacientes podrían tener un riesgo mayor de sufrir complicaciones por sangrado. Realiza un recuento plaquetario y un análisis de laboratorio de coagulación antes del inicio del tratamiento y antes de cada administración de SPINRAZA, y según se necesite clínicamente.

En un estudio clínico, 11 % de los pacientes tratados con SPINRAZA con niveles plaquetarios normales o por encima de lo normal al inicio desarrollaron un nivel plaquetario por debajo del límite inferior del rango normal, en comparación con cero pacientes de control por simulación. Ningún paciente tuvo un recuento plaquetario <50,000 células por mL, y ninguno desarrolló un recuento plaquetario bajo sostenido, a pesar de la exposición continuada al fármaco.

Se ha observado **toxicidad renal**, incluida glomerulonefritis potencialmente mortal, después de la administración de algunos oligonucleótidos antisentido.

SPINRAZA está presente en los riñones y es excretado por ellos. En un estudio clínico (tiempo medio de exposición al tratamiento de 7 meses), 33 % de los pacientes tratados con SPINRAZA tuvieron proteínas en orina elevadas, en comparación con 20 % de los pacientes de control por simulación. En un grupo de pacientes con AME de manifestación tardía (tiempo medio de exposición al tratamiento de 34 meses), 69 % tuvieron proteínas en orina elevadas.

En estudios de SPINRAZA no se observaron elevaciones en la creatinina o la cistatina C séricas. Realiza un análisis cuantitativo de proteína en una muestra de orina puntual (preferiblemente, con una muestra de la primera orina de la mañana) antes del inicio del tratamiento y antes de cada dosis de SPINRAZA. Para concentraciones de proteínas en orina >0.2 g/L, considera repetir el análisis y realizar más evaluaciones.

Se informó hiponatremia grave en un lactante tratado con SPINRAZA que requirió suplemento de sal durante 14 meses.

Se informaron casos de sarpullido en pacientes tratados con SPINRAZA.

SPINRAZA puede causar una reducción en el crecimiento de lactantes cuando se mide la estatura, al administrarlo a esta población, según lo sugieren las observaciones del estudio controlado. Se desconoce si algún efecto de SPINRAZA sobre el crecimiento sería reversible al interrumpirse el tratamiento.

**Las reacciones adversas más frecuentes** que ocurrieron en al menos el 20 % de los pacientes tratados con SPINRAZA, y con una frecuencia al menos 5 % mayor que en los pacientes de control, fueron: infección de las vías respiratorias superiores (39 % vs. 34 %), infección de las vías respiratorias inferiores (43 % vs. 29 %) y estreñimiento (30 % vs. 22 %).

Las reacciones adversas graves de atelectasia fueron más frecuentes en pacientes tratados con SPINRAZA (14 %) que en pacientes de control (5 %). Como los pacientes en el estudio controlado eran lactantes, en este estudio no se pudieron evaluar reacciones adversas que se informan verbalmente. En los estudios sin enmascaramiento en pacientes con AME de manifestación tardía, los eventos adversos más frecuentes fueron dolor de cabeza (50 %), dolor de espalda (41 %) y síndrome de pospunción lumbar (41 %).

**Consulta la Información de prescripción completa adjunta para conocer Información importante de seguridad adicional.**

**Para obtener información acerca de SPINRAZA, visita [SPINRAZA-hcp.com](http://SPINRAZA-hcp.com).**

**Para obtener cualquier otra información, llama a tu Representante ejecutivo de cuenta de enfermedades poco comunes de Biogen al 1-844-4SPINRAZA (1-844-477-4672).**



## PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar SPINRAZA<sup>®</sup> de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de SPINRAZA.

**SPINRAZA (nusinersén) en inyección, para uso intratecal**  
Primera aprobación en los EE. UU.: 2016

### CAMBIOS RECIENTES IMPORTANTES

Dosificación y administración, Instrucciones importantes de preparación y administración (2.2) 11/2017

### INDICACIONES Y USO

SPINRAZA es un oligonucleótido antisentido dirigido hacia el gen supervivencia de la neurona motora 2 (SMN2, por sus siglas en inglés), indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) en pacientes pediátricos y adultos (1).

### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

SPINRAZA se administra por vía intratecal (2.1).

#### Información sobre la dosificación (2.1)

- La dosificación recomendada es de 12 mg (5 mL) por cada administración.
- Inicie el tratamiento con SPINRAZA con 4 dosis de carga; las primeras tres dosis de carga se deben administrar a intervalos de 14 días; la 4.<sup>a</sup> dosis de carga se debe administrar 30 días después de la 3.<sup>a</sup> dosis; a partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento una vez cada 4 meses.

#### Instrucciones importantes de preparación y administración (2.2)

- Antes de la administración, dejar que se caliente hasta alcanzar la temperatura ambiente.
- Administre dentro de las 4 horas después de retirarlo del vial.
- Antes de la administración, extraiga 5 mL de líquido cefalorraquídeo.
- Administre como inyección intratecal en bolo a lo largo de 1 a 3 minutos.

### Pruebas de laboratorio y monitoreo para evaluar la seguridad (2.3)

- Al inicio, y antes de cada dosis, obtenga un recuento plaquetario y realice pruebas de laboratorio de coagulación y análisis de detección cuantitativa de proteínas en muestra puntual de orina.

### FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES

Inyección: 12 mg/5 mL (2.4 mg/mL) en un vial de dosis única (3).

### CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- *Trombocitopenia y anomalías de la coagulación:* aumento del riesgo de complicaciones de sangrado; se requieren análisis al inicio y antes de cada dosis (5.1, 2.3).
- *Toxicidad renal:* se requieren análisis de detección cuantitativa de proteínas en muestra puntual de orina al inicio y antes de cada dosis (5.2, 2.3).

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con SPINRAZA, y que ocurrieron al menos un 5% más frecuentemente que en los pacientes de control, fueron infección de las vías respiratorias bajas, infección de las vías respiratorias altas y estreñimiento (6.1).

**Para denunciar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Biogen al 1-800-456-2255 o con la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) al 1-800-FDA-1088 o a través de [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES.

Revisado: 12/2017

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

1	INDICACIONES Y USO	8.5	Uso en pacientes geriátricos
2	DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN	11	DESCRIPCIÓN
2.1	Información sobre la dosificación	12	FARMACOLOGÍA CLÍNICA
2.2	Instrucciones importantes de preparación y administración	12.1	Mecanismo de acción
2.3	Pruebas de laboratorio y monitoreo para evaluar la seguridad	12.2	Farmacodinámica
3	FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES	12.3	Farmacocinética
4	CONTRAINDICACIONES	13	TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	13.1	Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
5.2	Toxicidad renal	14	ESTUDIOS CLÍNICOS
6	REACCIONES ADVERSAS	14.1	Ensayo clínico en AME de inicio en la infancia
6.1	Experiencia en ensayos clínicos	16	FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO
6.2	Inmunogenia	16.1	Forma de suministro
6.3	Experiencia poscomercialización	16.2	Almacenamiento y manipulación
8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS	17	INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES
8.1	Embarazo		
8.2	Lactancia		
8.4	Uso en pacientes pediátricos		

\*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

*This is a courtesy Spanish translation. For prescribing decisions, please refer to official approved labeling.*

*Esta es una traducción al español de cortesía. En caso de decisiones relativas a la prescripción, consulte la ficha técnica oficial aprobada.*

# INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

## 1 INDICACIONES Y USO

SPINRAZA está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) en pacientes pediátricos y adultos.

## 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Información sobre la dosificación

SPINRAZA se administra por vía intratecal por, o bajo la dirección de, profesionales de atención médica con experiencia en la realización de punciones lumbares.

#### Dosificación recomendada

La dosificación recomendada es de 12 mg (5 mL) por cada administración.

Inicie el tratamiento con SPINRAZA con 4 dosis de carga. Las primeras tres dosis de carga se deben administrar a intervalos de 14 días. La cuarta dosis de carga se debe administrar 30 días después de la tercera dosis. A partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento una vez cada 4 meses.

#### Dosis omitida

Si se demora u omite una dosis de carga, administrar SPINRAZA lo antes posible, con al menos 14 días entre cada dosis y continuar la dosificación según se recetó. Si se demora u omite una dosis de mantenimiento, administrar SPINRAZA lo antes posible y continuar con la dosificación cada 4 meses.

### 2.2 Instrucciones importantes de preparación y administración

SPINRAZA es exclusivamente para uso intratecal.

Prepare y use SPINRAZA de acuerdo con los siguientes pasos utilizando una técnica aséptica. Cada vial es exclusivamente para una sola dosis.

#### Preparación

- Almacene SPINRAZA en la caja en el refrigerador hasta el momento de usarlo.
- Deje que el vial de SPINRAZA se caliente hasta alcanzar la temperatura ambiente (25°C/77°F) antes de la administración. No utilice fuentes de calor externas.
- Inspeccione el vial de SPINRAZA para detectar material particulado y decoloración antes de la administración. No administre SPINRAZA si observa partículas o si el líquido en el vial está descolorido.
- Retire 12 mg (5 mL) de SPINRAZA del vial de dosis única a una jeringa y deseche el contenido sin usar del vial.
- Administre SPINRAZA dentro de las 4 horas después de retirarlo del vial.



## Administración

- Considere sedación, según lo indique la condición clínica del paciente.
- Considere utilizar ultrasonido u otras técnicas de imágenes para guiar la administración intratecal de SPINRAZA, especialmente en pacientes más jóvenes.
- Antes de la administración, extraiga 5 mL de líquido cefalorraquídeo.
- Administre SPINRAZA como inyección intratecal en bolo a lo largo de 1 a 3 minutos con una aguja de anestesia espinal [*consulte Dosificación y administración (2.1)*]. No administre SPINRAZA en áreas de la piel donde haya signos de infección o inflamación [*consulte Reacciones adversas (6.3)*].

## **2.3 Pruebas de laboratorio y monitoreo para evaluar la seguridad**

Realice las pruebas de laboratorio siguientes antes del inicio del tratamiento y antes de cada dosis de SPINRAZA y según sea clínicamente necesario [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*]:

- recuento plaquetario;
- tiempo de protrombina; tiempo de tromboplastina parcial activada;
- análisis de detección cuantitativa de proteínas en muestra puntual de orina.

## **3 FORMULACIONES Y CONCENTRACIONES**

Inyección: 12 mg/5 mL (2.4 mg/mL) de nusinersén como solución clara e incolora en un vial de dosis única.

## **4 CONTRAINDICACIONES**

Ninguna.

## **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **5.1 Trombocitopenia y anomalías de la coagulación**

Se han observado anomalías de la coagulación y trombocitopenia, incluida trombocitopenia grave aguda, después de la administración de algunos oligonucleótidos antisentido.

En un estudio clínico, 6 de 56 (11%) pacientes tratados con SPINRAZA con niveles plaquetarios normales o por encima de lo normal al inicio desarrollaron un nivel plaquetario por debajo del límite inferior del rango normal, en comparación con 0 de 28 pacientes de control por simulación. Ningún paciente tuvo un recuento plaquetario inferior a 50,000 células por microlitro en este estudio, y ninguno desarrolló un recuento plaquetario bajo sostenido, a pesar de la exposición continuada al fármaco.

Debido al riesgo de trombocitopenia y anomalías de la coagulación por SPINRAZA, los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de sufrir complicaciones de sangrado.

Realice un recuento plaquetario y un análisis de laboratorio de coagulación antes del inicio del tratamiento y antes de cada administración de SPINRAZA, y según se necesite clínicamente.

## 5.2 Toxicidad renal

Se ha observado toxicidad renal, incluida glomerulonefritis potencialmente mortal, después de la administración de algunos oligonucleótidos antisentido.

SPINRAZA está presente en los riñones y es excretado por ellos [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. En un estudio clínico (tiempo medio de exposición al tratamiento de 7 meses), 17 de 51 (33%) pacientes tratados con SPINRAZA tuvieron proteínas en orina elevadas, en comparación con 5 de 25 (20%) pacientes de control por simulación. En un grupo de pacientes con AME de manifestación tardía (tiempo medio de exposición al tratamiento de 34 meses), 36 de 52 pacientes (69%) tuvieron proteínas en orina elevadas. En estos estudios no se observaron elevaciones en la creatinina o la cistatina C séricas. Realice un análisis cuantitativo de proteína en una muestra de orina puntual (preferiblemente, con una muestra de la primera orina de la mañana) antes del inicio del tratamiento y antes de cada dosis de SPINRAZA. Para concentraciones de proteínas en orina mayores de 0.2 g/L, considere repetir el análisis y realizar más evaluaciones.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen de manera detallada en otras secciones del etiquetado:

- Trombocitopenia y anomalías de la coagulación [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Toxicidad renal [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy variadas, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de SPINRAZA no pueden compararse de manera directa con los índices observados en ensayos clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a SPINRAZA en 173 pacientes (50% hombres, 82% caucásicos), incluidos 120 expuestos durante al menos 6 meses y 83 expuestos durante al menos 1 año. Se estudió la seguridad de SPINRAZA en lactantes con AME sintomática, aproximadamente de 1 a 8 meses de edad al momento del ingreso en el estudio; en un ensayo controlado por simulación (n = 80 para SPINRAZA, n = 41 para el control); en estudios sin enmascaramiento en lactantes presintomáticos y sintomáticos (n = 37), y en estudios sin enmascaramiento en pacientes con manifestación tardía de la enfermedad (n = 56, de 2 a 15 años de edad al momento del ingreso en el estudio). En el estudio controlado en lactantes sintomáticos, 41 pacientes fueron expuestos durante al menos 6 meses y 19 pacientes fueron expuestos durante al menos 12 meses.

En el estudio controlado, las características de la enfermedad al inicio del estudio fueron en gran medida similares en los pacientes tratados con SPINRAZA y los pacientes de control por simulación, con la excepción de que los pacientes tratados con SPINRAZA en el inicio tuvieron un porcentaje mayor, en comparación con los pacientes de control por simulación, de respiración paradójica (89% frente a 66%), neumonía o síntomas respiratorios (35% frente a 22%),

dificultades para deglutir o alimentarse (51% frente a 29%) y el requerimiento de asistencia respiratoria (26% frente a 15%).

En el estudio controlado, las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con SPINRAZA, y que ocurrieron al menos un 5% más frecuentemente que en los pacientes de control, fueron infección de las vías respiratorias bajas, infección de las vías respiratorias altas y estreñimiento. Las reacciones adversas graves de atelectasia fueron más frecuentes en pacientes tratados con SPINRAZA (14%) que en pacientes de control (5%). Como los pacientes en el estudio controlado eran lactantes, en este estudio no se pudieron evaluar reacciones adversas que se informan verbalmente.

**Tabla 1. Reacciones adversas que ocurrieron en al menos 5% de los pacientes tratados con SPINRAZA y que ocurrieron al menos 5% más frecuentemente o al menos 2 veces tan frecuentemente que en pacientes de control en el estudio controlado en lactantes con AME sintomática**

Reacciones adversas	SPINRAZA 12 mg <sup>1</sup> N=80 %	Control por simulación N=41 %
Infección de las vías respiratorias bajas <sup>2</sup>	43	29
Infección de las vías respiratorias altas <sup>3</sup>	39	34
Estreñimiento	30	22
Dentición	14	7
Congestión de las vías respiratorias altas	6	2
Aspiración	5	2
Otitis	5	2
Escoliosis	5	2

<sup>1</sup> Cuatro dosis de carga seguidas por 12 mg (5 mL) una vez cada 4 meses.

<sup>2</sup> Incluye neumonía, bronquiolitis, neumonía viral, bronquiolitis por el virus sincicial respiratorio, infección de las vías respiratorias bajas, neumonía bacteriana, bronquitis, bronquitis viral, neumonía por moraxella, neumonía por el virus parainfluenza, infección viral de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar, neumonía por influenza, neumonía por pseudomonas, neumonía por el virus sincicial respiratorio.

<sup>3</sup> Incluye infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, rinitis, faringitis o traqueítis.

En un estudio clínico sin enmascaramiento en lactantes con AME sintomática, se informó hiponatremia grave en un paciente tratado con SPINRAZA que requirió suplemento de sal durante 14 meses.

Se informaron casos de sarpullido en pacientes tratados con SPINRAZA. Un paciente, 8 meses después de iniciar el tratamiento con SPINRAZA, desarrolló lesiones maculares rojas indoloras en el antebrazo, la pierna y el pie a lo largo de un período de 8 semanas. Las lesiones se ulceraron y formaron costras en el término de 4 semanas y se resolvieron a lo largo de varios meses. Un segundo paciente desarrolló lesiones maculares rojas en la mejilla y la mano diez meses después de comenzar el tratamiento con SPINRAZA, que se resolvieron a lo largo de 3 meses. Ambos casos continuaron recibiendo SPINRAZA y tuvieron una resolución espontánea del sarpullido.

SPINRAZA puede causar una reducción en el crecimiento de lactantes cuando se mide la estatura, al administrarlo a esta población, según lo sugieren las observaciones del estudio controlado. Se desconoce si algún efecto de SPINRAZA sobre el crecimiento sería reversible al interrumpirse el tratamiento.

Los eventos adversos más frecuentes en los estudios sin enmascaramiento en pacientes con AME de manifestación tardía fueron dolor de cabeza (50%), dolor de espalda (41%) y síndrome pospunción lumbar (41%). La mayoría de estos eventos ocurrieron dentro de los 5 días después de la punción lumbar. Otros eventos adversos en estos pacientes fueron consistentes con las reacciones adversas observadas en el estudio controlado.

## **6.2 Inmunogenia**

Se determinó la respuesta inmunogénica a nusinersén en 126 pacientes con muestras de plasma obtenidas al inicio y con posterioridad al inicio evaluadas para detectar anticuerpos contra el fármaco (ADA, por sus siglas en inglés). Cinco pacientes (4%) desarrollaron ADA emergentes del tratamiento, de los cuales 3 fueron transitorios y 2 fueron considerados persistentes. Los datos para evaluar un efecto de los ADA sobre la respuesta clínica, los eventos adversos o el perfil farmacocinético de nusinersén son insuficientes.

La detección de la formación de anticuerpos depende significativamente de la sensibilidad y la especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de la positividad de los anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en un análisis puede verse influenciada por varios factores, entre los que se incluye la metodología de análisis, la manipulación de las muestras, el momento de la obtención de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad de base. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra SPINRAZA en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede ser engañosa.

## **6.3 Experiencia poscomercialización**

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante la experiencia poscomercialización de SPINRAZA. Como estas reacciones se informan de manera voluntaria a partir de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible calcular de manera confiable su frecuencia o determinar una relación causal con la exposición al fármaco.

Entre los pacientes tratados con SPINRAZA mediante punción lumbar, se observaron infecciones graves (entre otras, meningitis) e hidrocefalia.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre el riesgo para el desarrollo asociado con el uso de SPINRAZA en embarazadas. No se observaron efectos adversos en el desarrollo embrionario en estudios en animales en los que se administró nusinersén por inyección subcutánea a ratones y conejos durante la preñez (*consulte Datos*).

En la población general de los EE. UU., el riesgo inicial estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente. Se desconoce el riesgo inicial de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos para la población indicada.

#### Datos

##### *Datos en animales*

Cuando se administró nusinersén (0, 3, 10 o 25 mg/kg) por vía subcutánea a ratones macho y hembra día por medio antes y durante el apareamiento y se continuó la administración en las hembras durante toda la organogénesis, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embrionario. La administración subcutánea de nusinersén con un día de por medio (0, 6, 12.6 o 25 mg/kg) a conejas preñadas durante toda la organogénesis no produjo evidencia de toxicidad del desarrollo embrionario.

### **8.2 Lactancia**

#### Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de nusinersén en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos del fármaco sobre la producción de leche. Deben considerarse los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de SPINRAZA de la madre y todo efecto adverso posible de SPINRAZA o de la enfermedad base materna sobre el lactante.

### **8.4 Uso en pacientes pediátricos**

Se han establecido la seguridad y la eficacia de SPINRAZA en pacientes pediátricos, desde recién nacidos hasta los 17 años [*consulte Estudios clínicos (14.1)*].

#### Datos de toxicidad en animales jóvenes

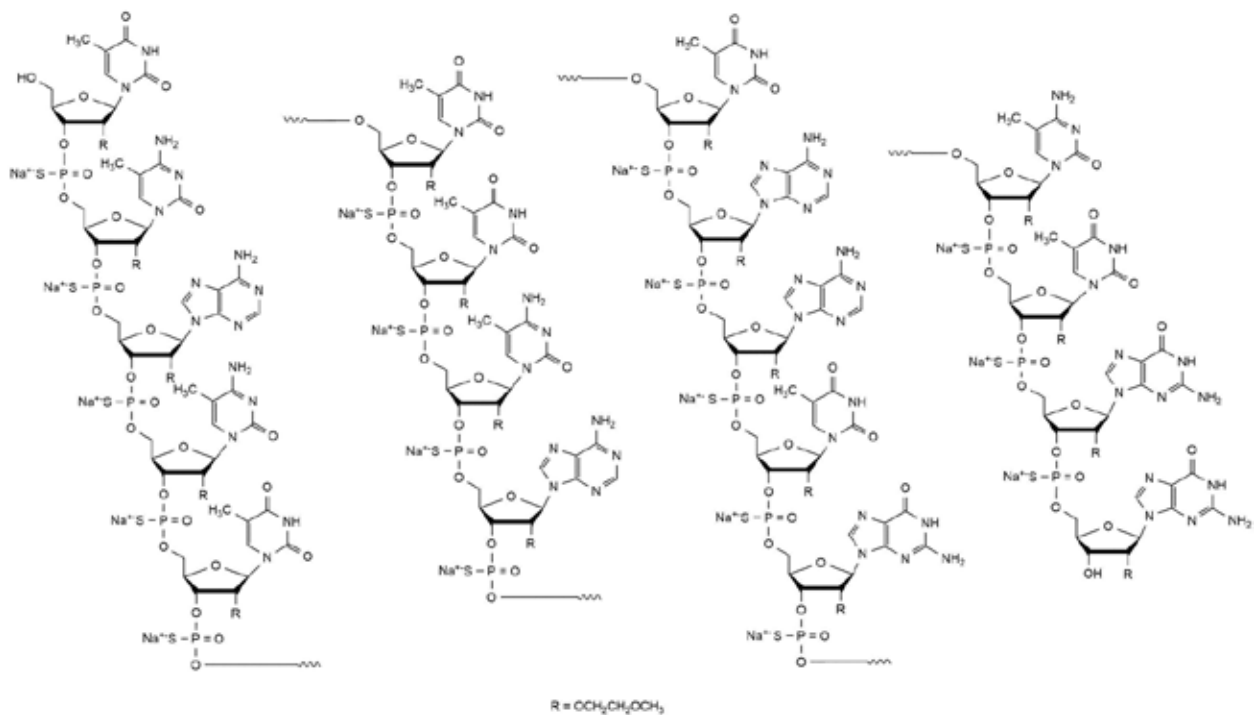
En estudios de toxicidad intratecal en macacos jóvenes, la administración de nusinersén (0, 0.3, 1 o 3 mg/dosis durante 14 semanas y 0, 0.3, 1 o 4 mg/dosis durante 53 semanas) resultó en histopatología cerebral (vacuolación neuronal y necrosis/desecho celular en el hipocampo) con las dosis media y alta, y déficits agudos y transitorios en los reflejos espinales inferiores con la dosis alta en cada estudio. Además, se observaron posibles deficiencias neuroconductuales en una prueba de aprendizaje y memoria con la dosis alta en el estudio de 53 semanas en macacos. La dosis sin efecto para neurohistopatología en primates (0.3 mg/dosis) es aproximadamente equivalente a la dosis en seres humanos cuando se calcula sobre una base anual y se la corrige para la diferencia por especies en el volumen de líquido cefalorraquídeo (LCR).

## 8.5 Uso en pacientes geriátricos

La AME es principalmente una enfermedad de niños y adultos jóvenes; por consiguiente, no hay experiencia en pacientes geriátricos con SPINRAZA.

## 11 DESCRIPCIÓN

SPINRAZA contiene nusinersén, que es un oligonucleótido antisentido modificado, donde los grupos 2'-hidroxi de los anillos de rubofuranosilo son reemplazados por grupos 2'-O-2-metoxietilo y los enlaces de fosfato son reemplazados con enlaces de fosforotioato. Nusinersén se une a una secuencia específica en el intrón, en dirección 3' al exón 7, en el producto de transcripción de *SMN2*. La fórmula estructural es la siguiente:



SPINRAZA se suministra como una solución estéril, libre de conservantes e incolora para uso intratecal en un vial de vidrio de dosis única. Cada 1 mL de solución contiene 2.4 mg de nusinersén (equivalente a 2.53 mg de sal sódica de nusinersén). Cada 1 mL contiene cloruro de calcio dihidratado (0.21 mg) USP, cloruro de magnesio hexahidratado (0.16 mg) USP, cloruro de potasio (0.22 mg) USP, cloruro de sodio (8.77 mg) USP, fosfato sódico dibásico anhidro (0.10 mg) USP, fosfato sódico monobásico dihidratado (0.05 mg) USP y agua para inyección USP. El producto puede contener ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para ajustar el pH. El pH es de ~7.2.

La fórmula molecular de SPINRAZA es  $C_{234}H_{323}N_{61}O_{128}P_{17}S_{17}Na_{17}$  y el peso molecular es de 7501.0 daltons.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

SPINRAZA es un oligonucleótido antisentido (ASO, por sus siglas en inglés) diseñado para tratar la AME causada por mutaciones en el cromosoma 5q que llevan a una deficiencia de la proteína SMN. Mediante el uso de análisis *in vitro* y estudios en modelos animales transgénicos de AME, SPINRAZA demostró un aumento en la inclusión del exón 7 del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la *SMN2* y un aumento en la proteína SMN de longitud completa.

### 12.2 Farmacodinámica

Muestras de autopsias de pacientes (n = 3) tuvieron niveles más altos de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de *SMN2* con exón 7 en la médula espinal torácica, en comparación con lactantes con AME que no recibieron tratamiento.

#### Electrofisiología cardíaca

En 121 pacientes con atrofia muscular espinal que recibieron SPINRAZA o control por simulación, se observaron valores de QTcF >500 ms y cambios de >60 ms de los valores iniciales en el 5% de los pacientes que recibían SPINRAZA. En comparación con el control por simulación en los pacientes tratados con SPINRAZA, no hubo aumentos en la incidencia de reacciones adversas cardíacas asociadas con la repolarización ventricular tardía.

### 12.3 Farmacocinética

#### Absorción

La inyección intratecal de SPINRAZA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) permite que nusinersén se distribuya desde el LCR hacia los tejidos diana del sistema nervioso central (SNC). 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 de la  $T_{m\acute{a}x}$  plasmática osciló entre 1.7 y 6.0 horas. Las medias de los valores plasmáticos de  $C_{m\acute{a}x}$  y el área bajo la curva (ABC) aumentaron aproximadamente en proporción a la dosis hasta una dosis de 12 mg.

#### Distribución

Los datos de autopsia de los pacientes (n = 3) demostraron que SPINRAZA administrado intratecalmente se distribuyó dentro del SNC y los tejidos periféricos, como el músculo esquelético, el hígado y el riñón.

#### Eliminación

##### *Metabolismo*

Nusinersén se metaboliza a través de la hidrólisis mediada por la exonucleasa (3' - y 5') y no es un sustrato ni un inhibidor o inductor de las enzimas del citocromo P450 (CYP450).

##### *Excreción*

Se estima que la vida media de eliminación terminal es de 135 a 177 días en el LCR y de 63 a 87 días en el plasma. La vía de eliminación primaria para nusinersén y sus metabolitos de cadena

corta es probablemente a través de la excreción urinaria. A las 24 horas, solo el 0.5% de la dosis administrada se recuperó en la orina.

## **13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

#### 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 en análisis in vitro (aberración cromosómica y de Ames en células de ovario de hámster chino [CHO, por sus siglas en inglés]) e in vivo (micronúcleo de ratón).

#### Deterioro de la fertilidad

Cuando se administró nusinersén (0, 3, 10 o 25 mg/kg) mediante inyección subcutánea a ratones día por medio antes y durante el apareamiento y se continuó la administración en las hembras durante toda la organogénesis, no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad de machos o hembras.

## **14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

La eficacia de SPINRAZA se demostró en un ensayo clínico controlado por simulación, doble ciego, en pacientes con AME de inicio en la infancia sintomáticos y fue respaldada por ensayos clínicos sin enmascaramiento llevados a cabo en pacientes con AME presintomáticos y sintomáticos.

### **14.1 Ensayo clínico en AME de inicio en la infancia**

Este estudio fue multicéntrico, aleatorizado doble ciego, controlado por simulación, en 121 lactantes sintomáticos de  $\leq 7$  meses de vida en el momento de la primera dosis, diagnosticados con AME (aparición de los síntomas antes de los 6 meses de vida). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir SPINRAZA o una inyección simulada.

Se realizó un análisis de eficacia provisorio planificado en función de los pacientes que murieron, se retiraron o completaron al menos 183 días del tratamiento. De los 82 pacientes incluidos en el análisis provisorio, el 44% eran de sexo masculino y el 56% eran de sexo femenino. La edad en el primer tratamiento varió desde 30 a 262 días (mediana de 181). Ochenta y siete (87%) de los sujetos eran caucásicos, el 2% eran negros y el 4% eran asiáticos. La duración del tratamiento varió de 6 a 442 días (mediana de 261 días). Las características demográficas iniciales estaban equilibradas entre los grupos de SPINRAZA y de control, con excepción de la edad en el primer tratamiento (mediana de edad de 175 frente a 206 días, respectivamente). Los grupos de SPINRAZA y de control estaban equilibrados con respecto a la



edad gestacional, el peso al nacer, la duración de la enfermedad y la cantidad de copias de SMN2 (2 copias en el 98% de los sujetos en ambos grupos). La mediana de la duración de la enfermedad fue de 14 semanas. Hubo cierto desequilibrio en la edad de aparición de los síntomas, ya que el 88% de los sujetos en el grupo de SPINRAZA y el 77% en el grupo de control presentaron síntomas en el término de las primeras 12 semanas de vida.

El criterio de valoración primario evaluado en el momento del análisis provisorio fue la proporción de quienes respondieron: pacientes con una mejora en los hitos motores de acuerdo con la Sección 2 del Examen Neurológico Infantil de Hammersmith (HINE, por sus siglas en inglés). Este criterio de valoración evalúa siete áreas distintas de desarrollo de hitos motores, con un puntaje máximo de entre 2 y 4 puntos para cada uno, dependiendo del hito, y un puntaje máximo total de 26. Se definió como pacientes que respondieron al tratamiento a todos los pacientes con al menos un aumento de 2 puntos (o un puntaje máximo de 4) en la capacidad de patear (coherente con una mejora de por lo menos 2 hitos), o al menos un aumento de 1 punto en los hitos motores de control de la cabeza, rodar, sentarse, gatear, ponerse de pie o caminar (coherente con una mejora de por lo menos 1 hito). Para ser clasificados como pacientes que respondieron, estos tenían que demostrar una mejora en más categorías de hitos motores que empeoramiento. De los 82 pacientes que fueron elegibles para el análisis provisorio, un porcentaje mayor estadísticamente significativo de pacientes alcanzó una respuesta a un hito motor en el grupo de SPINRAZA en comparación con el grupo de control por simulación (consulte la Tabla 2). La Figura 1 es una imagen descriptiva de la distribución del cambio neto desde el inicio en el puntaje total de hitos motores para la Sección 2 del HINE.

Si bien no está controlado estadísticamente para comparaciones múltiples en el análisis provisorio, el estudio también evaluó los efectos del tratamiento sobre la Prueba de trastornos neuromusculares en lactantes del Hospital infantil de Filadelfia (CHOP-INTEND, por sus siglas en inglés), que es una evaluación de las habilidades motoras en pacientes con AME de inicio en la infancia. En la Tabla 2, se muestran los resultados de CHOP-INTEND.

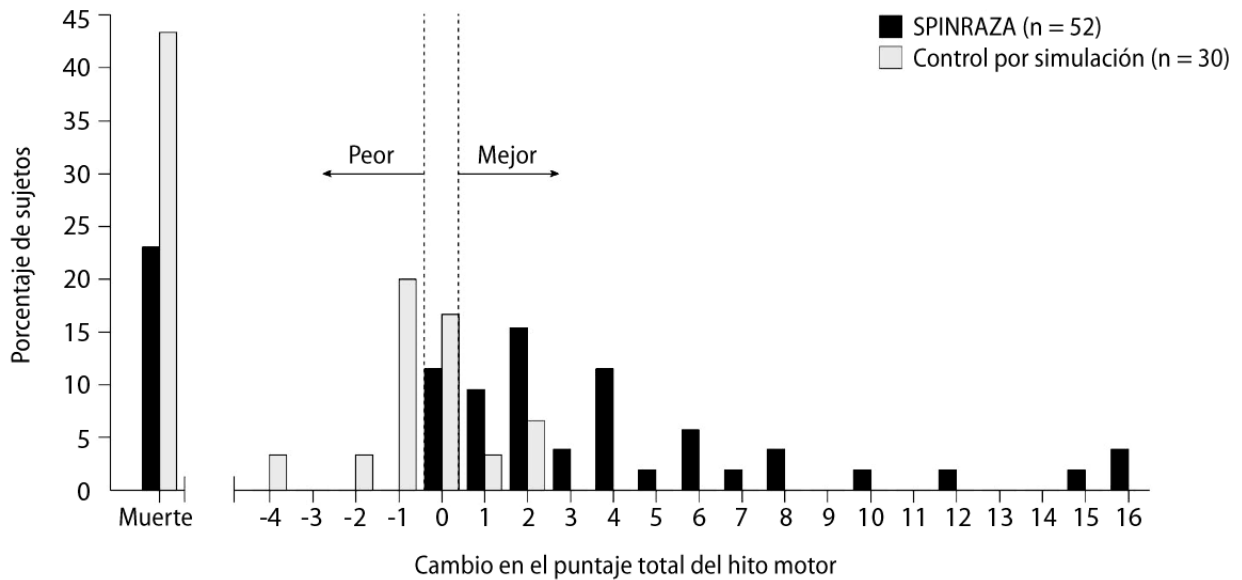
**Tabla 2. Respuesta a los hitos motores y resultados de CHOP-INTEND**

<b>Criterio de valoración</b>	<b>Pacientes tratados con SPINRAZA (n = 52)<sup>1</sup></b>	<b>Pacientes de control por simulación (n = 30)<sup>1</sup></b>
<b>Hito motor (Sección 2 del HINE)</b>		
Logro de una respuesta a un hito motor	21 (40%) p < 0.0001	0 (0%)
<b>Mejora en CHOP-INTEND desde el inicio<sup>2</sup></b>		
Al menos 4 puntos	33 (63%)	1 (3%)
<b>Empeoramiento del CHOP-INTEND desde el inicio<sup>2</sup></b>		
Al menos 4 puntos	2 (4%)	12 (40%)

<sup>1</sup> Los análisis incluyeron a todos los sujetos que estaban vivos con la oportunidad de al menos una evaluación a los 6 meses (día 183) y a todos los sujetos que murieron o se retiraron del estudio al momento del análisis provisorio.

<sup>2</sup> No controlado estadísticamente para comparaciones múltiples en el análisis provisorio.

**Figura 1. Cambio neto desde el inicio en el puntaje total de hitos motores (HINE) por porcentaje de sujetos en el grupo de eficacia provisorio\***



\*Para sujetos que estaban vivos y seguían en el estudio, el cambio en el puntaje total de hitos motores se calculó el día más tarde del día 183, día 302 o día 394.

Los resultados del estudio controlado en pacientes con AME de inicio en la infancia fueron respaldados por estudios sin enmascaramiento y no controlados realizados en pacientes con AME sintomáticos cuyas edades variaron entre 30 días y 15 años al momento de la primera dosis, y en pacientes presintomáticos cuyas edades variaron entre 8 y 42 días al momento de la primera dosis. Los pacientes en estos estudios tenían o era probable que desarrollaran AME tipo 1, tipo 2 o tipo 3. Algunos pacientes alcanzaron hitos como la capacidad de sentarse sin ayuda, ponerse de pie o caminar cuando no se esperaba que lo hicieran, mantuvieron los hitos a edades a las que se esperaba los perdieran y sobrevivieron a edades inesperadas, considerando la cantidad de copias del gen SMN2 de los pacientes inscritos en los estudios.

Los hallazgos generales del estudio controlado en AME de inicio en la infancia y los estudios sin enmascaramiento y no controlados respaldan la eficacia de SPINRAZA en todo el rango de pacientes con AME y parecen respaldar el inicio precoz del tratamiento con SPINRAZA.

## 16 FORMA DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

### 16.1 Forma de suministro

SPINRAZA inyección es una solución estéril, clara e incolora suministrada como una solución de 12 mg/5 mL (2.4 mg/mL) en un vial de vidrio de dosis única sin conservantes. El Código Nacional de Medicamentos (NDC, por sus siglas en inglés) es 64406-058-01.

### 16.2 Almacenamiento y manipulación

Almacenar en un refrigerador entre 2°C a 8°C (36°F a 46°F) en la caja original para proteger contra la luz. No congelar.

Se debe proteger a SPINRAZA contra la luz y mantenerlo en su caja original hasta el momento del uso. Si no se dispone de refrigeración, SPINRAZA puede ser almacenado en su caja original, protegido contra la luz a o por debajo de 30°C (86°F) durante un máximo de 14 días.

Antes de la administración, los viales de SPINRAZA sin abrir se pueden retirar del refrigerador y regresar a este, en caso de ser necesario. Si se lo retira de la caja original, el tiempo total combinado fuera de refrigeración no debe superar las 30 horas a una temperatura que no exceda los 25°C (77°F).

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

### Trombocitopenia y anomalías de la coagulación

Informe a pacientes y cuidadores que SPINRAZA podría aumentar el riesgo de sangrado. Informe a pacientes y cuidadores de la importancia de obtener análisis de sangre de laboratorio al inicio y antes de cada dosis para monitorizar los signos de una mayor posibilidad de sangrado. Instruya a los pacientes y cuidadores que busquen atención médica si se produce un sangrado inesperado [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

### Toxicidad renal

Informe a pacientes y cuidadores que SPINRAZA podría causar toxicidad renal. Informe a pacientes y cuidadores de la importancia de obtener análisis de orina al inicio y antes de cada dosis para monitorizar signos de posible toxicidad renal [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

49655-04-SP

Fabricado por:

Biogen Inc.

Cambridge, MA 02142

SPINRAZA es una marca registrada de Biogen.

© Biogen 2016-2017