

Spinraza (nusinersen) 12 mg solução injetável. ▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. **Composição qualitativa e quantitativa** Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém nusinersen sódico equivalente a 12 mg de nusinersen. Cada ml contém 2,4 mg de nusinersen. **Forma Farmacêutica** Solução injetável. Solução límpida e incolor com um pH de aproximadamente 7,2. **Indicações terapêuticas** Spinraza é indicado para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q. **Posologia e modo de administração** O tratamento com Spinraza só deve ser iniciado por um médico com experiência na gestão da atrofia muscular espinhal (*spinal muscular atrophy* - SMA). A decisão de tratar deve basear-se numa avaliação individualizada por um especialista dos benefícios esperados do tratamento para esse indivíduo, ponderados relativamente ao potencial risco do tratamento com Spinraza. Os doentes com hipotonia profunda e insuficiência respiratória ao nascimento, nos quais Spinraza não foi estudado, poderão não ter um benefício clinicamente significativo devido à deficiência grave em proteína SMN (Survival Motor Neuron – Sobrevivência do Neurónio Motor). **Posologia** Spinraza é para utilização por via intratecal por punção lombar. A posologia recomendada é de 12 mg (5 ml) por administração. O tratamento com Spinraza deve ser iniciado o mais cedo possível após o diagnóstico com 4 doses de carga nos dias 0, 14, 28 e 63. Subsequentemente, deve administrar-se uma dose de manutenção uma vez de 4 em 4 meses. **Duração do tratamento** Não está disponível informação sobre a eficácia a longo prazo deste medicamento. A necessidade de continuar com a terapêutica deve ser revista regularmente e deve ser considerada numa base individual conforme a apresentação clínica do doente e a resposta à terapêutica. **Doses não administradas ou em atraso** Se houver uma dose de carga em atraso ou que não foi administrada, Spinraza deve ser administrado assim que possível, com pelo menos 14 dias entre as doses, e deve continuar-se com a administração da dose conforme a frequência prescrita. Se houver uma dose de manutenção em atraso ou que não foi administrada, Spinraza deve ser administrado assim que possível e deve continuar-se com a administração da dose de 4 em 4 meses. **Populações especiais** **Compromisso renal** Spinraza não foi estudado em doentes com compromisso renal. A segurança e eficácia em doentes com compromisso renal não foram estabelecidas e estes devem ser cuidadosamente observados. **Compromisso hepático** Spinraza não foi estudado em doentes com compromisso hepático. Spinraza não é metabolizado pelo sistema de enzimas do citocromo P450 no fígado, desta forma é pouco provável que seja necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso hepático. **Modo de administração** O tratamento deve ser administrado por profissionais de saúde com experiência em efetuar punções lombares. Spinraza é administrado na forma de uma injeção intratecal em bólus durante 1 a 3 minutos, utilizando uma agulha de anestesia espinhal. A injeção não pode ser administrada em áreas da pele com sinais de infeção ou inflamação. É recomendado que o volume de líquido cefalorraquidiano (LCR), equivalente ao volume de Spinraza a ser injetado, seja removido antes da administração de Spinraza. Pode ser necessária sedação para administrar Spinraza, conforme indicado pela condição clínica do doente. Uma ecografia (ou outra técnica de imagiologia) pode ser considerada para orientar a administração intratecal de Spinraza, em particular, em doentes mais jovens e em doentes com escoliose. Deve utilizar-se técnica asséptica ao preparar e administrar Spinraza. **Contraindicações** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 do RCM. **Advertências e precauções especiais de utilização** **Procedimento de punção lombar** Existe o risco de ocorrerem reações adversas como parte do procedimento da punção lombar (por exemplo, cefaleias, dores nas costas, vômitos; ver secção 4.8). Potenciais dificuldades com esta via de administração podem ser observadas em doentes muito jovens ou naqueles com escoliose. De acordo com a decisão do médico, pode recorrer-se a ecografia ou outras técnicas imagiológicas para assistir na administração intratecal de Spinraza. **Trombocitopenia e anomalias na coagulação** Foram observadas anomalias na coagulação e trombocitopenia, incluindo trombocitopenia aguda grave, após a administração de outros oligonucleótidos antisense por via subcutânea ou intravenosa. Se clinicamente indicadas, é recomendada a realização de análises laboratoriais às plaquetas e coagulação antes da administração de Spinraza. **Toxicidade renal** Foi observada toxicidade renal após a administração de outros oligonucleótidos antisense por viasubcutânea ou intravenosa. Se clinicamente indicadas, recomenda-se a realização de análises às proteínas na urina (utilizando preferencialmente uma amostra da primeira urina da manhã). Em caso de níveis proteicos elevados e persistentes na urina, deve considerar-se uma avaliação adicional. **Hidrocefalia** Foram notificados casos de hidrocefalia comunicante, não relacionada com meningite ou com hemorragia, em doentes tratados com nusinersen no contexto de pós-comercialização. Alguns doentes foram sujeitos à implantação de uma derivação ventrículo-peritoneal. Deve considerar-se uma avaliação para hidrocefalia em doentes com decréscimo do estado de consciência. Os benefícios e os riscos do tratamento com nusinersen em doentes com uma derivação ventrículo-peritoneal são desconhecidos até ao momento e a continuação do tratamento tem de ser cuidadosamente considerada. **Interações medicamentosas e outras formas de interação** Não foram realizados estudos de interação. Os estudos in vitro indicaram que nusinersen não é um indutor ou inibidor do metabolismo mediado pelo CYP450. Os estudos in vitro indicam que a probabilidade de ocorrerem interações com nusinersen devido à competição pela ligação às proteínas plasmáticas, ou à competição com, ou inibição dos transportadores, é baixa. **Efeitos indesejáveis** **Resumo do perfil de segurança** A avaliação da segurança de Spinraza baseou-se em dois estudos clínicos de fase 3 em lactentes (CS3B) e crianças (CS4) com SMA, juntamente com um estudo de Fase 2 em lactentes e 5 crianças com SMA (CS7) e estudos abertos que incluíram lactentes pré-sintomáticos (CS5) geneticamente diagnosticados com SMA e lactentes e crianças com SMA. O estudo CS11 envolveu doentes com início na infância e doentes com início tardio, incluindo aqueles que completaram os estudos CS3B, CS4 e CS12. Dos 346 doentes que receberam Spinraza até um máximo de 5 anos, 258 doentes receberam tratamento durante pelo menos 1 ano. **Tabela de reações adversas** A avaliação de efeitos indesejáveis baseia-se nos seguintes dados de frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$) Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). **Reações adversas associadas ao procedimento de punção lombar notificadas no estudo CS4 (SMA de início tardio) com uma incidência pelo menos 5% superior em doentes tratados com Spinraza relativamente a doentes de controlo com simulação:** *Doenças do sistema nervoso:* Cefaleia* (Muito frequente); *Doenças gastrointestinais:* Vômitos* (Muito frequente); *Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:* Dores nas costas* (Muito frequente) **Acontecimentos adversos considerados relacionados com o procedimento de punção lombar. Estes acontecimentos podem ser considerados como manifestações de síndrome pós-punção lombar.* **Experiência pós-comercialização** Foram identificadas reações adversas durante a utilização pós-aprovação de Spinraza. Entre os doentes tratados com Spinraza por punção lombar, foi observada infeção grave, tal como meningite. Foram também notificadas hidrocefalia comunicante, meningite asséptica e hipersensibilidade (por exemplo, angioedema, urticária e erupção cutânea). Desconhece-se a frequência destas reações uma vez que as mesmas foram notificadas no contexto de pós-comercialização. **Descrição de reações adversas selecionadas** Foram observadas reações adversas associadas à administração de Spinraza por punção lombar. A maioria destas reações adversas são notificadas num período de 72 horas após o procedimento A incidência e gravidade destes acontecimentos foram consistentes com acontecimentos que se espera que ocorram com a punção lombar. Não foram observadas complicações graves da punção lombar, tais como infeções graves, em ensaios clínicos de Spinraza. Alguns acontecimentos adversos frequentemente associados à punção lombar (por exemplo, cefaleias e dores nas costas) não puderam ser avaliados na população de lactentes exposta a Spinraza devido às limitações na comunicação característica desse grupo etário. **Imunogenicidade** A resposta imunogénica ao nusinersen foi determinada em 346 doentes com amostras de plasma iniciais e após o início do tratamento, avaliadas para anticorpos anti-fármaco (AcFx). Em termos globais, a incidência de AcFx foi baixa, sendo que 15 (4%) doentes foram classificados globalmente como positivos para AcFx, dos quais 4 tiveram uma resposta transitória, 5 tiveram uma resposta persistente e 6 doentes tiveram respostas que não puderam ser classificadas como transitórias ou persistentes no momento de *cut-off* dos dados. O impacto da imunogenicidade na segurança não foi formalmente analisado, já que o número de doentes com AcFx foi reduzido. No entanto, os dados individuais de segurança para os casos positivos para AcFx emergentes do tratamento foram revistos e não foram identificados acontecimentos adversos de interesse. **Notificação de suspeitas de reações adversas** A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P. através do Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoam> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53 1749-004 Lisboa Tel: +351 21 798 73 73 Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita) E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt **TITULAR DA AIM** Biogen Netherlands B.V., Prins Mauritslaan 13, 1171 LP Badhoevedorp, Países Baixos **REPRESENTANTE LOCAL** Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal Lda. **DATA DA REVISÃO DO TEXTO** 11/2021 **Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea b) do Artigo 118º do D.L. 176/2006. Para mais informações deverá contactar o titular de autorização no mercado. RCM disponibilizado a pedido.**