

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Evrysdi 0,75 mg/mL polvere per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone contiene 60 mg di risdiplam in 2 g di polvere per soluzione orale.

Ogni mL di soluzione ricostituita contiene 0,75 mg di risdiplam.

Eccipienti con effetti noti

Ogni mL contiene 0,38 mg di sodio benzoato (E 211) e 2,97 mg di isomalto (E 953).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione orale. Polvere di colore giallo chiaro, giallo, giallo grigiastro, giallo verdastro o verde chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Evrysdi è indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (*spinal muscular atrophy*, SMA) 5q in pazienti con una diagnosi clinica di SMA di tipo 1, tipo 2 o tipo 3 o aventi da una a quattro copie di *SMN2*.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Evrysdi deve essere avviato da un medico con esperienza nella gestione della SMA.

Posologia

La dose giornaliera raccomandata di Evrysdi è determinata dall'età e dal peso corporeo (vedere Tabella 1).

Tabella 1. Regime posologico di Evrysdi polvere per soluzione orale basato su età e peso corporeo

<i>Età* e peso corporeo</i>	<i>Dose giornaliera raccomandata</i>
< 2 mesi	0,15 mg/kg
Da 2 mesi a < 2 anni	0,20 mg/kg
≥ 2 anni (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 anni (≥ 20 kg)	5 mg

*in base all'età corretta per i neonati prematuri

Esiste una forma di dosaggio alternativa in compresse rivestite con film disponibile per i pazienti di età ≥ 2 anni con peso corporeo ≥ 20 kg. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) delle compresse rivestite con film di Evrysdi. A differenza della polvere per soluzione orale, la compressa o la miscela ottenuta dalla compressa non deve essere somministrata attraverso sondino nasogastrico (sondino NG) o sondino per gastrostomia (sondino G). Il medico deve prescrivere la forma farmaceutica appropriata in base alla dose richiesta e alle esigenze del paziente, tenendo conto anche della capacità di deglutire del paziente. Per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire una compressa intera, quest'ultima può essere dispersa o può essere prescritta la polvere per soluzione orale.

Non sono stati condotti studi sul trattamento con una dose giornaliera superiore a 5 mg.

Dosi ritardate o saltate

Se si dimentica una dose programmata, questa deve essere assunta quanto prima se non sono ancora trascorse 6 ore dall'ora prevista per l'assunzione. In caso contrario, la dose dimenticata deve essere saltata e quella successiva deve essere assunta il giorno seguente all'ora normalmente prevista.

Nel caso in cui la dose non sia completamente ingerita o si verifichino episodi di vomito dopo l'assunzione di una dose di Evrysdi, non deve essere somministrata una dose ulteriore per compensare quella incompleta. La dose successiva deve essere assunta all'ora normalmente prevista.

Anziani

Sulla base di dati limitati nei soggetti a partire da 65 anni di età, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi su risdiplam in questa popolazione. Non è previsto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, non è necessario alcun aggiustamento della dose. Non sono state effettuate valutazioni sui pazienti con compromissione epatica severa, i quali potrebbero avere un'aumentata esposizione a risdiplam (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Popolazione pediatrica

L'uso di Evrysdi per la SMA in pazienti di età pari o inferiore a 2 mesi è supportato da dati di farmacocinetica e di sicurezza relativi a pazienti pediatrici di età pari o superiore a 16 giorni (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2). Non sono disponibili dati sulla farmacocinetica di risdiplam nei pazienti di età inferiore a 16 giorni.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Prima di essere dispensato, Evrysdi polvere per soluzione orale deve essere ricostituito da un operatore sanitario (ad es. un farmacista). Si raccomanda che un operatore sanitario illustri al paziente o al caregiver le modalità di preparazione della dose giornaliera prescritta prima dell'assunzione della prima dose.

Evrysdi è assunto per via orale una volta al giorno con o senza cibo, all'incirca alla stessa ora ogni giorno, utilizzando la siringa orale riutilizzabile in dotazione. Evrysdi non deve essere miscelato con latte o latte artificiale.

Evrysdi deve essere assunto immediatamente dopo essere stato prelevato con la siringa orale. Qualora non venisse assunto entro 5 minuti, la dose nella siringa orale deve essere eliminata e ne dovrà essere preparata una nuova. Nel caso in cui Evrysdi si rovesci o entri in contatto con la cute, la zona interessata deve essere lavata con acqua e sapone.

Dopo l'assunzione di Evrysdi, il paziente deve bere acqua per garantire che il medicinale sia stato completamente ingerito. Nel caso in cui il paziente non sia in grado di deglutire e abbia un sondino nasogastrico o per gastrostomia *in situ*, Evrysdi polvere per soluzione orale può essere somministrato attraverso il sondino. Quest'ultimo deve essere risciacquato con acqua dopo la somministrazione del medicinale.

Selezione della siringa orale per la dose giornaliera prescritta:

<i>Dimensione della siringa</i>	<i>Volume della dose</i>	<i>Tacche di graduazione della siringa</i>
1 mL	0,3 mL-1 mL	0,01 mL
6 mL	1 mL-6 mL	0,1 mL
12 mL	6,2 mL-6,6 mL	0,2 mL

Per il calcolo del volume della dose, è necessario considerare le tacche di graduazione della siringa. Il volume del dosaggio deve essere arrotondato per eccesso o per difetto alla tacca di graduazione più vicina segnata sulla siringa orale in uso.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Potenziale tossicità embrio-fetale

Negli studi sugli animali è stata osservata tossicità embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3). I pazienti con potenziale riproduttivo devono essere informati dei rischi e devono usare metodi contraccettivi altamente efficaci durante il trattamento e fino ad almeno 1 mese dopo l'ultima dose nelle pazienti di sesso femminile, e 4 mesi dopo l'ultima dose nei pazienti di sesso maschile. Lo stato di gravidanza delle pazienti di sesso femminile con potenziale riproduttivo deve essere verificato prima di iniziare la terapia con Evrysdi (vedere paragrafo 4.6).

Potenziali effetti sulla fertilità maschile

Sulla base delle osservazioni raccolte negli studi sugli animali, i pazienti di sesso maschile devono astenersi dalla donazione di sperma durante il trattamento e per i 4 mesi successivi all'ultima dose di Evrysdi. Prima di iniziare il trattamento, si deve discutere con i pazienti di sesso maschile con potenziale riproduttivo delle strategie di conservazione della fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Gli effetti di Evrysdi sulla fertilità maschile non sono stati studiati negli esseri umani.

Eccipienti

Isomalto

Evrysdi contiene isomalto (2,97 mg per mL). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Evrysdi contiene 0,375 mg di sodio benzoato per mL. Il sodio benzoato può aumentare l'ittero (ingiallimento della cute e degli occhi) nei neonati (fino a 4 settimane di vita).

Evrysdi contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per ogni dose da 5 mg, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Risdiplam è metabolizzato principalmente dagli enzimi epatici flavin monoossigenasi 1 e 3 (FMO1 e 3), nonché da enzimi del citocromo P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 e 3A7. Risdiplam non è un substrato della proteina umana di resistenza multifarmaco 1 (*multidrug resistance protein 1*, MDR1).

Effetti di altri medicinali su risdiplam

La somministrazione concomitante di 200 mg due volte al giorno di itraconazolo, un potente inibitore di CYP3A, con una singola dose orale da 6 mg di risdiplam non ha mostrato alcun effetto clinicamente rilevante sui parametri di farmacocinetica di risdiplam (aumento dell'11% dell'AUC, diminuzione del 9% della C_{max}). Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando Evrysdi è somministrato in concomitanza ad un inibitore di CYP3A.

Non sono previste interazioni farmaco-farmaco attraverso la via FMO1 e FMO3.

Effetti di risdiplam su altri medicinali

Risdiplam è un inibitore debole di CYP3A. Nei soggetti adulti sani, la somministrazione orale di risdiplam una volta al giorno per 2 settimane ha aumentato leggermente l'esposizione a midazolam, un substrato sensibile di CYP3A (aumento dell'11% dell'AUC, aumento del 16% della C_{max}). L'entità dell'interazione non è considerata clinicamente rilevante e pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose per i substrati di CYP3A.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che risdiplam e il suo principale metabolita umano M1 non sono inibitori significativi di MDR1 umana, polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP)1B1, OATP1B3, trasportatore di anioni organici 1 e 3 (OAT 1 e 3). Tuttavia, risdiplam e il suo metabolita sono inibitori *in vitro* del trasportatore umano di cationi organici 2 (OCT2) e dei trasportatori di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE)1 e MATE2-K. Non è prevista alcuna interazione con i substrati di OCT2 alle concentrazioni terapeutiche del farmaco. L'effetto della somministrazione concomitante di risdiplam sulla farmacocinetica dei substrati di MATE1 e MATE2-K nell'uomo è sconosciuto. Sulla base di dati *in vitro*, risdiplam può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali eliminati tramite MATE1 o MATE2-K, come metformina. Nel caso in cui la somministrazione concomitante non possa essere evitata, si deve procedere a un monitoraggio delle tossicità correlate ai farmaci e, ove necessario, si deve considerare una riduzione del dosaggio del medicinale somministrato in concomitanza.

Non ci sono dati di efficacia o sicurezza a supporto dell'uso concomitante di risdiplam e nusinersen.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Pazienti con potenziale riproduttivo

Contraccezione nei pazienti di sesso maschile e femminile

I pazienti di sesso maschile e femminile con potenziale riproduttivo devono rispettare i seguenti requisiti contraccettivi:

- le pazienti di sesso femminile in età fertile devono adottare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose;
- i pazienti di sesso maschile, e le loro partner di sesso femminile in età fertile, devono entrambi assicurarsi che venga adottato un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

Test di gravidanza

Lo stato di gravidanza delle pazienti di sesso femminile con potenziale riproduttivo deve essere verificato prima di iniziare la terapia con Evrysdi. Le donne in gravidanza devono essere informate in modo chiaro riguardo al potenziale rischio per il feto.

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di Evrysdi in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Evrysdi non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non adottano metodi contraccettivi (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Non è noto se risdiplam sia escreto nel latte materno umano. Studi condotti sui ratti mostrano che risdiplam è escreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Poiché non sono noti i potenziali rischi per il neonato allattato al seno, si raccomanda di non allattare al seno durante il trattamento.

Fertilità

Pazienti di sesso maschile

Risultati non clinici mostrano che la fertilità maschile può essere compromessa durante il trattamento. Negli organi riproduttivi di ratti e scimmie sono state osservate degenerazione dello sperma e riduzione del numero di spermatozoi (vedere paragrafo 5.3). Sulla base delle osservazioni raccolte negli studi sugli animali, si prevede che gli effetti sulle cellule spermatiche siano reversibili in caso di interruzione del trattamento con risdiplam.

I pazienti di sesso maschile possono prendere in considerazione la conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento o dopo un periodo libero da trattamento di almeno 4 mesi. I pazienti di sesso maschile che desiderano avere un figlio devono interrompere il trattamento per un minimo di 4 mesi. Il trattamento può essere ripreso dopo il concepimento.

Pazienti di sesso femminile

Sulla base di dati non clinici (vedere paragrafo 5.3), non si prevede un impatto di risdiplam sulla fertilità femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Evrysdi non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nei pazienti con SMA a esordio infantile, le reazioni avverse più comuni osservate negli studi clinici con Evrysdi sono state piressia (54,8%), eruzione cutanea (29,0%) e diarrea (19,4%).

Nei pazienti con SMA a esordio tardivo, le reazioni avverse più comuni osservate negli studi clinici con Evrysdi sono state piressia (21,7%), cefalea (20,0%), diarrea (16,7%) ed eruzione cutanea (16,7%).

Le reazioni avverse sopra elencate si sono verificate senza uno schema clinico o temporale identificabile e generalmente si sono risolte nonostante il trattamento in corso in pazienti con SMA a esordio infantile o tardivo.

Sulla base dell'analisi primaria dello studio RAINBOWFISH, il profilo di sicurezza di Evrysdi nei pazienti pre-sintomatici è coerente con il profilo di sicurezza dei pazienti sintomatici con SMA a esordio infantile e tardivo. Lo studio RAINBOWFISH ha arruolato 26 pazienti con SMA pre-sintomatica di età compresa tra 16 e 41 giorni di vita al momento della prima dose (intervallo di peso corporeo: 3,1-5,7 kg). La durata di esposizione mediana era di 20,4 mesi (intervallo: 10,6-41,9 mesi). Nei neonati di età inferiore ai 20 giorni sono disponibili dati post-commercializzazione limitati.

Vedere anche paragrafo 5.3 per gli effetti di Evrysdi osservati negli studi non clinici.

Tabella delle reazioni avverse

La categoria di frequenza corrispondente per ogni reazione avversa al farmaco si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$). Le reazioni avverse al farmaco derivanti dagli studi clinici (Tabella 2) sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA.

Tabella 2. Reazioni avverse al farmaco che si verificano in pazienti con SMA a esordio infantile e tardivo sulla base degli studi clinici con Evrysdi

Classificazione per sistemi e organi	SMA a esordio infantile (tipo 1)	SMA a esordio tardivo (tipo 2 e 3)
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	Molto comune	Molto comune
Nausea	Non applicabile	Comune
Ulcerazione della bocca e ulcere aftose	Comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Eruzione cutanea*	Molto comune	Molto comune
Patologie del sistema nervoso		
Cefalea	Non applicabile	Molto comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Piressia (inclusa iperpriessia)	Molto comune	Molto comune
Infezioni ed infestazioni		
Infezione delle vie urinarie (inclusa cistite)	Comune	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Artralgia	Non applicabile	Comune

*Include dermatite, dermatite acneiforme, dermatite allergica, eritema, follicolite, eruzione cutanea, eruzione cutanea eritematoso, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare.

Profilo di sicurezza in pazienti precedentemente trattati con altre terapie modificanti la SMA

Sulla base dell'analisi primaria dello studio JEWELFISH, il profilo di sicurezza di Evrysdi nei pazienti con SMA non naïve al trattamento che hanno ricevuto Evrysdi per un periodo fino a 59 mesi (compresi quelli precedentemente trattati con nusinersen [n = 76] o con onasemnogene abeparvovec [n = 14]) è coerente con il profilo di sicurezza nei pazienti con SMA naïve al trattamento trattati con Evrysdi negli studi FIREFISH, SUNFISH e RAINBOWFISH (vedere paragrafo 5.1).

Esperienza post-commercializzazione

Durante l'esperienza post-commercializzazione sono state riportate segnalazioni di vasculite cutanea, i cui sintomi si sono risolti dopo l'interruzione permanente del trattamento con Evrysdi. La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).**

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto noto per l'assunzione di una dose eccessiva di Evrysdi. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere sorvegliato attentamente e devono essere fornite cure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per le affezioni del sistema muscolo-scheletrico
Codice ATC: M09AX10

Meccanismo d'azione

Risdiplam è un modifikatore dello splicing del pre-mRNA del gene *SMN2* (fattore di sopravvivenza del motoneurone 2). Il medicinale ha lo scopo di trattare la SMA causata da mutazioni del gene *SMN1* nel cromosoma 5q che portano alla carenza di proteina SMN. La carenza di proteina SMN funzionale è direttamente collegata alla fisiopatologia della SMA, che comprende perdita progressiva di motoneuroni e debolezza muscolare. Risdiplam corregge lo splicing di *SMN2* per spostare l'equilibrio dall'esclusione dell'esone 7 alla sua inclusione nella trascrizione dell'mRNA, portando ad una maggiore produzione di proteina SMN funzionale e stabile. In questo modo risdiplam agisce sul trattamento della SMA aumentando e mantenendo costanti i livelli di proteina SMN funzionale.

Effetti farmacodinamici

Negli studi FIREFISH (pazienti di età di 2-7 mesi all'arruolamento), SUNFISH (pazienti di età di 2-25 anni all'arruolamento) e JEWELFISH (pazienti di età di 1-60 anni all'arruolamento) su pazienti con SMA a esordio infantile e tardivo, risdiplam ha portato ad un aumento dei livelli di proteina SMN nel sangue, con una variazione media superiore a 2 volte rispetto al basale, entro 4 settimane dall'inizio del trattamento in tutti i tipi di SMA studiati. L'aumento si è mantenuto costante per tutto il periodo di trattamento (di almeno 24 mesi).

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di risdiplam sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio in 47 soggetti adulti sani. All'esposizione terapeutica, risdiplam non ha prolungato l'intervallo QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Evrysdi nel trattamento di pazienti con SMA a esordio infantile (SMA di tipo 1) e tardivo (SMA di tipo 2 e 3) è stata valutata in 2 studi clinici registrativi, FIREFISH e SUNFISH. I dati dell'efficacia di Evrysdi nel trattamento di pazienti con SMA pre-sintomatica sono stati valutati nello studio clinico RAINBOWFISH. I pazienti con una diagnosi clinica di SMA di tipo 4 non sono stati valutati negli studi clinici.

SMA a esordio infantile

Lo studio BP39056 (FIREFISH) è uno studio in aperto, diviso in due parti, atto a valutare l'efficacia, la sicurezza, la farmacocinetica e la farmacodinamica di Evrysdi nei pazienti sintomatici con SMA di tipo 1 (tutti i pazienti avevano una malattia geneticamente confermata con 2 copie del gene *SMN2*). La Parte 1 dello studio FIREFISH è stata concepita come parte dello studio per la determinazione della dose. La Parte 2 dello studio FIREFISH, di conferma, ha valutato l'efficacia di Evrysdi. I pazienti della Parte 1 non hanno partecipato alla Parte 2.

L'endpoint primario di efficacia era la capacità di stare seduti senza supporto per almeno 5 secondi, come valutata dalla voce 22 della scala di motricità grossolana delle *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Terza edizione (BSID-III)*, dopo 12 mesi di trattamento.

FIREFISH – Parte 2

Nella Parte 2 dello studio FIREFISH sono stati arruolati 41 pazienti con SMA di tipo 1. L'età mediana di insorgenza dei segni e dei sintomi clinici della SMA di tipo 1 era di 1,5 mesi (intervallo: 1,0-3,0 mesi); i pazienti erano per il 54% di sesso femminile, per il 54% caucasici e per il 34% asiatici. L'età mediana al momento dell'arruolamento era di 5,3 mesi (intervallo: 2,2-6,9 mesi) e il tempo mediano tra l'insorgenza dei sintomi e la prima dose era di 3,4 mesi (intervallo: 1,0-6,0 mesi). Al basale, il punteggio mediano della scala di valutazione *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND)* era di 22,0 punti (intervallo: 8,0-37,0) e il punteggio mediano del Modulo 2 dell'*Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE-2)* era di 1,0 (intervallo: 0,0-5,0).

L'endpoint primario era costituito dalla percentuale di pazienti con la capacità di stare seduti senza supporto per almeno 5 secondi dopo 12 mesi di trattamento (scala di motricità grossolana delle BSID-III, voce 22). Gli endpoint principali di efficacia dei pazienti trattati con Evrysdi vengono mostrati nella Tabella 3.

Tabella 3. Sintesi dei principali risultati di efficacia al Mese 12 e 24 (FIREFISH - Parte 2)

Endpoint di efficacia	Percentuale di pazienti N = 41 (IC al 90%)	
	Mese 12	Mese 24
<u>Tappe fondamentali dello sviluppo e della funzionalità motoria</u>		
BSID-III: stare seduti senza supporto per almeno 5 secondi	29,3% (17,8%, 43,1%) <i>p < 0,0001^a</i>	61,0% (46,9%, 73,8%)
CHOP-INTEND: punteggio di 40 o superiore	56,1% (42,1%, 69,4%)	75,6% (62,2%, 86,1%)
CHOP-INTEND: aumento di ≥ 4 punti rispetto al basale	90,2% (79,1%, 96,6%)	90,2% (79,1%, 96,6%)
HINE-2: <i>responder</i> alle tappe motorie ^b	78,0% (64,8%, 88,0%)	85,4% (73,2%, 93,4%)
HINE-2: stare seduti senza supporto ^c	24,4% (13,9%, 37,9%)	53,7% (39,8%, 67,1%)
<u>Sopravvivenza e sopravvivenza libera da eventi</u>		
Sopravvivenza libera da eventi ^d	85,4% (73,4%, 92,2%)	82,9% (70,5%, 90,4%)
In vita	92,7% (82,2%, 97,1%)	92,7% (82,2%, 97,1%)
<u>Alimentazione</u>		
Capacità di alimentarsi per via orale ^e	82,9% (70,3%, 91,7%)	85,4% (73,2%, 93,4%)

Abbreviazioni: CHOP-INTEND = *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*; HINE-2 = Modulo 2 dell'*Hammersmith Infant Neurological Examination*.

^a Il valore *p* è basato su un test binomiale esatto a una coda. Il risultato è comparato a una soglia del 5%.

^b Secondo HINE-2: un aumento di ≥ 2 punti [o punteggio massimo] della capacità di calciare, OPPURE un aumento di ≥ 1 punto delle tappe motorie del controllo della testa, del rotolamento, della seduta, del gattonamento, dello stare in piedi o del camminare, E il miglioramento in più categorie di tappe motorie rispetto a un peggioramento definiscono i *responder* per questa analisi.

^c Lo stare seduti senza supporto include i pazienti che hanno raggiunto una “seduta stabile” (24%, 10/41) e “pivot (ruota su se stesso)” (29%, 12/41) come valutato mediante HINE-2 al Mese 24.

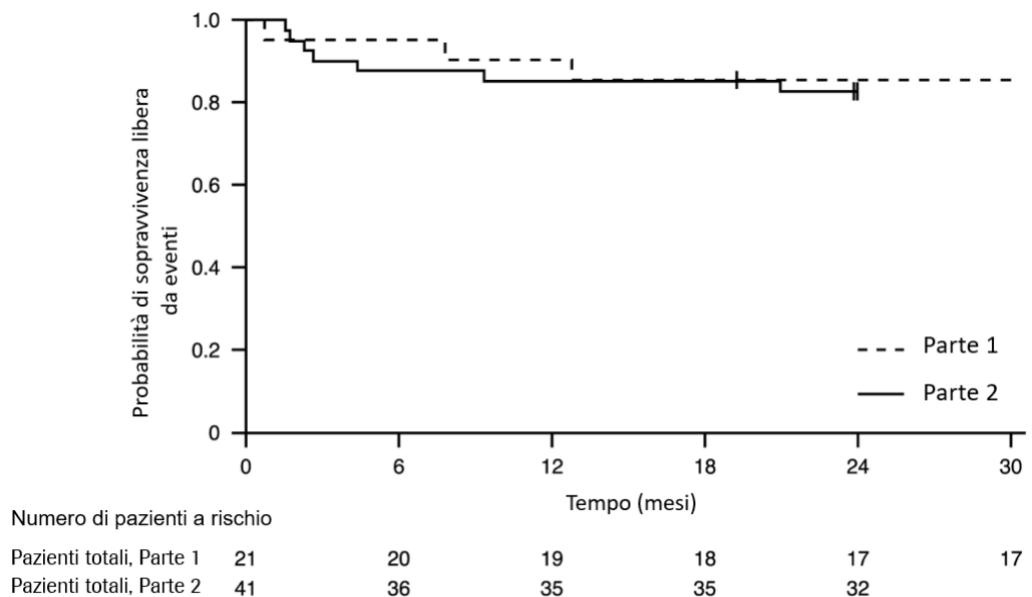
^d Un evento soddisfa l'endpoint della ventilazione permanente definita come tracheostomia o ≥ 16 ore di ventilazione non invasiva al giorno o intubazione per > 21 giorni consecutivi in assenza o a seguito della risoluzione di un evento acuto reversibile. Tre pazienti sono deceduti nei primi 3 mesi successivi all'arruolamento nello studio e 4 pazienti hanno soddisfatto l'endpoint della ventilazione permanente prima del Mese 24. Questi 4 pazienti hanno ottenuto un aumento di almeno 4 punti del punteggio CHOP-INTEND rispetto al basale.

^e Include i pazienti che sono stati alimentati esclusivamente per via orale (29 pazienti in totale) e quelli che sono stati alimentati per via orale in combinazione con un sondino di alimentazione (6 pazienti in totale) al Mese 24.

Al Mese 24 il 44% dei pazienti poteva stare seduto senza supporto per 30 secondi (BSID-III, voce 26). I pazienti hanno continuato a raggiungere ulteriori tappe motorie, valutate mediante HINE-2; l'80,5% è stato in grado di rotolare, mentre il 27% dei pazienti ha raggiunto una tappa relativa allo stare in piedi (il 12% sostenendo il proprio peso e il 15% lo stare in piedi con un supporto).

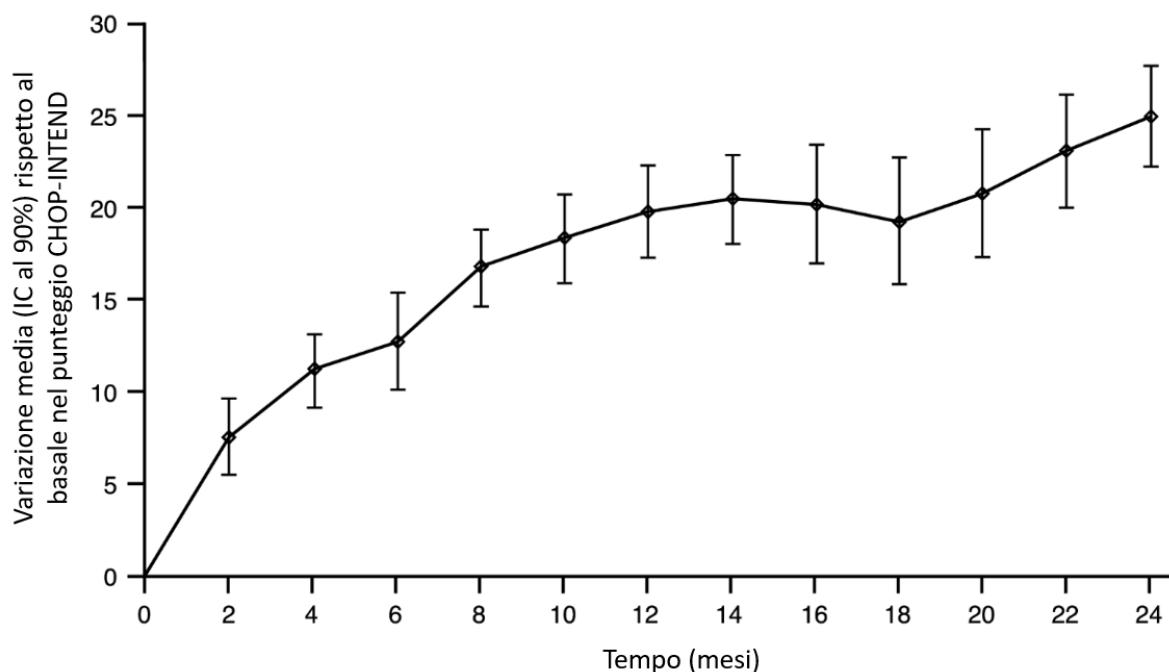
I pazienti con SMA a esordio infantile non trattati non sarebbero mai in grado di stare seduti senza supporto e solo il 25% sopravvivrebbe senza una ventilazione permanente oltre i 14 mesi di vita.

Figura 1. Grafico Kaplan-Meier relativo alla sopravvivenza libera da eventi (FIREFISH – Parte 1 e Parte 2)



+ Censurato: due pazienti nella Parte 2 sono stati censurati perché hanno partecipato alla visita del Mese 24 in anticipo; un paziente nella Parte 1 è stato censurato dopo aver interrotto il trattamento ed è deceduto 3,5 mesi dopo.

Figura 2. Variazione media rispetto al basale nel punteggio totale CHOP-INTEND (FIREFISH - Parte 2)



FIREFISH - Parte 1

L'efficacia di Evrysdi nei pazienti con SMA di tipo 1 è supportata anche dai risultati della Parte 1 dello studio FIREFISH. Per i 21 pazienti della Parte 1, le caratteristiche al basale erano coerenti con i

pazienti sintomatici con SMA di tipo 1. L'età mediana all'arruolamento era di 6,7 mesi (intervallo: 3,3-6,9 mesi) e il tempo mediano tra l'insorgenza dei sintomi e la prima dose era di 4,0 mesi (intervallo: 2,0-5,8 mesi).

Un totale di 17 pazienti ha ricevuto la dose terapeutica di Evrysdi (dose selezionata per la Parte 2). Dopo 12 mesi di trattamento, il 41% (7/17) di questi pazienti è stato in grado di stare seduto in modo indipendente per almeno 5 secondi (BSID-III, voce 22). Dopo 24 mesi di trattamento, altri 3 pazienti che hanno ricevuto la dose terapeutica sono stati in grado di stare seduti in modo indipendente per almeno 5 secondi, portando il totale dei pazienti che hanno raggiunto questa tappa motoria a 10 (59%).

Dopo 12 mesi di trattamento, il 90% (19/21) dei pazienti era vivo e libero da eventi (senza ventilazione permanente) e aveva raggiunto i 15 mesi di età o più. Dopo un minimo di 33 mesi di trattamento, l'81% (17/21) dei pazienti era vivo e libero da eventi e aveva raggiunto l'età di 37 mesi o più (mediana 41 mesi; intervallo: 37-53 mesi); vedere Figura 1. Tre pazienti sono morti durante il trattamento e un paziente è deceduto 3,5 mesi dopo la sua interruzione.

SMA a esordio tardivo

Lo studio BP39055 (SUNFISH) è uno studio multicentrico in 2 parti volto a valutare l'efficacia, la sicurezza, la farmacocinetica e la farmacodinamica di Evrysdi in pazienti con SMA di tipo 2 o 3 di età compresa tra i 2 e i 25 anni. La Parte 1, esplorativa, mirava alla determinazione della dose e la Parte 2, randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo, era la parte di conferma. I pazienti della Parte 1 non hanno partecipato alla Parte 2.

L'endpoint primario era la variazione, rispetto al basale, del punteggio della scala *Motor Function Measure-32* (MFM32) al Mese 12. La MFM32 ha la capacità di valutare un'ampia gamma di funzioni motorie in una vasta popolazione di pazienti con SMA. Il punteggio totale della MFM32 è espresso in percentuale (intervallo: 0-100) del punteggio massimo possibile, con punteggi più alti che indicano una maggiore funzione motoria.

SUNFISH - Parte 2

La Parte 2 dello studio SUNFISH è la parte dello studio SUNFISH randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo su 180 pazienti non deambulanti con SMA di tipo 2 (71%) o di tipo 3 (29%). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 alla somministrazione di Evrysdi alla dose terapeutica (vedere paragrafo 4.2) o del placebo. La randomizzazione è stata stratificata per fascia d'età (da 2 a 5, da 6 a 11, da 12 a 17, da 18 a 25 anni).

L'età mediana dei pazienti all'inizio del trattamento era di 9,0 anni (intervallo: 2-25 anni), mentre il tempo mediano tra l'insorgenza dei sintomi iniziali della SMA e il primo trattamento era di 102,6 (1-275) mesi. Complessivamente, il 30% aveva un'età compresa tra i 2 e i 5 anni, il 32% tra i 6 e gli 11 anni, il 26% tra i 12 e i 17 anni e il 12% tra i 18 e i 25 anni al momento dell'arruolamento nello studio. Dei 180 pazienti inclusi nello studio, il 51% era di sesso femminile, il 67% di etnia caucasica e il 19% asiatica. Al basale, il 67% dei pazienti presentava scoliosi (32% dei pazienti con scoliosi severa). I pazienti avevano un punteggio medio della MFM32 al basale di 46,1 e un punteggio della scala *Revised Upper Limb Module* (RULM) di 20,1. Le caratteristiche demografiche al basale sono state bilanciate tra il braccio Evrysdi e il braccio placebo ad eccezione della scoliosi (63% dei pazienti nel braccio Evrysdi e 73% dei pazienti nel gruppo di controllo con placebo).

L'analisi primaria della Parte 2 dello studio SUNFISH, la variazione rispetto al basale del punteggio totale della MFM32 al Mese 12, ha mostrato una differenza clinicamente e statisticamente significativa tra i pazienti trattati con Evrysdi e quelli trattati con il placebo. I risultati dell'analisi primaria e i principali endpoint secondari vengono mostrati nella Tabella 4, nella Figura 3 e nella Figura 4.

Tabella 4. Sintesi dell'efficacia in pazienti con SMA a esordio tardivo al Mese 12 di trattamento (SUNFISH - Parte 2)

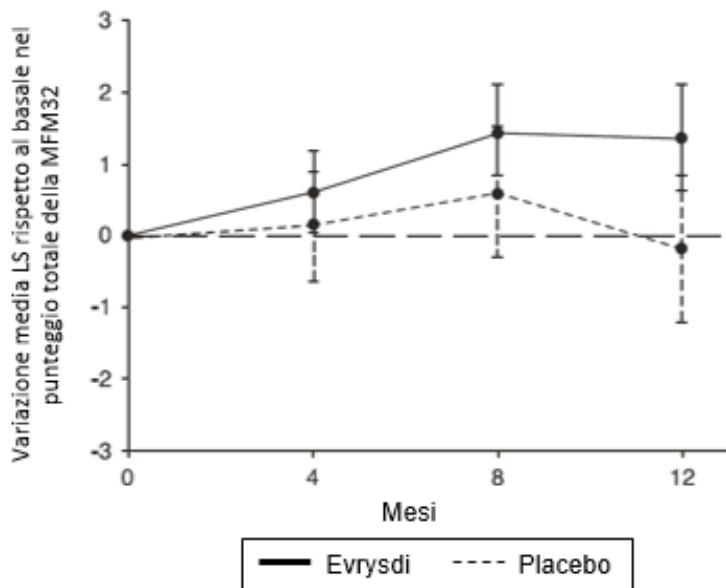
Endpoint	Evrysdi (N = 120)	Placebo (N = 60)
Endpoint primario:		
Variazione rispetto al basale nel punteggio totale della MFM32 ¹ al Mese 12 Media LS (IC al 95%)	1,36 (0,61, 2,11)	-0,19 (-1,22, 0,84)
Differenza rispetto al placebo Stima (IC al 95%) Valore p ²	1,55 (0,30, 2,81) 0,0156	
Endpoint secondari:		
Percentuale di pazienti con una variazione rispetto al basale nel punteggio totale della MFM32 ¹ di 3 punti o più al Mese 12 (IC al 95%) ¹	38,3% (28,9, 47,6)	23,7% (12,0, 35,4)
<i>Odds ratio</i> per la risposta complessiva (IC al 95%) Valore p aggiustato (non aggiustato) ^{3,4}	2,35 (1,01, 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Variazione rispetto al basale nel punteggio totale della RULM ⁵ al Mese 12 Media LS (IC al 95%)	1,61 (1,00, 2,22)	0,02 (-0,83, 0,87)
Differenza rispetto alla stima del placebo (IC al 95%) Valore p aggiustato (non aggiustato) ^{2,4}	1,59 (0,55, 2,62) 0,0469 (0,0028)	

LS = minimi quadrati

1. In base alla regola dei dati mancanti per la MFM32, 6 pazienti sono stati esclusi dall'analisi (Evrysdi n = 115; controllo con placebo n = 59).
2. Dati analizzati utilizzando un modello misto per misure ripetute con il punteggio basale totale, il trattamento, la visita, la fascia d'età, il rapporto tra trattamento e visita e il rapporto tra basale e visita.
3. Dati analizzati utilizzando la regressione logistica con il punteggio basale totale, il trattamento e la fascia d'età.
4. Il valore p aggiustato è stato ottenuto per gli endpoint inclusi nel test gerarchico ed è stato derivato sulla base di tutti i valori p dagli endpoint in ordine di gerarchia fino all'attuale endpoint.
5. In base alla regola dei dati mancanti per la RULM, 3 pazienti sono stati esclusi dall'analisi (Evrysdi n = 119; controllo con placebo n = 58).

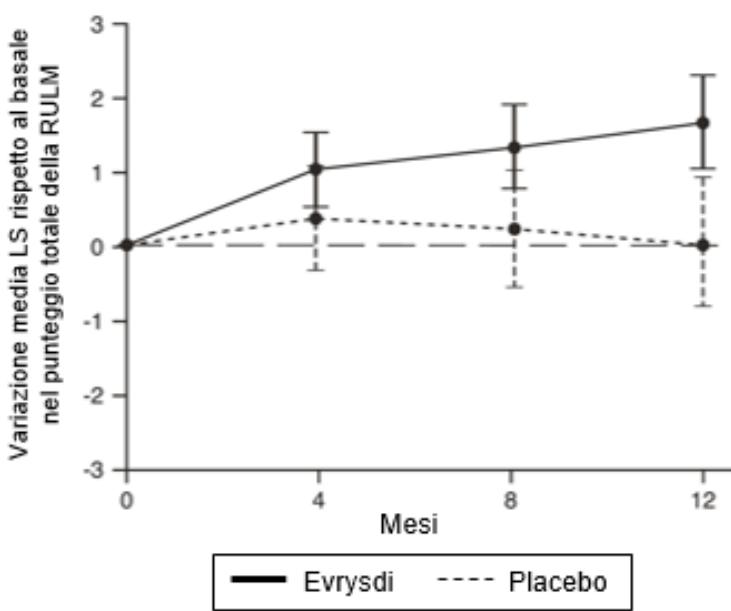
Al termine dei 12 mesi di trattamento, 117 pazienti hanno continuato a ricevere Evrysdi. Al momento dell'analisi a 24 mesi, questi pazienti trattati con Evrysdi per 24 mesi hanno manifestato, nel complesso, un mantenimento del miglioramento della funzione motoria tra il Mese 12 e il Mese 24. La variazione media rispetto al basale per la MFM32 è stata di 1,83 (IC al 95%: 0,74, 2,92) e per la RULM è stata di 2,79 (IC al 95%: 1,94, 3,64).

Figura 3. Variazione media rispetto al basale nel punteggio totale della MFM32 nell'arco di 12 mesi nella Parte 2 dello studio SUNFISH¹



¹Differenza media dei minimi quadrati (LS) per la variazione rispetto al basale nel punteggio della MFM32 [IC al 95%].

Figura 4. Variazione media rispetto al basale nel punteggio totale della RULM nell'arco di 12 mesi nella Parte 2 dello studio SUNFISH¹



¹Differenza media dei minimi quadrati (LS) per la variazione rispetto al basale nel punteggio della RULM [95% IC].

SUNFISH - Parte 1

L'efficacia in pazienti con SMA a esordio tardivo è stata supportata anche dai risultati della Parte 1, la parte di determinazione della dose dello studio SUNFISH. Nella Parte 1 sono stati arruolati 51 pazienti con SMA di tipo 2 e 3 (inclusi 7 pazienti deambulanti) di età compresa tra i 2 e i 25 anni. Dopo 1 anno di trattamento, si è registrato un miglioramento clinicamente significativo della funzione motoria valutata mediante MFM32, con una variazione media rispetto al basale di 2,7 punti (IC al 95%: 1,5, 3,8). Il miglioramento nella MFM32 è stato mantenuto fino a 2 anni di trattamento (variazione media di 2,7 punti [IC al 95%: 1,2, 4,2]).

Uso in pazienti precedentemente trattati con altre terapie modificanti la SMA (JEWELFISH)

Lo studio BP39054 (JEWELFISH, n = 174) è uno studio a braccio singolo, in aperto, atto a valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e farmacodinamica di Evrysdi in pazienti con SMA a esordio infantile e tardivo (età mediana 14 anni [intervallo: 1-60 anni]), che avevano precedentemente ricevuto un trattamento con altre terapie modificanti la SMA, approvate (nusinersen n = 76, onasemnogene abeparvovec n = 14) o sperimentali. Al basale, dei 168 pazienti di età compresa tra 2 e 60 anni, l'83% dei pazienti aveva la scoliosi e il 63% aveva un punteggio della *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE) < 10 punti.

All'analisi al Mese 24 di trattamento, i pazienti di età compresa tra 2 e 60 anni hanno mostrato una stabilizzazione complessiva della funzione motoria in MFM32 e RULM (rispettivamente n = 137 e n = 133). I pazienti di età inferiore a 2 anni (n = 6) hanno mantenuto o raggiunto tappe motorie come il controllo della testa, il rotolamento e la seduta in modo indipendente. Tutti i pazienti deambulanti (di età compresa tra 5 e 46 anni, n = 15) hanno mantenuto la capacità di camminare.

SMA pre-sintomatica (RAINBOWFISH)

Lo studio BN40703 (RAINBOWFISH) è uno studio clinico in aperto, a braccio singolo e multicentrico volto a esaminare l'efficacia, la sicurezza, la farmacocinetica e la farmacodinamica di Evrysdi nei neonati dalla nascita a 6 settimane di vita (alla prima dose) ai quali è stata geneticamente diagnosticata la SMA, ma che ancora non presentano sintomi.

L'efficacia nei pazienti con SMA pre-sintomatica è stata valutata al Mese 12 in 26 pazienti (popolazione *intent-to-treat* [ITT]) trattati con Evrysdi: otto pazienti, 13 pazienti e 5 pazienti presentavano rispettivamente 2, 3 e ≥ 4 copie del gene *SMN2*. L'età mediana di questi pazienti alla prima dose era di 25 giorni (intervallo: 16-41 giorni), il 62% era di sesso femminile e l'85% era caucasico. Al basale, il punteggio mediano CHOP-INTEND era di 51,5 (intervallo: 35,0-62,0), il punteggio mediano HINE-2 era di 2,5 (intervallo: 0-6,0) e l'ampiezza del potenziale d'azione muscolare composto (*compound muscle action potential*, CMAP) del nervo mediano/ulnare era di 3,6 mV (intervallo: 0,5-6,7 mV).

La popolazione primaria di efficacia (N = 5) includeva pazienti con 2 copie di *SMN2* e un'ampiezza CMAP al basale $\geq 1,5$ mV. In questi pazienti, il punteggio mediano CHOP-INTEND era di 48,0 (intervallo: 36,0-52,0), il punteggio mediano HINE-2 era di 2,0 (intervallo: 1,0-3,0) e l'ampiezza mediana CMAP era di 2,6 mV (intervallo: 1,6-3,8 mV) al basale.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti nella popolazione primaria di efficacia in grado di stare seduti senza supporto per almeno 5 secondi (scala di motricità grossolana delle BSID-III, voce 22) al Mese 12; una percentuale di pazienti statisticamente e clinicamente significativa ha raggiunto questa tappa rispetto al criterio di prestazione predefinito del 5%.

I principali endpoint di efficacia dei pazienti trattati con Evrysdi vengono mostrati nella Tabella 5, nella Tabella 6 e nella Figura 5.

Tabella 5. Capacità di stare seduti come definita dalla voce 22 delle BSID-III nei pazienti pre-sintomatici al Mese 12

Endpoint di efficacia	Popolazione		
	Efficacia primaria (N = 5)	Pazienti con 2 copie di <i>SMN2</i> ^a (N = 8)	ITT (N = 26)
Percentuale di pazienti in grado di stare seduti senza supporto per almeno 5 secondi (BSID-III, voce 22); (IC al 90%)	80% (34,3%, 99,0%) <i>p</i> < 0,0001 ^b	87,5% (52,9%, 99,4%)	96,2% (83,0%, 99,8%)

Abbreviazioni: BSID-III = Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Terza edizione; IC = intervallo di confidenza; ITT = intent-to-treat.

^a I pazienti con 2 copie di *SMN2* presentavano un'ampiezza mediana CMAP di 2,0 (intervallo: 0,5-3,8) al basale.

^b Il valore *p* è basato su un test binomiale esatto a una coda. Il risultato è comparato a una soglia del 5%

Inoltre, l'80% (4/5) della popolazione primaria di efficacia, l'87,5% (7/8) dei pazienti con 2 copie di *SMN2* e l'80,8% (21/26) dei pazienti nella popolazione ITT hanno acquisito la capacità di stare seduti senza supporto per 30 secondi (BSID-III, voce 26).

I pazienti nella popolazione ITT hanno anche raggiunto le tappe motorie valutate mediante HINE-2 al Mese 12 (N = 25). In questa popolazione, il 96,0% dei pazienti era in grado di stare seduto [1 paziente (1/8 pazienti con 2 copie di *SMN2*) ha raggiunto la seduta stabile e 23 pazienti (6/8, 13/13, 4/4 dei pazienti con rispettivamente 2, 3 e ≥ 4 copie di *SMN2*) erano in grado di rotolare/ruotare su se stessi]. Inoltre, l'84% dei pazienti era in grado di stare in piedi; il 32% (N = 8) dei pazienti era in grado di stare in piedi con un supporto (3/8, 3/13 e 2/4 pazienti con rispettivamente 2, 3 e ≥ 4 copie di *SMN2*) e il 52% (N = 13) dei pazienti era in grado di stare in piedi senza aiuto (1/8, 10/13 e 2/4 pazienti con rispettivamente 2, 3 e ≥ 4 copie di *SMN2*). Inoltre, il 72% dei pazienti era in grado di molleggiare sulle gambe, spostarsi con una navigazione laterale (*cruising*) o camminare; l'8% (N = 2) dei pazienti era in grado di molleggiare sulle gambe (2/8 pazienti con 2 copie di *SMN2*), il 16% (N = 4) era in grado di spostarsi con una navigazione laterale (3/13 e 1/4 pazienti con rispettivamente 3 e ≥ 4 copie di *SMN2*) e il 48% (N = 12) era in grado di camminare in modo indipendente (1/8, 9/13 e 2/4 pazienti con rispettivamente 2, 3 e ≥ 4 copie di *SMN2*). In sette pazienti non è stata testata la capacità di camminare al Mese 12.

Tabella 6. Sintesi dei principali endpoint di efficacia dei pazienti pre-sintomatici al Mese 12

Endpoint di efficacia	Popolazione ITT (N = 26)
<u>Funzionalità motoria</u>	
Percentuale di pazienti che ottengono un punteggio totale CHOP-INTEND pari o superiore a 50 (IC al 90%)	92% ^a (76,9%, 98,6%)
Percentuale di pazienti che ottengono un punteggio totale CHOP-INTEND pari o superiore a 60 (IC al 90%)	80% ^a (62,5%, 91,8%)
<u>Alimentazione</u>	
Percentuale di pazienti in grado di alimentarsi per via orale (IC al 90%)	96,2% ^b (83,0%, 99,8%)
<u>Utilizzo delle risorse sanitarie</u>	
Percentuale di pazienti senza ospedalizzazioni ^c (IC al 90%)	92,3% (77,7%, 98,6%)
<u>Sopravvivenza libera da eventi^d</u>	
Percentuale di pazienti con sopravvivenza libera da eventi (IC al 90%)	100% (100%, 100%)

Abbreviazioni: CHOP-INTEND = *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*; IC = intervallo di confidenza.

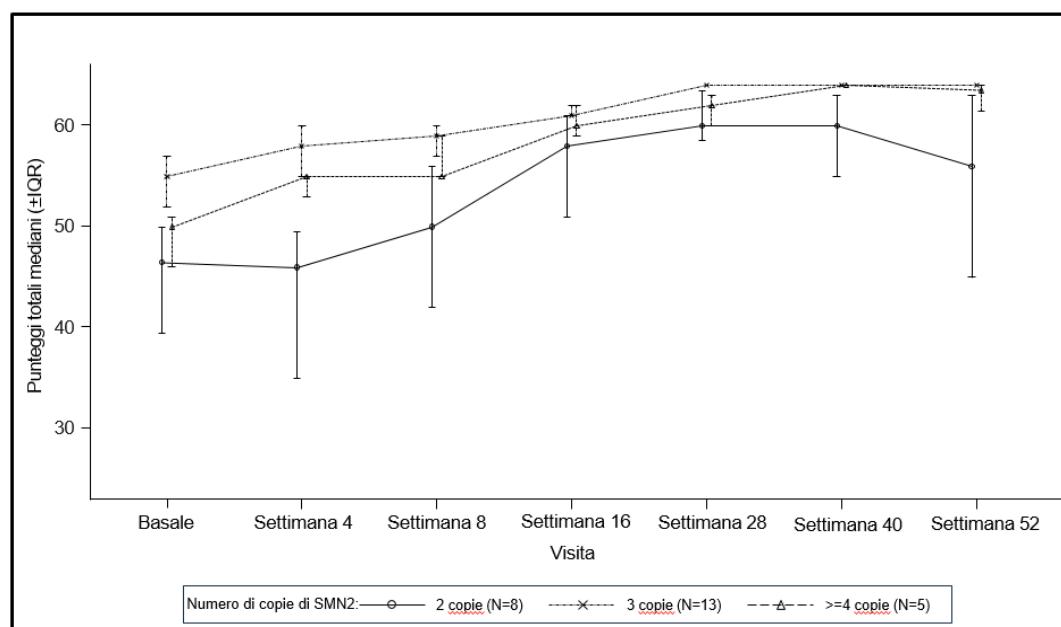
^a Basato su N = 25.

^b Un paziente non è stato valutato.

^c Le ospedalizzazioni includono tutti i ricoveri ospedalieri della durata di almeno due giorni e non dovuti a requisiti dello studio.

^d Gli eventi si riferiscono a decesso o ventilazione permanente; la ventilazione permanente è definita come tracheostomia o ≥ 16 ore di ventilazione non invasiva al giorno o intubazione per > 21 giorni consecutivi in assenza o a seguito della risoluzione di un evento acuto reversibile.

Figura 5. Punteggi totali mediani CHOP-INTEND per visita e numero di copie di SMN2 (popolazione ITT)



Abbreviazioni: IQR = intervallo interquartile; SMN2 = fattore di sopravvivenza del motoneurone 2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici sono stati caratterizzati in soggetti adulti sani e in pazienti con SMA.

Dopo la somministrazione del trattamento come soluzione orale, la farmacocinetica di risdiplam era approssimativamente lineare tra 0,6 e 18 mg. La farmacocinetica di risdiplam è stata meglio descritta da un modello farmacocinetico di popolazione con assorbimento a tre compartimenti, distribuzione a due compartimenti ed eliminazione di primo ordine. Il peso corporeo e l'età hanno mostrato di avere un effetto significativo sulla farmacocinetica.

L'esposizione stimata (AUC_{0-24h} media) per i pazienti con SMA a esordio infantile (età 2-7 mesi all'arruolamento) alla dose terapeutica di 0,2 mg/kg una volta al giorno era di 1 930 ng.h/mL. L'esposizione stimata media nei neonati pre-sintomatici (di età compresa tra i 16 giorni e < 2 mesi) nello studio RAINBOWFISH era di 2 020 ng.h/mL a 0,15 mg/kg dopo 2 settimane di somministrazione una volta al giorno. L'esposizione stimata per i pazienti con SMA a esordio tardivo (2-25 anni all'arruolamento) nello studio SUNFISH (Parte 2) alla dose terapeutica (0,25 mg/kg una volta al giorno per i pazienti con peso corporeo < 20 kg; 5 mg una volta al giorno per i pazienti con peso corporeo \geq 20 kg) era di 2 070 ng.h/mL dopo un anno di trattamento e 1 940 ng.h/mL dopo 5 anni di trattamento. L'esposizione stimata (AUC_{0-24h} media) per i pazienti con SMA non naïve al trattamento (età 1-60 anni all'arruolamento) alla dose terapeutica di 0,25 mg/kg oppure di 5 mg era di 1 700 ng.h/mL. La concentrazione massima osservata (C_{max} media) era di 194 ng/mL a 0,2 mg/kg nello studio FIREFISH, di 140 ng/mL nella Parte 2 dello studio SUNFISH e di 129 ng/mL nello studio JEWELFISH, mentre la concentrazione massima stimata a 0,15 mg/kg nello studio RAINBOWFISH è di 111 ng/mL.

Assorbimento

Risdiplam è stato rapidamente assorbito a digiuno con un t_{max} plasmatico che varia da 1 a 5 ore dopo la somministrazione della polvere per soluzione orale ricostituita. Sulla base dei dati relativi a 47 soggetti sani, il cibo (colazione ad alto contenuto di grassi e calorie) non ha avuto alcun effetto rilevante sull'esposizione a risdiplam. Negli studi clinici, risdiplam è stato somministrato in concomitanza di un pasto mattutino o dopo l'allattamento.

Distribuzione

Risdiplam si distribuisce uniformemente in tutte le parti del corpo, compreso il sistema nervoso centrale (SNC) attraversando la barriera emato-encefalica, portando così ad un aumento dei livelli di proteina SMN nel SNC e in tutto il corpo. Le concentrazioni di risdiplam nel plasma e della proteina SMN nel sangue riflettono la sua distribuzione e gli effetti farmacodinamici nei tessuti come il cervello e il muscolo.

Le stime dei parametri farmacocinetici della popolazione sono state di 98 L per il volume centrale apparente di distribuzione, 93 L per il volume periferico e 0,68 L/ora per la clearance intercompartmentale.

Risdiplam è legato prevalentemente all'albumina sierica, senza alcun legame con l'alfa-1 glicoproteina acida, con una frazione libera dell'11%.

Biotrasformazione

Risdiplam è metabolizzato principalmente da FMO1 e FMO3, nonché da CYP 1A1, 2J2, 3A4 e 3A7.

La somministrazione concomitante di 200 mg due volte al giorno di itraconazolo, un potente inibitore di CYP3A, con una singola dose orale di 6 mg di risdiplam non ha mostrato alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di risdiplam (aumento dell'11% dell'AUC, diminuzione del 9% della C_{max}).

Eliminazione

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno stimato una clearance apparente (CL/F) di 2,6 L/ora per risdiplam. L'emivita effettiva di risdiplam è stata di circa 50 ore nei pazienti con SMA.

Risdiplam non è un substrato della proteina umana di resistenza multifarmaco 1 (MDR1).

Circa il 53% della dose (14% risdiplam invariato) è stato escreto nelle feci e il 28% nelle urine (8% risdiplam invariato). Il farmaco immodificato è stato il componente principale trovato nel plasma, pari all'83% del materiale farmacologico in circolazione. Il metabolita farmacologicamente inattivo M1 è stato identificato come il principale metabolita in circolazione.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Il peso corporeo e l'età sono stati identificati come covariate nell'analisi farmacocinetica di popolazione. Sulla base di questo modello, la dose è quindi aggiustata in base all'età (al di sotto/di sopra dei 2 mesi e 2 anni) e al peso corporeo (fino a 20 kg) per ottenere un'esposizione simile in tutte le fasce di età e peso corporeo. Sono disponibili dati farmacocinetici limitati in pazienti di età inferiore ai 20 giorni, poiché negli studi clinici solo un neonato di 16 giorni ha ricevuto risdiplam ad una dose inferiore (0,04 mg/kg).

Popolazione anziana

Non sono stati condotti studi dedicati alla farmacocinetica in pazienti con SMA di età superiore ai 60 anni. I soggetti senza SMA fino ai 69 anni di età sono stati inclusi negli studi clinici sulla farmacocinetica, e i dati indicano che non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti fino ai 69 anni di età.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi per analizzare la farmacocinetica di risdiplam in pazienti con compromissione renale. L'eliminazione di risdiplam in forma invariata attraverso l'escrezione renale è di entità ridotta (8%).

Compromissione epatica

La compromissione epatica lieve e moderata non ha avuto un impatto significativo sulla farmacocinetica di risdiplam. Dopo una singola somministrazione orale di 5 mg di risdiplam, i rapporti medi per C_{max} e AUC erano di 0,95 e 0,80 in soggetti con compromissione epatica lieve ($n = 8$) e di 1,20 e 1,08 in soggetti con compromissione epatica moderata ($n = 8$) rispetto ai controlli in soggetti sani corrispondenti ($n = 10$). La sicurezza e la farmacocinetica nei pazienti con compromissione epatica severa non sono state studiate.

Etnia

La farmacocinetica di risdiplam non differisce in soggetti giapponesi e caucasici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Compromissione della fertilità

Il trattamento con risdiplam è stato associato all'arresto delle cellule germinali maschili nei ratti e nelle scimmie senza margini di sicurezza basati sulle esposizioni sistemiche a una dose senza effetto avverso osservabile (*no observed adverse effect level*, NOAEL). Questi effetti hanno portato alla degenerazione degli spermatociti, alla degenerazione/necrosi dell'epitelio seminifero e all'oligo/aspermia nell'epididimo. Gli effetti di risdiplam sugli spermatozoi sono probabilmente correlati ad un'interferenza di risdiplam sul ciclo di divisione cellulare, che è specifica di questa fase ed è considerata reversibile. Non è stato osservato alcun effetto sugli organi riproduttivi femminili in ratti e scimmie dopo il trattamento con risdiplam.

Non sono stati condotti studi sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce con la somministrazione concomitante di risdiplam. L'arresto degli spermatozoi e il potenziale embriotossico in fase di trattamento erano già stati identificati in altri studi di tossicità su ratti e scimmie. Non è stata osservata alcuna compromissione della fertilità maschile o femminile in due studi in cui i ratti sono stati fatti accoppiare a seguito del completamento di un periodo di trattamento di 13 settimane a partire dallo svezzamento o 8 settimane dopo il completamento di un periodo di trattamento di 4 settimane a partire da 4 giorni di vita.

Effetto sulla struttura della retina

Il trattamento cronico delle scimmie con risdiplam ha dimostrato un effetto sulla retina in termini di degenerazione del fotorecettore a partire dalla zona periferica della retina. Alla cessazione del trattamento, gli effetti sul retinogramma erano parzialmente reversibili, mentre la degenerazione del fotorecettore non è risultata reversibile. Gli effetti sono stati monitorati mediante tomografia a coerenza ottica (*optical coherence tomography*, OCT) ed elettroretinografia (ERG). Gli effetti sono stati riscontrati con esposizioni superiori a 2 volte l'esposizione nell'uomo alla dose terapeutica, senza margine di sicurezza basato sulle esposizioni sistemiche alla NOAEL. Non sono stati osservati risultati di questo tipo in ratti albi o pigmentati sottoposti a trattamento cronico con risdiplam a esposizioni superiori a quelle della scimmia. Tali risultati non sono stati osservati negli studi clinici condotti in pazienti con SMA sottoposti a monitoraggio oftalmologico regolare (incluso SD OCT e valutazione della funzione visiva).

Effetto sui tessuti epiteliali

Nei ratti e nelle scimmie trattati con risdiplam erano evidenti effetti sull'istologia di cute, laringe e palpebra, nonché sul tratto gastrointestinale. Si sono iniziati a osservare cambiamenti a dosi elevate con durate di trattamento di 2 settimane e più. Esponendo le scimmie a un trattamento cronico per 39 settimane, la NOAEL corrispondeva a un'esposizione superiore a 2 volte l'esposizione media nell'uomo alla dose terapeutica.

Effetto sui parametri ematologici

Nel test del micronucleo del midollo osseo per esposizione acuta nei ratti, è stata osservata una riduzione di oltre il 50 % del rapporto tra eritrociti policromatici (giovani) e normocromatici (adulti), indicativa di una sostanziale tossicità a carico del midollo osseo, a un livello di dose elevato con un'esposizione superiore a 15 volte l'esposizione media nell'uomo alla dose terapeutica. A seguito di un trattamento più lungo di 26 settimane nei ratti, i margini di esposizione alla NOAEL sono stati superiori di circa 4 volte l'esposizione media nell'uomo alla dose terapeutica.

Genotossicità

Risdiplam non è risultato mutagено nel saggio di reversione delle mutazioni batteriche. In cellule di mammifero *in vitro* e nel midollo osseo di ratti, risdiplam aumenta la frequenza delle cellule contenenti micronuclei. L'induzione di micronuclei nel midollo osseo è stata osservata in diversi studi di tossicità nei ratti (animali adulti e giovani). La NOAEL in tutti gli studi è associata ad un'esposizione pari a circa 1,5 volte l'esposizione media nell'uomo alla dose terapeutica. I dati hanno indicato che questo effetto è indiretto e secondario ad un'interferenza di risdiplam sul ciclo di divisione cellulare. Risdiplam non danneggerebbe in modo diretto il DNA.

Tossicità riproduttiva

Negli studi su ratti femmine gravide in trattamento con risdiplam, si è evidenziata una tossicità embrio-fetale, con peso fetale inferiore e sviluppo ritardato. La NOAEL per questo effetto è stata circa 2 volte superiore ai livelli di esposizione raggiunti alla dose terapeutica di risdiplam nei pazienti. Negli studi con conigli femmine gravide sono stati osservati effetti dismorfogenici a esposizioni anche associate a tossicità materna; questi consistevano in quattro feti (4%) da 4 cuccioli (22%) con

idrocefalia. La NOAEL era pari a circa 4 volte i livelli di esposizione raggiunti alla dose terapeutica di risdiplam nei pazienti.

In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale nei ratti trattati quotidianamente con risdiplam, il medicinale ha causato un leggero ritardo nella durata della gestazione. Studi in ratti femmine gravide e in allattamento hanno dimostrato che risdiplam attraversa la barriera placentare e viene escreto nel latte.

Cancerogenicità

Risdiplam non ha mostrato un potenziale cancerogeno in topi transgenici rasH2 nel corso di 6 mesi di trattamento e in uno studio di 2 anni sui ratti ad esposizioni equivalenti a quelle negli esseri umani che ricevevano la dose massima raccomandata nell'uomo (*maximum recommended human dose*, MRHD). L'aumento significativo dei tumori della ghiandola del prepuzio nei ratti maschi e della ghiandola del clitoride nei ratti femmina a dosi pari a 4 volte l'esposizione della MRHD non hanno rilevanza per l'uomo, poiché entrambi sono organi specifici dei roditori.

Studi su animali giovani

I dati relativi agli animali giovani non rivelano alcun pericolo particolare per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

mannitolo (E 421)

isomalto (E 953)

aroma di fragola

acido tartarico (E 334)

sodio benzoato (E 211)

macrogol 6000 (E 1521)

sucralosio

acido ascorbico (E 300)

disodio edetato diidrato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Polvere per soluzione orale

2 anni

Soluzione orale ricostituita

64 giorni, conservata in frigorifero (2 °C-8 °C).

Se necessario, il paziente o il caregiver può conservare la soluzione orale a temperatura ambiente (a una temperatura inferiore a 40 °C) per un periodo non superiore a 120 ore (5 giorni) in totale. La soluzione orale deve essere rimessa in frigorifero quando non è più necessario tenere il flacone a temperatura ambiente. Il tempo totale fuori dal frigorifero (a una temperatura inferiore a 40 °C) deve essere monitorato.

La soluzione orale deve essere eliminata se conservata a temperatura ambiente (a una temperatura inferiore a 40 °C) per un periodo di tempo superiore a 120 ore (5 giorni) in totale o se conservata per qualsiasi periodo di tempo al di sopra di 40 °C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Polvere per soluzione orale

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Soluzione orale ricostituita

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.
Conservare la soluzione orale nel flacone originale di vetro ambrato per proteggerla dalla luce e tenere il flacone sempre in posizione verticale con il tappo ben chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato di tipo III con tappo a vite a prova di bambino e sigillo.

Ogni confezione contiene: un flacone, un adattatore a pressione per il flacone, due siringhe orali ambrate graduate da 1 mL riutilizzabili, due siringhe orali ambrate graduate da 6 mL riutilizzabili e una siringa orale ambrata graduata da 12 mL riutilizzabile.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere di Evrysdi deve essere ricostituita in soluzione orale da un operatore sanitario (es. farmacista) prima di essere dispensata.

Preparazione

Si deve prestare attenzione nella manipolazione di Evrysdi polvere per soluzione orale (vedere paragrafo 4.4). Evitare l'inalazione e il contatto diretto di cute o mucose con la polvere secca e la soluzione ricostituita.

Indossare guanti monouso durante la ricostituzione e mentre si pulisce la superficie esterna del flacone/tappo, nonché la superficie di lavoro dopo la ricostituzione. In caso di contatto, lavare accuratamente con acqua e sapone; sciacquare gli occhi con acqua.

Istruzioni per la ricostituzione:

1. Battere delicatamente il fondo del flacone di vetro chiuso per disperdere la polvere.
2. Togliere il tappo. Non gettarlo.
3. Versare con attenzione 79 mL di acqua purificata o acqua per preparazioni iniettabili nel flacone di Evrysdi per produrre la soluzione orale di 0,75 mg/mL.
4. Tenere il flacone del medicinale sul tavolo con una mano. Inserire l'adattatore a pressione per il flacone nell'apertura spingendolo verso il basso con l'altra mano. Assicurarsi che l'adattatore sia completamente premuto contro la bocca del flacone.
5. Riposizionare il tappo sul flacone e chiuderlo bene. Assicurarsi che sia completamente chiuso e poi agitare bene per 15 secondi. Attendere 10 minuti. Quando la soluzione apparirà limpida, agitare di nuovo per altri 15 secondi.

6. Scrivere la data di scadenza della soluzione sull'etichetta del flacone e sulla confezione [la data di scadenza si riferisce a 64 giorni dopo la ricostituzione (il giorno della ricostituzione è conteggiato come giorno 0)]. Riporre il flacone nella confezione originale insieme alle siringhe (in bustine), al foglio illustrativo e alle Istruzioni per l'uso. Conservare la confezione in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Smaltire il medicinale rimanente non utilizzato 64 giorni dopo la ricostituzione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen,
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1531/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 marzo 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

2 Giugno 2025

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Evrysdi 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di risdiplam.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rivestita con film rotonda e curva, di colore giallo chiaro, avente un diametro di circa 6,5 mm ed "EVR" impresso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Evrysdi è indicato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (*spinal muscular atrophy*, SMA) 5q in pazienti con una diagnosi clinica di SMA di tipo 1, tipo 2 o tipo 3 o aventi da una a quattro copie di *SMN2*.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Evrysdi deve essere avviato da un medico con esperienza nella gestione della SMA.

Posologia

La dose giornaliera raccomandata di Evrysdi compresse rivestite con film per i pazienti di età \geq 2 anni con peso corporeo \geq 20 kg è di 5 mg.

Esiste una soluzione orale alternativa disponibile per i pazienti di tutte le fasce d'età o che possono richiedere l'uso di un sondino nasogastrico o per gastrostomia. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di Evrysdi polvere per soluzione orale. Il medico deve prescrivere la forma farmaceutica appropriata in base alla dose richiesta e alle esigenze del paziente, tenendo conto anche della capacità di deglutire del paziente. Per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire una compressa intera, quest'ultima può essere dispersa o può essere prescritta la polvere per soluzione orale.

Non sono stati condotti studi sul trattamento con una dose giornaliera superiore a 5 mg.

Dosi ritardate o saltate

Se si dimentica una dose programmata, questa deve essere assunta quanto prima se non sono ancora trascorse 6 ore dall'ora prevista per l'assunzione. In caso contrario, la dose dimenticata deve essere saltata e quella successiva deve essere assunta il giorno seguente all'ora normalmente prevista.

Nel caso in cui la dose non sia completamente ingerita o si verifichino episodi di vomito dopo l'assunzione di una dose di Evrysdi, non deve essere somministrata una dose ulteriore per compensare quella incompleta. La dose successiva deve essere assunta all'ora normalmente prevista.

Anziani

Sulla base di dati limitati nei soggetti a partire da 65 anni di età, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi su risdiplam in questa popolazione. Non è previsto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata, non è necessario alcun aggiustamento della dose. Non sono state effettuate valutazioni sui pazienti con compromissione epatica severa, i quali potrebbero avere un'aumentata esposizione a risdiplam (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Evrysdi compresse rivestite con film nei bambini di età < 2 anni e con peso corporeo < 20 kg.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Si raccomanda che un operatore sanitario illustri al paziente o al caregiver le modalità di preparazione della dose giornaliera prescritta prima dell'assunzione della prima dose.

Evrysdi è assunto per via orale una volta al giorno con o senza cibo all'incirca alla stessa ora ogni giorno.

Le compresse rivestite con film devono essere ingerite intere o disperse in una piccola quantità di acqua a temperatura ambiente (vedere paragrafo 6.6). Non masticare, tagliare o frantumare le compresse.

Se Evrysdi viene disperso in acqua, assumerlo immediatamente. Evrysdi non deve essere disperso in altri liquidi diversi dall'acqua. Qualora non venisse utilizzata entro 10 minuti, la miscela preparata deve essere eliminata. Non esporre la miscela preparata alla luce solare.

Nel caso in cui la miscela preparata di Evrysdi si rovesci o entri in contatto con la cute, la zona interessata deve essere lavata con acqua e sapone. Non somministrare la miscela preparata attraverso un sondino nasogastrico o per gastrostomia. Nel caso in cui sia necessaria la somministrazione attraverso un sondino nasogastrico o per gastrostomia, è necessario utilizzare Evrysdi polvere per soluzione orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Potenziale tossicità embrio-fetale

Negli studi sugli animali è stata osservata tossicità embrio-fetale (vedere paragrafo 5.3). I pazienti con potenziale riproduttivo devono essere informati dei rischi e devono usare metodi contraccettivi altamente efficaci durante il trattamento e fino ad almeno 1 mese dopo l'ultima dose nelle pazienti di sesso femminile, e 4 mesi dopo l'ultima dose nei pazienti di sesso maschile. Lo stato di gravidanza

delle pazienti di sesso femminile con potenziale riproduttivo deve essere verificato prima di iniziare la terapia con Evrysdi (vedere paragrafo 4.6).

Potenziali effetti sulla fertilità maschile

Sulla base delle osservazioni raccolte negli studi sugli animali, i pazienti di sesso maschile devono astenersi dalla donazione di sperma durante il trattamento e per i 4 mesi successivi all'ultima dose di Evrysdi. Prima di iniziare il trattamento, si deve discutere con i pazienti di sesso maschile con potenziale riproduttivo delle strategie di conservazione della fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3). Gli effetti di Evrysdi sulla fertilità maschile non sono stati studiati negli esseri umani.

Eccipienti

Sodio

Evrysdi contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 5 mg, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Risdiplam è metabolizzato principalmente dagli enzimi epatici flavin monoossigenasi 1 e 3 (FMO1 e 3), nonché da enzimi del citocromo P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 e 3A7. Risdiplam non è un substrato della proteina umana di resistenza multifarmaco 1 (*multidrug resistance protein 1*, MDR1).

Effetti di altri medicinali su risdiplam

Omeprazolo non ha avuto alcun impatto sulla farmacocinetica di risdiplam somministrato sottoforma di compressa. La compressa di risdiplam può quindi essere somministrata in concomitanza con farmaci che aumentano il pH gastrico (inibitori della pompa protonica, H₂ antagonisti e antiacidi).

La somministrazione concomitante di 200 mg due volte al giorno di itraconazolo, un potente inibitore di CYP3A, con una singola dose orale da 6 mg di risdiplam non ha mostrato alcun effetto clinicamente rilevante sui parametri di farmacocinetica di risdiplam (aumento dell'11% dell'AUC, diminuzione del 9% della C_{max}). Non è necessario alcun aggiustamento della dose quando Evrysdi è somministrato in concomitanza ad un inibitore di CYP3A.

Non sono previste interazioni farmaco-farmaco attraverso la via FMO1 e FMO3.

Effetti di risdiplam su altri medicinali

Risdiplam è un inibitore debole di CYP3A. Nei soggetti adulti sani, la somministrazione orale di risdiplam una volta al giorno per 2 settimane ha aumentato leggermente l'esposizione a midazolam, un substrato sensibile di CYP3A (aumento dell'11% dell'AUC, aumento del 16% della C_{max}). L'entità dell'interazione non è considerata clinicamente rilevante e pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose per i substrati di CYP3A.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che risdiplam e il suo principale metabolita umano M1 non sono inibitori significativi di MDR1 umana, polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP)1B1, OATP1B3, trasportatore di anioni organici 1 e 3 (OAT 1 e 3). Tuttavia, risdiplam e il suo metabolita sono inibitori *in vitro* del trasportatore umano di cationi organici 2 (OCT2) e dei trasportatori di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE)1 e MATE2-K. Non è prevista alcuna interazione con i substrati di OCT2 alle concentrazioni terapeutiche del farmaco. L'effetto della somministrazione concomitante di risdiplam sulla farmacocinetica dei substrati di MATE1 e MATE2-K nell'uomo è sconosciuto. Sulla base di dati *in vitro*, risdiplam può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali eliminati tramite MATE1 o MATE2-K, come metformina. Nel caso in cui la somministrazione concomitante non possa essere evitata, si deve procedere a un monitoraggio delle tossicità correlate ai farmaci e, ove necessario, si deve considerare una riduzione del dosaggio del medicinale somministrato in concomitanza.

Non ci sono dati di efficacia o sicurezza a supporto dell'uso concomitante di risdiplam e nusinersen.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Pazienti con potenziale riproduttivo

Contracezione nei pazienti di sesso maschile e femminile

I pazienti di sesso maschile e femminile con potenziale riproduttivo devono rispettare i seguenti requisiti contraccettivi:

- le pazienti di sesso femminile in età fertile devono adottare un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose;
- i pazienti di sesso maschile e le loro partner di sesso femminile in età fertile devono entrambi assicurarsi che venga adottato un metodo contraccettivo altamente efficace durante il trattamento e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

Test di gravidanza

Lo stato di gravidanza delle pazienti di sesso femminile con potenziale riproduttivo deve essere verificato prima di iniziare la terapia con Evrysdi. Le donne in gravidanza devono essere informate in modo chiaro riguardo al potenziale rischio per il feto.

Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di Evrysdi in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Evrysdi non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non adottano metodi contraccettivi (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Non è noto se risdiplam sia escreto nel latte materno umano. Studi condotti sui ratti mostrano che risdiplam è escreto nel latte (vedere paragrafo 5.3). Poiché non sono noti i potenziali rischi per il neonato allattato al seno, si raccomanda di non allattare al seno durante il trattamento.

Fertilità

Pazienti di sesso maschile

Risultati non clinici mostrano che la fertilità maschile può essere compromessa durante il trattamento. Negli organi riproduttivi di ratti e scimmie sono state osservate degenerazione dello sperma e riduzione del numero di spermatozoi (vedere paragrafo 5.3). Sulla base delle osservazioni raccolte negli studi sugli animali, si prevede che gli effetti sulle cellule spermatiche siano reversibili in caso di interruzione del trattamento con risdiplam.

I pazienti di sesso maschile possono prendere in considerazione la conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento o dopo un periodo libero da trattamento di almeno 4 mesi. I pazienti di sesso maschile che desiderano avere un figlio devono interrompere il trattamento per un minimo di 4 mesi. Il trattamento può essere ripreso dopo il concepimento.

Pazienti di sesso femminile

Sulla base di dati non clinici (vedere paragrafo 5.3), non si prevede un impatto di risdiplam sulla fertilità femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Evrysdi non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nei pazienti con SMA a esordio infantile, le reazioni avverse più comuni osservate negli studi clinici con Evrysdi sono state piressia (54,8%), eruzione cutanea (29,0%) e diarrea (19,4%).

Nei pazienti con SMA a esordio tardivo, le reazioni avverse più comuni osservate negli studi clinici con Evrysdi sono state piressia (21,7%), cefalea (20,0%), diarrea (16,7%) ed eruzione cutanea (16,7%).

Le reazioni avverse sopra elencate si sono verificate senza uno schema clinico o temporale identificabile e generalmente si sono risolte nonostante il trattamento in corso in pazienti con SMA a esordio infantile o tardivo.

Sulla base dell'analisi primaria dello studio RAINBOWFISH, il profilo di sicurezza di Evrysdi nei pazienti pre-sintomatici è coerente con il profilo di sicurezza dei pazienti sintomatici con SMA a esordio infantile e tardivo. Lo studio RAINBOWFISH ha arruolato 26 pazienti con SMA pre-sintomatica di età compresa tra 16 e 41 giorni di vita al momento della prima dose (intervallo di peso corporeo: 3,1-5,7 kg). La durata di esposizione mediana era di 20,4 mesi (intervallo: 10,6-41,9 mesi). Nei neonati di età inferiore ai 20 giorni sono disponibili dati post-commercializzazione limitati.

Vedere anche paragrafo 5.3 per gli effetti di Evrysdi osservati negli studi non clinici.

Tabella delle reazioni avverse

La categoria di frequenza corrispondente per ogni reazione avversa al farmaco si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$). Le reazioni avverse al farmaco derivanti dagli studi clinici (Tabella 1) sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA.

Tabella 1. Reazioni avverse al farmaco che si verificano in pazienti con SMA a esordio infantile e tardivo sulla base degli studi clinici con Evrysdi

Classificazione per sistemi e organi	SMA a esordio infantile (tipo 1)	SMA a esordio tardivo (tipo 2 e 3)
Patologie gastrointestinali		
Diarrea	Molto comune	Molto comune
Nausea	Non applicabile	Comune
Ulcerazione della bocca e ulcere aftose	Comune	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Eruzione cutanea*	Molto comune	Molto comune
Patologie del sistema nervoso		
Cefalea	Non applicabile	Molto comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Piressia (inclusa iperpiressia)	Molto comune	Molto comune
Infezioni ed infestazioni		
Infezione delle vie urinarie (inclusa cistite)	Comune	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Artralgia	Non applicabile	Comune

*Include dermatite, dermatite acneiforme, dermatite allergica, eritema, follicolite, eruzione cutanea, eruzione cutanea eritematoso, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare

Profilo di sicurezza in pazienti precedentemente trattati con altre terapie modificanti la SMA

Sulla base dell’analisi primaria dello studio JEWELFISH, il profilo di sicurezza di Evrysdi nei pazienti con SMA non naïve al trattamento che hanno ricevuto Evrysdi per un periodo fino a 59 mesi (compresi quelli precedentemente trattati con nusinersen [n = 76] o con onasemnogene abeparvovec [n = 14]) è coerente con il profilo di sicurezza nei pazienti con SMA naïve al trattamento trattati con Evrysdi negli studi FIREFISH, SUNFISH e RAINBOWFISH (vedere paragrafo 5.1).

Esperienza post-commercializzazione

Durante l’esperienza post-commercializzazione sono state riportate segnalazioni di vasculite cutanea, i cui sintomi si sono risolti dopo l’interruzione permanente del trattamento con Evrysdi. La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un antidoto noto per l'assunzione di una dose eccessiva di Evrysdi. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere sorvegliato attentamente e devono essere fornite cure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per le affezioni del sistema muscolo-scheletrico
Codice ATC: M09AX10

Meccanismo d'azione

Risdiplam è un modificatore dello splicing del pre-mRNA del gene *SMN2* (fattore di sopravvivenza del motoneurone 2). Il medicinale ha lo scopo di trattare la SMA causata da mutazioni del gene *SMN1* nel cromosoma 5q che portano alla carenza di proteina SMN. La carenza di proteina SMN funzionale è direttamente collegata alla fisiopatologia della SMA, che comprende perdita progressiva di motoneuroni e debolezza muscolare. Risdiplam corregge lo splicing di *SMN2* per spostare l'equilibrio dall'esclusione dell'esone 7 alla sua inclusione nella trascrizione dell'mRNA, portando ad una maggiore produzione di proteina SMN funzionale e stabile. In questo modo risdiplam agisce sul trattamento della SMA aumentando e mantenendo costanti i livelli di proteina SMN funzionale.

Effetti farmacodinamici

Negli studi FIREFISH (pazienti di età di 2-7 mesi all'arruolamento), SUNFISH (pazienti di età di 2-25 anni all'arruolamento) e JEWELFISH (pazienti di età di 1-60 anni all'arruolamento) in pazienti con SMA a esordio infantile e tardivo, risdiplam ha portato ad un aumento dei livelli di proteina SMN nel sangue con una variazione mediana superiore a 2 volte rispetto al basale, entro 4 settimane dall'inizio del trattamento in tutti i tipi di SMA studiati. L'aumento si è mantenuto costante per tutto il periodo di trattamento (di almeno 24 mesi).

Elettrofisiologia cardiaca

L'effetto di risdiplam sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio condotto in 47 soggetti adulti sani. All'esposizione terapeutica, risdiplam non ha prolungato l'intervallo QTc.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Evrysdi nel trattamento di pazienti con SMA a esordio infantile (SMA di tipo 1) e tardivo (SMA di tipo 2 e 3) è stata valutata in 2 studi clinici registrativi, FIREFISH e SUNFISH. I dati dell'efficacia di Evrysdi nel trattamento di pazienti con SMA pre-sintomatica sono stati valutati nello studio clinico RAINBOWFISH. I pazienti con una diagnosi clinica di SMA di tipo 4 non sono stati valutati negli studi clinici.

SMA a esordio infantile

Lo studio BP39056 (FIREFISH) è uno studio in aperto, diviso in due parti, volto a valutare l'efficacia, la sicurezza, la farmacocinetica e la farmacodinamica di Evrysdi nei pazienti sintomatici con SMA di tipo 1 (tutti i pazienti avevano una malattia geneticamente confermata con 2 copie del gene *SMN2*). La Parte 1 dello studio FIREFISH è stata concepita come parte dello studio per la determinazione della dose. La Parte 2 dello studio FIREFISH, di conferma, ha valutato l'efficacia di Evrysdi. I pazienti della Parte 1 non hanno partecipato alla Parte 2.

L'endpoint primario di efficacia era la capacità di stare seduti senza supporto per almeno 5 secondi, come valutata dalla voce 22 della scala di motricità grossolana delle *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* – Terza edizione (BSID-III), dopo 12 mesi di trattamento.

FIREFISH - Parte 2

Nella Parte 2 dello studio FIREFISH, sono stati arruolati 41 pazienti con SMA di tipo 1. L'età mediana di insorgenza dei segni e dei sintomi clinici della SMA di tipo 1 era di 1,5 mesi (intervallo: 1,0-3,0 mesi); i pazienti erano per il 54% di sesso femminile, per il 54% caucasici e per il 34% asiatici. L'età mediana al momento dell'arruolamento era di 5,3 mesi (intervallo: 2,2-6,9 mesi) e il tempo mediano tra l'insorgenza dei sintomi e la prima dose era di 3,4 mesi (intervallo: 1,0-6,0 mesi). Al basale, il punteggio mediano della scala di valutazione *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease* (CHOP-INTEND) era di 22,0 punti (intervallo: 8,0-37,0) e il punteggio mediano del Modulo 2 dell'*Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE-2) era di 1,0 (intervallo: 0,0-5,0).

L'endpoint primario era costituito dalla percentuale di pazienti con la capacità di stare seduti senza supporto per almeno 5 secondi dopo 12 mesi di trattamento (scala di motricità grossolana BSID-III, voce 22). Gli endpoint principali di efficacia dei pazienti trattati con Evrysdi vengono mostrati nella Tabella 2.

Tabella 2. Sintesi dei principali risultati di efficacia al Mese 12 e 24 (FIREFISH Parte 2)

Endpoint di efficacia	Percentuale di pazienti N = 41 (IC al 90%)	
	Mese 12	Mese 24
Tappe fondamentali dello sviluppo e della funzionalità motoria		
BSID-III: stare seduti senza supporto per almeno 5 secondi	29,3% (17,8%; 43,1%) $p < 0,0001^a$	61,0% (46,9%; 73,8%)
CHOP-INTEND: punteggio di 40 o superiore	56,1% (42,1%; 69,4%)	75,6% (62,2%; 86,1%)
CHOP-INTEND: aumento di ≥ 4 punti rispetto al basale	90,2% (79,1%; 96,6%)	90,2% (79,1%; 96,6%)
HINE-2: <i>responder</i> alle tappe motorie ^b	78,0% (64,8%; 88,0%)	85,4% (73,2%; 93,4%)
HINE-2: stare seduti senza supporto ^c	24,4% (13,9%; 37,9%)	53,7% (39,8%; 67,1%)
Sopravvivenza e sopravvivenza libera da eventi		
Sopravvivenza libera da eventi ^d	85,4% (73,4%; 92,2%)	82,9% (70,5%; 90,4%)
In vita	92,7% (82,2%; 97,1%)	92,7% (82,2%; 97,1%)
Alimentazione		
Capacità di alimentarsi per via orale ^e	82,9% (70,3%; 91,7%)	85,4% (73,2%; 93,4%)

Abbreviazioni: CHOP-INTEND = *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*;

HINE-2 = Modulo 2 dell'*Hammersmith Infant Neurological Examination*.

^a Il valore p è basato su un test binomiale esatto a una coda. Il risultato è comparato a una soglia del 5%.

^b Secondo HINE-2: un aumento di ≥ 2 punti [o punteggio massimo] della capacità di calciare, OPPURE aumento di ≥ 1 punto delle tappe motorie del controllo della testa, del rotolamento, della seduta, del gattonamento, dello stare in piedi o del camminare. E il miglioramento in più categorie di tappe motorie rispetto a un peggioramento definiscono i *responder* per questa analisi.

^c Lo stare seduti senza supporto include i pazienti che hanno raggiunto una “seduta stabile” (24%, 10/41) e “pivot (ruota su se stesso)” (29%, 12/41) come valutato mediante HINE-2 al Mese 24.

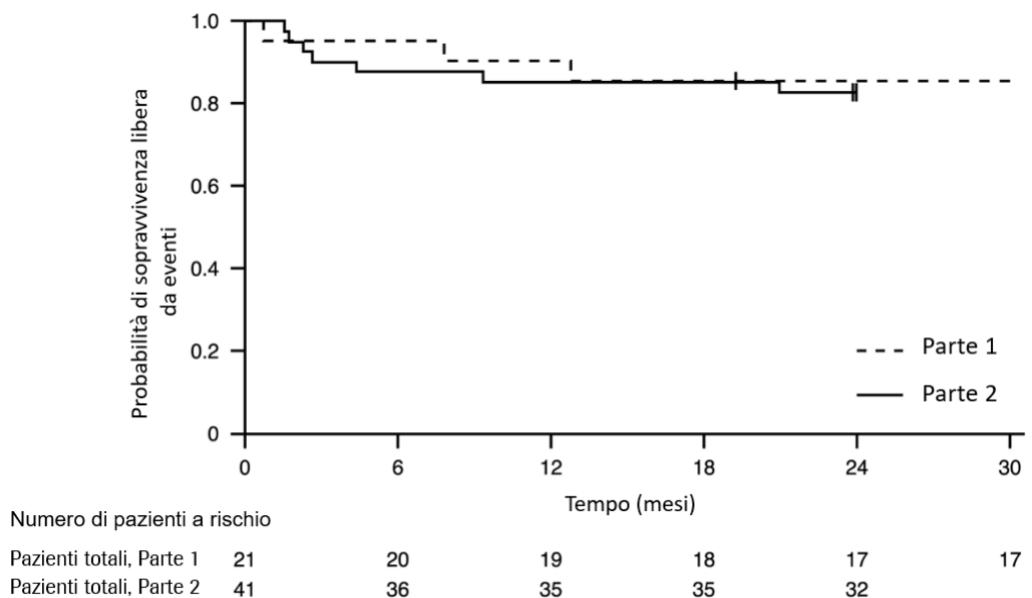
^d Un evento soddisfa l'endpoint della ventilazione permanente definita come tracheostomia o ≥ 16 ore di ventilazione non invasiva al giorno o intubazione per > 21 giorni consecutivi in assenza o a seguito della risoluzione di un evento acuto reversibile. Tre pazienti sono deceduti entro i primi 3 mesi successivi all'arruolamento nello studio e 4 pazienti hanno soddisfatto l'endpoint della ventilazione permanente prima del Mese 24. Questi 4 pazienti hanno ottenuto un aumento di almeno 4 punti del punteggio CHOP-INTEND rispetto al basale.

^e Include i pazienti che sono stati alimentati esclusivamente per via orale (29 pazienti in totale) e quelli che sono stati alimentati per via orale in combinazione con un sondino di alimentazione (6 pazienti in totale) al Mese 24.

Al Mese 24, il 44% dei pazienti poteva stare seduto senza supporto per 30 secondi (BSID-III, voce 26). I pazienti hanno continuato a raggiungere ulteriori tappe motorie, valutate mediante HINE-2: l'80,5% è stato in grado di rotolare, mentre il 27% dei pazienti ha raggiunto una tappa relativa allo stare in piedi (il 12% sostenendo il proprio peso e il 15% lo stare in piedi con un supporto).

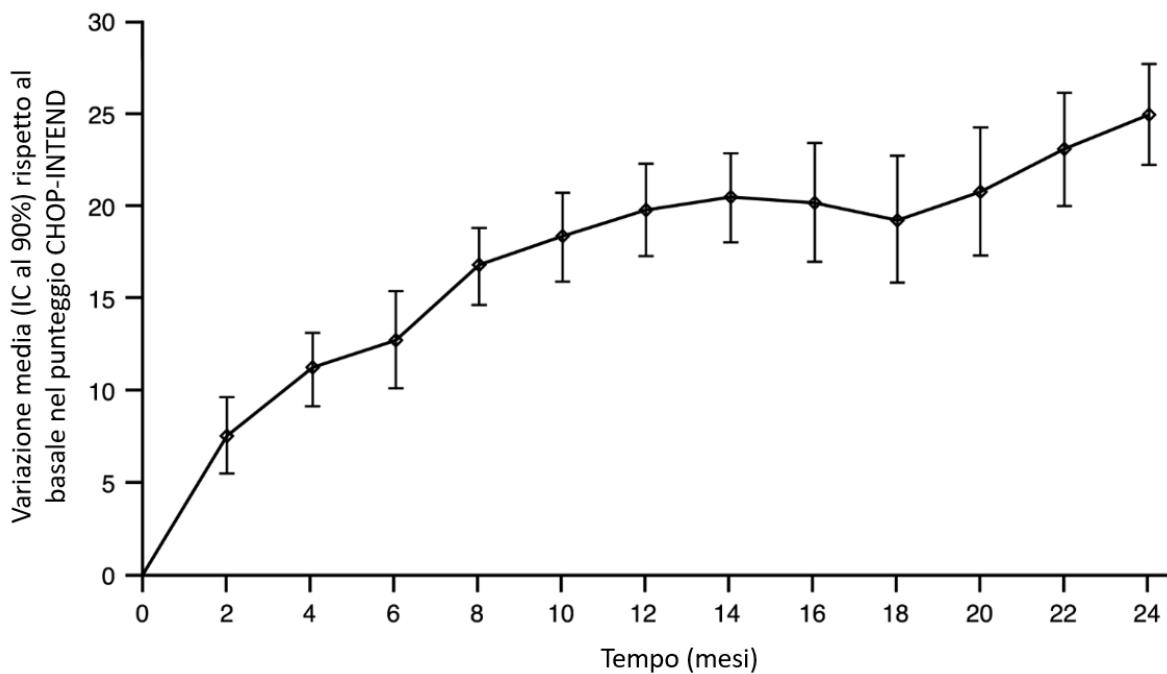
I pazienti con SMA a esordio infantile non trattati non sarebbero mai in grado di stare seduti senza supporto e solo il 25% sopravvivrebbe senza una ventilazione permanente oltre i 14 mesi di vita.

Figura 1. Grafico Kaplan-Meier relativo alla sopravvivenza libera da eventi (FIREFISH Parte 1 e Parte 2)



+ Censurato: due pazienti nella Parte 2 sono stati censurati perché hanno partecipato alla visita del Mese 24 in anticipo; un paziente nella Parte 1 è stato censurato dopo aver interrotto il trattamento ed è deceduto 3,5 mesi dopo.

Figura 2. Variazione media rispetto al basale nel punteggio totale CHOPP-INTEND (FIREFISH Parte 2)



FIREFISH - Parte 1

L'efficacia di Evrysdi nei pazienti con SMA di tipo 1 è supportata anche dai risultati della Parte 1 dello studio FIREFISH. Per i 21 pazienti della Parte 1, le caratteristiche al basale erano coerenti con i pazienti sintomatici con SMA di tipo 1. L'età media all'arruolamento era di 6,7 mesi (intervallo: 3,3-6,9 mesi) e il tempo mediano tra l'insorgenza dei sintomi e la prima dose era di 4,0 mesi (intervallo: 2,0-5,8 mesi).

Un totale di 17 pazienti ha ricevuto la dose terapeutica di Evrysdi (dose selezionata per la Parte 2). Dopo 12 mesi di trattamento, il 41% (7/17) di questi pazienti è stato in grado di stare seduto in modo indipendente per almeno 5 secondi (BSID-III, voce 22). Dopo 24 mesi di trattamento, altri 3 pazienti che hanno ricevuto la dose terapeutica sono stati in grado di stare seduti in modo indipendente per almeno 5 secondi, portando il totale dei pazienti che hanno raggiunto questa tappa motoria a 10 (59%).

Dopo 12 mesi di trattamento, il 90% (19/21) dei pazienti era vivo e libero da eventi (senza ventilazione permanente) e aveva raggiunto i 15 mesi di età o più. Dopo un minimo di 33 mesi di trattamento, l'81% (17/21) dei pazienti era vivo e libero da eventi e aveva raggiunto l'età di 37 mesi o più (mediana 41 mesi; intervallo: 37-53 mesi); vedere Figura 1. Tre pazienti sono morti durante il trattamento e un paziente è deceduto 3,5 mesi dopo la sua interruzione.

SMA a esordio tardivo

Lo studio BP39055 (SUNFISH) è uno studio multicentrico in 2 parti volto a valutare l'efficacia, la sicurezza, la farmacocinetica e la farmacodinamica di Evrysdi in pazienti con SMA di tipo 2 o 3 di età compresa tra i 2 e i 25 anni. La Parte 1, esplorativa, mirava alla selezione della dose e la Parte 2, randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo, era la parte di conferma. I pazienti della Parte 1 non hanno partecipato alla Parte 2.

L'endpoint primario era la variazione, rispetto al basale, del punteggio della scala *Motor Function Measure-32* (MFM32) al Mese 12. La MFM32 ha la capacità di valutare un'ampia gamma di funzioni motorie in una vasta popolazione di pazienti con SMA. Il punteggio totale della MFM32 è espresso in percentuale (intervallo: 0-100) del punteggio massimo possibile, con punteggi più alti che indicano una maggiore funzione motoria.

SUNFISH - Parte 2

La Parte 2 dello studio SUNFISH è la parte dello studio SUNFISH randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo su 180 pazienti non deambulanti con SMA di tipo 2 (71%) o di tipo 3 (29%). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 alla somministrazione di Evrysdi alla dose terapeutica (vedere paragrafo 4.2) o del placebo. La randomizzazione è stata stratificata per fascia d'età (da 2 a 5, da 6 a 11, da 12 a 17, da 18 a 25 anni).

L'età media all'inizio del trattamento era di 9,0 anni (intervallo: 2-25 anni), mentre il tempo mediano tra l'insorgenza dei sintomi iniziali della SMA e il primo trattamento era di 102,6 (1-275) mesi. Complessivamente, il 30% aveva un'età compresa tra i 2 e i 5 anni, il 32% tra i 6 e gli 11 anni, il 26% tra i 12 e i 17 anni e il 12% tra i 18 e i 25 anni al momento dell'arruolamento nello studio. Dei 180 pazienti inclusi nello studio, il 51% era di sesso femminile, il 67% di etnia caucasica e il 19% asiatica. Al basale, il 67% dei pazienti presentava scoliosi (32% dei pazienti con scoliosi severa). I pazienti avevano un punteggio medio della MFM32 al basale di 46,1 e un punteggio della scala *Revised Upper Limb Module* (RULM) di 20,1. Le caratteristiche demografiche al basale sono state bilanciate tra il braccio Evrysdi e il braccio placebo ad eccezione della scoliosi (63% dei pazienti nel braccio Evrysdi e 73% dei pazienti nel gruppo di controllo con placebo).

L'analisi primaria della Parte 2 dello studio SUNFISH, la variazione rispetto al basale del punteggio totale della MFM32 al Mese 12, ha mostrato una differenza clinicamente e statisticamente significativa tra i pazienti trattati con Evrysdi e quelli trattati con il placebo. I risultati dell'analisi primaria e i principali endpoint secondari sono mostrati nella Tabella 3, nella Figura 3 e nella Figura 4.

Tabella 3. Sintesi dell'efficacia in pazienti con SMA a esordio tardivo al Mese 12 di trattamento (SUNFISH Parte 2)

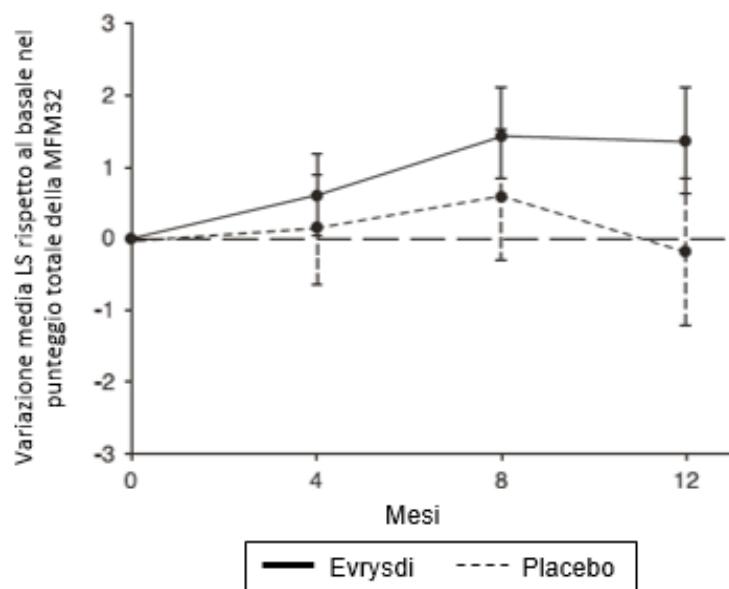
Endpoint	Evrysdi (N = 120)	Placebo (N = 60)
Endpoint primario:		
Variazione rispetto al basale nel punteggio totale della MFM32 ¹ al Mese 12 Media LS (IC al 95%)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
Differenza rispetto al placebo Stima (IC al 95%) Valore p ²	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
Endpoint secondari:		
Percentuale di pazienti con una variazione rispetto al basale nel punteggio totale della MFM32 ¹ di 3 punti o più al Mese 12 (IC al 95%) ¹	38,3% (28,9; 47,6)	23,7% (12,0; 35,4)
Odds ratio per la risposta complessiva (IC al 95%) Valore p aggiustato (non aggiustato) ^{3,4}	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Variazione rispetto al basale nel punteggio totale della RULM ⁵ al Mese 12 Media LS (IC al 95%)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
Differenza rispetto alla stima del placebo (IC al 95%) Valore p aggiustato (non aggiustato) ^{2,4}	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

LS = minimi quadrati

1. In base alla regola dei dati mancanti per la MFM32, 6 pazienti sono stati esclusi dall'analisi (Evrysdi n = 115; controllo con placebo n = 59).
2. Dati analizzati utilizzando un modello misto per misure ripetute con il punteggio basale totale, il trattamento, la visita, la fascia d'età, il rapporto tra trattamento e visita e il rapporto tra basale e visita.
3. Dati analizzati utilizzando la regressione logistica con il punteggio basale totale, il trattamento e la fascia d'età.
4. Il valore p aggiustato è stato ottenuto per gli endpoint inclusi nel test gerarchico ed è stato derivato sulla base di tutti i valori p dagli endpoint in ordine di gerarchia fino all'attuale endpoint.
5. In base alla regola dei dati mancanti per la RULM, 3 pazienti sono stati esclusi dall'analisi (Evrysdi n = 119; controllo con placebo n = 58).

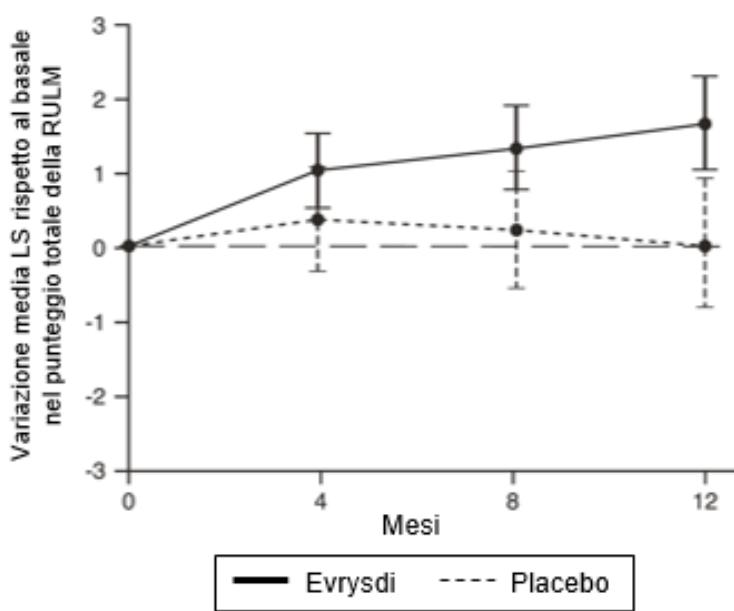
Al termine dei 12 mesi di trattamento, 117 pazienti hanno continuato a ricevere Evrysdi. Al momento dell'analisi a 24 mesi, questi pazienti trattati con Evrysdi per 24 mesi hanno manifestato, nel complesso, un mantenimento del miglioramento della funzione motoria tra il Mese 12 e il Mese 24. La variazione media rispetto al basale per la MFM32 è stata di 1,83 (IC al 95%: 0,74; 2,92) mentre per la RULM è stata di 2,79 (IC al 95%: 1,94; 3,64).

Figura 3. Variazione media rispetto al basale nel punteggio totale della MFM32 nell'arco di 12 mesi nella Parte 2 dello studio SUNFISH¹



¹Differenza media dei minimi quadrati (LS) per la variazione rispetto al basale nel punteggio della MFM32 [IC al 95%]

Figura 4. Variazione media rispetto al basale nel punteggio totale della RULM nell'arco di 12 mesi nella Parte 2 dello studio SUNFISH¹



¹Differenza media dei minimi quadrati (LS) per la variazione rispetto al basale nel punteggio della RULM [IC al 95%]

SUNFISH - Parte 1

L'efficacia in pazienti con SMA a esordio tardivo è stata supportata anche dai risultati della Parte 1, la parte di determinazione della dose dello studio SUNFISH. Nella Parte 1, sono stati arruolati 51 pazienti con SMA di tipo 2 e 3 (inclusi 7 pazienti deambulanti) di età compresa tra i 2 e i 25 anni. Dopo 1 anno di trattamento, si è registrato un miglioramento clinicamente significativo della funzione motoria valutata mediante MFM32, con una variazione media rispetto al basale di 2,7 punti (IC al 95%: 1,5; 3,8). Il miglioramento nella MFM32 è stato mantenuto fino a 2 anni di trattamento (variazione media di 2,7 punti [IC al 95%: 1,2; 4,2]).

Uso in pazienti precedentemente trattati con altre terapie modificanti la SMA (JEWELFISH)

Lo studio BP39054 (JEWELFISH, n = 174) è uno studio a braccio singolo, in aperto, volto a valutare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica di Evrysdi in pazienti con SMA a esordio infantile e tardivo (età mediana 14 anni [intervallo: 1-60 anni]), che avevano precedentemente ricevuto un trattamento con altre terapie modificanti la SMA approvate (nusinersen n = 76, onasemnogene abeparvovec n = 14) o sperimentali. Al basale, dei 168 pazienti di età compresa tra 2 e 60 anni, l'83% dei pazienti aveva la scoliosi e il 63% aveva un punteggio *of the Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE)* < 10 punti.

All'analisi al Mese 24 di trattamento, i pazienti di età compresa tra 2 e 60 anni hanno mostrato una stabilizzazione complessiva della funzione motoria in MFM32 e RULM (rispettivamente n = 137 e n = 133). I pazienti di età inferiore a 2 anni (n = 6) hanno mantenuto o raggiunto tappe motorie come il controllo della testa, il rotolamento e la seduta in modo indipendente. Tutti i pazienti deambulanti (di età compresa tra 5 e 46 anni, n = 15) hanno mantenuto la capacità di camminare.

SMA pre-sintomatica (RAINBOWFISH)

Lo studio BN40703 (RAINBOWFISH) è uno studio clinico in aperto, a braccio singolo e multicentrico volto a esaminare l'efficacia, la sicurezza, la farmacocinetica e la farmacodinamica di Evrysdi nei neonati dalla nascita a 6 settimane di vita (alla prima dose) ai quali è stata geneticamente diagnosticata la SMA, ma che ancora non presentano sintomi.

L'efficacia nei pazienti con SMA pre-sintomatica è stata valutata al Mese 12 in 26 pazienti (popolazione *intent-to-treat* [ITT]) trattati con Evrysdi: otto pazienti, 13 pazienti e 5 pazienti presentavano rispettivamente 2, 3 e ≥4 copie del gene *SMN2*. L'età mediana di questi pazienti alla prima dose era di 25 giorni (intervallo: 16-41 giorni), il 62% era di sesso femminile e l'85% era caucasico. Al basale, il punteggio mediano CHOP-INTEND era di 51,5 (intervallo: 35,0-62,0), il punteggio mediano HINE-2 era di 2,5 (intervallo: 0-6,0) e l'ampiezza del potenziale d'azione muscolare composto (*compound muscle action potential*, CMAP) del nervo mediano/ulnare era di 3,6 mV (intervallo: 0,5-6,7 mV).

La popolazione primaria di efficacia (N = 5) includeva pazienti con 2 copie di *SMN2* e un'ampiezza CMAP al basale ≥ 1,5 mV. In questi pazienti, il punteggio mediano CHOP-INTEND era di 48,0 (intervallo: 36,0-52,0), il punteggio mediano HINE-2 era di 2,0 (intervallo: 1,0-3,0) e l'ampiezza mediana CMAP era di 2,6 mV (intervallo: 1,6-3,8 mV) al basale.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti nella popolazione primaria di efficacia in grado di stare seduti senza supporto per almeno 5 secondi (scala di motricità grossolana delle BSID-III, voce 22) al Mese 12; una percentuale di pazienti statisticamente e clinicamente significativa ha raggiunto questa tappa rispetto al criterio di prestazione predefinito del 5%.

I principali endpoint di efficacia dei pazienti trattati con Evrysdi vengono mostrati nelle Tabelle 4 e 5 e nella Figura 5.

Tabella 4. Capacità di stare seduti come definita dalla voce 22 delle BSID-III nei pazienti pre-sintomatici al Mese 12

Endpoint di efficacia	Popolazione		
	Efficacia primaria (N = 5)	Pazienti con 2 copie di <i>SMN2</i> (N = 8)	ITT (N = 26)
Percentuale di pazienti in grado di stare seduti senza supporto per almeno 5 secondi (BSID-III, voce 22); (IC al 90%)	80% (34,3%; 99,0%) $p < 0,0001^b$	87,5% (52,9%; 99,4%)	96,2% (83,0%; 99,8%)

Abbreviazioni: BSID-III = Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Terza edizione; IC = intervallo di confidenza; ITT = *intent-to-treat*.

^aI pazienti con 2 copie di *SMN2* presentavano un’ampiezza mediana CMAP di 2,0 (intervallo: 0,5-3,8) al basale.

^bIl valore p è basato su un test binomiale esatto a una coda. Il risultato è stato comparato a una soglia del 5%.

Inoltre, l’80% (4/5) della popolazione primaria di efficacia, l’87,5% (7/8) dei pazienti con 2 copie di *SMN2* e l’80,8% (21/26) dei pazienti nella popolazione ITT hanno acquisito la capacità di stare seduti senza supporto per 30 secondi (BSID-III, voce 26).

I pazienti nella popolazione ITT hanno anche raggiunto le tappe motorie valutate mediante HINE-2 al Mese 12 (N = 25). In questa popolazione, il 96,0% dei pazienti era in grado di stare seduto [1 paziente (1/8 pazienti con 2 copie di *SMN2*) ha raggiunto la seduta stabile e 23 pazienti (6/8, 13/13, 4/4 pazienti con rispettivamente 2, 3 e ≥ 4 copie di *SMN2*) erano in grado di rotolare/ruotare su se stessi]. Inoltre, l’84% dei pazienti era in grado di stare in piedi; il 32% (N = 8) dei pazienti era in grado di stare in piedi con un supporto (3/8, 3/13 e 2/4 pazienti con rispettivamente 2, 3 e ≥ 4 copie di *SMN2*) e il 52% (N = 13) dei pazienti era in grado di stare in piedi senza aiuto (1/8, 10/13 e 2/4 pazienti con rispettivamente 2, 3 e ≥ 4 copie di *SMN2*). Inoltre, il 72% dei pazienti era in grado di molleggiare sulle gambe, spostarsi con una navigazione laterale (*cruising*) o camminare; l’8% (N = 2) dei pazienti era in grado di molleggiare sulle gambe (2/8 pazienti con 2 copie di *SMN2*), il 16% (N = 4) era in grado di spostarsi con una navigazione laterale (3/13 e 1/4 pazienti con rispettivamente 3 e ≥ 4 copie di *SMN2*) e il 48% (N = 12) era in grado di camminare in modo indipendente (1/8, 9/13 e 2/4 pazienti con rispettivamente 2, 3 e ≥ 4 copie di *SMN2*). In sette pazienti non è stata testata la capacità di camminare al Mese 12.

Tabella 5. Sintesi dei principali endpoint di efficacia dei pazienti pre-sintomatici al Mese 12

Endpoint di efficacia	Popolazione ITT (N = 26)
<u>Funzionalità motoria</u>	
Percentuale di pazienti che ottengono un punteggio totale CHOP-INTEND pari o superiore a 50 (IC al 90%)	92% ^a (76,9%; 98,6%)
Percentuale di pazienti che ottengono un punteggio totale CHOP-INTEND pari o superiore a 60 (IC al 90%)	80% ^a (62,5%; 91,8%)
<u>Alimentazione</u>	
Percentuale di pazienti in grado di alimentarsi per via orale (IC al 90%)	96,2% ^b (83,0%; 99,8%)
<u>Utilizzo delle risorse sanitarie</u>	
Percentuale di pazienti senza ospedalizzazioni ^c (IC al 90%)	92,3% (77,7%; 98,6%)
<u>Sopravvivenza libera da eventi^d</u>	
Percentuale di pazienti con sopravvivenza libera da eventi (IC al 90%)	100% (100%; 100%)

Abbreviazioni: CHOP-INTEND = *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*;

IC = Intervallo di confidenza

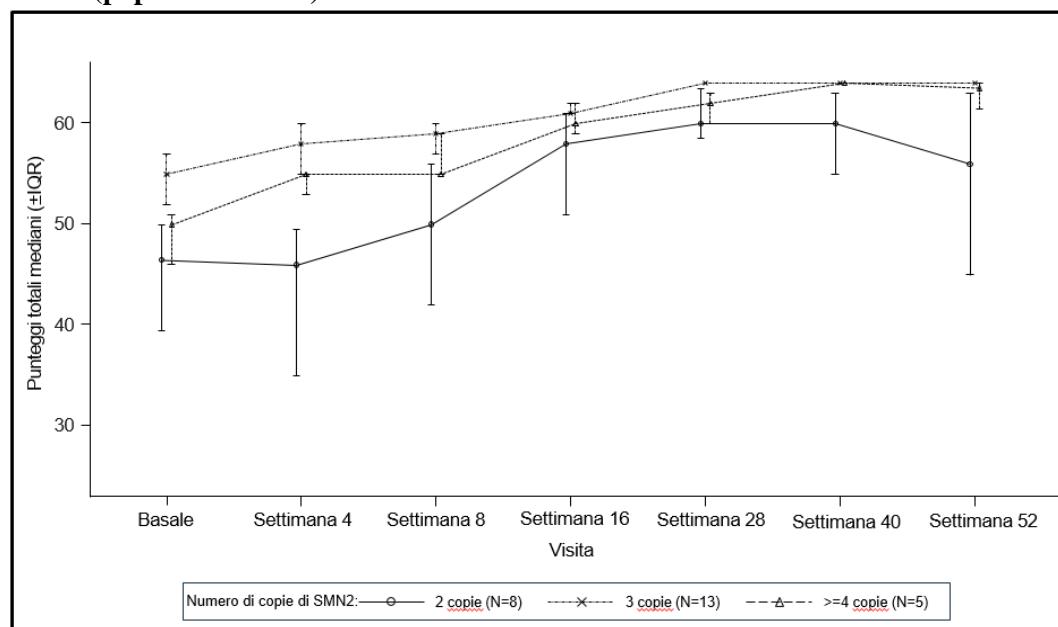
^a Basato su N = 25

^b Un paziente non è stato valutato.

^c Le ospedalizzazioni includono tutti i ricoveri ospedalieri della durata di almeno due giorni e non dovuti a requisiti dello studio.

^d Gli eventi si riferiscono a decesso o ventilazione permanente; la ventilazione permanente è definita come tracheostomia o ≥ 16 ore di ventilazione non invasiva al giorno o intubazione per > 21 giorni consecutivi in assenza o a seguito della risoluzione di un evento acuto reversibile.

Figura 5. Punteggi totali mediani CHOP-INTEND per visita e numero di copie di SMN2 (popolazione ITT)



Abbreviazioni: IQR = intervallo interquartile; SMN2 = sopravvivenza del motoneurone 2.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

I parametri farmacocinetici sono stati caratterizzati in soggetti adulti sani e in pazienti con SMA.

Dopo la somministrazione del trattamento come soluzione orale, la farmacocinetica di risdiplam era approssimativamente lineare tra 0,6 e 18 mg. La farmacocinetica di risdiplam è stata meglio descritta da un modello farmacocinetico di popolazione con assorbimento a tre compartimenti, distribuzione a due compartimenti ed eliminazione di primo ordine. Il peso corporeo e l'età hanno mostrato di avere un effetto significativo sulla farmacocinetica.

L'esposizione stimata (AUC_{0-24h} media) per i pazienti con SMA a esordio infantile (età 2-7 mesi all'arruolamento) alla dose terapeutica di 0,2 mg/kg una volta al giorno era di 1 930 ng.h/mL. L'esposizione stimata media nei neonati pre-sintomatici (di età compresa tra i 16 giorni e < 2 mesi) nello studio RAINBOWFISH era di 2 020 ng.h/mL a 0,15 mg/kg dopo 2 settimane di somministrazione una volta al giorno. L'esposizione stimata per i pazienti con SMA a esordio tardivo (2-25 anni all'arruolamento) nello studio SUNFISH (Parte 2) alla dose terapeutica (0,25 mg/kg una volta al giorno per i pazienti con peso corporeo < 20 kg; 5 mg una volta al giorno per i pazienti con peso corporeo \geq 20 kg) era di 2 070 ng.h/mL dopo un anno di trattamento e 1 940 ng.h/mL dopo 5 anni di trattamento. L'esposizione stimata (AUC_{0-24h} media) per i pazienti con SMA non naïve al trattamento (età 1-60 anni all'arruolamento) alla dose terapeutica di 0,25 mg/kg oppure di 5 mg era di 1 700 ng.h/mL. La concentrazione massima osservata (C_{max} media) era di 194 ng/mL a 0,2 mg/kg nello studio FIREFISH, di 140 ng/mL nella Parte 2 dello studio SUNFISH e di 129 ng/mL nello studio JEWELFISH, mentre la concentrazione massima stimata a 0,15 mg/kg nello studio RAINBOWFISH è di 111 ng/mL.

Assorbimento

Risdiplam è stato rapidamente assorbito a digiuno con un t_{max} plasmatico che varia da 2 a 4,5 ore dopo la somministrazione orale della compressa rivestita con film, deglutita intera o dispersa in acqua. L'esposizione a risdiplam dopo la somministrazione della compressa rivestita con film, ingerita intera o dispersa in acqua, è risultata bioequivalente a quella della polvere per soluzione orale. Il cibo (colazione ad alto contenuto di grassi e calorie) non ha avuto alcun effetto rilevante sull'esposizione a risdiplam. Negli studi clinici, risdiplam è stato somministrato in concomitanza di un pasto mattutino o dopo l'allattamento.

Distribuzione

Risdiplam si distribuisce uniformemente in tutte le parti del corpo, compreso il sistema nervoso centrale (SNC) attraversando la barriera emato-encefalica, portando così ad un aumento dei livelli di proteina SMN nel SNC e in tutto il corpo. Le concentrazioni di risdiplam nel plasma e della proteina SMN nel sangue riflettono la sua distribuzione e gli effetti farmacodinamici nei tessuti come il cervello e il muscolo.

Le stime dei parametri farmacocinetici della popolazione sono state di 98 L per il volume centrale apparente di distribuzione, 93 L per il volume periferico e 0,68 L/ora per la clearance intercompartmentale.

Risdiplam è legato prevalentemente all'albumina sierica, senza alcun legame con l'alfa-1 glicoproteina acida, con una frazione libera dell'11%.

Biotrasformazione

Risdiplam è metabolizzato principalmente da FMO1 e FMO3, nonché da CYP 1A1, 2J2, 3A4 e 3A7.

La somministrazione concomitante di 200 mg due volte al giorno di itraconazolo, un potente inibitore di CYP3A, con una singola dose orale di 6 mg di risdiplam non ha mostrato alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di risdiplam (aumento dell'11% dell'AUC, diminuzione del 9% della C_{max}).

Eliminazione

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno stimato una clearance apparente (CL/F) di 2,6 L/ora per risdiplam.

L'emivita effettiva di risdiplam è stata di circa 50 ore nei pazienti con SMA.

Risdiplam non è un substrato della proteina umana di resistenza multifarmaco 1 (MDR1).

Circa il 53% della dose (14% risdiplam invariato) è stato escreto nelle feci e il 28% nelle urine (8% risdiplam invariato). Il farmaco immodificato è stato il componente principale trovato nel plasma, pari all'83% del materiale farmacologico in circolazione. Il metabolita farmacologicamente inattivo M1 è stato identificato come il principale metabolita in circolazione.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Il peso corporeo e l'età sono stati identificati come covariate nell'analisi farmacocinetica di popolazione. Sulla base di questo modello, la dose è quindi aggiustata in base all'età (al di sotto/al di sopra dei 2 mesi e 2 anni) e al peso corporeo (fino a 20 kg) per ottenere un'esposizione simile in tutte le fasce di età e peso corporeo. Sono disponibili dati farmacocinetici limitati in pazienti di età inferiore ai 20 giorni, poiché negli studi clinici solo un neonato di 16 giorni ha ricevuto risdiplam ad una dose inferiore (0,04 mg/kg).

Popolazione anziana

Non sono stati condotti studi dedicati alla farmacocinetica in pazienti con SMA di età superiore ai 60 anni. I soggetti senza SMA fino ai 69 anni di età sono stati inclusi negli studi clinici sulla farmacocinetica e i dati indicano che non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti fino ai 69 anni di età.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi per analizzare la farmacocinetica di risdiplam in pazienti con compromissione renale. L'eliminazione di risdiplam in forma invariata attraverso l'escrezione renale è di entità ridotta (8%).

Compromissione epatica

La compromissione epatica lieve e moderata non ha avuto un impatto significativo sulla farmacocinetica di risdiplam. Dopo una singola somministrazione orale di 5 mg di risdiplam, i rapporti medi per C_{max} e AUC erano di 0,95 e 0,80 in soggetti con compromissione epatica lieve ($n = 8$) e di 1,20 e 1,08 in soggetti con compromissione epatica moderata ($n = 8$) rispetto ai controlli in soggetti sani corrispondenti ($n = 10$). La sicurezza e la farmacocinetica nei pazienti con compromissione epatica severa non sono state studiate.

Etnia

La farmacocinetica di risdiplam non differisce in soggetti giapponesi e caucasici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Compromissione della fertilità

Il trattamento con risdiplam è stato associato all'arresto delle cellule germinali maschili nei ratti e nelle scimmie senza margini di sicurezza basati sulle esposizioni sistemiche a una dose senza effetto avverso osservabile (*no observed adverse effect level*, NOAEL). Questi effetti hanno portato alla degenerazione degli spermatociti, alla degenerazione/necrosi dell'epitelio seminifero e all'oligo/aspermia nell'epididimo. Gli effetti di risdiplam sugli spermatozoi sono probabilmente correlati ad un'interferenza di risdiplam sul ciclo di divisione cellulare, che è specifica di questa fase ed è considerata reversibile. Non è stato osservato alcun effetto sugli organi riproduttivi femminili in ratti e scimmie dopo il trattamento con risdiplam.

Non sono stati condotti studi sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce con la somministrazione concomitante di risdiplam. L'arresto degli spermatozoi e il potenziale embriotossico in fase di trattamento erano già stati identificati in altri studi di tossicità su ratti e scimmie. Non è stata osservata alcuna compromissione della fertilità maschile o femminile in due studi in cui i ratti sono stati fatti accoppiare a seguito del completamento di un periodo di trattamento di 13 settimane a partire dallo svezzamento o 8 settimane dopo il completamento di un periodo di trattamento di 4 settimane a partire da 4 giorni di vita.

Effetto sulla struttura della retina

Il trattamento cronico delle scimmie con risdiplam ha dimostrato un effetto sulla retina in termini di degenerazione del fotorecettore a partire dalla zona periferica della retina. Alla cessazione del trattamento, gli effetti sul retinogramma erano parzialmente reversibili, mentre la degenerazione del fotorecettore non è risultata reversibile. Gli effetti sono stati monitorati mediante tomografia a coerenza ottica (*optical coherence tomography*, OCT) ed elettroretinografia (ERG). Gli effetti sono stati riscontrati con esposizioni superiori a 2 volte l'esposizione nell'uomo alla dose terapeutica, senza margine di sicurezza basato su esposizioni sistemiche alla NOAEL. Non sono stati osservati risultati di questo tipo in ratti albini o pigmentati sottoposti a trattamento cronico con risdiplam a esposizioni superiori a quelle della scimmia. Tali risultati non sono stati osservati negli studi clinici condotti in pazienti con SMA sottoposti a monitoraggio oftalmologico regolare (inclusa SD OCT e valutazione della funzione visiva).

Effetto sui tessuti epiteliali

Nei ratti e nelle scimmie trattati con risdiplam erano evidenti effetti sull'istologia di cute, laringe e palpebra, nonché sul tratto gastrointestinale. Si sono iniziati a osservare cambiamenti a dosi elevate con durate di trattamento di 2 settimane e più. Esponendo le scimmie a un trattamento cronico per 39 settimane, la NOAEL corrispondeva a un'esposizione superiore a 2 volte l'esposizione media nell'uomo alla dose terapeutica.

Effetto sui parametri ematologici

Nel test del micronucleo del midollo osseo per esposizione acuta nei ratti, è stata osservata una riduzione di oltre il 50% del rapporto tra eritrociti policromatici (giovani) e normocromatici (adulti), indicativa di una sostanziale tossicità a carico del midollo osseo, a un livello di dose elevato con un'esposizione superiore a 15 volte l'esposizione media nell'uomo alla dose terapeutica. A seguito di un trattamento più lungo di 26 settimane nei ratti, i margini di esposizione alla NOAEL sono stati superiori di circa 4 volte l'esposizione media negli esseri umani alla dose terapeutica.

Genotossicità

Risdiplam non è risultato mutagено nel saggio di reversione delle mutazioni batteriche. In cellule di mammifero *in vitro* e nel midollo osseo di ratti, risdiplam aumenta la frequenza delle cellule contenenti micronuclei. L'induzione di micronuclei nel midollo osseo è stata osservata in diversi studi

di tossicità nei ratti (animali adulti e giovani). La NOAEL in tutti gli studi è associata ad un'esposizione pari a circa 1,5 volte l'esposizione nell'uomo alla dose terapeutica. I dati hanno indicato che questo effetto è indiretto e secondario ad un'interferenza di risdiplam sul ciclo di divisione cellulare. Risdiplam non danneggerebbe in modo diretto il DNA.

Tossicità riproduttiva

Negli studi su ratti femmine gravide in trattamento con risdiplam, si è evidenziata una tossicità embrio-fetale, con peso fetale inferiore e sviluppo ritardato. La NOAEL per questo effetto è stata circa 2 volte superiore ai livelli di esposizione raggiunti alla dose terapeutica di risdiplam nei pazienti. Negli studi con conigli femmine gravide sono stati osservati effetti dismorfogenici a esposizioni anche associate a tossicità materna; questi consistevano in quattro feti (4%) da 4 cuccioli (22%) con idrocefalia. La NOAEL era pari a circa 4 volte i livelli di esposizione raggiunti alla dose terapeutica di risdiplam nei pazienti.

In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale nei ratti trattati quotidianamente con risdiplam, il medicinale ha causato un leggero ritardo nella durata della gestazione. Studi in ratti femmine gravide e in allattamento hanno dimostrato che risdiplam attraversa la barriera placentare e viene escreto nel latte.

Cancerogenicità

Risdiplam non ha mostrato un potenziale cancerogeno in topi transgenici rasH2 nel corso di 6 mesi di trattamento e in uno studio di 2 anni sui ratti ad esposizioni equivalenti a quelle negli esseri umani che ricevevano la dose massima raccomandata nell'uomo (*maximum recommended human dose*, MRHD). L'aumento significativo dei tumori della ghiandola del prepuzio nei ratti maschi e della ghiandola del clitoride nei ratti femmina a dosi pari a 4 volte l'esposizione della MRHD non hanno rilevanza per l'uomo, poiché entrambi sono organi specifici dei roditori.

Studi su animali giovani

I dati relativi agli animali giovani non rivelano alcun pericolo particolare per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

acido tartarico (E 334)
mannitolo (E 421)
cellulosa microcristallina (E 460)
silice colloidale anidra (E 551)
crospovidone
sodio stearil fumarato
aroma fragola

Rivestimento con film

alcol polivinilico
biossido di titanio (E 171)
macrogol 3350 (E 1521)
talco (E 553b)
ossido di ferro giallo (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse rivestite con film

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse rivestite con film di Evrysdi sono disponibili in blister in alluminio/alluminio perforati per dose unitaria contenenti 7 compresse rivestite con film. Confezione da 28 x 1 compresse rivestite con film (4 blister da 7 x 1 compresse).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per informazioni dettagliate sulla preparazione e la somministrazione delle compresse rivestite con film di Evrysdi, consultare le Istruzioni per l'uso alla fine del foglio illustrativo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen,
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1531/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 Marzo 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

2 Giugno 2025

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento della sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, la seguente attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): studio prospettico osservazionale a lungo termine per valutare ulteriormente la progressione della malattia nei pazienti con SMA (sia pre-sintomatici che sintomatici) che presentano da 1 a 4 copie di <i>SMN2</i> trattati con risdiplam, in confronto ai dati di storia naturale nei pazienti non trattati.	2030

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Evrysdi 0,75 mg/mL polvere per soluzione orale
risdiplam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flacone contiene 60 mg di risdiplam in 2,0 g di polvere.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio benzoato (E 211) e isomalto (E 953).
Per ulteriori informazioni, leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione orale

1 flacone

Contiene anche 1 adattatore a pressione per il flacone, 5 siringhe riutilizzabili (due da 1 mL, due da 6 mL e una da 12 mL)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Per uso orale dopo ricostituzione

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Non inalare la polvere. Evitare il contatto della cute con la polvere e la soluzione ricostituita

8. DATA DI SCADENZA

Polvere Scad.

Soluzione orale. Data di scadenza (gg/mm/aaaa)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Polvere per soluzione orale: non conservare a temperatura superiore a 25°C. Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Soluzione orale ricostituita: conservare in frigorifero (2 °C-8 °C). Conservare nel flacone originale, ben chiuso e sempre in posizione verticale

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1531/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

evrysdi 0,75 mg/mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Evrysdi 0,75 mg/mL polvere per soluzione orale
risdiplam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 flacone contiene 60 mg di risdiplam in 2,0 g di polvere.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio benzoato (E 211) e isomalto (E 953).
Per ulteriori informazioni, leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione orale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Per uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Evitare il contatto con la cute

8. DATA DI SCADENZA

Polvere: Scad.

Soluzione orale. Data di scadenza (gg/mm/aaaa)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Polvere: non conservare a temperatura superiore a 25°.

Soluzione orale ricostituita: conservare in frigorifero a 2 °C - 8 °C. Tenere il flacone ben chiuso e in posizione verticale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1531/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Evrysdi 5 mg compresse rivestite con film
risdiplam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di risdiplam.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Per ulteriori informazioni, leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 x 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1531/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

evrysdi 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER PERFORATO PER DOSE UNITARIA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Evrysdi 5 mg compresse
risdiplam

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH Roche Logo

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Lun. Mar. Mer. Gio. Ven. Sab. Dom.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Evrysdi 0,75 mg/mL polvere per soluzione orale

risdiplam

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di prendere questo medicinale, perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei/per il suo bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del suo bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se lei o il suo bambino manifestate un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Sebbene in questo foglio illustrativo venga utilizzato "lei", le informazioni sono destinate a lei, al caregiver o al suo bambino.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Evrysdi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Evrysdi
3. Come prendere Evrysdi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Evrysdi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Evrysdi e a cosa serve

Cos'è Evrysdi e a cosa serve

Evrysdi contiene il principio attivo risdiplam. Appartiene ad un gruppo di medicinali noti come "*modificatori dello splicing del pre-mRNA*".

Evrysdi è usato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (*spinal muscular atrophy*, SMA) negli adulti e nei bambini.

- La SMA è una malattia ereditaria, una malattia genetica.
- È causata dalla carenza di una proteina chiamata SMN (*survival motor neuron*, sopravvivenza del motoneurone) nel corpo.

La carenza di proteina SMN può causare la perdita di motoneuroni. I motoneuroni sono cellule nervose che controllano i muscoli.

- Questa condizione provoca debolezza e deperimento muscolari.
- Questo può rendere difficili i movimenti quotidiani, come il controllo della testa e del collo, lo stare seduti, il gattonare e il camminare.
- Anche i muscoli utilizzati per la respirazione e la deglutizione possono indebolirsi.

Come agisce Evrysdi

Evrysdi agisce aiutando il corpo a produrre una quantità maggiore di proteina SMN.

- In questo modo si osservano una minore perdita di motoneuroni e un miglioramento della funzionalità muscolare nelle persone con SMA.

Nei neonati con SMA di tipo 1, Evrysdi può:

- aumentare la durata della vita;
- ridurre la necessità di ventilazione artificiale;
- preservare la capacità di alimentarsi per bocca.

Nei bambini (dai bambini più piccoli agli adolescenti) e negli adulti con SMA di tipo 2 e 3, Evrysdi può:

- arrestare il peggioramento del controllo muscolare;
- migliorare il controllo muscolare.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Evrysdi

Non prenda Evrysdi

- se è allergico a risdiplam o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se ha dubbi, parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima di prendere Evrysdi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Evrysdi.

Il trattamento con Evrysdi può danneggiare il feto o può influire sulla fertilità maschile. Vedere **“Gravidanza”**, **“Contracezione”** e **“Fertilità maschile”** per maggiori informazioni.

Altri medicinali ed Evrysdi

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere in futuro qualsiasi altro medicinale.

In particolare informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo o ha mai assunto in passato uno dei seguenti medicinali:

- metformina, un medicinale usato per il trattamento del diabete di tipo 2;
- medicinali per il trattamento della SMA.

Gravidanza

Prima di iniziare il trattamento con questo medicinale, il medico le chiederà di sottoporsi a un test di gravidanza. Questo perché Evrysdi può avere effetti dannosi sul feto.

- Non prenda questo medicinale se è incinta.
- È necessario evitare una gravidanza:
 - durante il trattamento con Evrysdi e
 - per un mese dopo la fine del trattamento con Evrysdi.

Se rimane incinta durante il trattamento, informi immediatamente il medico. Deciderà insieme al medico cosa è meglio per lei e per il feto.

Contracezione

Donne

Deve utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace:

- durante il trattamento con questo medicinale e
- per un mese dopo la fine del trattamento con questo medicinale.

Discuta con il medico riguardo ai metodi contraccettivi altamente efficaci che lei e il suo partner potete utilizzare.

Uomini

Se la sua partner è in età fertile, deve evitare qualsiasi gravidanza.

Utilizzi il preservativo:

- durante il trattamento con questo medicinale e
- per 4 mesi dopo la fine del trattamento con questo medicinale.

Discuta con il medico riguardo ai metodi contraccettivi altamente efficaci che lei e la sua partner potete utilizzare.

Allattamento

Non deve allattare al seno durante l'assunzione di questo medicinale, poiché questo medicinale può passare nel latte materno e può avere effetti dannosi sul bambino.

Discuta con il medico della possibilità di interrompere l'allattamento al seno o l'assunzione di Evrysdi.

Fertilità maschile

Evrysdi può ridurre la fertilità maschile durante il trattamento e fino a 4 mesi dopo l'ultima dose.

- Se sta pianificando di avere un figlio, chieda consiglio al medico.
- È importante astenersi dalla donazione di sperma durante il trattamento e per i 4 mesi successivi all'ultima dose di questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che questo medicinale influisca sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

Evrysdi contiene sodio

Evrysdi contiene una piccola quantità di sodio (sale), meno di 1 mmol (23 mg) di sodio. Ciò significa che è essenzialmente "senza sodio" e può essere utilizzato da persone che seguono una dieta povera di sodio.

Evrysdi polvere per soluzione orale contiene 0,375 mg di sodio benzoato per mL. Il sodio benzoato può aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati (fino a 4 settimane di vita).

Evrysdi contiene isomalto

Evrysdi polvere per soluzione orale contiene 2,97 mg di isomalto per mL. Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Evrysdi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Se prende Evrysdi polvere per soluzione orale, deve assumere il medicinale sotto forma di liquido all'interno di un flacone. Evrysdi è un liquido che viene preparato dal farmacista e che in questo foglio illustrativo viene indicato come “soluzione orale” o “medicinale”. Se il medicinale contenuto nel flacone è in polvere, non lo usi e contatti il farmacista.

Evrysdi è disponibile anche sotto forma di compressa rivestita con film. Il medico la aiuterà a scegliere la formulazione adatta a lei.

Dose di Evrysdi

Il medico determinerà la dose corretta di Evrysdi in base all'età e al peso del paziente.

Dovrà assumere la dose giornaliera secondo le istruzioni del medico.

- Non modifichi la dose senza aver consultato il medico.

Quando e come prendere Evrysdi

Nella confezione sono incluse le “**Istruzioni per l'uso**”, che le mostreranno come prelevare la dose con la siringa orale riutilizzabile fornita. Lei può assumere il medicinale:

- per bocca, oppure
- attraverso un sondino per alimentazione

È inoltre necessario che lei legga attentamente e segua le indicazioni riportate nelle “**Istruzioni per l'uso**” allegate, che contengono informazioni su come prendere o somministrare Evrysdi.

Prenda Evrysdi:

- una volta al giorno all'incirca alla stessa ora; questo la aiuterà a ricordare quando assumere il medicinale;
- con o senza cibo;
- subito dopo aver preparato la siringa orale. Se non viene assunto entro 5 minuti, è necessario gettare il medicinale contenuto nella siringa orale e prepararne un'altra dose.

Beva dell'acqua dopo aver assunto il medicinale. Non mescoli il medicinale con latte o latte artificiale.

Nel caso in cui Evrysdi entri a contatto con la pelle, lavi la zona con acqua e sapone.

Durata del trattamento con Evrysdi

Il medico le dirà per quanto tempo dovrà prendere Evrysdi. Non interrompa il trattamento con Evrysdi a meno che non glielo abbia indicato il medico.

Se prende più Evrysdi di quanto deve

Se prende più Evrysdi di quanto deve, si rivolga immediatamente al medico o si rechi subito in ospedale.

- Porti con sé la confezione del medicinale e questo foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere Evrysdi o vomita dopo aver preso una dose

Se dimentica di prendere una dose:

- Se il tempo trascorso dall'assunzione abituale del medicinale è inferiore a 6 ore, prenda la dose dimenticata non appena se ne ricorda.
- Se il tempo trascorso dall'assunzione abituale del medicinale supera le 6 ore, salti la dose dimenticata e prenda la dose successiva alla solita ora. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se vomita dopo aver preso Evrysdi:

- Non prenda una dose extra. Prenda invece la dose successiva il giorno seguente alla solita ora.

Se rovescia Evrysdi

Se rovescia questo medicinale, asciughi la zona con un tovagliolo di carta asciutto e poi la pulisca con acqua e sapone. Getti il tovagliolo di carta nei rifiuti e si lavi bene le mani con acqua e sapone.

In caso di domande su come usare questo medicinale, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comune: può interessare più di 1 persona su 10

- diarrea
- eruzione cutanea
- mal di testa
- febbre

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

- nausea
- ulcere della bocca
- infezione della vescica
- dolore alle articolazioni

Non noto: non è noto con quale frequenza si verifichi

- piccoli vasi sanguigni infiammati prevalentemente nella pelle (vasculite cutanea).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se lei manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Evrysdi

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Conservi la soluzione orale in frigorifero (2 °C-8 °C). Se necessario, può conservare la soluzione orale a temperatura ambiente (a una temperatura inferiore a 40 °C) per un periodo di tempo non superiore a 120 ore (5 giorni) in totale. Rimetta la soluzione orale in frigorifero quando non è più necessario tenere il flacone a temperatura ambiente.
- Monitori il tempo totale in cui il flacone rimane fuori dal frigorifero (a una temperatura inferiore a 40 °C). Come sopra riportato, la somma degli intervalli di tempo fuori dal frigorifero non deve superare le 120 ore.
- Se conservata in frigorifero a 2 °C-8 °C, la soluzione orale è stabile per 64 giorni dopo essere stata preparata dal farmacista. Il farmacista scriverà la data di scadenza sull'etichetta del flacone e sulla scatola originale dopo "Data di scadenza". Non usi la soluzione dopo questa "Data di scadenza" o elimini il medicinale se il flacone è stato conservato a temperatura ambiente (a una temperatura inferiore a 40 °C) per un periodo di tempo superiore a 120 ore (5 giorni) in totale.
- Elimini il medicinale se il flacone è stato conservato per qualsiasi periodo di tempo a una temperatura superiore a 40 °C.
- Conservi il medicinale nel flacone originale, per proteggerlo dalla luce.
- Tenga il flacone del medicinale in posizione verticale con il tappo ben chiuso.
- Una volta prelevato il medicinale dal flacone con la siringa orale, usi subito Evrysdi. Non conservi la soluzione di Evrysdi nella siringa.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Evrysdi

- Il principio attivo nella soluzione orale è risdiplam.
- Ogni mL di soluzione orale contiene 0,75 mg di risdiplam.
- Gli altri componenti sono mannitol (E 421), isomalto (E 953), aroma di fragola, acido tartarico (E 334), sodio benzoato (E 211), macrogol 6000 (E 1521), sucralosio, acido ascorbico (E 300), disodico edetato diidrato (vedere paragrafo 2 "Evrysdi contiene sodio" e "Evrysdi contiene isomalto").

Descrizione dell'aspetto di Evrysdi e contenuto della confezione

- Evrysdi polvere per soluzione orale è fornita come soluzione orale dopo la preparazione da parte del farmacista.
- La soluzione orale è di colore da giallo verdastro a giallo, al gusto di fragola, con un volume di 80 mL.
- Ogni confezione contiene 1 flacone, 1 adattatore a pressione per il flacone, siringhe orali (due da 1 mL, due da 6 mL e una da 12 mL) ambrate riutilizzabili graduate per aiutarla a prelevare la giusta dose.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Produttore

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 1 279 4500

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a Giugno 2025

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni per l'uso - Somministrazione

Evrysdi 0,75 mg/mL polvere per soluzione orale

risdiplam

Assicurarsi di leggere e comprendere le **Istruzioni per l'uso** prima di iniziare a usare Evrysdi. Le presenti istruzioni mostrano come preparare e somministrare Evrysdi attraverso una siringa orale, un sondino per gastrostomia (sondino G) o un sondino nasogastrico (sondino NG).

In caso di domande su come usare Evrysdi, consultare il medico o il farmacista.

Evrysdi deve essere fornito sotto forma di liquido contenuto in un flacone. La soluzione orale di Evrysdi è preparata da un farmacista. **Non** utilizzare il medicinale se il contenuto del flacone è in polvere; contattare il farmacista.

Informazioni importanti su Evrysdi

- Chiedere al medico o al farmacista di eseguire una dimostrazione su quale siringa orale usare e come misurare la dose giornaliera.
- Utilizzare sempre le siringhe orali riutilizzabili presenti nella confezione per misurare la dose giornaliera.
- Contattare il medico o il farmacista in caso di perdita o danneggiamento della o delle siringhe orali. Si riceveranno consigli su come continuare a prendere il medicinale.
- Vedere **“Come selezionare la siringa orale corretta per la dose di Evrysdi”**. Chiedere al farmacista in caso di dubbi su come selezionare la siringa orale corretta.
- Se l’adattatore per il flacone non è nel flacone, **non** utilizzare Evrysdi e contattare il farmacista.
- La soluzione orale può essere conservata a temperatura ambiente (a una temperatura inferiore a 40 °C) per non più di 120 ore (5 giorni) in totale. Monitorare il tempo totale fuori dal frigorifero (a una temperatura inferiore a 40 °C).
- **Non** usare Evrysdi dopo la **data di scadenza** riportata sull’etichetta del flacone oppure se lei o il caregiver ha conservato il flacone a temperatura ambiente (a una temperatura inferiore a 40 °C) per un periodo di tempo superiore a 120 ore (5 giorni) in totale. Se non è presente sull’etichetta del flacone, chiedere al farmacista la **data di scadenza**.
- Eliminare il medicinale se il flacone è stato conservato per qualsiasi periodo di tempo a una temperatura superiore a 40 °C.
- **Non** mescolare Evrysdi con latte o latte artificiale.
- **Non** usare Evrysdi se il flacone o le siringhe orali sono danneggiati.
- **Evitare** il contatto di Evrysdi con la pelle. In caso di contatto, lavare la zona con acqua e sapone.
- In caso di rovesciamento di Evrysdi, asciugare la zona con un tovagliolo di carta asciutto e pulirla successivamente con acqua e sapone. Gettare il tovagliolo di carta nei rifiuti e lavare bene le mani con acqua e sapone.
- Se la quantità di Evrysdi presente nel flacone non è sufficiente per ottenere la dose da assumere, smaltire il flacone con la soluzione di Evrysdi rimanente e le siringhe orali usate secondo le normative locali. Utilizzare un nuovo flacone di Evrysdi per assumere la dose completa. **Non mescolare** la soluzione di Evrysdi del nuovo flacone con il flacone in uso.

Ogni confezione di EVRYSDI contiene (Figura A):

1. 1 flacone di Evrysdi con adattatore per il flacone e tappo
2. 1 siringa orale da 12 mL (in bustina)
3. 2 siringhe orali da 6 mL (in bustine)
4. 2 siringhe orali da 1 mL (in bustine)
5. 1 istruzioni per l'uso (non mostrate)
6. 1 foglio illustrativo (non mostrato)

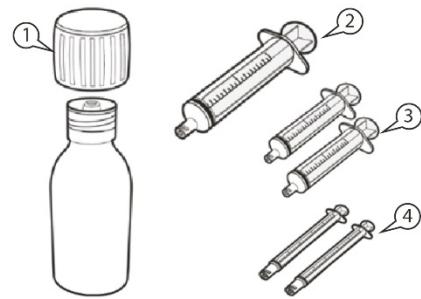


Figura A

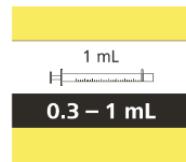
Come conservare Evrysdi

Vedere paragrafo 5 “Come conservare *Evrysdi*” del foglio illustrativo per informazioni complete.

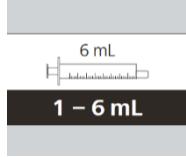
A) Prelievo del volume della dose

Come selezionare la siringa orale corretta per la dose di Evrysdi

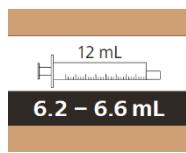
- Se la dose giornaliera di Evrysdi è compresa tra 0,3 mL e 1 mL, utilizzare una siringa orale da 1 mL (etichetta gialla).



- Se la dose giornaliera di Evrysdi è compresa tra 1 mL e 6 mL, utilizzare una siringa orale da 6 mL (etichetta grigia).



- Se la dose giornaliera di Evrysdi è superiore a 6 mL, utilizzare una siringa orale da 12 mL (etichetta marrone).



Chieda al medico o al farmacista come arrotondare la sua dose giornaliera o quella del suo bambino alla tacca della siringa più vicina.

Come prelevare la dose di Evrysdi

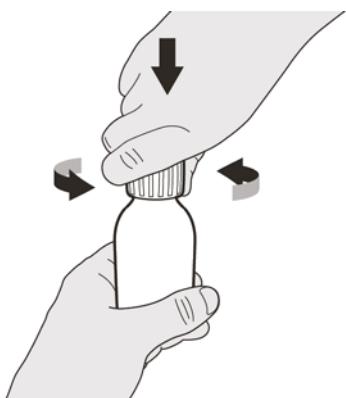


Figura B

Fase A1

Togliere il tappo spingendolo verso il basso e poi ruotandolo verso sinistra (in senso antiorario) (Figura B). Non gettare il tappo.

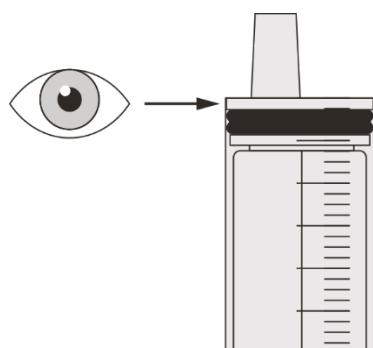


Figura C

Fase A2

Premere lo stantuffo della siringa orale fino in fondo per rimuovere l'aria contenuta nella siringa orale (Figura C).

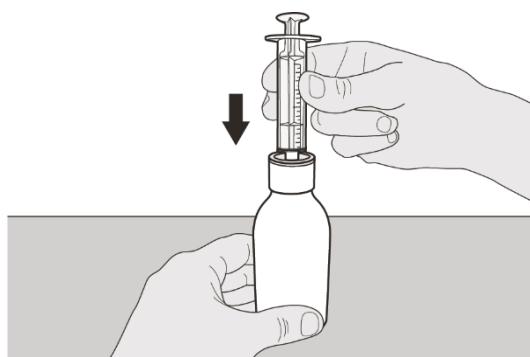


Figura D

Fase A3

Tenendo il flacone in posizione verticale, inserire la punta della siringa nell'adattatore del flacone (Figura D).

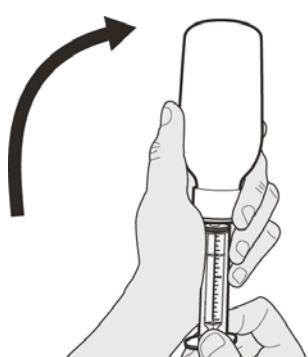


Figura E

Fase A4

Capovolgere con attenzione il flacone con la punta della siringa inserita saldamente nell'adattatore del flacone (Figura E).

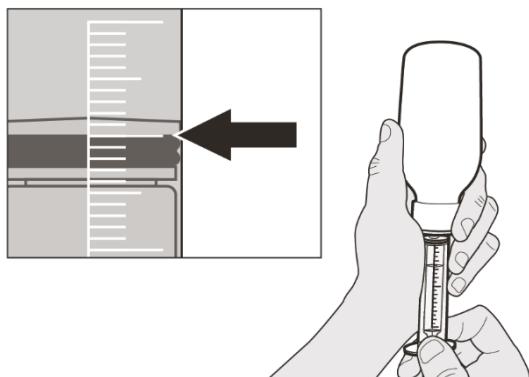


Figura F

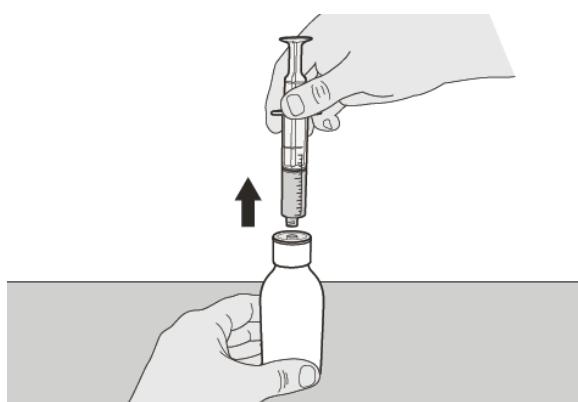


Figura G

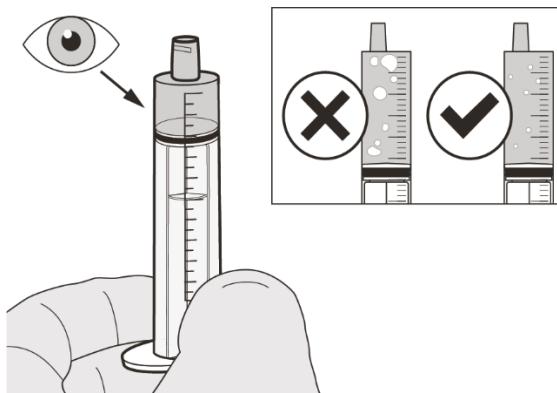


Figura H

Fase A5

Tirare lentamente lo stantuffo verso l'esterno per prelevare la dose di Evrysdi. La parte superiore del tappo nero dello stantuffo deve essere allineata con la tacca degli mL sulla siringa orale corrispondente alla dose giornaliera (Figura F).

Dopo aver prelevato la dose corretta, **tenere fermo lo stantuffo per evitare che si muova**.

Fase A6

Continuare a tenere fermo lo stantuffo per evitare che si muova. Lasciare la siringa orale nell'adattatore del flacone e ruotare il flacone in posizione verticale. Posizionare il flacone su una superficie piana. Rimuovere la siringa orale dall'adattatore del flacone tirando delicatamente verso l'alto la siringa orale (Figura G).

Fase A7

Tenere la siringa orale con la punta rivolta verso l'alto. Controllare il medicinale nella siringa orale. **Se sono presenti grosse bolle d'aria nella siringa orale (Figura H) o se è stata prelevata una dose errata di Evrysdi, inserire saldamente la punta della siringa nell'adattatore del flacone. Premere lo stantuffo fino in fondo in modo che il medicinale fluisca nuovamente nel flacone e ripetere i passaggi da A4 a A7.**

Prendere o somministrare Evrysdi immediatamente dopo averlo prelevato nella siringa orale.

Se non viene assunto **entro 5 minuti**, smaltire il medicinale contenuto nella siringa orale e prelevarne una nuova dose.

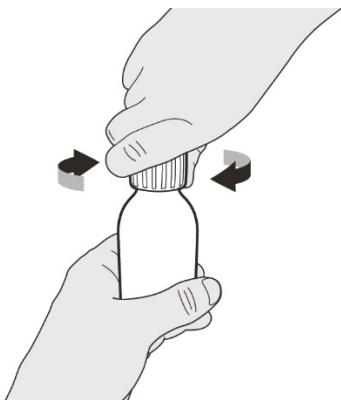


Figura I

Fase A8

Riposizionare il tappo sul flacone. Ruotare il tappo verso destra (in senso orario) per chiudere bene il flacone (Figura I). Non rimuovere l'adattatore dal flacone.

Se si sta assumendo la dose di Evrysdi per via orale, seguire le istruzioni contenute nel paragrafo “**B) Come prendere una dose di Evrysdi per via orale**”.

Se si sta assumendo la dose di Evrysdi attraverso un sondino per gastrostomia, seguire le istruzioni contenute nel paragrafo “**C) Come somministrare una dose di Evrysdi attraverso un sondino per gastrostomia (sondino G)**”.

Se si sta assumendo la dose di Evrysdi attraverso un sondino nasogastrico, seguire le istruzioni contenute nel paragrafo “**D) Come somministrare la dose di Evrysdi attraverso un sondino nasogastrico (sondino NG)**”.

Le siringhe orali in dotazione con Evrysdi sono specificatamente progettate per essere compatibili con il sistema per nutrizione enterale ENFit®. Se il sondino di alimentazione di cui si dispone non è compatibile con il sistema ENFit®, per collegare la siringa di Evrysdi al sondino G o al sondino NG potrebbe essere necessario un connettore di transizione ENFit®.

B) Come prendere una dose di Evrysdi per via orale

Sedersi in posizione eretta quando si assume un volume della dose di Evrysdi per via orale.



Figura J

Fase B1

Posizionare la siringa orale in bocca **con la punta lungo la guancia**.

Premere **lentamente** lo stantuffo fino in fondo per somministrare la dose completa di Evrysdi (Figura J).

Somministrare Evrysdi direttamente nella parte posteriore della gola o troppo velocemente può causare soffocamento.

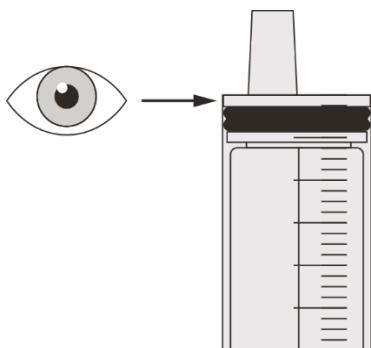


Figura K

Fase B2

Verificare che nella siringa orale non siano rimasti residui di medicinale (Figura K).



Figura L

Fase B3

Bere un po' d'acqua subito dopo aver assunto la dose di Evrysdi (Figura L).

Vedere il punto E per le istruzioni su come pulire la siringa.

C) Come somministrare una dose di Evrysdi attraverso un sondino per gastrostomia

Se si somministra Evrysdi attraverso un sondino per gastrostomia, chiedere al medico o all'infermiere di eseguire una dimostrazione su come ispezionare il sondino per gastrostomia prima della somministrazione di Evrysdi.

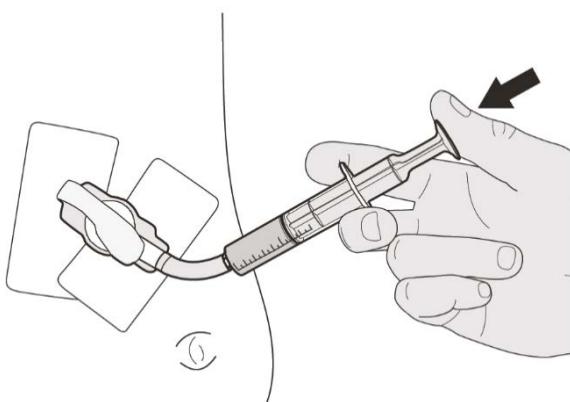


Figura M

Fase C1

Inserire la punta della siringa orale nel sondino per gastrostomia. Premere lentamente lo stantuffo fino in fondo per somministrare la dose completa di Evrysdi (Figura M).

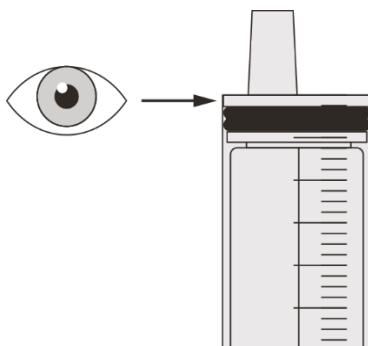


Figura N

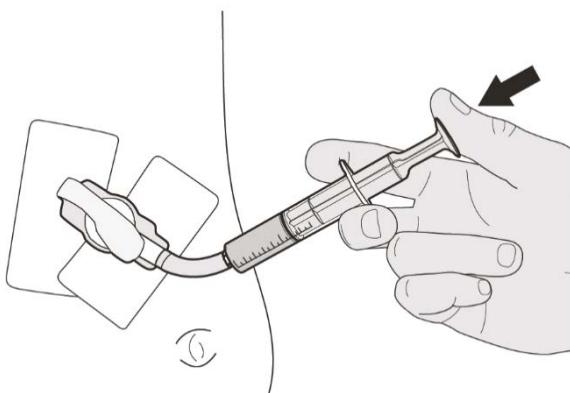


Figura O

Fase C2

Verificare che nella siringa orale non siano rimasti residui del medicinale (Figura N).

Fase C3

Sciacquare il sondino per gastrostomia con 10-20 mL di acqua subito dopo aver somministrato la dose di Evrysdi (Figura O).

Vedere il punto E per le istruzioni su come pulire la siringa.

D) Come somministrare una dose di Evrysdi attraverso un sondino nasogastrico

Se si somministra Evrysdi attraverso un sondino nasogastrico, chiedere al medico o all'infermiere di eseguire una dimostrazione su come ispezionare il sondino nasogastrico prima della somministrazione di Evrysdi.

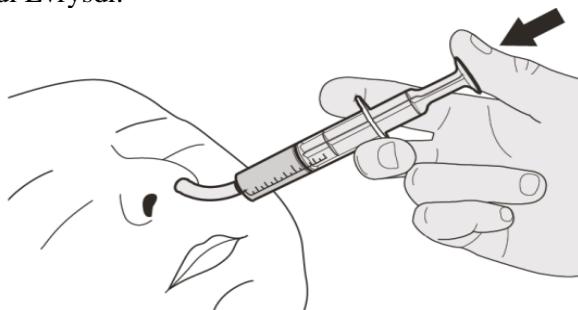


Figura P

Fase D1

Inserire la punta della siringa orale nel sondino nasogastrico. Premere lentamente lo stantuffo fino in fondo per somministrare la dose completa di Evrysdi (Figura P).

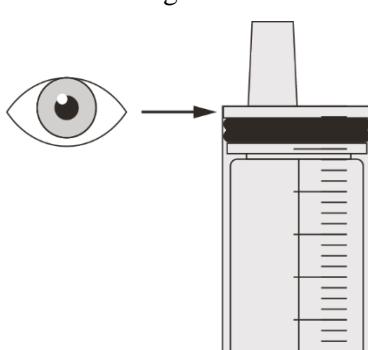


Figura Q

Fase D2

Verificare che nella siringa orale non siano rimasti residui del medicinale (Figura Q).

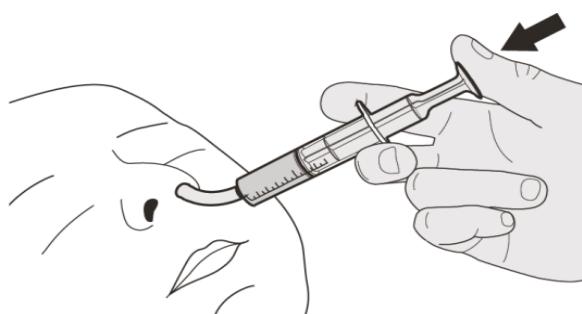


Figura R

Fase D3

Sciacquare il sondino nasogastrico con 10-20 mL di acqua subito dopo aver somministrato la dose di Evrysdi (Figura R).

Vedere il punto E per le istruzioni su come pulire la siringa.

E) Come pulire la siringa orale dopo l'uso

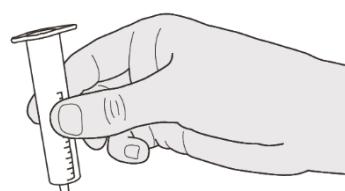
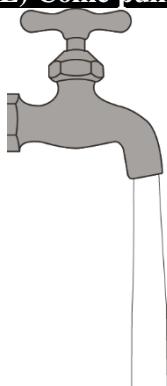


Figura S

Fase E1

Rimuovere lo stantuffo dalla siringa orale.

Sciacquare bene il corpo della siringa orale sotto acqua corrente (Figura S).

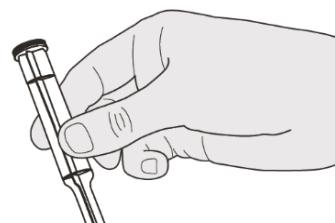
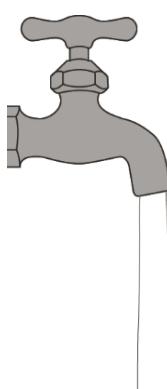


Figura T

Fase E2

Sciacquare bene lo stantuffo sotto acqua corrente (Figura T).

Fase E3

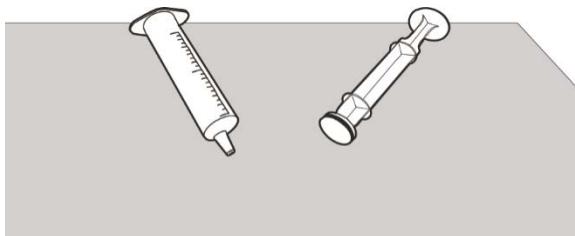


Figura U

Controllare che il corpo della siringa orale e lo stantuffo siano puliti.

Posizionare il corpo della siringa orale e lo stantuffo su una superficie pulita in un luogo sicuro per l'asciugatura (Figura U).

Lavarsi le mani.

Una volta asciutto, rimontare lo stantuffo nel corpo della siringa orale e conservare la siringa insieme al medicinale.

Istruzioni per la ricostituzione

Evrysdi 0,75 mg/mL

polvere per soluzione orale

risdiplam

Istruzioni per la ricostituzione

[SOLO PER GLI OPERATORI SANITARI (AD ES. I FARMACISTI)]

Ogni confezione di Evrysdi contiene (Figura A):

1. 1 tappo
2. 1 flacone di Evrysdi
3. 1 siringa orale da 12 mL (in bustina)
4. 2 siringhe orali da 6 mL (in bustine)
5. 2 siringhe orali da 1 mL (in bustine)
6. 1 adattatore a pressione per il flacone
7. 1 foglio illustrativo (non mostrato)
8. 1 istruzioni per la ricostituzione (non mostrate)
9. 1 istruzioni per l'uso (non mostrate)

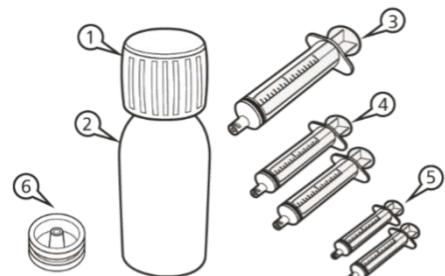


Figura A

Informazioni importanti su Evrysdi

- **Evitare di inalare** la polvere di Evrysdi.
- **Usare i guanti**.
- **Non utilizzare** la polvere oltre la data di scadenza. La data di scadenza della polvere è stampata sull'etichetta del flacone.
- **Non dispensare** la soluzione ricostituita se la data di scadenza della soluzione supera la data di scadenza originale della polvere.
- **Evitare il contatto** del medicinale con la cute. In caso di contatto del medicinale con la cute, lavare la zona con acqua e sapone.
- **Non utilizzare** il medicinale se uno dei componenti del kit è danneggiato o mancante.
- Utilizzare acqua purificata o acqua per preparazioni iniettabili per ricostituire il medicinale.
- Non aggiungere siringhe orali diverse da quelle fornite nella confezione.

Come conservare Evrysdi

- Conservare la polvere (medicinale non ricostituito) a temperatura ambiente (< 25°C) all'interno della confezione con il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.
- Conservare la soluzione (medicinale ricostituito) in frigorifero (2 °C-8 °C) e tenerla in posizione verticale nella confezione.
- Conservare la soluzione orale nel flacone originale e tenerlo sempre in posizione verticale con il tappo ben chiuso.

Ricostituzione



Figura B

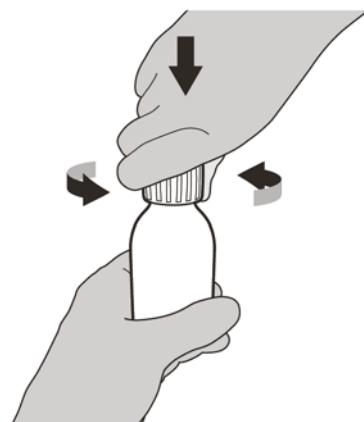


Figura C



Figura D

Fase 1

Battere delicatamente il fondo del flacone per disperdere la polvere (Figura B).

Fase 2

Togliere il tappo spingendolo verso il basso e poi ruotandolo verso sinistra (in senso antiorario) (Figura C). Non gettare il tappo.

Fase 3

Versare con attenzione 79 mL di acqua purificata o acqua per preparazioni iniettabili nel flacone del medicinale (Figura D).

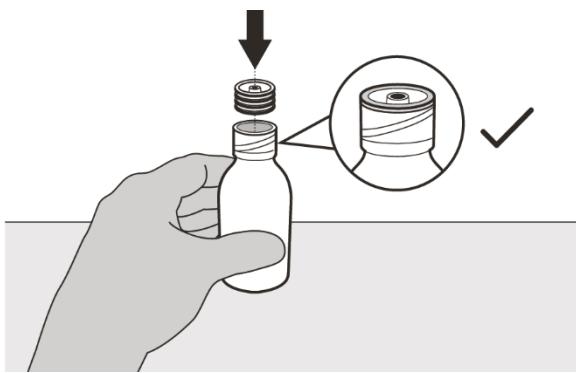


Figura E

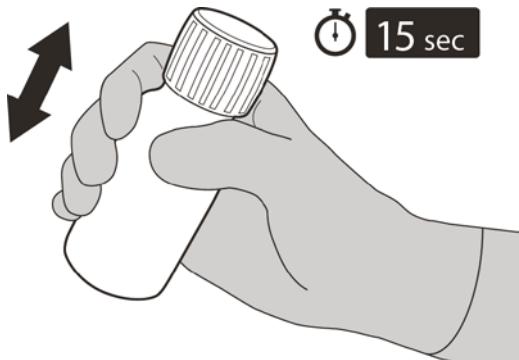


Figura F



Figura G

Fase 4

Tenere il flacone del medicinale sul tavolo con una mano.

Inserire l'adattatore a pressione per il flacone nell'apertura spingendolo verso il basso con l'altra mano. Assicurarsi che sia completamente premuto contro la bocca del flacone (Figura E).

Fase 5

Riposizionare il tappo sul flacone. Girare il tappo verso destra (in senso orario) per chiudere il flacone.

Assicurarsi che sia completamente chiuso e poi agitare bene per 15 secondi (Figura F).

Attendere 10 minuti per ottenere una **soluzione limpida**.

Dopodiché, agitare di nuovo per altri 15 secondi.

Fase 6

Calcolare la data di scadenza **64 giorni** dopo la ricostituzione (Nota: il giorno della ricostituzione viene conteggiato come giorno 0. Ad esempio, se la data di ricostituzione è il 1° aprile, la data di scadenza dopo la ricostituzione sarà il 4 giugno).

Scrivere la data di scadenza della soluzione sull'etichetta del flacone (Figura G) e sulla confezione.

Riposizionare il flacone nella sua confezione originale, con siringhe (in bustine), foglio illustrativo e istruzioni per l'uso.

Conservare la confezione in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Evrysdi 5 mg compresse rivestite con film risdiplam

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio illustrativo prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei/per il suo bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi o a quelli del suo bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se lei o il suo bambino manifestate un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Sebbene in questo foglio illustrativo venga utilizzato "lei", le informazioni sono destinate a lei, al caregiver o al suo bambino.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Evrysdi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Evrysdi
3. Come prendere Evrysdi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Evrysdi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Evrysdi e a cosa serve

Evrysdi contiene il principio attivo risdiplam. Appartiene a un gruppo di medicinali noti come "modificatori dello splicing del pre-mRNA".

Evrysdi è usato per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (*spinal muscular atrophy*, SMA) negli adulti e nei bambini.

- La SMA è una malattia ereditaria, una malattia genetica.
- È causata dalla carenza di una proteina chiamata SMN (*survival motor neuron*, sopravvivenza del motoneurone) nel corpo.

La carenza di proteina SMN può causare la perdita di motoneuroni. I motoneuroni sono cellule nervose che controllano i muscoli.

- Questa condizione provoca debolezza e deperimento muscolari.
- Questo può rendere difficili i movimenti quotidiani, come il controllo della testa e del collo, lo stare seduti, il gattonare e il camminare.
- Anche i muscoli utilizzati per la respirazione e la deglutizione possono indebolirsi.

Come agisce Evrysdi

Evrysdi agisce aiutando il corpo a produrre una quantità maggiore di proteina SMN.

- In questo modo si osservano una minore perdita di motoneuroni e un miglioramento della funzionalità muscolare nelle persone con SMA.

Nei neonati con SMA di tipo 1, Evrysdi può:

- aumentare la durata della vita;
- ridurre la necessità di un ventilatore per facilitare la respirazione;
- preservare la capacità di alimentarsi per bocca.

Nei bambini (dai bambini più piccoli agli adolescenti) e negli adulti con SMA di tipo 2 e 3, Evrysdi può:

- arrestare il peggioramento del controllo muscolare;
- migliorare il controllo muscolare.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Evrysdi

Non prenda Evrysdi:

- se è allergico a risdiplam o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se ha dubbi, parli con il medico, il farmacista o l'infermiere prima di prendere Evrysdi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Evrysdi.

Il trattamento con Evrysdi può danneggiare il feto o può influire sulla fertilità maschile. Vedere **“Gravidanza”**, **“Contracezione”** e **“Fertilità maschile”** per maggiori informazioni.

Altri medicinali ed Evrysdi

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere in futuro qualsiasi altro medicinale.

In particolare informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo o ha assunto in passato uno dei seguenti medicinali:

- metformina, un medicinale usato per il trattamento del diabete di tipo 2;
- medicinali per il trattamento della SMA.

Gravidanza

Prima di iniziare il trattamento con questo medicinale, il medico le chiederà di sottoporsi a un test di gravidanza. Questo perché Evrysdi può avere effetti dannosi sul feto.

- Non prenda questo medicinale se è incinta.
- È necessario evitare una gravidanza:
 - durante il trattamento con Evrysdi e
 - per un mese dopo la fine del trattamento con Evrysdi.

Se rimane incinta durante il trattamento, informi immediatamente il medico. Deciderà insieme al medico cosa è meglio per lei e per il feto.

Contracezione

Donne

Deve utilizzare un metodo contraccettivo altamente efficace:

- durante il trattamento con questo medicinale e
- per un mese dopo la fine del trattamento con questo medicinale.

Discuta con il medico riguardo ai metodi contraccettivi altamente efficaci che lei e il suo partner potete utilizzare.

Uomini

Se la sua partner è in età fertile, deve evitare qualsiasi gravidanza.

Utilizzi il preservativo:

- durante il trattamento con questo medicinale e
- per 4 mesi dopo l'interruzione del trattamento con questo medicinale.

Discuta con il medico riguardo ai metodi contraccettivi altamente efficaci che lei e la sua partner potete utilizzare.

Allattamento

Non deve allattare al seno durante l'assunzione di questo medicinale, poiché questo medicinale può passare nel latte materno e può avere effetti dannosi sul bambino.

Discuta con il medico della possibilità di interrompere l'allattamento al seno o l'assunzione di Evrysdi.

Fertilità maschile

Evrysdi può ridurre la fertilità maschile durante il trattamento e fino a 4 mesi dopo l'ultima dose.

- Se sta pianificando di avere un figlio, chieda consiglio al medico.
- È importante astenersi dalla donazione di sperma durante il trattamento e per i 4 mesi successivi all'ultima dose di questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che questo medicinale influisca sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari.

Evrysdi contiene sodio

Evrysdi contiene una piccola quantità di sodio (sale), meno di 1 mmol (23 mg) di sodio. Ciò significa che è essenzialmente "senza sodio" e può essere utilizzato da persone che seguono una dieta povera di sodio.

3. Come prendere Evrysdi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

Riceverà confezioni di blister di Evrysdi sotto forma di compresse rivestite con film, che in questo foglio illustrativo vengono indicate come "compresse". Questo medicinale è disponibile anche sotto forma di soluzione orale. Il medico la aiuterà a scegliere la formulazione adatta a lei.

Dose di Evrysdi

Se prende Evrysdi compresse rivestite con film, la dose è di 5 mg (una compressa) una volta al giorno.

Deve assumere la dose giornaliera secondo le istruzioni del medico.

- Non modifichi la dose senza aver consultato il medico.

Quando e come prendere Evrysdi

Legga le “**Istruzioni per l’uso**” alla fine di questo foglio. Segua attentamente le istruzioni, che mostrano esattamente come preparare e prendere Evrysdi sottoforma di miscela.

Prenda Evrysdi:

- una volta al giorno, all’incirca alla stessa ora; questo la aiuterà a ricordare quando assumere il medicinale;
- con o senza cibo.

Ci sono due modi in cui il medico può dirle di prendere Evrysdi compresse rivestite con film:

- assuma Evrysdi per bocca. Ingerisca ciascuna compressa intera con un po’ d’acqua.
 - Non tagli, frantumi o mastichi le compresse.

Oppure

- Prenda Evrysdi per bocca dopo averlo disperso in una piccola quantità di acqua a temperatura ambiente.
 - Non misceli Evrysdi con altri liquidi diversi dall’acqua
 - Prenda la compressa di Evrysdi subito dopo averla miscelata con acqua. Qualora non venisse assunta entro 10 minuti dall’aggiunta di acqua, eliminai la miscela e prepari una nuova dose.
 - Non deve esporre la miscela preparata con la compressa di Evrysdi alla luce solare.
 - Eviti il contatto della miscela con la compressa di Evrysdi con cute od occhi. Nel caso in cui Evrysdi entri a contatto con la pelle, lavi la zona con acqua e sapone. Nel caso in cui Evrysdi entri a contatto con occhi, sciacquarli con acqua.
 - Non somministri la miscela con la compressa attraverso un sondino per alimentazione.

Durata del trattamento con Evrysdi

Il medico le dirà per quanto tempo dovrà prendere Evrysdi. Non interrompa il trattamento con Evrysdi a meno che non glielo abbia indicato il medico.

Se prende più Evrysdi di quanto deve

Se prende più Evrysdi di quanto deve, si rivolga immediatamente al medico o si rechi subito in ospedale.

- Porti con sé la confezione del medicinale e questo foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere Evrysdi o vomita dopo aver preso una dose

Se dimentica di prendere una dose:

- Se il tempo trascorso dall’assunzione abituale di Evrysdi è inferiore a 6 ore, prenda la dose dimenticata non appena se ne ricorda.
- Se il tempo trascorso dall’assunzione abituale di Evrysdi supera le 6 ore, salti la dose dimenticata e prenda la dose successiva alla solita ora. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se vomit dopo aver preso Evrysdi:

- Non prenda una dose extra. Prenda invece la dose successiva il giorno seguente alla solita ora.

Se rovescia Evrysdi

Se rovescia la miscela ottenuta dalla compressa di Evrysdi, asciughi la zona con un tovagliolo di carta asciutto e poi la pulisca con acqua e sapone. Getti il tovagliolo di carta nei rifiuti e si lavi bene le mani con acqua e sapone.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Molto comune: può interessare più di 1 persona su 10

- diarrea
- eruzione cutanea
- mal di testa
- febbre

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

- nausea
- ulcere della bocca
- infezione della vescica
- dolore alle articolazioni

Non noto: non è noto con quale frequenza si verifichi

- piccoli vasi sanguigni infiammati prevalentemente nella pelle (vasculite cutanea).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Evrysdi

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sul blister dopo la dicitura "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Evrysdi

- Il principio attivo della compressa rivestita con film è risdiplam.
- Ciascuna compressa rivestita con film contiene 5 mg di risdiplam.
- Gli altri componenti sono acido tartarico (E 334), mannitolo (E 421), cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra (E 551), crospovidone, aroma di fragola e sodio stearil fumarato, alcol polivinilico, titanio diossido (E 171), macrogol 3350 (E 1521), talco (E 553b) e ossido di ferro giallo (E 172).

Descrizione dell'aspetto di Evrysdi e contenuto della confezione

- Le compresse di Evrysdi sono compresse rivestite con film di colore giallo chiaro, rotonde e curve, con impresso EVR su un lato.
- Evrysdi è fornito in confezioni contenenti 28 x 1 compresse rivestite con film (4 blister in alluminio perforati per dose unitaria contenenti 7 compresse ciascuno).
 - Come promemoria per l'assunzione di una dose giornaliera, ciascun blister è contrassegnato dai nomi abbreviati dei giorni della settimana:

Lun. Mar. Mer. Gio. Ven. Sab. Dom.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Produttore

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Tel: +359 2 474 5444

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 1 279 4500

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a Giugno 2025

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni per l'uso - Somministrazione

Evrysdi compresse rivestite con film

Le presenti Istruzioni per l'uso contengono informazioni su come preparare e assumere Evrysdi.

- Le informazioni contenute in queste Istruzioni per l'uso si riferiscono all'assunzione o alla somministrazione di questo medicinale, ma in questo foglio viene utilizzato semplicemente "assumere/prendere".

Prima di iniziare

Legga queste Istruzioni per l'uso prima di assumere le compresse rivestite con film di Evrysdi per la prima volta e ogni volta che ottiene una nuova prescrizione. Potrebbero contenere nuove informazioni.

Le compresse rivestite con film di Evrysdi possono essere ingerite intere o miscelate con una piccola quantità di acqua a temperatura ambiente e assunte per bocca.

Non somministrare le compresse rivestite con film di Evrysdi mediante sondino per alimentazione.

Informazioni importanti

- Il medico, il farmacista o l'infermiere le mostrerà come preparare e assumere le compresse di Evrysdi. Prenda le compresse di Evrysdi seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico.
- Non prenda o somministri questo medicinale fino a quando non le sarà stato mostrato come preparare e assumere correttamente Evrysdi.
- Si lavi le mani prima e dopo aver preparato o assunto Evrysdi.
- Controlli la data di scadenza e verifichi che il prodotto non sia danneggiato prima dell'uso. Non lo utilizzi se è scaduto o danneggiato.
- Eviti il contatto della miscela ottenuta dalla compressa di Evrysdi con la pelle o gli occhi. Nel caso in cui la miscela ottenuta dalla compressa di Evrysdi entri in contatto con la pelle, lavi l'area con acqua e sapone. Se la miscela ottenuta dalla compressa entra in contatto con gli occhi, li sciacqui con acqua.
- Tenga la miscela ottenuta dalla compressa di Evrysdi al riparo dalla luce solare.
- Se rovescia la miscela ottenuta dalla compressa di Evrysdi, asciughia la zona con un tovagliolo di carta asciutto e poi la pulisca con acqua e sapone. Getti il tovagliolo di carta nei rifiuti e si lavi bene le mani con acqua e sapone.

Come prendere le compresse di Evrysdi

- Se sta assumendo le compresse di Evrysdi, la dose giornaliera è di 1 compressa.
- Prenda la compressa intera con acqua o in forma liquida, miscelando 1 compressa in almeno 1 cucchiaino (5 mL) di acqua a temperatura ambiente.
- **Non** mastichi, tagli o frantumi la compressa.
- **Non** misceli Evrysdi con altri liquidi diversi dall'acqua.
- **Non** prenda la miscela ottenuta dalla compressa di Evrysdi se sono trascorsi più di 10 minuti dall'aggiunta di acqua alla compressa. Smaltisca la miscela in conformità alla normativa locale vigente e prepari una nuova dose.
- **Non** prenda una dose extra se vomita in qualsiasi momento dopo aver preso Evrysdi.

Prepararsi a prendere una compressa di Evrysdi

Fase 1. Si lavi le mani (**Figura A**).

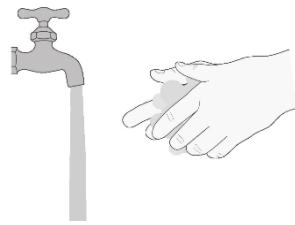


Figura A

Fase 2. Estratta 1 compressa di Evrysdi dal blister (**Figura B**).



Figura B

Opzione A: Ingerire la compressa di Evrysdi intera

Fase A1

Ingerisca la compressa intera con un po' d'acqua.

Non mastichi, tagli o frantumi la compressa.

Non la ingerisca insieme ad altri liquidi diversi dall'acqua.

Fase A2

Si lavi le mani con acqua e sapone.

Opzione B: Prendere la compressa di Evrysdi miscelata in acqua

Cosa serve per miscelare Evrysdi con acqua:

- 1 compressa di Evrysdi
- un bicchierino vuoto e pulito
- almeno 1 cucchiaino (5 mL) di acqua a temperatura ambiente per la miscelazione
- almeno 1 cucchiaio (15 mL) di acqua per il risciacquo

Fase B1

Metta almeno 1 cucchiaino (5 mL) di acqua in un bicchierino e aggiunga 1 compressa.

- **Non utilizzzi liquidi diversi dall'acqua,**
- **Tenga la miscela al riparo dalla luce solare.**

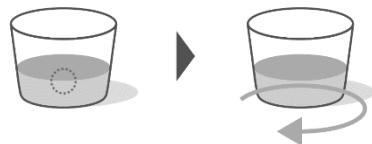


Figura C

Fase B2

Agiti delicatamente il bicchierino fino a quando la soluzione non è completamente miscelata (possono volerci fino a 3 minuti) (**Figura C**).

Fase B3

Beva immediatamente entro 10 minuti dall'aggiunta di acqua alla compressa (**Figura D**).



Figura D

Fase B4

Riempia il bicchierino con almeno 1 cucchiaio (15 mL) di acqua e agiti per raccogliere l'eventuale medicinale rimasto all'interno del bicchierino

(**Figura E**).



Figura E

Fase B5

Beva immediatamente (**Figura F**).



Figura F

Fase B6

Si lavi le mani con acqua e sapone.

Conservazione di EVRYSDI

- Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
- Tenere Evrysdi e tutti i medicinali fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.