

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ 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. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Spinraza 12 mg solução injetável

2. 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.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida e incolor com um pH de aproximadamente 7,2.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Spinraza é indicado para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q.

4.2 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 (ver secções 4.5 e 5.2).

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; ver instruções de utilização na secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 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 via subcutânea 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.

4.5 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.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de nusinersen em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Spinraza durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se nusinersen/metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Spinraza tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Em estudos de toxicidade em animais, não foram observados quaisquer efeitos na fertilidade masculina ou feminina (ver secção 5.3). Não existem dados disponíveis sobre os efeitos potenciais na fertilidade em humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Spinraza sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 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

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)

Tabela 1: 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

Classe de Sistemas de Órgãos MedDRA	Termo preferencial MedDRA	Categoria de frequência de Spinraza, n=84
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia*	Muito frequente
Doenças gastrointestinais	Vómitos*	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 através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem associados a reações adversas em estudos clínicos.

No caso de uma sobredosagem, devem ser disponibilizados cuidados médicos de suporte, incluindo a consulta com um profissional de saúde e uma observação cuidadosa do estado clínico do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para afeções do sistema músculoesquelético, código ATC: M09AX07

Mecanismo de ação

Nusinersen é um oligonucleótido *antisense* (*antisense oligonucleotide* - ASO) que aumenta a proporção de inclusão do exão 7 em transcrições do ácido ribonucleico mensageiro (ARNm) do gene de sobrevivência do neurónio motor 2 (SMN2) pela ligação a um local de silenciamento de *splicing* intrónico (ISS-N1) que se encontra no intrão 7 do ácido ribonucleico pré-mensageiro (ARNpré-m) do SMN2. Ao ligar-se, o ASO desloca os fatores de *splicing* que normalmente suprimem o *splicing*. O deslocamento destes fatores leva à retenção do exão 7 no ARNm do SMN2 e, por conseguinte, quando o ARNm do SMN2 é produzido, o mesmo pode ser traduzido numa proteína funcional de SMN de extensão total.

A SMA é uma doença neuromuscular progressiva que resulta de mutações no cromossoma 5q no gene SMN1. Um segundo gene, SMN2, localizado perto de SMN1, é responsável pela produção de uma pequena quantidade de proteína SMN. A SMA apresenta-se como um espectro clínico de doença, estando a gravidade da doença associada a um menor número de cópias do gene SMN2 e a uma idade mais jovem aquando do início dos sintomas.

Eficácia e segurança clínicas

Doentes sintomáticos

Início na infância

O estudo CS3B (ENDEAR) foi um estudo de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com simulação, conduzido em 121 lactentes sintomáticos com ≤ 7 meses de idade, diagnosticados com SMA (aparecimento dos sintomas antes dos 6 meses de idade). O CS3B foi concebido para avaliar o efeito de Spinraza na função motora e na sobrevida. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para receberem Spinraza (de acordo com o regime posológico aprovado) ou o controlo com simulação, com uma duração de tratamento que variou entre 6 a 442 dias.

A idade mediana de aparecimento dos sinais clínicos e sintomas da SMA foi de 6,5 semanas e 8 semanas para os doentes tratados com Spinraza *versus* os doentes de controlo com simulação, respetivamente, tendo 99% dos doentes 2 cópias do gene SMN2 e, por conseguinte, sendo considerados com maior probabilidade de desenvolverem SMA do Tipo I. A idade mediana quando os doentes receberam a sua primeira dose foi de 164,5 dias para os doentes tratados e 205 dias para os doentes de controlo com simulação. As características da doença no início do estudo eram muito

semelhantes nos doentes tratados com Spinraza e nos doentes de controlo com simulação, com a exceção que os doentes tratados com Spinraza no início do estudo tinham uma percentagem mais elevada de respiração paradoxal (89% vs 66%), pneumonia ou sintomas respiratórios (35% vs 22%), dificuldades em engolir ou em alimentar-se (51% vs 29%) e necessidade de suporte respiratório (26% vs 15%) em comparação com os doentes de controlo com simulação.

Na análise final, uma percentagem estatisticamente significativa maior de doentes atingiu a definição de respondedor de uma etapa motora no grupo do Spinraza (51%) em comparação com o grupo de controlo com simulação (0%) ($p < 0,0001$). O tempo até à morte ou ventilação permanente (≥ 16 horas de ventilação/dia, continuamente durante > 21 dias, na ausência de um acontecimento agudo reversível ou traqueostomia) foi avaliado como parâmetro de avaliação primário. Observaram-se efeitos estatisticamente significativos na sobrevida sem acontecimentos, na sobrevida global, na proporção de doentes que atingiram a definição de respondedor de uma etapa motora e na percentagem de doentes com uma melhoria de pelo menos 4 pontos, relativamente aos valores iniciais, no Teste de Doença Neuromuscular para Lactentes do Hospital Pediátrico da Filadélfia (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease* - CHOP INTEND) nos doentes no grupo de Spinraza em comparação com aqueles no grupo de controlo com simulação (Tabela 2).

No grupo de análise de eficácia, 18 doentes (25%) no grupo de Spinraza e 12 doentes (32%) no grupo de controlo com simulação necessitaram de ventilação permanente. Destes doentes, 6 (33%) no grupo de Spinraza e 0 (0%) no grupo de controlo com simulação cumpriram com os critérios definidos para o protocolo de respondedor de uma etapa motora.

Tabela 2: Parâmetros de avaliação primários e secundários na análise final – Estudo CS3B

Tabela 2: Parâmetros de eficácia em doentes com doença neuromuscular primária e secundária na análise final - Estado CDD		
Parâmetro de Eficácia	Doentes tratados com Spinraza	Doentes de controlo com simulação
Sobrevida		
Sobrevida sem acontecimentos²		
Número de doentes que morreram ou que receberam ventilação permanente	31 (39%)	28 (68%)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,53 (0,32 – 0,89)	
Valor-p ⁶	<i>p</i> =0,0046	
Sobrevida global²		
Número de doentes que morreram	13 (16%)	16 (39%)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%)	0,37 (0,18 – 0,77)	
Valor-p ⁶	<i>p</i> =0,0041	
Função motora		
Etapas motoras³		
Proporção que atingiu os critérios pré-definidos de respondedor de uma etapa motora (HINE secção 2) ^{4,5}	37 (51%) ¹ <i>P</i> < 0,0001	0 (0%)
Proporção ao Dia 183	41%	5%
Proporção ao Dia 302	45%	0%
Proporção ao Dia 394	54%	0%
Proporção com uma melhoria na pontuação total de etapas motoras	49 (67%)	5 (14%)
Proporção com um agravamento na pontuação total de etapas motoras	1 (1%)	8 (22%)

Parâmetro de Eficácia	Doentes tratados com Spinraza	Doentes de controlo com simulação
CHOP INTEND³		
Proporção que atingiu uma melhoria de 4 pontos	52 (71%) $P < 0,0001$	1 (3%)
Proporção que atingiu um agravamento de 4 pontos	2 (3%)	17 (46%)
Proporção com qualquer melhoria	53 (73%)	1 (3%)
Proporção com qualquer agravamento	5 (7%)	18 (49%)

¹O CS3B foi cessado após a análise estatística positiva do parâmetro de avaliação primário na análise interina (percentagem superior, estatisticamente significativa, de doentes que atingiram a definição de respondedor de uma etapa motora no grupo de Spinraza (41%) em comparação com o grupo de controlo com simulação (0%), $p < 0,0001$).

²Na análise final, avaliou-se a sobrevida sem acontecimentos e a sobrevida global utilizando a população com intenção de tratar (ITT Spinraza n=80; controlo com simulação n=41).

³Na análise final, as análises do CHOP INTEND e da etapa motora foram conduzidas utilizando o Grupo de Análise de Eficácia (Spinraza n=73; controlo com simulação n=37).

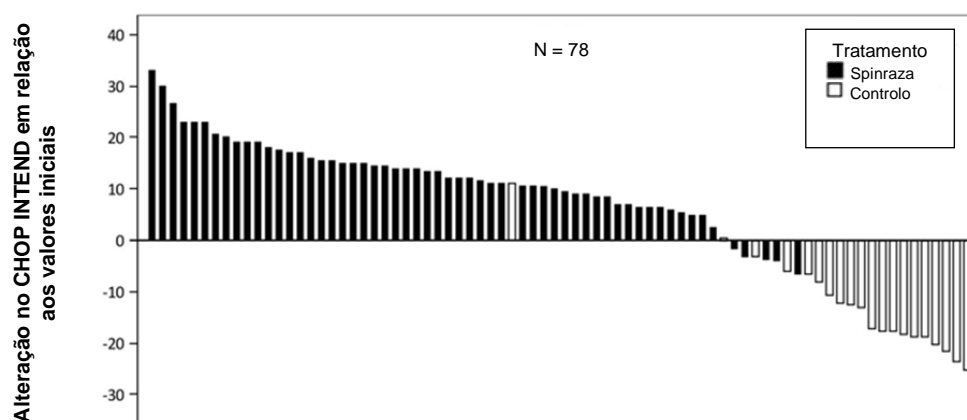
⁴Avaliado o mais tardar na visita de estudo do Dia 183, Dia 302 e Dia 394.

⁵De acordo com o Exame Neurológico para Lactentes de Hammersmith (*Hammersmith Infant Neurological Examination - HINE*) secção 2: um aumento ≥ 2 pontos [ou pontuação máxima] na capacidade de dar pontapés, OU um aumento ≥ 1 ponto nas etapas motoras de controlo da cabeça, rebolar, sentar, gatinhar, pôr-se de pé ou andar, E melhorias em mais categorias de etapas motoras do que agravamentos), definido como respondedor para esta análise primária.

⁶Com base no teste de *log-rank* estratificado em função da duração da doença.

A extensão de melhoria no CHOP INTEND é apresentada na Figura 1 (alteração na pontuação inicial para cada indivíduo).

Figura 1: Alteração no CHOP INTEND desde os Valores Iniciais até fases mais avançadas das visitas do estudo ao Dia 183, Dia 302, e Dia 394 – Estudo Endear /CS3B (Grupo de Análise de Eficácia, GAE)



Nota 1: As barras mais curtas na linha do 0 indicam o valor 0.

Nota 2: Dos 110 doentes no grupo de análise de eficácia, 29 morreram (13 (18%) com Spinraza e 16 (43%) com controlo) e 3 descontinuaram por razões que não a morte (2 (3%) com Spinraza e 1 (3%) com controlo) e, por conseguinte, não foram incluídos nesta análise do GAE.

Para permitir o acompanhamento a longo prazo destes doentes, no final do estudo CS3B, 89 doentes (Spinraza: n=65; controlo com simulação: n=24) participaram no estudo CS11 (SHINE). O estudo CS11 é um estudo de extensão aberto para doentes com SMA que participaram anteriormente noutros estudos clínicos de Spinraza. No estudo CS11, todos os doentes receberam Spinraza, com uma duração do tratamento que variou entre 65 e 592 dias (mediana de 289 dias) no momento da análise interina. Foram observadas melhorias na função motora entre os doentes que continuaram Spinraza do estudo CS3B, bem como aqueles que iniciaram Spinraza no estudo CS11 (Figura 3), com o maior benefício observado naqueles com início do tratamento mais precoce. Entre os doentes sem ventilação permanente no início do estudo CS11, a maioria encontrava-se viva e sem ventilação permanente no momento da análise interina.

Em doentes aleatorizados para Spinraza no estudo CS3B e incluindo a experiência no estudo CS11, o tempo mediano até morte ou ventilação permanente foi de 73 semanas. No momento de uma análise interina do estudo CS11, 61 de 65 doentes (94%) encontravam-se vivos. Dos 45 doentes que não cumpriram os critérios da definição de ventilação permanente no estudo CS3B, 38 doentes (84%) encontravam-se vivos sem ventilação permanente no estudo CS11 no momento da análise interina. Foram observadas melhorias adicionais nas pontuações médias totais das etapas motoras (HINE secção 2) (2,1; DP 4,36; n=22) e no CHOP INTEND (4,68; DP 3,993, n=22) desde a *baseline* até ao dia 304 do estudo, no estudo CS11.

Os doentes que iniciaram primeiro o tratamento com Spinraza no estudo CS11 (n=24; controlo com simulação no estudo CS3B) tinham uma idade mediana de 17,8 meses (intervalo de 10 – 23 meses) e uma pontuação média de CHOP INTEND de 17,25 (intervalo 2,0 – 46,0) na *baseline*, no estudo CS11. No momento da análise interina, 22 dos 24 doentes (92%) encontravam-se vivos. Dos 12 doentes (50%) que não cumpriram os critérios da definição de ventilação permanente no estudo CS3B, 7 doentes (58%) encontravam-se vivos sem ventilação permanente no estudo CS11. O tempo mediano até à morte ou ventilação permanente foi de 50,9 semanas após o início do tratamento com Spinraza no estudo CS11. Foram observadas melhorias nas pontuações médias totais das etapas motoras (HINE secção 2) (1,2; DP 1,8; n=12) e no CHOP INTEND (3,58; DP 7,051, n=12) desde a *baseline* até ao dia 304 do estudo, no estudo CS11.

Estes resultados são suportados por um estudo de fase 2 sem ocultação em doentes sintomáticos diagnosticados com SMA (CS3A). A idade mediana de aparecimento dos sinais clínicos e sintomas foi de 56 dias e os doentes apresentaram 2 cópias do gene SMN2 (n=17) ou 3 cópias do gene SMN2 (n=2) (desconhece-se o número de cópias do gene SMN2 para 1 doente). Foi considerado que os doentes neste estudo tinham uma maior probabilidade de desenvolver SMA do Tipo I. A idade mediana aquando da primeira dose foi de 162 dias.

O parâmetro de avaliação primário foi a proporção de doentes que melhoraram numa ou mais categorias nas etapas motoras (de acordo com o HINE secção 2: um aumento ≥ 2 pontos [ou pontuação máxima] na capacidade para dar pontapés ou agarrar voluntariamente OU um aumento ≥ 1 ponto nas etapas motoras de controlo da cabeça, rebolar, sentar, gatinhar, pôr-se de pé ou andar). Doze dos 20 doentes (60%) no estudo tinham atingido os parâmetros de avaliação primários com uma melhoria na concretização média de etapas motoras ao longo do tempo. Observou-se uma melhoria da pontuação média do CHOP INTEND ao longo do tempo desde os valores iniciais até ao dia 1072 (alteração média de 21,30). Em termos globais, 11 em 20 doentes (55%) cumpriram com o parâmetro de avaliação de um aumento da pontuação total do CHOP INTEND ≥ 4 pontos em relação à última visita do estudo. Dos 20 indivíduos envolvidos, 11 (55%) encontravam-se vivos e sem ventilação permanente na última consulta. Quatro doentes cumpriram os critérios de ventilação permanente e cinco doentes morreram durante o estudo.

Início tardio

O estudo CS4 (CHERISH) foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com procedimento simulado, conduzido em 126 doentes sintomáticos com SMA de início tardio (aparecimento dos sintomas após 6 meses de idade). Os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para Spinraza (doseado com 3 doses de carga e doses de manutenção a cada 6 meses) ou para o controlo com simulação, com uma duração de tratamento que variou entre 324 a 482 dias. A idade mediana aquando do rastreio foi de 3 anos, e a idade mediana aquando do aparecimento dos sinais clínicos e sintomas de SMA foi de 11 meses. A maioria dos doentes (88%) apresentava 3 cópias do gene SMN2 (8% apresentavam 2 cópias, 2% apresentavam 4 cópias, e 2% apresentavam um número de cópias desconhecido). Na *baseline*, os doentes apresentavam uma pontuação média na Escala Motora Funcional de Hammersmith Expandida (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* - HFMSE) de 21,6; uma pontuação média da escala motora revista para os membros superiores (*mean revised upper limb module* - RULM) de 19,1; todos os doentes conseguiram sentar-se de forma independente e nenhum conseguiu caminhar de forma independente. Foi considerado que os doentes neste estudo tinham uma maior probabilidade de desenvolver SMA do Tipo II ou III. As características iniciais da doença foram, em geral, semelhantes com a exceção de um desequilíbrio na proporção de doentes que tinham atingido alguma vez a capacidade de se colocarem de pé sem apoio

(13% dos doentes no grupo de Spinraza e 29% no controlo com simulação) ou de andarem com apoio (24% dos doentes no grupo de Spinraza e 33% no controlo com simulação).

Na análise final, foi observada uma melhoria estatisticamente significativa na pontuação da HFMSE desde o início do estudo até ao Mês 15 no grupo do Spinraza em comparação com o grupo de controlo com simulação (Tabela 3, Figura 2). A análise foi conduzida na população ITT (Spinraza: n=84; controlo com simulação: n=42), e os dados da HFMSE após o início do estudo para os doentes sem uma visita ao Mês 15 foram imputados utilizando o método de imputação múltipla. Uma análise do subconjunto de doentes da população ITT que apresentaram valores ao Mês 15 demonstraram resultados consistentes, estatisticamente significativos. Dos com valores observados ao Mês 15, houve uma proporção superior de doentes tratados com Spinraza que apresentou uma melhoria (73% vs 41%, respetivamente) e uma proporção inferior de doentes tratados com Spinraza que apresentou um agravamento (23% vs 44%, respetivamente) na pontuação total da HFMSE em comparação com o controlo com simulação. Os objetivos finais secundários, incluindo as medidas funcionais e a concretização de etapas motoras da OMS, foram formalmente testados em termos estatísticos e estão descritos na Tabela 3.

A iniciação do tratamento logo após o aparecimento dos sintomas resultou numa melhoria mais cedo e superior da função motora do que naqueles em que o início do tratamento foi atrasado; contudo, ambos os grupos obtiveram um benefício em comparação com o controlo com simulação.

Tabela 3: Parâmetros de avaliação primários e secundários na análise final – Estudo CS4¹

	Doentes tratados com Spinraza	Doentes de Controlo com simulação
Pontuação da HFMSE Alteração da pontuação total da HFMSE aos 15 meses em relação aos valores iniciais ^{1,2,3}	3,9 (IC 95%: 3,0; 4,9) $p=0,0000001$	-1,0 (IC 95%: -2,5; 0,5)
Proporção de doentes que atingiram uma melhoria de pelo menos 3 pontos entre os valores iniciais e o Mês 15 ^{1,2,3}	56,8% (IC 95%: 45,6; 68,1) $p=0,0006^5$	26,3% (IC 95%: 12,4; 40,2)
RULM Alteração média da pontuação total da RULM aos 15 meses em relação aos valores iniciais ^{2,3}	4,2 (IC 95%: 3,4; 5,0) $p=0,0000001^6$	0,5 (IC 95%: -0,6; 1,6)
Etapas motoras da OMS Proporção de doentes que atingiram etapas motoras novas ao Mês 15 ⁴	19,7% (IC 95%: 10,9; 31,3) $p=0,0811$	5,9% (IC 95%: 0,7; 19,7)

¹O CS4 foi cessado após a análise estatística positiva do parâmetro de avaliação primário na análise interina (observou-se uma melhoria estatisticamente significativa da pontuação na HFMSE em relação aos valores iniciais nos doentes tratados com Spinraza em comparação com os doentes com controlo com simulação [Spinraza vs. controlo com simulação: 4,0 vs. -1,9; $p=0,0000002$]).

²Avaliado utilizando a população com Intenção de Tratar (Spinraza n=84; Controlo com simulação n=42); os dados em relação aos doentes sem uma visita ao Mês 15 foram imputados utilizando o método da imputação múltipla

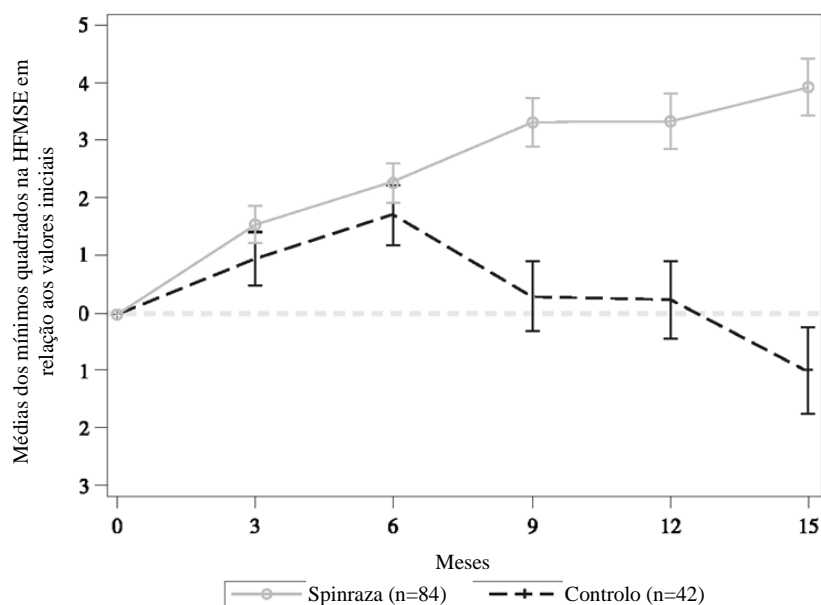
³Média dos mínimos quadrados.

⁴Avaliado utilizando o Conjunto de Eficácia ao Mês 15 (Spinraza n=66; Controlo com simulação n=34); as análises baseiam-se em dados imputados quando há ausência de dados.

⁵Com base na regressão logística com efeito e ajuste do tratamento em função da idade de cada indivíduo aquando da avaliação e da pontuação na HFMSE no início do estudo

⁶Valor de p nominal

Figura 2: Alteração média da pontuação na HFMSE, desde o início do estudo e ao longo do tempo, na análise final (ITT) – Estudo CS4 ^{1,2}



¹Os dados para os doentes sem uma visita ao Mês 15 foram imputados utilizando o método da imputação múltipla.

²As barras de erro denotam +/- erro padrão.

Após conclusão do estudo CS4 (CHERISH), 125 doentes foram incluídos no estudo CS11 (SHINE), no qual todos os doentes receberam Spinraza. A duração do tratamento variou entre 74 e 474 dias (mediana de 250 dias) no momento da análise interina. A maioria dos doentes tratados com Spinraza apresentou estabilização ou melhoria na função motora, com o maior benefício observado naqueles com início do tratamento mais precoce.

Dos doentes que iniciaram o tratamento com Spinraza no estudo CS4 (n=39), observaram-se estabilizações ou melhorias adicionais nos valores médios do HFMSE (0,2; DP 3,06) e do RULM (0,7; DP 2,69) desde a *baseline* até ao dia 265 do estudo, no estudo CS11.

Os doentes que iniciaram o tratamento com Spinraza no estudo CS11 (n=20) tinham uma idade mediana de 4,0 anos (intervalo de 3 – 8 anos). Destes doentes, a estabilização ou melhoria nos valores médios do HFMSE (1,4; DP 4,02) e do RULM (2,1; DP 2,56) foram observados desde o início até ao dia 265 do estudo, no estudo CS11.

Estes resultados são suportados por 2 estudos sem ocultação (estudo CS2 e estudo CS12). A análise incluiu 28 doentes que receberam a sua primeira dose no estudo CS2 e que depois foram transferidos para a fase de extensão, estudo CS12. Os estudos incluíram doentes que tinham entre 2 a 15 anos de idade na primeira dose. Dos 28 doentes, 3 tinham pelo menos 18 anos de idade na sua última visita de estudo. Um em 28 doentes apresentava 2 cópias do gene SMN2, 21 apresentavam 3 cópias, e 6 apresentavam 4 cópias.

Os doentes foram avaliados ao longo de um período de tratamento de 3 anos. Observou-se uma melhoria sustentada em doentes com SMA do Tipo II que experienciaram uma melhoria média dos valores iniciais da pontuação na HFMSE de 5,1 (DP 4,05; n=11) ao dia 253 e de 9,1 (DP 6,61; n=9) ao dia 1050. A pontuação total média foi de 26,4 (DP 11,91) ao dia 253 e de 31,3 (DP 13,02) ao dia 1050; não se observou qualquer *plateau*. Os doentes com SMA do Tipo III demonstraram uma melhoria média da pontuação da HFMSE de 1,3 (DP 1,87; n=16) ao dia 253 e de 1,2 (DP 4,64; n=11) ao dia 1050 em relação aos valores iniciais. A pontuação total média foi de 49,8 (DP 12,46) ao dia 253 e de 52,6 (DP 12,78) ao dia 1050.

Foi realizado o teste da Escala Motora para os Membros Superiores nos doentes com SMA do Tipo II, com uma melhoria média de 1,9 (DP 2,68; n=11) ao dia 253 e de 3,5 (DP 3,32; n=9) ao dia 1050. A pontuação média total foi de 13,8 (DP 3,09) ao dia 253 e de 15,7 (DP 1,92) ao dia 1050.

O teste da marcha cronometrado de 6 minutos (*six-minute walk test* - 6MWT) foi conduzido apenas nos doentes em ambulatório. Observou-se uma melhoria média de 28,6 metros (DP 47,22; n=12) ao dia 253 e de 86,5 metros (DP 40,58; n=8) no dia 1050. A distância média no 6MWT foi de 278,5 metros (DP 206,46) ao dia 253 e de 333,6 metros (DP 176,47) ao dia 1050. Dois doentes ambulatórios que não eram anteriormente independentes (Tipo III) atingiram a marcha independente, e um doente não ambulatório (Tipo II) atingiu a marcha independente.

Um estudo clínico adicional, o CS7 (EMBRACE), foi aberto para doentes não elegíveis para participação no estudo CS3B ou no estudo CS4 devido à idade de rastreio ou ao número de cópias do SMN2. O CS7 é um estudo de fase 2, com controlo com simulação, randomizado, com dupla ocultação, realizado em doentes sintomáticos diagnosticados com SMA com início na infância (≤ 6 meses) ou com SMA com início tardio (> 6 meses) e 2 ou 3 cópias do SMN2 (Parte 1), seguido de uma fase de extensão aberta de longo prazo (Parte 2). Na Parte 1 do estudo, os doentes foram acompanhados durante uma mediana de 302 dias.

Todos os doentes que receberam Spinraza estavam vivos desde o término antecipado da Parte 1; no entanto, um doente no braço de controlo com simulação morreu no dia 289 do estudo. Adicionalmente, nenhum doente do grupo Spinraza ou do grupo de controlo com simulação necessitou de ventilação permanente. Dos 13 doentes com SMA com início na infância, 7 dos 9 doentes (78%; 95% IC: 45, 94) no grupo com Spinraza e 0 dos 4 doentes (0%; 95% IC: 0, 60) no grupo de controlo com simulação atingiu os critérios de resposta de etapas motoras (de acordo com o HINE secção 2: aumento ≥ 2 pontos [ou pontuação máxima] na capacidade para dar pontapés OU ≥ 1 ponto de aumento nas etapas motoras de controlo da cabeça, rebolar, sentar, gatinhar, pôr-se de pé ou andar e mais categorias de etapas motoras com melhoria do que agravamento). Dos 8 doentes com SMA com início tardio, 4 de 5 doentes (80%; 95% IC: 38, 96) no grupo Spinraza e 2 de 3 (67%; 95% IC: 21, 94) no grupo de controlo com simulação atingiram esta definição de resposta.

Lactentes pré-sintomáticos

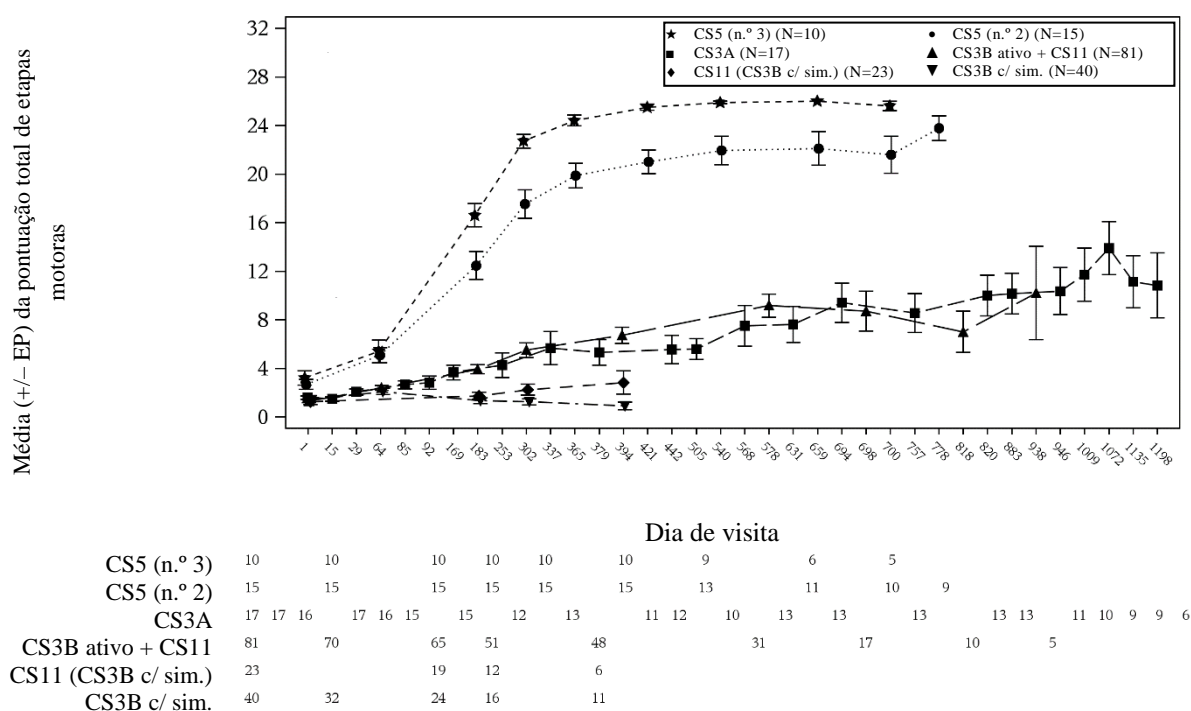
O estudo CS5 (NURTURE) é um estudo sem ocultação em lactentes pré-sintomáticos geneticamente diagnosticados com SMA, que foram recrutados às 6 semanas de idade ou menos. Considerou-se que os doentes neste estudo tinham uma maior probabilidade de desenvolver SMA de Tipo I ou II. A idade mediana aquando da primeira dose era de 22 dias.

Foi realizada uma análise interina quando os doentes estavam em estudo, numa mediana de 27,1 meses (15,1 – 35,5 meses) e apresentavam uma mediana de idades na última consulta de 26,0 meses (14,0 – 34,3 meses). Na análise interina, todos os 25 doentes (2 cópias do gene SMN2, n=15; 3 cópias do gene SMN2, n=10) encontravam-se vivos sem ventilação permanente. Não foi possível estimar o parâmetro de avaliação primário, o tempo até à morte ou a intervenção respiratória (definida como ventilação invasiva ou não invasiva durante ≥ 6 horas/dia continuamente durante ≥ 7 dias consecutivos OU traqueostomia), devido ao número reduzido de eventos. Quatro doentes (2 cópias de SMN2) necessitaram de intervenção respiratória > 6 horas/dia continuamente durante ≥ 7 dias, e todos iniciaram o suporte ventilatório durante uma doença reversível aguda.

Os doentes atingiram etapas não esperadas na SMA do Tipo I ou II e estas foram mais consistentes com o desenvolvimento normal. Na análise interina, todos os 25 (100%) doentes atingiram a etapa motora da OMS de se sentarem sem apoio; 22 (88%) doentes já andavam com apoio. Entre os doentes mais velhos do que a janela definida pela OMS para a idade esperada de realização (percentil 95), 17 dos 22 (77%) tinham conseguido andar sem apoio. A média de pontuação na última avaliação do CHOP INTEND foi de 61,0 (46 – 64) entre doentes com 2 cópias de SMN2 e 62,6 (58 – 64) entre os que apresentavam 3 cópias de SMN2. Todos os doentes tinham a capacidade de sucção e deglutição na última avaliação, com 22 (88%) lactentes a atingir uma pontuação máxima na secção 1 do HINE.

Avaliou-se a proporção de doentes que desenvolveram SMA com manifestação clínica entre os doentes que atingiram a visita do dia 700 na análise interina (n=16). Os critérios definidos pelo protocolo para a SMA com manifestação clínica incluíram o peso ajustado em função da idade abaixo do percentil cinco da OMS, uma diminuição igual ou superior a 2 percentis da curva crescimento-peso, a colocação de um tubo gástrico percutâneo e/ou a incapacidade de atingir etapas da OMS esperadas e apropriadas para a idade (sentar-se sem apoio, colocar-se de pé com ajuda, gatinhar com as mãos e joelhos, andar com apoio, em pé sem apoio e andar sem apoio). No dia 700, 7 de 11 doentes (64 %) com 2 cópias do gene SMN2 e 0 de 5 doentes (0%) com 3 cópias de SMN2 atingiram os critérios definidos pelo protocolo de SMA manifestada clinicamente; no entanto, esses doentes estavam a ganhar peso e a atingir etapas da OMS, o que é inconsistente com a SMA do Tipo I. A Figura 3 apresenta uma comparação da concretização de etapas motoras entre os doentes com SMA sintomática de início na infância e SMA pré-sintomática.

Figura 3: Alteração nas Etapas Motoras do HINE *versus* Dias do estudo para o Estudo CS3B (tratados e com controlo com simulação), CS3A, CS5 e CS11



População usada na figura: indivíduos do CS5 no conjunto ITT com número de cópias do gene SMN2 indicado entre parênteses, CS3A: indivíduos com 2 cópias do gene SMN2, CS3B: indivíduos com 2 cópias do gene SMN2 no conjunto ITT. Para o CS3B, os dados foram agrupados em intervalos de acordo com o tempo da base de referência. Para cada estudo, as visitas com n < 5 não foram consideradas no gráfico.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Determinou-se a farmacocinética (PK) de doses únicas e múltiplas de nusinersen, administradas por injeção intratecal, em doentes pediátricos diagnosticados com SMA.

Absorção

A injeção intratecal de nusinersen no LCR permite que nusinersen fique totalmente disponível para distribuição a partir do LCR para os tecidos alvo do sistema nervoso central (SNC). As concentrações mínimas médias de nusinersen LCR acumularam aproximadamente 1,4 a 3 vezes após múltiplas doses de carga e de manutenção, e atingiram um estado estacionário em, aproximadamente, 24 meses. Após a administração intratecal, as concentrações plasmáticas mínimas de nusinersen foram relativamente baixas em comparação com a concentração mínima no LCR. Os valores medianos da $T_{\text{máx}}$ plasmática variaram entre 1,7 a 6,0 horas. Os valores médios da $C_{\text{máx}}$ e da AUC aumentaram de forma

aproximadamente proporcional à dose ao longo do intervalo de dose avaliado. Não há acumulação nas medidas de exposição do plasma ($C_{\text{máx}}$ e AUC) após doses múltiplas.

Distribuição

Os dados de autópsia dos doentes (n=3) mostram que nusinersen administrado por via intratecal é largamente distribuído no SNC, atingindo níveis terapêuticos nos tecidos alvo da medula espinhal. A presença de nusinersen foi também demonstrada em neurónios e noutros tipos de células da medula espinhal e cérebro, e nos tecidos periféricos, tais como os músculos esqueléticos, fígado e rins.

Biotransformação

Nusinersen é metabolizado lentamente e predominantemente por hidrólise mediada por exonucleases (3' e 5') e não é um substrato para as enzimas do CYP450, nem um inibidor ou indutor das mesmas.

Eliminação

Estima-se que a semivida de eliminação terminal média no LCR seja entre os 135 a 177 dias. É de se esperar que a via de eliminação primária seja a excreção urinária de nusinersen e dos seus metabolitos.

Interações

Os estudos *in vitro* indicam que nusinersen não é um indutor nem um inibidor do metabolismo oxidativo mediado pelo CYP450 e, por conseguinte, não deve interferir com outros medicamentos nestas vias metabólicas. Nusinersen não é um substrato ou inibidor dos transportadores humanos BCRP, gp-P, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, ou BSEP.

Características em populações específicas de doentes

Compromisso renal e hepático

A farmacocinética de nusinersen em doentes com compromisso renal ou hepático não foi estudada. O efeito da insuficiência hepática ou renal como covariantes não pôde ser devidamente avaliado no modelo de farmacocinética populacional dada a raridade de doentes que manifestam insuficiências hepáticas ou renais clinicamente relevantes. As análises da farmacocinética populacional não revelaram qualquer correlação aparente entre os marcadores de química clínica hepáticos e renais e a variabilidade interindivíduo.

Raça

A maioria dos doentes estudados eram caucasianos. A análise da farmacocinética populacional sugere que é pouco provável que a raça afete a farmacocinética de nusinersen.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogénese

Não foram efetuados estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogénico de nusinersen.

Mutagénese

Nusinersen não demonstrou qualquer evidência de genotoxicidade.

Toxicidade reprodutiva

Foram conduzidos estudos de toxicologia reprodutiva com a administração subcutânea de nusinersen em ratinhos e coelhos. Não se observou qualquer impacto na fertilidade dos machos ou fêmeas, no desenvolvimento embrio-fetal ou no desenvolvimento pré/pós-natal.

Toxicologia

Nusinersen foi bem tolerado em estudos de toxicidade de dose repetida (14 semanas e 53 semanas) por administração intratecal em macacos cinomolgos jovens. A exceção foi um déficit agudo, transitório, dos reflexos espinhais inferiores que ocorreram com os níveis de doses mais elevadas em cada estudo (3 ou 4 mg por dose; equivalente a 30 ou 40 mg por dose intratecal em doentes). Estes efeitos foram observados várias horas após a dose e, em geral, resolveram-se no período de 48 horas.

No estudo de 53 semanas via administração intratecal em macacos cinomolgos, não se observaram quaisquer efeitos de toxicidade com níveis até 14 vezes a dose de manutenção clínica anual recomendada.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado
Fosfato dissódico
Cloreto de sódio
Cloreto de potássio
Cloreto de cálcio di-hidratado
Cloreto de magnésio hexa-hidratado
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Se não houver refrigeração disponível, Spinraza pode ser conservado na sua embalagem de origem, protegido da luz a temperatura igual ou inferior a 30°C, durante um máximo de 14 dias.

Antes da administração, os frascos para injetáveis não abertos de Spinraza podem ser retirados do frigorífico e novamente conservados no mesmo, se necessário. Se removidos da embalagem de origem, o tempo total combinado fora do frigorífico não deve exceder 30 horas, a uma temperatura não superior a 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

5 ml num frasco para injetáveis de vidro do Tipo I com uma rolha de borracha de bromobutilo e um selo de alumínio e cápsula de fecho de plástico.

A apresentação corresponde a um frasco para injetáveis por embalagem.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Apenas para utilização única.

Instruções para preparação do medicamento antes da administração

1. O frasco para injetáveis de Spinraza deve ser inspecionado antes da administração para verificar a existência de partículas. No caso de se observarem partículas e/ou se o líquido no frasco para injetáveis não estiver límpido e incolor, o frasco para injetáveis não pode ser utilizado.
2. Deve utilizar-se técnica asséptica ao preparar a solução de Spinraza para administração intratecal.
3. Antes da administração, o frasco para injetáveis deve ser retirado do frigorífico e deve permitir-se que atinja a temperatura ambiente (25°C) sem utilizar fontes de calor externas.
4. Se o frasco para injetáveis permanecer por abrir e a solução não for utilizada, o mesmo deve voltar a ser colocado no frigorífico (ver secção 6.4).
5. Imediatamente antes da administração, retirar a cápsula de fecho de plástico e inserir a agulha da seringa no frasco para injetáveis através do centro do selo para remover o volume apropriado. Spinraza não pode ser diluído. Não é necessária a utilização de filtros externos.
6. Uma vez na seringa, se a solução não for utilizada no período de 6 horas, a mesma tem de ser eliminada.
7. Qualquer produto não utilizado ou resíduos têm de ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1188/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 30 de maio de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
 - Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
-
- **Obrigações de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): De modo a avaliar a eficácia e segurança a longo prazo de nusinersen em doentes sintomáticos com atrofia muscular espinhal, o titular da AIM deverá conduzir o estudo de fase 3, de extensão, sem ocultação (SHINE, CS11) e apresentar os resultados do mesmo.	Apresentação dos resultados do estudo: 2º

	trimestre de 2024
Estudo de eficácia pós-autorização (PAES): De modo a avaliar a eficácia e segurança a longo prazo de nusinersen em doentes pré-sintomáticos com atrofia muscular espinhal, o titular da AIM deverá conduzir o estudo de fase 2, sem ocultação (NURTURE (SM201)) e apresentar os resultados do mesmo.	Apresentação dos resultados do estudo: Abril de 2026.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Spinraza 12 mg solução injetável
nusinersen

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém nusinersen sódico equivalente a 12 mg de nusinersen (2,4 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado, fosfato dissódico, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio di-hidratado, cloreto de magnésio hexa-hidratado, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intratecal.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1188/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Spinraza 12 mg solução injetável
nusinersen
Via intratecal

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Spinraza 12 mg solução injetável

nusinersen

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de você ou o(a) seu(ua) filho(a) começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se você ou o(a) seu(ua) filho(a) tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Spinraza e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de você ou o(a) seu(ua) filho(a) utilizar Spinraza
3. Como utilizar Spinraza
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Spinraza
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Spinraza e para que é utilizado

Spinraza contém a substância ativa *nusinersen* que pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como *oligonucleótidos antisense*. Spinraza é utilizado para tratar uma doença genética chamada *atrofia muscular espinhal* (*spinal muscular atrophy* - SMA).

A **atrofia muscular espinhal** é causada por um défice de uma proteína chamada *proteína de sobrevivência do neurónio motor* (*survival motor neuron* - SMN) no organismo. Isto resulta na perda de células nervosas na medula espinhal, levando a fraqueza dos músculos nos ombros, ancas, coxas e parte superior das costas. Poderá também enfraquecer os músculos utilizados para respirar e engolir.

Spinraza funciona ao ajudar o organismo a produzir mais proteína SMN da qual as pessoas com SMA têm falta. Tal reduz a perda de células nervosas e, por conseguinte, pode melhorar a força muscular.

2. O que precisa de saber antes de você ou o(a) seu(ua) filho(a) utilizar Spinraza

Não utilize Spinraza

- Se você ou o(a) seu(ua) filho(a) tem **alergia a nusinersen** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de você ou o(a) seu(ua) filho(a) utilizar Spinraza.

Advertências e precauções

Existe o risco de ocorrerem efeitos indesejáveis após Spinraza ser administrado por punção lombar (ver secção 3). Estes podem incluir dores de cabeça, vômitos e dores nas costas. Também poderão

haver dificuldades com a administração de um medicamento por este método em doentes muito jovens ou naqueles com escoliose (coluna deformada ou curvada).

Outros produtos no mesmo grupo de medicamentos de Spinraza demonstraram efeitos nas células do sangue que participam na coagulação. Antes de você ou o(a) seu(ua) filho(a) utilizar Spinraza, o seu médico pode decidir realizar uma análise ao sangue para verificar que o seu sangue ou o sangue do(a) seu(ua) filho(a) é capaz de coagular devidamente. Tal pode não ser necessário sempre que você ou o(a) seu(ua) filho(a) utilizar Spinraza.

Outros produtos no mesmo grupo de medicamentos de Spinraza revelaram efeitos nos rins. Antes de utilizar Spinraza, o seu médico pode decidir realizar uma análise à urina para verificar que os seus rins estão a funcionar normalmente. Tal pode não ser necessário sempre que você ou o(a) seu(ua) filho(a) utilizar Spinraza.

Houve um pequeno número de notificações de doentes que desenvolveram hidrocefalia (uma acumulação excessiva de líquido em torno do cérebro) após a administração de Spinraza. Alguns destes doentes tiveram de ser tratados com um dispositivo chamado derivação ventrículo-peritoneal, o qual foi implantado para tratar a hidrocefalia. Se identificar quaisquer sintomas de aumento do tamanho da cabeça, decréscimo da consciência, náuseas, vômitos ou dores de cabeça, ou outros sintomas que suscitem preocupação, por favor informe o seu médico ou o médico do(a) seu(ua) filho(a) para se efetuar o tratamento necessário. Os benefícios e os riscos de continuar o tratamento com Spinraza em simultâneo com a colocação de uma «derivação ventrículo-peritoneal» são desconhecidos até ao momento.

Fale com o seu médico antes de você ou o(a) seu(ua) filho(a) utilizar Spinraza.

Outros medicamentos e Spinraza

Informe o seu médico se você ou o(a) seu(ua) filho(a) estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento. É preferível evitar a utilização de Spinraza durante a gravidez e amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Spinraza sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Spinraza contém uma pequena quantidade de sódio

Cada dose de Spinraza contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio. É praticamente «isento de sódio» e pode ser utilizado por pessoas submetidas a uma dieta com restrição de sódio.

3. Como utilizar Spinraza

A dose habitual de Spinraza é de 12 mg.

Spinraza é administrado:

- No primeiro dia de tratamento, dia 0
- Depois por volta do dia 14, dia 28 e dia 63
- Depois uma vez de 4 em 4 meses.

Spinraza é administrado por injeção na parte inferior das costas. Esta injeção, chamada punção lombar, é efetuada por inserção de uma agulha no espaço à volta da medula espinhal. Isto será

efetuado por um médico com experiência em punções lombares. Também lhe poderá ser dado, ou ao(à) seu(ua) filho(a), um medicamento para relaxar ou adormecer durante o procedimento.

Durante quanto tempo é que se utiliza Spinraza

O seu médico dir-lhe-á durante quanto tempo é que você ou o(a) seu(ua) filho(a) terá de continuar a receber Spinraza. Não pare o tratamento com Spinraza a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso você ou o(a) seu(ua) filho(a) falhar uma injeção

Se você ou o(a) seu(ua) filho(a) falhar uma dose de Spinraza, fale com o seu médico para que Spinraza possa ser administrado assim que possível.

Fale com o seu médico se tiver dúvidas sobre a administração de Spinraza.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis associados à punção lombar podem ocorrer durante ou após a administração de Spinraza. A maioria destes efeitos indesejáveis são comunicados num período de 72 horas após o procedimento.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Dores nas costas
- Dores de cabeça
- Vômitos

Efeitos indesejáveis adicionais não observados nos ensaios clínicos:

Desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Infecção grave relacionada com a punção lombar (por exemplo, meningite)
- Hidrocefalia (uma acumulação excessiva de líquido em torno do cérebro)
- Meningite não causada por uma infecção (inflamação da membrana em torno da medula espinhal e do cérebro, que pode apresentar sintomas como rigidez do pescoço, dores de cabeça, febre, náuseas e vômitos)
- Hipersensibilidade (uma reação alérgica ou reação do tipo alérgico que pode incluir inchaço do rosto, dos lábios ou da língua, erupção cutânea ou comichão)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se você ou o(a) seu(ua) filho(a) tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, **fale com o seu médico ou enfermeiro**. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do **sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Spinraza

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após «EXP». O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C). Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Se não houver refrigeração disponível, Spinraza pode ser conservado na sua embalagem de origem, protegido da luz a temperatura igual ou inferior a 30°C, durante um máximo de 14 dias.

Os frascos para injetáveis não abertos de Spinraza podem ser retirados do frigorífico e novamente conservados no mesmo, se necessário. Se removidos da embalagem de origem, o tempo total fora do frigorífico não deve exceder 30 horas, a uma temperatura não superior a 25°C.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Spinraza

- A substância ativa é o nusinersen.
- Cada frasco para injetáveis de 5 ml contém nusinersen sódico equivalente a 12 mg de nusinersen.
- Cada ml contém 2,4 mg de nusinersen.
- Os outros componentes são di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado, fosfato dissódico, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio di-hidratado, cloreto de magnésio hexa-hidratado, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Spinraza e conteúdo da embalagem

Spinraza é uma solução injetável límpida e incolor.

Cada embalagem exterior de Spinraza contém um frasco para injetáveis.

Cada frasco para injetáveis é para utilização única.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Biogen Netherlands B.V.

Prins Mauritslaan 13

1171 LP Badhoevedorp

Países Baixos

Fabricante

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS

Biogen Allé 1

DK - 3400 Hillerød

Dinamarca

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

България

ТП ЕВОФАРМА

Тел.: +359 2 962 12 00

Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.

Tel: +420 255 706 200

Danmark

Biogen (Denmark) A/S

Tlf: +45 77 41 57 57

Lietuva

Ewopharma AG Atstovybė

Tel: +370 52 14 02 60

Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium N.V./S.A.

Tél/Tel: +32 2 219 12 18

Magyarország

Biogen Hungary Kft.

Tel.: +36 (1) 899 9883

Malta

Pharma MT limited

Tel: +356 213 37008/9

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Genesis Pharma SA
Τηλ: +30 210 8771500

España

Biogen Spain SL
Tel: +34 91 310 7110

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Genesis Pharma Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 765740

Latvija

Ewopharma AG pārstāvniecība
Tel: + 371 66 16 40 32

Nederland

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

Norge

Biogen Norway AS
Tlf: +47 23 40 01 00

Österreich

Biogen Austria GmbH
Tel: +43 1 484 46 13

Polska

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

Portugal

Biogen Portugal
Tel.: +351 21 318 8450

România

Ewopharma AG Representative Office
Tel: + 40 377 881 045

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

1. O frasco para injetáveis de Spinraza deve ser inspecionado antes da administração para verificar a existência de partículas. No caso de se observarem partículas e/ou se o líquido no frasco para injetáveis não estiver límpido e incolor, o frasco para injetáveis não pode ser utilizado.
2. Deve utilizar-se técnica asséptica ao preparar-se a solução de Spinraza para administração intratecal.
3. Antes da administração, o frasco para injetáveis deve ser retirado do frigorífico e deve permitir-se que atinja a temperatura ambiente (25°C) sem utilizar fontes de calor externas.
4. Se o frasco para injetáveis permanecer por abrir e a solução não for utilizada, o mesmo deve voltar a ser colocado no frigorífico.
5. Imediatamente antes da administração, retirar a cápsula de fecho de plástico e inserir a agulha da seringa no frasco para injetáveis através do centro do selo para remover o volume apropriado. Spinraza não pode ser diluído. Não é necessária a utilização de filtros externos.
6. Spinraza é administrado na forma de uma injeção intratecal em bólus durante 1 a 3 minutos, utilizando uma agulha de anestesia espinhal.
7. A injeção não pode ser administrada em áreas da pele com sinais de infeção ou inflamação.
8. É recomendado que o volume de LCR, equivalente ao volume de Spinraza a ser injetado, seja removido antes da administração de Spinraza.
9. Uma vez na seringa, se a solução não for utilizada no período de 6 horas, a mesma tem de ser eliminada.
10. Qualquer produto não utilizado ou resíduos têm de ser eliminados de acordo com as exigências locais.