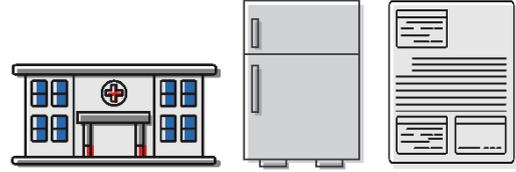




NUSINERSENA

Fernanda Cordeiro de Lima



1. APRESENTAÇÕES PADRONIZADAS E ACESSO¹

- MS35176 – Nusinersena solução injetável 2,4 mg/mL frasco-ampola 5 mL - Farmácia do Componente Especializado.

2. CLASSE TERAPÊUTICA¹

Outros medicamentos para perturbações do sistema músculo-esquelético.

3. INDICAÇÕES^{2,3}

Tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q (AME).

3.1 PROTOCOLO SES

Não se aplica.

3.2 PROTOCOLO MS

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5Q Tipo 1. Portaria Conjunta SAES/SCITIE nº 15, de 22 de outubro de 2019.

4. CONTRAINDICAÇÕES^{2,3,4,5}

Este medicamento é contraindicado para pessoas com hipersensibilidade à nusinersena ou a qualquer excipiente utilizado na formulação.

Além dessas, há relato de outros eventos adversos na literatura consultada. O PDCT da Atrofia Muscular Espinhal 5Q Tipo 1 apresenta também como critério de exclusão para esse medicamento história de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal de medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano, presença de derivação implantada para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central implantado.

5. ADMINISTRAÇÃO E USO^{2,3,4,5}

5.1 VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Intratecal.

5.2 MODO DE USO

Deve ser administrado por profissional médico habilitado para realizar o procedimento de administração intratecal por punção lombar. Deve-se inspecionar visualmente a solução antes da utilização e técnicas assépticas devem ser utilizadas durante a preparação e

administração do nusinersena. Recomenda-se, antes da administração, que seja retirado o mesmo volume de líquido cefalorraquidiano a ser injetado. Nusinersena deve ser administrado como uma infusão direta intratecal ao longo de 1 a 3 minutos utilizando uma agulha de anestesia espinhal. A injeção não deve ser administrada em áreas da pele onde haja sinais de infecção ou inflamação. O conteúdo não utilizado deve ser descartado.

5.3 CARACTERÍSTICAS DA FORMULAÇÃO

5.3.1 DISSOLUÇÃO OU COMPATIBILIDADE

Não deve ser administrado com outros produtos.

5.3.2 TECNOLOGIAS DA FORMA FARMACÊUTICA

Não se aplica.

5.3.3 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E ORGANOLÉPICAS

Líquido límpido e incolor, isento de partículas.

5.4 DOSAGENS

5.4.1 DOSE MÁXIMA

A dose recomendada é de 12 mg por administração (as três primeiras doses são administradas com um intervalo de 14 dias).

5.4.2 TITULAÇÃO DE DOSE E DESMAME

Não se aplica.

5.5 RECOMENDAÇÕES DE SEGURANÇA

Não se aplica.

6. FARMACOLOGIA CLINICAMENTE RELEVANTE^{2,4,5}

6.1 FARMACODINÂMICA

6.1.1 MECANISMO DE AÇÃO

A nusinersena liga-se, de maneira anti-sense ou anti-sentido ao RNAm de SMN2, a um sítio de silenciamento e remoção intrônico (ISS N1) presente no intron 7 impedindo que os fatores de silenciamento/remoção intrônico processem e removam o exon 7 do RNAm de SMN2. Assim, permite a leitura e tradução correta dessa molécula, com a produção da proteína funcional relacionada com a sobrevivência do neurônio motor (SMN).

6.1.2 INÍCIO DA AÇÃO

1,7 a 6 horas.

6.2 FARMACOCINÉTICA

6.2.1 ABSORÇÃO

- **BIODISPONIBILIDADE**

A administração via intratecal (IT) de nusinersena no líquido cefalorraquidiano (LCR) permite que o medicamento esteja amplamente disponível para distribuição a partir do LCR aos tecidos do Sistema Nervoso Central (SNC) alvo (especialmente medula espinhal).

- **PICO DE CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA**

A concentração média através do LCR de nusinersena foi aproximadamente 1,4 a 3 vezes, após múltiplas doses de indução e manutenção; atingindo o estado estacionário em 20 a 24 meses. Nenhum acúmulo adicional nos tecidos do SNC ou no LCR é esperado com doses adicionais após atingir o estado estacionário.

6.2.2 DISTRIBUIÇÃO

- **LIGAÇÃO A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS**

Líquido cefalorraquidiano: < 25%.

Plasma: >94%.

- **SOLUBILIDADE**

Nusinersena, administrado por via intratecal, é amplamente distribuído ao longo do SNC, atingindo concentrações terapêuticas efetivas na medula espinhal. A presença de nusinersena também foi demonstrada em neurônios e outros tipos de células na medula espinhal e cérebro, e nos tecidos periféricos tais como músculo esquelético, fígado e rim.

6.2.3 METABOLISMO

Nusinersena é metabolizado lentamente via da hidrólise mediada por exonucleases (3' e 5').

6.2.4 ELIMINAÇÃO

- **MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO**

A média da meia-vida de eliminação terminal no LCR foi estimada em 135 a 177 dias.

7. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS^{2,4,5}

7.1 INTERAÇÃO MEDICAMENTO X MEDICAMENTO

Não foram apresentados estudos clínicos de interações com outros medicamentos na bibliografia consultada.

7.2 INTERAÇÃO MEDICAMENTO X ALIMENTO

Não disponível na literatura consultada.

7.3 INTERAÇÃO MEDICAMENTO X EXAMES LABORATORIAIS

Pode causar trombocitopenia, anormalidades da via de coagulação e proteinúria.

8. EFEITOS ADVERSOS^{2,4,5}

8.1 GRAVES

Este medicamento pode causar infecções graves, tais como meningite, após a punção lombar. Além desses, também são relatados hidrocefalia, meningite asséptica e hipersensibilidade como angioedema, urticaria e erupções cutâneas.

8.2 COMUNS

Este medicamento pode causar cefaléia, vômito e dor nas costas. Além desses, também são relatados constipação, proteinúria, trombocitopenia, infecção do trato respiratório inferior, atelectasia, febre, queda, perda de peso, flatulência, infecção do trato urinário, alergia

sazonal, desenvolvimento de anticorpos, infecção ótica, congestão respiratória, epistaxe, hidrocefalia, reação de hipersensibilidade, erupção maculopapular,

9. AJUSTES DE DOSE^{2,4,5}

9.1. INJURIA RENAL

9.1.1 ADULTO

Não foi estudado em pessoas com insuficiência renal.

9.1.2 CRIANÇA E NEONATO

A segurança e a eficácia foram estabelecidas em crianças com idade entre recém-nascidos e 17 anos.

9.1.3 HEMODIÁLISE

Não disponível na literatura consultada.

9.2. INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA

9.2.1 ADULTO

Não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática.

9.2.2 CRIANÇA E NEONATO

Não disponível na literatura consultada.

10. PRECAUÇÕES^{2,4,5}

10.1 CUIDADOS NA GRAVIDEZ

Eventos adversos foram observados em alguns estudos de reprodução animal. Não existem dados adequados sobre o risco de desenvolvimento associado ao uso em mulheres grávidas. Nenhum efeito adverso no desenvolvimento embriofetal foi observado em estudos com animais nos quais o nusinersena foi administrado por injeção subcutânea em camundongos e coelhos durante a gravidez.

10.2 CUIDADOS NA AMAMENTAÇÃO

Não há dados sobre a utilização de nusinersena durante o período de lactação em seres humanos. Detectado no leite de camundongos lactantes quando administrado por injeção subcutânea. Considerar os riscos/benefícios para a lactante e o lactente.

10.3 CUIDADOS NA CRIANÇA

Não disponível na literatura consultada.

10.4 CUIDADOS NO IDOSO

Não há dados em pacientes com idade superior a 65 anos.

11. CONSERVAÇÃO E ARMAZENAMENTO^{2,4,5}

Deve ser mantida sob refrigeração (2°C a 8°C), dentro da embalagem original, protegido da luz, até o momento de uso. Se não houver refrigeração disponível, poderá ser armazenado na embalagem original, protegido da luz, em temperatura ambiente (até 30°C) por até 14 dias.

Uma vez na seringa, se a solução não for utilizada dentro de 6 horas, ela deve ser descartada. Antes da administração, os frascos não abertos podem ser removidos e devolvidos ao refrigerador, se necessário. Se retirado da embalagem original, o tempo total combinado fora de refrigeração e embalagem secundária não deve exceder 30 horas, em temperatura que não exceda 25°C.

12. PRESCRIÇÃO E DISPENSAÇÃO³

12.1 PRESCRIÇÃO

12.1.1 RECEITUÁRIO

Receituário comum.

12.1.2 QUANTIDADE POR RECEITA

Não se aplica.

12.1.3 LIMITE POR PRESCRIÇÃO

Não se aplica.

12.1.4 VALIDADE

90 dias a partir da data de emissão.

12.2 DISPENSAÇÃO

A dispensação dar-se-á nos núcleos de farmácia do Componente Especializado (unidades da Asa Sul, Ceilândia e Gama). Para o realização do cadastro o paciente deverá atender os critérios de inclusão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I.

13. ORIENTAÇÕES AO PACIENTE^{2,3,4,5,6}

- ❖ Relate sangramento inesperado e sintomas de toxicidade renal;
- ❖ Os efeitos colaterais podem incluir infecção respiratória inferior ou superior, constipação, dor nas costas, dor de cabeça ou síndrome pós-punção lombar.

14. ORIENTAÇÃO AO PROFISSIONAL DE SAÚDE^{2,3,4,5}

- ❖ Após a administração intratecal, deve-se manter o paciente em repouso durante duas horas, preferencialmente em decúbito ventral e com a cabeça posicionada a 0°, para prevenir o evento adverso mais frequente, a cefaleia;
- ❖ Recomenda-se que realize contagem de plaquetas, coagulograma completo;
- ❖ Medicamentos anticoagulantes, como o ácido acetilsalicílico (AAS), devem ser evitados.
- ❖ A efetividade e segurança do tratamento devem ser avaliadas periodicamente, por meio de medidas de função motora, cardiorrespiratória, gastrointestinal e nutricional, além de questionário clínico e avaliação do perfil de eventos adversos.

15. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 – Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Relação de Medicamentos Padronizados na Secretaria de Saúde do Distrito Federal - REME/DF - versão profissionais

[Internet]. Brasília: [atualizado em outubro de 2020; citado em 02 de janeiro de 2021]. Disponível em: <http://www.saude.df.gov.br/wp-conteudo/uploads/2020/06/Relacao-de-Medicamentos-Padronizados-%E2%80%93-REMEDF-%E2%80%93-Para-Profissionais-de-Saude-2.pdf>.

2 – SPINRAZA® [Bula] [Internet]. Anápolis (Go): Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda; 2020 [citado em 02 jan. 2021]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Spinraza>.

3 – Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5Q Tipo 1. Portaria Conjunta SAES/SCITIE nº 15, de 22 de outubro de 2019. [citado em: 02 de jan. 2021]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_terapeuticas_atrofia_espinhal.pdf.

4 – UpToDate [Internet]. Waltham (Mass.): UpToDate. 2020. Nusinersen: Drug information Lexicomp [citado em 02 Jan. 2021]. Disponível em: <https://www.uptodate.com>. Assinatura necessária.

5 – Medscape. Nusinersen (Rx). [Internet]. [citado em 02 Jan. 2021]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/spinraza-nusinersen-1000135#5>.

6 – Micromedex 2.0 [Internet]. Ann Arbor (MI): Truven Health Analytics Inc. 2018. Nusinersen [citado em 02 Jan. 2021]. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>. Assinatura necessária.

	Nome	Cargo	Data
Elaboração	«Fernanda Cordeiro de Lima»	«Farmacêutica»	«17/01/2021»
Revisão	«Jussara Aparecida Costa Brandão»	«Farmacêutica»	«03/04/2021»
Aprovação	«Walleska Fidelis Gomes Borges»	«Diretora de Assistência Farmacêutica»	«19/05/2021»
Atualização	«atualizadores»	«carguatualizador»	«dt_criacao»