

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1 NOME DO MEDICAMENTO

Evrysdi 0,75 mg/ml pó para solução oral

2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco contém 60 mg de risdiplam em 2 g de pó para solução oral.

Cada ml da solução reconstituída contém 0,75 mg de risdiplam.

Excipientes com efeito conhecido

Cada ml contém 0,38 mg de benzoato de sódio (E 211) e 2,97 mg de isomalte (E 953).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3 FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução oral. Pó amarelo claro, amarelo, amarelo acinzentado, amarelo esverdeado ou verde-claro.

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Evrysdi está indicado no tratamento da atrofia muscular espinhal (AME) 5q, em doentes com o diagnóstico clínico de AME do Tipo 1, Tipo 2 ou Tipo 3 ou com uma a quatro cópias SMN2.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Evrysdi deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento da AME.

Posologia

A dose diária recomendada de Evrysdi é determinada com base na idade e no peso corporal (ver Tabela 1). Evrysdi é administrado por via oral uma vez por dia, após uma refeição, aproximadamente à mesma hora todos os dias.

Tabela 1. Posologia de acordo com a idade e o peso corporal

<i>Idade* e peso corporal</i>	<i>Dose diária recomendada</i>
<2 meses	0,15 mg/kg
2 meses a <2 anos	0,20 mg/kg
≥ 2 anos (<20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 anos (≥ 20 kg)	5 mg

* com base na idade corrigida para os bebés pré-termo

O tratamento com uma dose diária superior a 5 mg não foi estudado.

Doses esquecidas ou atrasadas

Se uma dose planeada for esquecida, esta deve ser administrada o mais cedo possível, até 6 horas após a hora habitual da administração. Caso isso não seja possível, a dose esquecida não deve ser administrada e a próxima dose deve ser tomada à hora habitual no dia seguinte, como planeado.

Se a dose não for totalmente deglutida ou ocorrer vômito após a administração de Evrysdi, não deve ser administrada uma dose adicional para compensar a dose incompleta. A próxima dose deve ser administrada à hora habitual, como planeado.

Idosos

Com base em dados limitados em indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, não é necessário o ajuste da dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Risdiplam não foi estudado nesta população. Não é expectável que seja necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. Não foram estudados doentes com compromisso hepático grave, os quais poderão ter um aumento da exposição ao risdiplam (ver secção 5.1 e 5.2).

População pediátrica

A utilização de Evrysdi na AME em doentes com idade igual ou inferior a 2 meses é suportada por dados farmacocinéticos e de segurança em doentes pediátricos com 16 dias ou mais (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2). Não existem dados disponíveis sobre a farmacocinética de risdiplam em doentes com menos de 16 dias de idade.

Modo de administração

Administração por via oral

Evrysdi tem de ser reconstituído por um profissional de saúde (ex. farmacêutico) antes da dispensa. Recomenda-se que o profissional de saúde esclareça o doente ou o cuidador sobre como preparar a dose diária prescrita antes da administração da primeira dose.

Evrysdi é administrado por via oral uma vez por dia, após uma refeição, aproximadamente à mesma hora todos os dias, utilizando a seringa oral reutilizável fornecida. Em lactentes amamentados, Evrysdi deve ser administrado após a amamentação. Evrysdi não deve ser misturado com leite ou leite em pó.

Evrysdi deve ser administrado imediatamente após ser retirado para a seringa para uso oral. Se não for administrado nos 5 minutos seguintes, deve ser eliminado da seringa para uso oral e deve ser preparada uma nova dose. Se Evrysdi for derramado ou entrar em contacto com a pele, a área afetada deve ser lavada com água e sabão.

O doente deve beber água após a administração de Evrysdi para garantir que o medicamento foi completamente deglutido. Se o doente não conseguir deglutir e tiver uma sonda nasogástrica ou uma sonda de gastrostomia *in situ*, Evrysdi pode ser administrado por este meio. A sonda deve ser lavada com água após a administração de Evrysdi.

Seleção da seringa para uso oral para a dose diária prescrita:

<i>Tamanho da seringa</i>	<i>Volume da dose</i>	<i>Marcações da seringa</i>
1 ml	0,3 ml a 1 ml	0,01 ml
6 ml	1 ml a 6 ml	0,1 ml
12 ml	6,2 ml a 6,6 ml	0,2 ml

Para o cálculo do volume da dose devem ser consideradas as marcações da seringa. O volume da dose deve ser arredondado para a marcação mais próxima na seringa para uso oral selecionada.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Potencial toxicidade embriofetal

Foi observada toxicidade embriofetal em estudos em animais (ver secção 5.3). Os doentes com potencial reprodutivo devem ser informados dos riscos e têm de utilizar contraceção altamente eficaz durante o tratamento e até pelo menos 1 mês após a última dose (doentes do sexo feminino) e até 4 meses após a última dose (doentes do sexo masculino). O estado de gravidez das doentes do sexo feminino com potencial reprodutivo deve ser verificado antes de iniciar a terapêutica com Evrysdi (ver secção 4.6).

Efeitos potenciais na fertilidade masculina

Com base nas observações em estudos em animais, os doentes do sexo masculino não devem doar esperma durante o tratamento e até 4 meses após a última dose de Evrysdi. Antes de iniciar o tratamento, devem ser discutidas estratégias de preservação da fertilidade com os doentes do sexo masculino com potencial reprodutivo (ver secções 4.6 e 5.3). Os efeitos de Evrysdi na fertilidade masculina não foram investigados em seres humanos.

Excipientes

Isomalte

Evrysdi contém isomalte (2,97 mg por ml). Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Evrysdi contém 0,375 mg de benzoato de sódio por ml. O benzoato de sódio pode aumentar a icterícia (amarelecimento da pele e dos olhos) em recém-nascidos (até 4 semanas de idade).

Evrysdi contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) numa dose de 5 mg, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Risdiplam é metabolizado principalmente pelas enzimas hepáticas flavina monooxigenase 1 e 3 (FMO1 e 3), e também pelas enzimas do citocromo P450 (CYPs) 1A1, 2J2, 3A4 e 3A7. Risdiplam não é um substrato da proteína de resistência a múltiplos fármacos 1 (MDR1) humana.

Efeitos de outros medicamentos sobre o risdiplam

A administração concomitante de 200 mg de itraconazol duas vezes por dia, um forte inibidor do CYP3A, e uma dose oral única de 6 mg de risdiplam não se traduziu num efeito clinicamente relevante nos parâmetros farmacocinéticos do risdiplam (aumento de 11% na AUC, diminuição de 9% na C_{\max}). Não são necessários ajustes de dose quando Evrysdi é administrado concomitantemente com inibidores do CYP3A.

Não são esperadas interações medicamentosas por meio das vias FMO1 e FMO3.

Efeitos do risdiplam sobre outros medicamentos

Risdiplam é um inibidor fraco do CYP3A. Em indivíduos adultos saudáveis, a administração oral de risdiplam uma vez por dia, durante 2 semanas, aumentou ligeiramente a exposição ao midazolam, um substrato sensível do CYP3A (AUC 11%; C_{\max} 16%). A extensão da interação não é considerada clinicamente relevante, pelo que não é necessário ajuste de dose para substratos do CYP3A.

Estudos *in vitro* demonstraram que o risdiplam e o seu principal metabolito humano M1 não são inibidores significativos da MDR1 humana, do polipeptídeo transportador de aniões orgânicos (OATP) 1B1, do OATP1B3 e do transportador de aniões orgânicos 1 e 3 (OAT 1 e 3). No entanto, o risdiplam e o seu metabolito são inibidores *in vitro* do transportador de cationes orgânicos 2 (OCT2) humano e da proteína de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE) 1 e transportadores MATE2-K. Em concentrações terapêuticas, não se espera interação com os substratos do OCT2. Desconhece-se o efeito da administração concomitante de risdiplam na farmacocinética dos substratos MATE1 e MATE2-K em seres humanos. Com base nos dados *in vitro*, o risdiplam pode aumentar as concentrações plasmáticas dos medicamentos eliminados pelas vias MATE1 ou MATE2-K, como a metformina. Se a administração concomitante não puder ser evitada, a toxicidade relacionada com o medicamento deve ser monitorizada e deve ser considerada a redução da dose do medicamento administrado concomitantemente, se necessário.

Não existem dados de eficácia ou segurança que suportem o uso concomitante de risdiplam e nusinersen.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Doentes com potencial reprodutivo

Contraceção em doentes do sexo masculino e feminino

Os doentes do sexo masculino e feminino com potencial reprodutivo devem cumprir os seguintes requisitos de contraceção:

- As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem utilizar contraceção altamente eficaz durante o tratamento e até pelo menos 1 mês após a última dose.
- Os doentes do sexo masculino, e as suas parceiras do sexo feminino com potencial para engravidar, devem ambos assegurar a utilização de contraceção altamente eficaz durante o tratamento e até, pelo menos, 4 meses após a última dose.

Teste de gravidez

Antes do início da terapêutica com Evrysdi deve ser verificado o estado de gravidez das doentes do sexo feminino com potencial reprodutivo. As mulheres grávidas devem ser devidamente alertadas para o risco potencial para o feto.

Gravidez

Não existem dados relativos à utilização de Evrysdi em mulheres grávidas. Os estudos em animais evidenciaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Evrysdi não é recomendado durante a gravidez nem em mulheres em idade fértil que não usem contraceção (ver secção 4.4).

Amamentação

Desconhece-se se o risdiplam é excretado no leite materno. Estudos em ratos mostram que o risdiplam é excretado no leite (ver secção 5.3). Uma vez que não se sabe o potencial dano para o lactente, a amamentação não é recomendada durante o tratamento.

Fertilidade

Doentes do sexo masculino

Com base nos resultados não clínicos, a fertilidade masculina pode estar comprometida durante o tratamento. Nos órgãos reprodutivos de ratos e macacos foi observada a degeneração dos espermatozoides e a redução do seu número (ver secção 5.3). Com base nos resultados dos estudos em animais, é expectável que os efeitos nas células do esperma sejam reversíveis com a descontinuação do risdiplam.

Os doentes do sexo masculino podem considerar a preservação do esperma antes do início do tratamento ou após um período sem tratamento de pelo menos 4 meses. Os doentes do sexo masculino que desejarem ser pais devem interromper o tratamento durante no mínimo 4 meses. O tratamento pode ser reiniciado após a conceção.

Doentes do sexo feminino

Com base nos dados não clínicos (ver secção 5.3), não é esperado um impacto do risdiplam na fertilidade feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Evrysdi sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou negligenciáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos doentes com AME com início na infância as reações adversas mais frequentes observadas nos ensaios clínicos de Evrysdi foram pirexia (54,8%), erupção cutânea (29,0%) e diarreia (19,4%).

Nos doentes com AME de início tardio as reações adversas mais frequentes observadas nos ensaios clínicos de Evrysdi foram pirexia (21,7%), cefaleias (20,0%), diarreia (16,7%) e erupção cutânea (16,7%).

As reações adversas acima descritas ocorreram sem um padrão clínico ou temporal identificável e, na generalidade, resolveram apesar da continuação do tratamento nos doentes com AME com início na infância ou início tardio.

Com base na análise primária do RAINBOWFISH, o perfil de segurança de Evrysdi em doentes pré-sintomáticos é consistente com o perfil de segurança de doentes sintomáticos com AME com início na infância e início tardio. O estudo RAINBOWFISH incluiu 26 doentes com AME pré-sintomática entre os 16 e os 41 dias de idade aquando da primeira administração (intervalo de peso 3,1 a 5,7 kg). A mediana da duração da exposição foi de 20,4 meses (intervalo: 10,6 a 41,9 meses). Estão disponíveis dados limitados de pós-comercialização em recém-nascidos com <20 dias de idade.

Consulte a secção 5.3 sobre os efeitos de Evrysdi observados nos estudos não-clínicos.

Lista tabelada das reações adversas

A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa medicamentosa é baseada na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1 / 10$), frequentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$), pouco frequentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1 / 100$), raro ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$), muito raro ($< 1 / 10.000$). As reações adversas medicamentosas nos ensaios clínicos (Tabela 2) são listadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA.

Tabela 2. Reações adversas medicamentosas que ocorreram nos ensaios clínicos de Evrysdi em doentes com AME com início na infância e início tardio

Classes de sistemas de órgãos	AME com início na infância (Tipo 1)	AME com início tardio (Tipo 2 e 3)
Doenças gastrointestinais		
Diarreia	Muito frequente	Muito frequente
Náuseas	Não aplicável	Frequente
Úlceras na boca e úlceras aftosas	Frequente	Frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Erupção cutânea *	Muito frequente	Muito frequente
Doenças do sistema nervoso		
Cefaleias	Não aplicável	Muito frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Pirexia (incluindo hiperpirexia)	Muito frequente	Muito frequente
Infeções e infestações		
Infeções das vias urinárias (incluindo cistite)	Frequente	Frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Artralgia	Não aplicável	Frequente

* Inclui dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, eritema, foliculite, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea maculopapulosa, erupção cutânea papulosa

Perfil de segurança em doentes tratados anteriormente com outras terapêuticas modificadoras da AME

Com base na análise primária do estudo JEWELFISH, o perfil de segurança de Evrysdi em doentes com tratamento prévio da AME que receberam Evrysdi até 59 meses (incluindo os anteriormente

tratados com nusinersen [n=76] ou com onasemnogene abeparvovec [n=14]) é consistente com o perfil de segurança nos doentes sem tratamento prévio da AME, tratados com Evrysdi nos estudos FIREFISH, SUNFISH e RAINBOWFISH (ver secção 5.1).

Experiência pós-comercialização

Foi notificada vasculite cutânea durante a experiência pós-comercialização. Após a descontinuação permanente de Evrysdi houve recuperação dos sintomas. A frequência não pode ser calculada com base nos dados disponíveis.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao INFARMED, I.P.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe antídoto conhecido para a sobredosagem com Evrysdi. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado e deve ser instituído tratamento de suporte.

5 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para doenças do sistema musculoesquelético, código ATC: M09AX10

Mecanismo de ação

Risdiplam é um modificador do *splicing* do ARN pré-mensageiro do gene de sobrevivência dos neurónios motores 2 (*SMN2*), desenhado para tratar a AME causada por mutações no gene *SMN1*, no cromossoma 5q, que levam à deficiência da proteína SMN. A deficiência funcional da proteína SMN está diretamente relacionada com a fisiopatologia da AME, que inclui perda progressiva dos neurónios motores e fraqueza muscular. Risdiplam corrige o *splicing* do *SMN2* alterando o equilíbrio da exclusão para a inclusão do exão 7 no ARN mensageiro transcrito, levando a um aumento da produção da proteína SMN funcional e estável. Assim, o risdiplam trata a AME aumentando e mantendo os níveis da proteína SMN funcional.

Efeitos farmacodinâmicos

Nos estudos FIREFISH (doentes com idade entre 2 e 7 meses no recrutamento), SUNFISH (doentes com idade entre 2 e 25 anos no recrutamento) e JEWELFISH (doentes com idade entre 1 e 60 anos no recrutamento) em doentes com AME com início na infância e com AME de início tardio, o risdiplam originou um aumento da proteína SMN no sangue, cuja mediana da alteração mais do que duplicou o

valor basal, nas 4 semanas após o início do tratamento, em todos os tipos de AME estudados. Este aumento foi sustentado durante um período de tratamento (de pelo menos 24 meses).

Eletrofisiologia cardíaca

O efeito de risdiplam no intervalo QTc foi avaliado num estudo em 47 indivíduos adultos saudáveis. Com níveis de exposição terapêuticos, risdiplam não prolongou o intervalo QTc.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Evrysdi no tratamento de doentes com AME com início na infância (AME do Tipo 1) e AME de início tardio (AME do Tipo 2 e 3) foi avaliada em 2 ensaios clínicos principais, FIREFISH e SUNFISH. Os dados de eficácia de Evrysdi no tratamento de doentes com AME pré-sintomáticos foram avaliados no estudo clínico RAINBOWFISH. Os doentes com diagnóstico clínico de AME do Tipo 4 não foram estudados nos ensaios clínicos.

AME com início na infância

O ensaio clínico BP39056 (FIREFISH) é um estudo aberto, com 2 partes, para investigar a eficácia, segurança, farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) de Evrysdi em doentes sintomáticos com AME do Tipo 1 (todos os doentes tinham doença geneticamente confirmada com 2 cópias do gene *SMN2*). A Parte 1 do FIREFISH foi desenhada como a parte do estudo para determinação da dose. A Parte 2 do FIREFISH foi confirmatória e avaliou a eficácia de Evrysdi. Os doentes da Parte 1 não participaram na Parte 2.

O *endpoint* primário de eficácia foi a capacidade de sentar sem apoio, durante pelo menos 5 segundos, avaliado pelo Item 22 da escala motora global “Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil - Terceira edição (BSID-III)”, após 12 meses de tratamento.

Parte 2 do FIREFISH

Na Parte 2 do FIREFISH foram incluídos 41 doentes com AME Tipo 1. A mediana da idade de início dos sinais e sintomas clínicos da AME Tipo 1 era de 1,5 meses (intervalo: 1,0-3,0 meses), 54% eram do sexo feminino, 54% eram caucasianos e 34% asiáticos. A mediana da idade no recrutamento era de 5,3 meses (intervalo: 2,2-6,9 meses) e a mediana do tempo entre o início dos sintomas e a primeira dose foi de 3,4 meses (intervalo: 1,0-6,0 meses). No início do estudo, a mediana da pontuação no Teste Infantil para as Doenças Neuromusculares do Children's Hospital de Filadélfia (CHOP-INTEND) foi de 22,0 pontos (intervalo: 8,0-37,0) e a mediana da pontuação no Módulo 2 do Exame Neurológico Infantil de Hammersmith (HINE-2) foi 1,0 (intervalo: 0,0-5,0).

O *endpoint* primário foi a proporção de doentes com a capacidade de se sentarem sem apoio, durante pelo menos 5 segundos, após 12 meses de tratamento (escala motora global BSID-III, Item 22). Os resultados principais de eficácia em doentes tratados com Evrysdi são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Resumo dos principais resultados de eficácia aos 12 meses e aos 24 meses (Parte 2 do FIREFISH)

Endpoints de eficácia	Proporção de doentes N=41 (IC 90%)	
	12 Meses	24 Meses
<u>Função motora e etapas do desenvolvimento</u>		
BSID-III: sentar sem apoio durante pelo menos 5 segundos	29,3% (17,8%; 43,1%) p<0,0001 ^a	61,0% (46,9%; 73,8%)
CHOP-INTEND: pontuação de 40 ou superior	56,1% (42,1%; 69,4%)	75,6% (62,2%; 86,1%)
CHOP-INTEND: aumento de ≥4 pontos desde o início do estudo	90,2% (79,1%; 96,6%)	90,2% (79,1%; 96,6%)
HINE-2: respondedores de etapa motora ^b	78,0% (64,8%; 88,0%)	85,4% (73,2%; 93,4%)
HINE-2: sentar sem apoio ^c	24,4% (13,9%; 37,9%)	53,7% (39,8%; 67,1%)
<u>Sobrevivência e sobrevivência livre de acontecimentos</u>		
Sobrevivência livre de acontecimentos ^d	85,4% (73,4%; 92,2%)	82,9% (70,5%; 90,4%)
Estar vivo	92,7% (82,2%; 97,1%)	92,7% (82,2%; 97,1%)
<u>Alimentação</u>		
Capacidade de se alimentar por via oral ^d	82,9% (70,3%; 91,7%)	85,4% (73,2%; 93,4%)

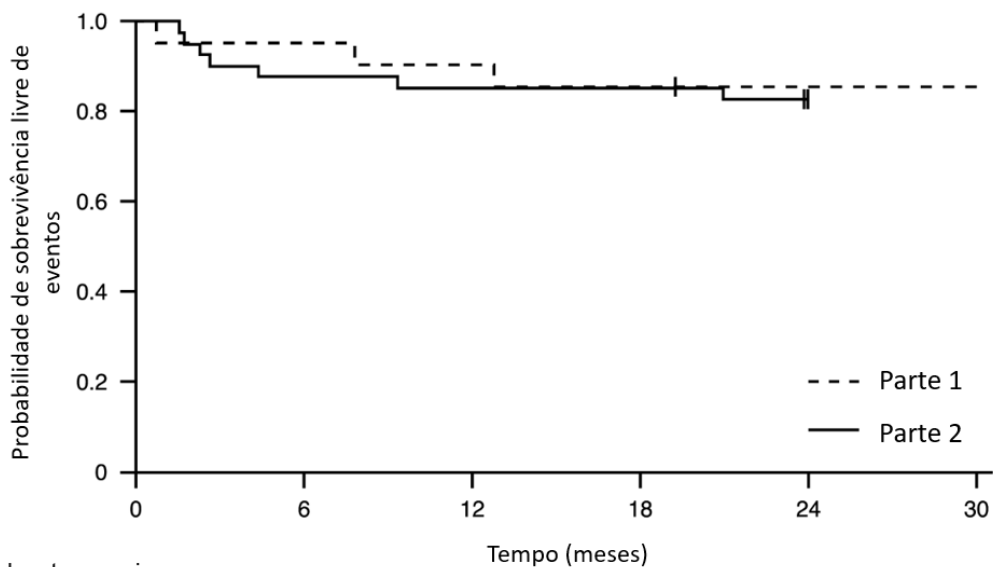
Abreviaturas: CHOP-INTEND=Teste infantil das doenças neuromusculares do Children's Hospital de Filadélfia; HINE-2=Módulo 2 do Exame Neurológico Infantil Hammersmith.

- ^a O valor de p é baseado num teste binomial exato unilateral. O resultado é comparado ao limite de 5%.
- ^b De acordo com o HINE-2 são definidos como respondedores para esta análise: aumento de ≥2 pontos [ou pontuação máxima] na capacidade de pontapear, OU aumento de ≥1 ponto nas etapas motoras de controlo da cabeça, rebolar, sentar, gatinhar, ficar em pé ou andar, E melhoria em mais categorias de etapas motoras do que agravamento.
- ^c Sentar sem apoio inclui doentes que alcançaram “sentar estável” (24%, 10/41) e “girar (rodar)” (29%, 12/41) conforme avaliado pelo HINE-2 aos 24 meses.
- ^d Um acontecimento é considerado no *endpoint* de ventilação permanente definido como traqueostomia ou ≥16 horas de ventilação não invasiva por dia ou intubação durante > 21 dias consecutivos na ausência de, ou após a resolução, de um acontecimento agudo reversível. Três doentes morreram nos primeiros 3 meses após a entrada no estudo e 4 doentes necessitaram de ventilação permanente antes dos 24 meses. Estes 4 doentes alcançaram um aumento de pelo menos 4 pontos na sua pontuação CHOP-INTEND versus a *baseline*.
- ^e Inclui doentes que foram alimentados exclusivamente por via oral (29 doentes no total) e aqueles que foram alimentados por via oral em associação com uma sonda de alimentação (6 doentes no total) aos 24 meses.

Aos 24 meses, 44% dos doentes conseguiram sentar-se sem apoio durante 30 segundos (BSID-III, Item 26). Os doentes continuaram a atingir etapas motoras adicionais conforme medido pelo HINE-2; 80,5% conseguiram rebolar e 27% dos doentes conseguiram ficar em pé (12% suportando o peso e 15% ficando em pé com apoio).

Doentes não tratados com AME de início na infância nunca seriam capazes de se sentarem sem apoio e seria expectável que apenas 25% sobrevivessem sem ventilação permanente para além dos 14 meses de idade.

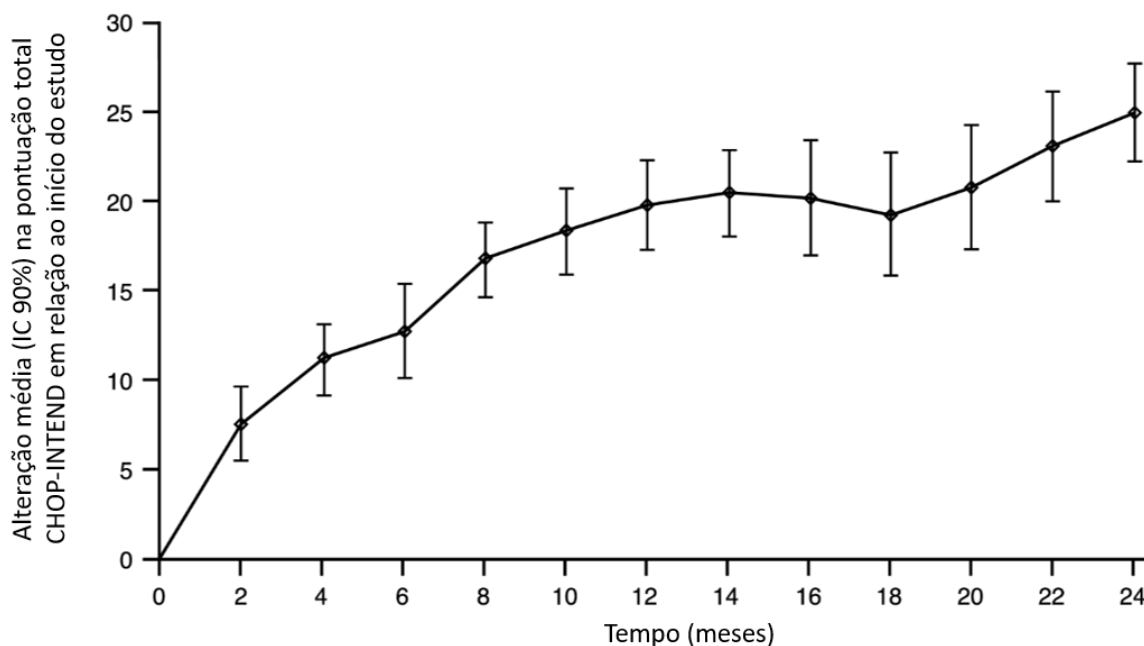
Figura 1. Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de acontecimentos (Partes 1 e 2 do FIREFISH)



Número de doentes em risco		Tempo (meses)					
Todos os doentes, Parte 1	21	20	19	18	17	17	
Todos os doentes, Parte 2	41	36	35	35	32		

+ Censurado: dois doentes na Parte 2 foram censurados porque compareceram à visita dos 24 meses mais cedo; um doente na Parte 1 foi censurado após descontinuar o tratamento e morreu 3,5 meses depois.

Figura 2. Alteração média na pontuação total CHOP-INTEND em relação ao início (Parte 2 do FIREFISH)



Parte 1 do FIREFISH

A eficácia do Evrysdi em doentes com AME Tipo 1 também foi suportada pelos resultados da Parte 1 do FIREFISH. As características iniciais dos 21 doentes da Parte 1 eram consistentes com doentes sintomáticos com AME Tipo 1. A mediana da idade no recrutamento era de 6,7 meses (intervalo: 3,3-6,9 meses) e a mediana do tempo entre o início dos sintomas e a primeira dose foi de 4,0 meses (intervalo: 2,0-5,8 meses).

Um total de 17 doentes recebeu a dose terapêutica de Evrysdi (dose selecionada para a Parte 2). Após 12 meses de tratamento, 41% (7/17) dos doentes conseguiram sentar-se de forma independente durante pelo menos 5 segundos (BSID-III, Item 22). Após 24 meses de tratamento, mais 3 doentes a receber a dose terapêutica conseguiram sentar-se de forma independente durante pelo menos 5 segundos, pelo que um total de 10 doentes (59%) atingiu esta etapa motora.

Após 12 meses de tratamento, 90% (19/21) dos doentes estavam vivos e livres de acontecimentos (sem ventilação permanente) e atingiram uma idade igual ou superior a 15 meses. Após um mínimo de 33 meses de tratamento, 81% (17/21) dos doentes estavam vivos e livres de acontecimentos e atingiram uma idade igual ou superior a 37 meses (mediana de 41 meses; intervalo de 37 a 53 meses), ver a Figura 1. Três doentes morreram durante o tratamento e um doente morreu 3,5 meses após a interrupção do tratamento.

AME de início tardio

O ensaio clínico BP39055 (SUNFISH) é um ensaio multicêntrico com 2 partes, para investigar a eficácia, segurança, PK e PD de Evrysdi em doentes com AME do Tipo 2 ou 3, com idade entre os 2 e os 25 anos. A Parte 1 constituiu a parte exploratória para determinação da dose e a Parte 2 constituiu a parte confirmatória, aleatorizada, com dupla ocultação e controlada com placebo. Os doentes da Parte 1 não participaram na Parte 2.

O *endpoint* primário foi a alteração da pontuação na Escala da Função Motora-32 (MFM-32), em relação à baseline, após 12 meses. A MFM-32 tem a capacidade de avaliar uma ampla variedade de funções motoras num grupo alargado de doentes com AME. A pontuação total MFM-32 é expressa como uma percentagem (intervalo: 0-100) da pontuação máxima possível, com pontuações mais altas indicando uma maior função motora.

Parte 2 do SUNFISH

A Parte 2 do SUNFISH é a parte aleatorizada, com dupla ocultação e controlada com placebo do ensaio clínico SUNFISH em 180 doentes, que não andam, com AME do Tipo 2 (71%) ou do Tipo 3 (29%). Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 2:1 para receber Evrysdi na dose terapêutica (ver secção 4.2) ou placebo. A aleatorização foi estratificada por faixa etária (2 a 5, 6 a 11, 12 a 17, 18 a 25 anos).

A mediana da idade dos doentes no início do tratamento era de 9,0 anos (intervalo de 2-25 anos), a mediana do tempo entre o início dos primeiros sintomas de AME e o primeiro tratamento foi de 102,6 (1-275) meses. No recrutamento, 30% tinham 2 a 5 anos de idade, 32% tinham 6 a 11 anos de idade, 26% tinham 12-17 anos de idade e 12% tinham 18 a 25 anos. Dos 180 doentes incluídos no ensaio clínico, 51% eram mulheres, 67% caucasianos e 19% asiáticos. No início do estudo, 67% dos doentes tinham escoliose (32% dos doentes com escoliose grave). Os doentes tiveram uma pontuação MFM-32 inicial média de 46,1 e uma pontuação na escala motora revista para os membros superiores (RULM) de 20,1. As características demográficas na *baseline* eram equilibradas entre o braço do Evrysdi e o braço placebo, com exceção da escoliose (63% dos doentes no braço Evrysdi e 73% dos doentes no controlo com placebo).

Na análise primária da Parte 2 do SUNFISH, a alteração na pontuação total MFM-32 no mês 12, em relação à *baseline*, mostrou uma diferença clínica e estatisticamente significativa entre os doentes tratados com Evrysdi versus o placebo. Os resultados da análise primária e os principais *endpoints* secundários estão detalhados na Tabela 4, na Figura 3 e na Figura 4.

Tabela 4. Resumo da eficácia em doentes com AME de início tardio após 12 meses de tratamento (Parte 2 do SUNFISH)

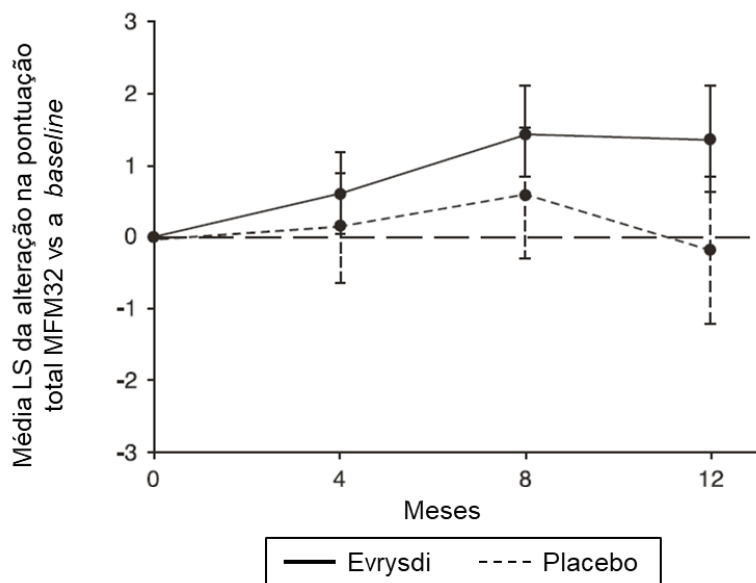
<i>Endpoint</i>	Evrysdi (N = 120)	Placebo (N = 60)
<i>Endpoint primário:</i>		
Alteração desde a <i>baseline</i> da pontuação total MFM-32 ¹ , no mês 12 Média dos LS (IC 95%)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
Diferença do placebo Estimativa (IC 95%) Valor-p ²	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
<i>Endpoints secundários:</i>		
Proporção de doentes com alteração de 3 ou mais em relação à <i>baseline</i> , na pontuação total MFM-32, no mês 12 (IC de 95%) ¹	38,3% (28,9; 47,6)	23,7% (12,0; 35,4)
<i>Odds ratio</i> para a resposta global (IC 95%) Valor-p ajustado (não ajustado) ^{3,4}	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Alteração em relação à <i>baseline</i> na pontuação total RULM ⁵ , no mês 12 Média dos LS (IC 95%)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
Diferença da estimativa do placebo (IC 95%) Valor-p ajustado (não ajustado) ^{2,4}	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

LS = mínimos quadrados

- 1 Com base na regra dos dados ausentes para MFM-32, 6 doentes foram excluídos da análise (Evrysdi n=115; controlo placebo n = 59).
- 2 Os dados foram analisados usando um modelo misto de medida repetida com pontuação total na *baseline*, tratamento, visita, faixa etária, tratamento por visita e *baseline* por visita.
- 3 Os dados foram analisados utilizando regressão logística com pontuação total da *baseline*, tratamento e faixa etária.
- 4 O valor p ajustado foi obtido para os *endpoints* incluídos no teste hierárquico e foi derivado com base em todos os valores p dos *endpoints* na ordem da hierarquia até ao *endpoint* atual.
- 5 Com base na regra de dados ausentes para RULM, 3 doentes foram excluídos da análise (Evrysdi n = 119; controlo placebo n = 58).

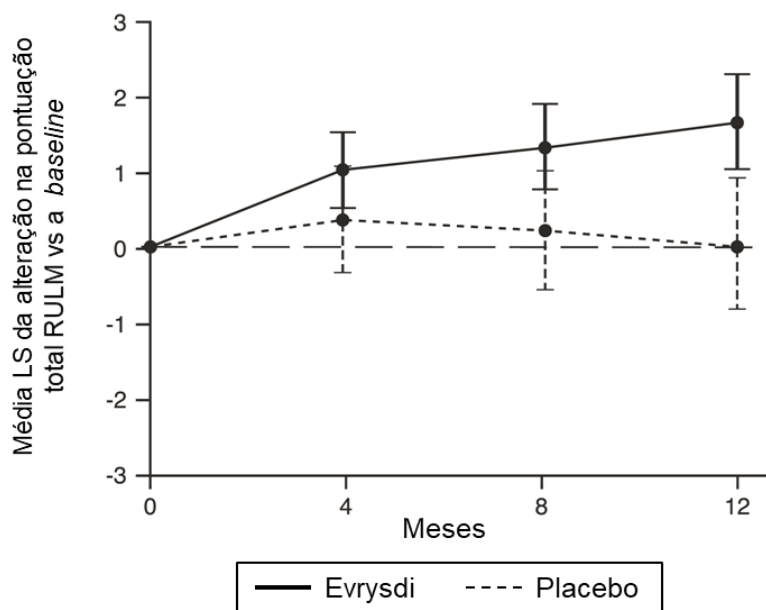
Após a conclusão de 12 meses de tratamento, os 117 doentes continuaram a receber Evrysdi. No momento da análise aos 24 meses, estes doentes tratados com Evrysdi durante 24 meses, na generalidade mantiveram uma melhoria na função motora entre o 12º e o 24º mês. A alteração média da MFM-32, em relação à *baseline*, foi de 1,83 (IC 95%: 0,74; 2,92) e da RULM foi de 2,79 (IC 95%: 1,94; 3,64).

Figura 3. Alteração média na pontuação total MFM-32 em relação à *baseline*, durante 12 meses, na Parte 2 do SUNFISH¹



¹Média da diferença dos mínimos quadrados (LS) da alteração da pontuação MFM-32 em relação à *baseline* [IC 95%]

Figura 4. Alteração média na pontuação total RULM, em relação à *baseline*, durante 12 meses, na Parte 2 do SUNFISH¹



¹Média da diferença dos mínimos quadrados (LS) da alteração na pontuação RULM em relação à *baseline* [IC 95%]

Parte 1 do SUNFISH

A eficácia em doentes com AME de início tardio também foi suportada pelos resultados da Parte 1 do SUNFISH, a parte para determinação da dose. Na Parte 1 foram incluídos 51 doentes com AME do Tipo 2 e 3 (incluindo 7 doentes com locomoção), com idades entre 2 e 25 anos. Após 1 ano de tratamento houve uma melhoria clinicamente significativa na função motora medida pela MFM-32, com uma alteração média de 2,7 pontos (IC 95%: 1,5; 3,8) em relação à *baseline*. A melhoria na MFM-32 foi mantida até 2 anos de tratamento (alteração média de 2,7 pontos [IC 95%: 1,2; 4,2]).

Utilização em doentes anteriormente tratados com outras terapêuticas modificadoras da AME (JEWELFISH)

O estudo BP39054 (JEWELFISH, n=174) é um estudo de braço único, aberto, para investigar a segurança, tolerabilidade, PK e PD de Evrysdi em doentes com AME com início na infância e com início tardio (mediana da idade 14 anos [intervalo 1-60 anos]), que tinham recebido anteriormente tratamento com outras terapêuticas modificadoras da AME aprovadas (nusinersen n=76, onasemnogene abeparvovec n=14) ou experimentais. No início, de 168 doentes com idades entre 2 - 60 anos, 83% dos doentes tinha escoliose e 63% tinha uma pontuação < 10 pontos na Escala Motora Funcional Expandida de Hammersmith (HFMSE).

Na análise no mês 24 do tratamento, os doentes com idade entre os 2 - 60 anos apresentaram uma estabilização geral na função motora na MFM-32 e na RULM (n=137 e n=133, respetivamente). Os doentes com menos de 2 anos de idade (n=6) mantiveram ou ganharam etapas motoras, tais como o controlo da cabeça, rebolar e sentar de forma independente. Todos os doentes com locomoção (com idade entre os 5 - 46 anos, n=15) mantiveram a sua capacidade de andar.

AME pré-sintomática (RAINBOWFISH)

O estudo BN40703 (RAINBOWFISH) é um estudo clínico aberto, de braço único e multicêntrico para investigar a eficácia, segurança, farmacocinética e farmacodinâmica de Evrysdi em bebés entre o nascimento e as 6 semanas de vida (aquando da primeira dose) que foram geneticamente diagnosticados com AME, mas que ainda não apresentam sintomas.

A eficácia em doentes com AME pré-sintomática foi avaliada aos 12 meses em 26 doentes [população de intenção de tratar (ITT)] tratados com Evrysdi: 8 doentes, 13 doentes e 5 doentes tinham 2, 3 e ≥ 4 cópias do gene *SMN2*, respetivamente. A mediana da idade destes doentes aquando da primeira dose era de 25 dias (intervalo: 16 a 41 dias), 62% eram do sexo feminino e 85% eram caucasianos. Na *baseline*, a mediana da pontuação no CHOP-INTEND foi de 51,5 (intervalo: 35,0 a 62,0), a mediana da pontuação no HINE-2 foi de 2,5 (intervalo: 0 a 6,0) e a mediana da amplitude do potencial de ação muscular composto (CMAP) do nervo ulnar foi de 3,6 mV (intervalo: 0,5 a 6,7 mV).

A população de eficácia primária (N=5) incluiu doentes com 2 cópias do *SMN2* e uma amplitude do CMAP $\geq 1,5$ mV na *baseline*. Nestes doentes, a mediana da pontuação no CHOP-INTEND foi de 48,0 (intervalo: 36,0 a 52,0), a mediana da pontuação no HINE-2 foi de 2,0 (intervalo: 1,0 a 3,0) e a mediana da amplitude do CMAP foi de 2,6 mV (intervalo: 1,6 a 3,8 mV) na *baseline*.

O *endpoint* primário foi a proporção de doentes na população de eficácia primária com capacidade de se sentarem sem apoio durante, pelo menos, 5 segundos (escala motora global BSID-III, Item 22) aos 12 meses; uma proporção estatisticamente e clinicamente significativa de doentes atingiu esta etapa, em comparação com o critério de desempenho predefinido de 5%.

Os *endpoints* principais de eficácia em doentes tratados com Evrysdi são apresentados nas Tabelas 5 e 6 e na Figura 5.

Tabela 5. Capacidade de se sentar, conforme definida pelo Item 22 da BSID-III, em doentes pré-sintomáticos, aos 12 meses

Endpoint de eficácia	População		
	Eficácia primária (N=5)	Doentes com 2 cópias do <i>SMN2</i> ^a (N=8)	ITT (N=26)
Proporção de doentes com capacidade de se sentarem sem apoio durante, pelo menos, 5 segundos (BSID-III, Item 22); (IC 90%)	80% (34,3%; 99,0%) $p < 0,0001^b$	87,5% (52,9%; 99,4%)	96,2% (83,0%; 99,8%)

Abreviaturas: BSID-III=Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil - Terceira edição; IC=intervalo de confiança; ITT=intenção de tratar.

^a Os doentes com 2 cópias do *SMN2* tinham uma mediana da amplitude do CMAP de 2,0 (intervalo 0,5 – 3,8) na *baseline*.

^b O valor de p é baseado num teste binomial exato unilateral. O resultado é comparado ao limite de 5%.

Adicionalmente, 80% (4/5) da população de eficácia primária, 87,5% (7/8) dos doentes com 2 cópias do *SMN2* e 80,8% (21/26) dos doentes na população ITT conseguiram sentar-se sem apoio durante 30 segundos (BSID-III, Item 26).

Os doentes na população ITT também atingiram etapas motoras, conforme medido pelo HINE-2 aos 12 meses (N=25). Nesta população, 96,0% dos doentes conseguiram sentar-se [1 doente (1/8 doentes com 2 cópias do *SMN2*) alcançou sentar estável e 23 doentes (6/8, 13/13, 4/4 dos doentes com 2, 3 e ≥ 4 cópias do *SMN2*, respetivamente) conseguiram girar/rodar]. Adicionalmente, 84% dos doentes conseguiram ficar em pé; 32% (N=8) dos doentes conseguiram ficar em pé com apoio (3/8, 3/13 e 2/4 dos doentes com 2, 3 e ≥ 4 cópias do *SMN2*, respetivamente) e 52% (N=13) dos doentes conseguiram ficar em pé sem ajuda (1/8, 10/13 e 2/4 dos doentes com 2, 3 e ≥ 4 cópias do *SMN2*, respetivamente). Além disso, 72% dos doentes conseguiram fletir os joelhos em apoio plantar, andar agarrados aos objetos ou andar; 8% (N=2) dos doentes conseguiram fletir os joelhos em apoio plantar (2/8 dos doentes com 2 cópias do *SMN2*), 16% (N=4) conseguiram andar agarrados aos objetos (3/13 e 1/4 dos doentes com 3 e ≥ 4 cópias do *SMN2*, respetivamente) e 48% (N=12) conseguiram andar de forma independente (1/8, 9/13 e 2/4 dos doentes com 2, 3 e ≥ 4 cópias do *SMN2*, respetivamente). Sete doentes não foram testados quanto à capacidade de andar aos 12 meses.

Tabela 6. Resumo dos principais endpoints de eficácia em doentes pré-sintomáticos aos 12 meses

Endpoints de eficácia	População ITT (N=26)
<u>Função motora</u>	
Proporção de doentes a atingir uma pontuação total de 50 ou superior no CHOP-INTEND (IC 90%)	92% ^a (76,9%; 98,6%)
Proporção de doentes a atingir uma pontuação total de 60 ou superior no CHOP-INTEND (IC 90%)	80% ^a (62,5%; 91,8%)
<u>Alimentação</u>	
Proporção de doentes com capacidade de se alimentar por via oral (IC 90%)	96,2% ^b (83,0%; 99,8%)
<u>Utilização de recursos de saúde</u>	
Proporção de doentes sem hospitalizações ^c (IC 90%)	92,3% (77,7%; 98,6%)
<u>Sobrevivência livre de acontecimentos^d</u>	
Proporção de doentes com sobrevivência livre de acontecimentos (IC 90%)	100% (100%; 100%)

Abreviaturas: CHOP-INTEND=Teste infantil das doenças neuromusculares do Children's Hospital de Filadélfia; IC=intervalo de confiança

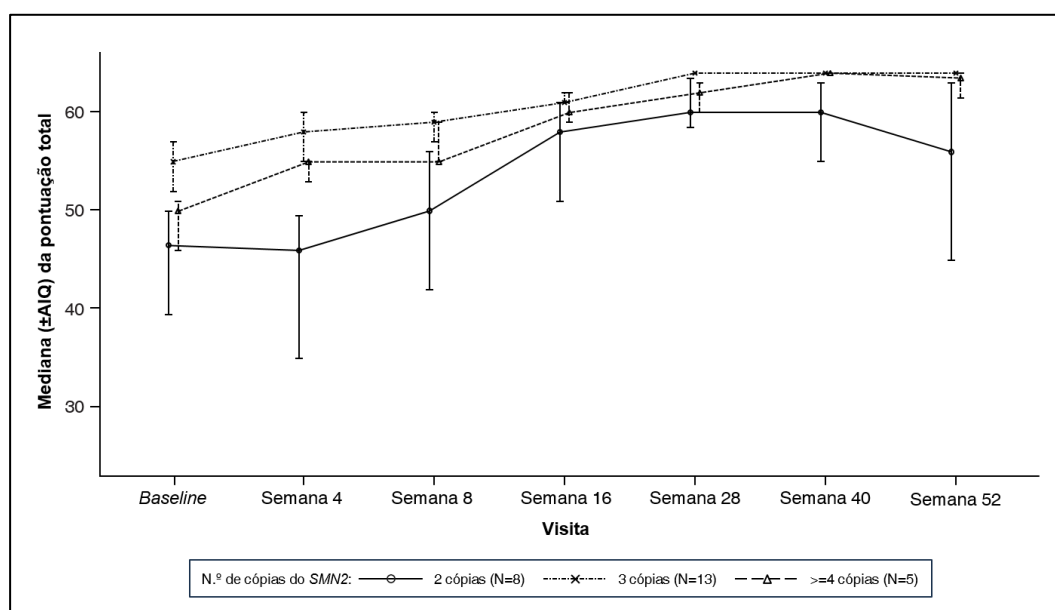
^a Com base em N=25

^b Um doente não foi avaliado.

^c As hospitalizações incluem todas as admissões hospitalares com duração de, pelo menos, dois dias, e que não tenham sido devidas aos requisitos do estudo.

^d Um acontecimento refere-se a morte ou ventilação permanente; a ventilação permanente é definida como traqueostomia ou ≥ 16 horas de ventilação não invasiva por dia ou intubação durante > 21 dias consecutivos na ausência de, ou após a resolução, de um acontecimento agudo reversível.

Figura 5. Mediana das pontuações totais no CHOP-INTEND por visita e número de cópias SMN2 (população ITT)



Abreviaturas: AIQ = Amplitude interquartil; SMN2 = sobrevivência dos neurónios motores 2.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os parâmetros farmacocinéticos foram caracterizados em indivíduos adultos saudáveis e em doentes com AME.

Após a administração da solução oral para o tratamento, a farmacocinética do risdiplam foi aproximadamente linear entre 0,6 e 18 mg. A farmacocinética do risdiplam foi melhor descrita por um modelo de farmacocinética populacional com três compartimentos comunicantes para a absorção, dois compartimentos para a distribuição e eliminação de primeira ordem. Observou-se que o peso corporal e a idade têm efeito significativo na farmacocinética.

A exposição estimada (AUC_{0-24h} média) nos doentes com AME com início na infância (recrutamento com 2-7 meses de idade), com uma dose terapêutica de 0,2 mg/kg, uma vez ao dia, foi de 1930 ng.h/ml. A exposição média estimada em bebês pré-sintomáticos (entre 16 dias e <2 meses de idade) no estudo RAINBOWFISH foi de 2020 ng.h/ml após administração de 0,15 mg/kg uma vez por dia durante 2 semanas. A exposição estimada nos doentes com AME de início tardio (recrutamento com 2-25 anos de idade) no estudo SUNFISH (Parte 2), com a dose terapêutica (0,25 mg/kg, uma vez ao dia, para doentes com peso corporal <20 kg; 5 mg, uma vez ao dia, para doentes com peso corporal ≥20 kg) foi de 2070 ng.h/ml após 1 ano de tratamento e de 1940 ng.h/ml após 5 anos de tratamento. A exposição estimada (AUC_{0-24h} média) nos doentes com tratamento prévio da AME (com 1 - 60 anos de idade no recrutamento), foi de 1700 ng.h/ml com a dose terapêutica de 0,25 mg/kg ou de 5 mg. A concentração máxima observada (C_{max} média) foi de 194 ng/ml com a dose de 0,2 mg/kg no FIREFISH, 140 ng/ml na parte 2 do SUNFISH, e 129 ng/ml no JEWELFISH, e a concentração máxima estimada com a dose de 0,15 mg/kg no RAINBOWFISH é de 111 ng/ml.

Absorção

Risdiplam foi rapidamente absorvido em jejum com um t_{max} no plasma variando entre 1 e 4 horas após a administração oral. Com base em dados limitados (n=3), os alimentos (pequeno almoço com alto teor de gordura e calorias) não tiveram efeito relevante na exposição ao risdiplam. Nos ensaios clínicos, o risdiplam foi administrado com o pequeno almoço ou após a amamentação.

Distribuição

O risdiplam distribui-se de forma uniforme por todas as partes do corpo, incluindo o sistema nervoso central (SNC). Atravessa a barreira hematoencefálica, e deste modo leva ao aumento da proteína SMN no SNC e em todo o organismo. As concentrações de risdiplam no plasma e da proteína SMN no sangue refletem a sua distribuição e os efeitos farmacodinâmicos em tecidos como o cérebro e os músculos.

A estimativa dos parâmetros da farmacocinética populacional foi de 98 L para o volume de distribuição central aparente, 93 L para o volume periférico e 0,68 L/hora para a depuração intercompartimental.

Risdiplam liga-se predominantemente à albumina sérica, não se liga à glicoproteína ácida alfa-1 e a fração livre é de 11%.

Biotransformação

Risdiplam é metabolizado principalmente pelas FMO1 e FMO3, e também pelos CYPs 1A1, 2J2, 3A4 e 3A7.

A administração concomitante de 200 mg de itraconazol duas vezes por dia, um inibidor forte do CYP3A, com uma dose oral única de 6 mg de risdiplam não mostrou efeito clinicamente relevante na farmacocinética do risdiplam (aumento de 11% na AUC, redução de 9% na C_{max}).

Eliminação

A análise da farmacocinética populacional estimou uma depuração aparente (CL/F) do risdiplam de 2,6 L/h. O tempo de semivida efetivo do risdiplam foi de aproximadamente 50 horas em doentes com AME.

Risdiplam não é um substrato da proteína de resistência a múltiplos fármacos 1 (MDR1) humana.

Aproximadamente 53% da dose (14% risdiplam inalterado) foi excretada nas fezes e 28% na urina (8% risdiplam inalterado). O fármaco original foi o principal componente encontrado no plasma, correspondendo a 83% do material em circulação relacionado com o fármaco. O metabolito farmacologicamente inativo M1 foi identificado como o principal metabolito circulante.

Farmacocinética em populações especiais

População pediátrica

O peso corporal e a idade foram identificados como covariáveis na análise farmacocinética populacional. Com base nesse modelo, a dose é ajustada com base na idade (inferior e superior a 2 meses e 2 anos) e no peso corporal (até 20 kg) para obter uma exposição semelhante nas diferentes faixas etárias e de peso corporal. Existem dados limitados de farmacocinética disponíveis em doentes com menos de 20 dias de idade, dado que só um recém-nascido de 16 dias recebeu risdiplam numa dose inferior (0,04 mg/kg) em estudos clínicos.

Idosos

Não foi realizado nenhum estudo específico para investigar a farmacocinética em doentes com AME e idade superior a 60 anos. Nos estudos clínicos de farmacocinética foram incluídos indivíduos sem AME com idade até 69 anos, pelo que nenhum ajuste de dose é necessário em doentes com idade até 69 anos.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética do risdiplam em doentes com compromisso renal. A eliminação do risdiplam, como entidade inalterada, por excreção renal é reduzida (8%).

Compromisso hepático

O compromisso hepático ligeiro a moderado não teve um impacto significativo na farmacocinética do risdiplam. Após uma administração oral única de 5 mg de risdiplam, o *ratio* médio para a C_{max} e a AUC foi de 0,95 e 0,80 em doentes com compromisso hepático ligeiro ($n = 8$) e de 1,20 e 1,08 em doentes com compromisso hepático moderado ($n = 8$) versus os controlos saudáveis correspondentes ($n = 10$). A segurança e a farmacocinética em doentes com compromisso hepático grave não foram estudadas.

Etnia

A farmacocinética do risdiplam não é diferente em indivíduos japoneses e caucasianos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Diminuição da fertilidade

O tratamento com risdiplam foi associado à supressão das células germinais masculinas em ratos e macacos, sem margem de segurança tendo em conta a exposição sistémica no nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL). Estes efeitos levaram à degeneração dos espermatozoides, à degeneração/necrose do epitélio seminífero e a oligo/aspermia no epidídimo. O efeito do risdiplam nos espermatozoides está provavelmente relacionado com a sua interferência no ciclo de divisão celular, a qual é específica de um estágio e expectável que seja reversível. Após o tratamento com risdiplam, não foi observado nenhum efeito nos órgãos reprodutivos femininos em ratos e macacos.

Não foram realizados estudos de fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce com a administração concomitante de risdiplam, uma vez que a degeneração dos espermatozoides e o potencial embriotóxico do tratamento tinham sido identificados noutros estudos toxicológicos, com o tratamento de ratos e macacos. Não se observou uma diminuição da fertilidade masculina ou feminina, em dois estudos nos quais os ratos acasalaram: após um período de 13 semanas de tratamento, que se iniciou no desmame; ou 8 semanas após a conclusão de 4 semanas de tratamento, que teve início aos 4 dias de idade.

Efeito na estrutura da retina

O tratamento crónico de macacos com risdiplam evidenciou um efeito na retina, com degeneração dos fotorreceptores, começando na periferia da retina. Após a interrupção do tratamento, os efeitos no retinograma foram parcialmente reversíveis, mas a degeneração dos fotorreceptores não foi revertida. Os efeitos foram monitorizados por tomografia de coerência ótica (OCT) e por eletrorretinografia (ERG). Os efeitos foram observados com exposições 2 vezes superiores à exposição em seres humanos, na dose terapêutica, sem margem de segurança tendo em conta a exposição sistémica no NOAEL. Nenhuma dessas descobertas foi observada em ratos albinos ou pigmentados, sob tratamento crónico com risdiplam, com exposições superiores às do macaco. Nenhuma dessas descobertas foi observada em ensaios clínicos em doentes com AME com monitorização oftalmológica regular (incluindo SD OCT e avaliação da função visual).

Efeito nos tecidos epiteliais

Os efeitos na histologia da pele, da laringe e da pálpebra e no trato gastrointestinal foram evidentes em ratos e macacos tratados com risdiplam. As alterações começaram a ser observadas com tratamento com doses elevadas e durante 2 semanas ou mais. Com o tratamento crónico de macacos durante 39 semanas, o NOAEL correspondeu a uma exposição 2 vezes superior à exposição média em seres humanos, na dose terapêutica.

Efeito sobre os parâmetros hematológicos

No teste agudo do micronúcleo da medula óssea em ratos, foi observada uma redução de mais de 50% na proporção de eritrócitos policromáticos (jovens) para normocromáticos (adultos), indicativo de toxicidade substancial da medula óssea, com uma dose elevada, correspondente a uma exposição 15 vezes superior à exposição média em seres humanos, com a dose terapêutica. Com o tratamento mais prolongado de ratos durante 26 semanas, as margens de exposição para o NOAEL foram aproximadamente 4 vezes superiores à exposição média em seres humanos, com a dose terapêutica.

Genotoxicidade

Risdiplam não foi mutagénico no ensaio de mutação reversa bacteriana. O risdiplam aumentou a frequência de células micronucleadas, em células de mamíferos *in vitro* e na medula óssea de ratos. A indução de micronúcleos na medula óssea foi observada em vários estudos de toxicidade em ratos (animais adultos e jovens). Nos estudos, o NOAEL está associado a uma exposição aproximadamente 1,5 vezes superior à exposição em seres humanos, com a dose terapêutica. Os dados indicam que esse efeito é indireto e secundário a uma interferência do risdiplam no ciclo de divisão celular. Risdiplam não apresenta potencial para danificar o ADN diretamente.

Toxicidade reprodutiva

Nos estudos em ratos fêmea grávidas tratadas com risdiplam, foi evidente a toxicidade embriofetal, com baixo peso fetal e atraso no desenvolvimento. O NOAEL para este efeito foi aproximadamente 2 vezes superior aos níveis de exposição alcançados com a dose terapêutica de risdiplam em doentes. Nos estudos em coelhas grávidas, foram observados efeitos dismorfogénicos com exposições também associadas a toxicidade materna. Estes consistiram em quatro fetos (4%) de 4 ninhadas (22%) com hidrocefalia. O NOAEL foi aproximadamente 4 vezes os níveis de exposição alcançados com a dose terapêutica de risdiplam em doentes.

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos tratados diariamente com risdiplam, este causou um ligeiro atraso na duração da gestação. Os estudos em ratas grávidas e lactantes demonstraram que o risdiplam atravessa a barreira da placenta e é excretado no leite.

Carcinogenicidade

Risdiplam não revelou potencial carcinogénico em ratinhos transgénicos rasH2 ao longo de 6 meses, nem num estudo com a duração de 2 anos em ratos em exposições equivalentes às de seres humanos a receber a dose humana máxima recomendada (DHMR). Os aumentos significativos nos tumores da glândula prepucial em ratos machos e da glândula do clítoris em ratos fêmeas observados com uma exposição 4 vezes superior à da DHMR não têm relevância para o ser humano, dado que ambos são órgãos específicos de roedores,

Estudos em animais jovens

Os dados em animais jovens não revelaram riscos específicos para seres humanos.

6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

manitol (E 421)
isomalte (E 953)
aroma de morango
ácido tartárico (E 334)
benzoato de sódio (E 211)
macrogol/polietilenoglicol 6000
sucralose
ácido ascórbico (E 300)
edetato dissódico di-hidratado

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Pó para solução oral

2 anos

Solução oral reconstituída

64 dias conservada no frigorífico (2 a 8 °C).

Se necessário, o doente ou o seu cuidador podem conservar a solução oral à temperatura ambiente (inferior a 40°C) durante um período total não superior a 120 horas (5 dias). A solução oral deve voltar a ser colocada no frigorífico quando não for necessário manter o frasco à temperatura ambiente por mais tempo. O tempo total fora do frigorífico (inferior a 40°C) deve ser monitorizado. A solução oral deve ser rejeitada se o frasco tiver sido conservado durante um período de tempo superior a 120 horas (5 dias) à temperatura ambiente (inferior a 40°C), ou se tiver sido conservada, por qualquer período de tempo, a temperatura superior a 40°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Pó para solução oral

Manter no frasco de vidro âmbar original, para proteger da luz.

Solução oral reconstituída

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

Conservar a solução oral no frasco de vidro âmbar original, para a proteger da luz e manter o frasco sempre na posição vertical com a tampa bem fechada.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro âmbar tipo III, com uma tampa de rosca inviolável resistente a abertura por crianças.

Cada embalagem contém um frasco, 1 adaptador *press-in* para o frasco, duas seringas de 1 ml, duas seringas de 6 ml e uma seringa de 12 ml, de cor âmbar, graduadas e reutilizáveis para administração oral.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes da dispensa, o pó de Evrysdi tem de ser reconstituído para uma solução oral, por um profissional de saúde (por exemplo, o farmacêutico).

Preparação

Evrysdi pó para solução oral deve ser manuseado com cuidado (ver secção 4.4). Evitar a inalação e o contacto direto da pele ou membranas mucosas com o pó seco e a solução reconstituída.

Usar luvas descartáveis durante a reconstituição, ao limpar a superfície externa do frasco/tampa e ao limpar a superfície de trabalho após a reconstituição. Em caso de contacto, lavar abundantemente a zona afetada com água e sabão; enxaguar os olhos com água.

Instruções para reconstituição:

1. Bater suavemente no fundo do frasco de vidro fechado para soltar o pó.
2. Remover a tampa. Não eliminar a tampa.
3. Juntar cuidadosamente 79 ml de água purificada ou água para preparações injetáveis ao frasco de Evrysdi, para originar uma solução oral com 0,75 mg/ml.
4. Com uma mão, segurar o frasco do medicamento sobre uma mesa. Inserir o adaptador *press-in* do frasco na abertura, empurrando-o para baixo com a outra mão. Certificar-se que o adaptador está completamente ajustado à abertura do frasco.
5. Voltar a colocar a tampa no frasco, fechando-o bem. Certificar-se que o frasco está completamente fechado e agitar bem durante 15 segundos. Aguardar 10 minutos. Deve ser obtida uma solução límpida. De seguida, agitar novamente bem por mais 15 segundos.
6. Escrever a data de validade da solução no rótulo do frasco e na cartonagem. (A data de validade são 64 dias após a reconstituição, sendo o dia da reconstituição o dia 0). Voltar a colocar o frasco na sua cartonagem original com as seringas (em bolsas), o Folheto Informativo e o Folheto de Instruções de Utilização. Conservar a embalagem no frigorífico (2 a 8 °C).

Eliminar a solução remanescente não utilizada, 64 dias após a reconstituição.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8 NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1531/001

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

Data da primeira autorização: 26 de março de 2021

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

25 de julho de 2024

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

ANEXO II

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

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

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

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen,
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

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

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

- **Obrigação de concretizar as medidas de p s-autorização>**

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

Descrição	Data limite
Estudo de eficácia p�s-autorização (PAES): um estudo observacional prospetivo de longo prazo para continuar a avaliar a progressão da doença em doentes com AME (pr�-sintomáticos e sintomáticos) com 1 a 4 cópias <i>SMN2</i> , tratadas com risdiplam, em comparação com dados da história natural da doença, em doentes não tratados.	2030

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

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

Evrysdi 0,75 mg/ml pó para solução oral
risdiplam

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

1 frasco contém 60 mg de risdiplam em 2,0 g de pó.

3 LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém benzoato de sódio (E 211) e isomalte (E 953)
Consultar o folheto para mais informações

4 FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução oral

1 frasco

Contém também 1 adaptador *press-in* para o frasco e 5 seringas reutilizáveis (duas de 1 ml, duas de 6 ml e uma de 12 ml)

5 MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral após reconstituição

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7 OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não inalar o pó. Evitar o contacto da pele com o pó e a solução reconstituída

8 PRAZO DE VALIDADE

Pó: VAL.

Solução oral: Validade (dd-mm-aaaa)

9 CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Solução oral reconstituída: Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Conservar no frasco original, bem fechado e sempre na posição vertical

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

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

12 NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1531/001

13 NÚMERO DO LOTE

Lote

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

evrysdi

17 IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1 NOME DO MEDICAMENTO**

Evrysdi 0,75 mg/ml pó para solução oral
risdiplam

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

1 frasco contém 60 mg de risdiplam em 2,0 g de pó

3 LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém benzoato de sódio (E 211) e isomalte (E 953)
Ver o folheto para mais informações

4 FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução oral

5 MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7 OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Evitar o contacto com a pele

8 PRAZO DE VALIDADE

Pó: VAL

Solução oral: Validade

9 CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Solução oral: Conservar a 2 °C – 8 °C. Manter o frasco bem fechado e na posição vertical

10 CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11 NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12 NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1531/001

13 NÚMERO DO LOTE

Lote

14 CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15 INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16 INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17 IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Evrysdi 0,75 mg/ml pó para solução oral risdiplam

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

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

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para o seu filho. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se você ou o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Evrysdi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de você ou o seu filho tomar Evrysdi
3. Como tomar Evrysdi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Evrysdi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1 O que é Evrysdi e para que é utilizado

O que é Evrysdi

Evrysdi é um medicamento que contém a substância ativa risdiplam.

Para que é utilizado Evrysdi

Evrysdi é utilizado para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME), uma doença genética.

O que é a atrofia muscular espinhal

A AME é causada por um défice de uma proteína chamada proteína de sobrevivência do neurónio motor (SMN) no organismo. Níveis insuficientes da proteína SMN podem levar à perda dos neurónios motores, que são as células nervosas que controlam os músculos. Isto tem como consequência fraqueza e desgaste musculares, podendo comprometer os movimentos diários, como controlar a cabeça e o pescoço, sentar, gatinhar e andar. Os músculos usados para respirar e engolir podem também ficar mais fracos.

Como funciona Evrysdi

Risdiplam, a substância ativa de Evrysdi, ajuda o organismo a produzir mais proteína SMN, levando a uma redução na perda dos neurónios motores, o que pode melhorar a atividade muscular em pessoas com AME.

Nos bebês com AME do Tipo 1 tratados nos ensaios clínicos durante 1 ano, Evrysdi contribuiu para:

- aumentar o tempo de vida e reduzir a necessidade de um ventilador para ajudar na respiração, em comparação com os bebês com AME não tratados (seria expectável que apenas 25% dos bebês não tratados sobrevivessem sem ventilação permanente para além dos 14 meses de idade, em comparação com 85% dos doentes após 1 ano de tratamento com Evrysdi),
- preservar a capacidade de se alimentarem pela boca em 83% dos doentes.

Em crianças (bebês a adolescentes) e adultos com AME do Tipo 2 e 3, Evrysdi pode manter ou melhorar o controlo muscular.

2 O que precisa de saber antes de você ou o seu filho tomar Evrysdi

Não tome Evrysdi

- se você ou o seu filho tem alergia ao risdiplam ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de você ou o seu filho tomar Evrysdi.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico antes de você ou o seu filho tomar Evrysdi.

O tratamento com Evrysdi pode prejudicar o seu bebé antes de nascer ou pode afetar a fertilidade masculina. Consulte “**Gravidez, contraceção, amamentação e fertilidade masculina**” para obter mais informações.

Outros medicamentos e Evrysdi

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

Em particular, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar ou tiver tomado, no passado, algum dos seguintes medicamentos:

- metformina - um medicamento usado para tratar a diabetes tipo II
- medicamentos para o tratamento da AME

Gravidez, contraceção, amamentação e fertilidade masculina

Gravidez

- Se está grávida, não tome Evrysdi. Administrar este medicamento durante a gravidez pode prejudicar o bebé antes de nascer.
- Antes de iniciar o tratamento com Evrysdi, o seu médico deve pedir-lhe um teste de gravidez, uma vez que Evrysdi pode prejudicar o bebé antes de nascer.
- Se engravidar durante o tratamento com Evrysdi, informe o seu médico imediatamente.

Você e o seu médico decidirão o que é melhor para si e para o seu bebé.

Contraceção

Para mulheres

Não engravide:

- durante o tratamento com Evrysdi e
- durante um mês após parar de tomar Evrysdi.

Fale com o seu médico sobre os métodos de contraceção fiáveis que devem ser utilizados, durante o tratamento e no mês seguinte à paragem do tratamento.

Para homens

Se a sua parceira tiver possibilidade de engravidar, deve evitar a gravidez. Use métodos de contraceção fiáveis (por exemplo, preservativo):

- durante o tratamento com Evrysdi e
- durante 4 meses após parar de tomar Evrysdi.

Fale com o seu prestador de cuidados de saúde sobre métodos de contraceção fiáveis que devem ser utilizados.

Amamentação

Não amamente enquanto estiver a tomar este medicamento. Evrysdi pode passar para o leite materno e pode, desta forma, prejudicar o seu bebé.

Aconselhe-se com o seu médico sobre se deve parar de amamentar ou se deve parar de tomar Evrysdi.

Fertilidade masculina

Com base nos estudos em animais, Evrysdi pode reduzir a fertilidade masculina, durante o tratamento e até 4 meses após a última dose. Se está a pensar ter filhos, aconselhe-se com o seu médico. Não doe esperma durante o tratamento, nem nos 4 meses seguintes à última dose de Evrysdi.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É improvável que Evrysdi afete a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Evrysdi contém sódio

Evrysdi contém uma pequena quantidade de sódio (sal) – a dose diária mais elevada de 5 mg (6,6 ml de 0,75 mg/ml de solução oral) contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio. Isto significa que é essencialmente 'isento de sódio' e pode ser utilizado por pessoas com uma dieta restritiva em sódio.

Evrysdi contém 0,375 mg de benzoato de sódio por ml. O benzoato de sódio pode aumentar a icterícia (amarelecimento da pele e dos olhos) em recém-nascidos (até 4 semanas de idade).

Evrysdi contém isomalte

Evrysdi contém 2,97 mg de isomalte por ml. Se foi informado pelo seu médico que tem (ou o seu filho tem) intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

3 Como tomar Evrysdi

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Deve receber Evrysdi na forma de um líquido num frasco. Não utilize o medicamento se o conteúdo do frasco for um pó e contacte o seu farmacêutico.

Deve também ler atentamente e seguir o **folheto com as “Instruções de utilização”** em anexo, sobre como utilizar e administrar Evrysdi.

Que quantidade de Evrysdi tomar

- **Adolescentes e adultos:** A dose diária de Evrysdi é de 5 mg (6,6 ml da solução oral).
- **Bebés e crianças:** O seu médico determinará a dose adequada de Evrysdi com base na idade e no peso da criança.

Você ou o seu filho deve tomar a dose diária de acordo com as instruções do seu médico. Não altere a dose sem falar com o seu médico.

Quando e como tomar Evrysdi

- Evrysdi é um líquido, preparado pelo farmacêutico, e é referido como uma 'solução' ou 'medicamento' neste folheto.
- Tome Evrysdi uma vez por dia, após uma refeição, aproximadamente à mesma hora todos os dias. Isto ajudará a lembrar-se de tomar o medicamento.
- Beba água após tomar o medicamento. Não misture o medicamento com leite ou leite em pó.
- Tome ou administre Evrysdi imediatamente após ser retirado para a seringa de uso oral. Se não for administrado nos 5 minutos seguintes, elimine o medicamento na seringa de uso oral e prepare uma nova dose.
- Se Evrysdi entrar em contacto com a sua pele ou a do seu filho, lave a área afetada com água e sabão.

Leia o folheto com as “Instruções de utilização”

A embalagem contém um folheto com as “**Instruções de utilização**”. Este folheto descreve como retirar a sua dose com a seringa reutilizável para uso oral, fornecida. Você (ou o seu filho) pode administrar o medicamento:

- por via oral, ou
- através de uma sonda de gastrostomia, ou
- através de uma sonda nasogástrica.

Quanto tempo deve tomar Evrysdi

O seu médico dir-lhe-á durante quanto tempo você ou o seu filho deve tomar Evrysdi. Não interrompa o tratamento com Evrysdi a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Se você ou o seu filho tomar mais Evrysdi do que deveria

Se você ou o seu filho tomar mais Evrysdi do que deveria, fale com um médico ou vá ao hospital imediatamente. Leve consigo a embalagem do medicamento e este folheto.

Caso você ou o seu filho se tenha esquecido de tomar Evrysdi ou vomitar após uma dose

- Se passaram até 6 horas após a hora a que normalmente você ou o seu filho toma Evrysdi, tome a dose esquecida assim que se lembrar.

- Se já passaram mais de 6 horas desde o momento em que normalmente você ou o seu filho toma Evrysdi, não tome a dose esquecida e tome a próxima dose à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.
- Se você ou o seu filho vomitar depois de tomar uma dose de Evrysdi, não tome uma dose extra. Em vez disso, tome a dose seguinte à hora habitual, no dia seguinte.

Se derramar Evrysdi

Se derramar Evrysdi, seque a área com uma toalha de papel seca e de seguida limpe com água e sabão. Deite a toalha de papel no lixo e lave bem as mãos com água e sabão.

4 Efeitos indesejáveis possíveis

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

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- diarreia
- erupção na pele
- dor de cabeça
- febre

Frequentemente: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- náuseas
- feridas na boca
- infeção na bexiga
- dor nas articulações

Desde o início da comercialização de Evrysdi foi notificado o seguinte efeito indesejável, mas é desconhecida a frequência com que ocorre:

- inflamação dos vasos sanguíneos pequenos afetando sobretudo a pele (vasculite cutânea).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se você ou o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente (ver detalhes abaixo). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

5 Como conservar Evrysdi

- Manter o medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Conservar a solução oral no frigorífico (2 a 8°C). Se for necessário, você ou o seu cuidador pode conservar a solução oral à temperatura ambiente (inferior a 40°C) durante um período total não

superior a 120 horas (5 dias). Voltar a colocar a solução oral no frigorífico quando não for necessário manter o frasco à temperatura ambiente por mais tempo.

- Controlar o tempo total fora do frigorífico (inferior a 40°C). Como mencionado acima, a soma dos intervalos de tempo fora do frigorífico não pode exceder as 120 horas.
- A solução oral é estável durante 64 dias após a preparação pelo farmacêutico, quando conservada no frigorífico a 2 a 8°C. O farmacêutico irá escrever a data de validade no rótulo do frasco e na embalagem exterior a seguir a “Validade”. Não utilize a solução depois da data indicada em “Validade” ou rejeite o medicamento se o frasco tiver sido conservado à temperatura ambiente (inferior a 40°C) durante um período total superior a 120 horas (5 dias).
- Rejeitar o medicamento se o frasco tiver sido conservado, por qualquer período de tempo, a temperatura superior a 40°C.
- Manter o medicamento no frasco de origem para proteger da luz.
- Manter o frasco do medicamento na posição vertical com a tampa bem fechada.
- Após retirar Evrysdi para a seringa oral, utilizar imediatamente. Não conservar a solução de Evrysdi na seringa.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6 Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Evrysdi

- A substância ativa na solução oral é o risdiplam.
- Cada ml da solução oral contém 0,75 mg de risdiplam.
- Os outros ingredientes são manitol (E 421), isomalte (E 953), aroma de morango, ácido tartárico (E 334), benzoato de sódio (E 211), macrogol/polietilenoglicol 6000, sucralose, ácido ascórbico (E 300), edetato dissódico di-hidratado (ver Secção 2 “Evrysdi contém sódio” e “Evrysdi contém isomalte”).

Qual o aspeto de Evrysdi e o conteúdo da embalagem

- Pó para solução oral, que é dispensado como uma solução oral preparada pelo farmacêutico.
- A solução oral é de cor amarelo esverdeado a amarelo, com sabor a morango. O volume da solução é de 80 ml.
- Cada embalagem contém 1 frasco, 1 adaptador *press-in* para o frasco, duas seringas de 1 ml, duas seringas de 6 ml e uma seringa de 12 ml de cor âmbar, reutilizáveis para administração oral e com marcações, para ajudar a retirar a dose correta.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Este folheto foi revisto pela última vez em julho de 2024.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>, e no sítio da internet do Infarmed I.P: <http://www.infarmed.pt>.

Instruções de utilização - Administração

Evrysdi 0,75 mg/ml pó para solução oral

risdiplam

Antes de começar a utilizar Evrysdi, certifique-se de que leu e compreendeu estas **Instruções de Utilização**, que mostram como preparar e administrar Evrysdi através de uma seringa oral, uma sonda de gastrostomia (sonda G) ou uma sonda nasogástrica (sonda NG).

Se tiver alguma dúvida sobre como usar Evrysdi, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Evrysdi deve apresentar-se como um líquido num frasco, quando lhe for dispensado. A solução oral de Evrysdi deve ser preparada pelo farmacêutico. **Não** utilize o medicamento se o conteúdo do frasco for um pó e contacte o seu farmacêutico.

Informação importante sobre Evrysdi

- Peça ao seu médico ou farmacêutico para lhe mostrar qual a seringa que deve usar e como medir a sua dose diária.
- Use sempre as seringas reutilizáveis para administração oral, inseridas na embalagem, para medir a sua dose diária.
- Contacte o seu médico ou farmacêutico se a(s) sua(s) seringa(s) se perder(em) ou danificar(em). Eles irão aconselhá-lo sobre como continuar a tomar o medicamento.
- Consulte “**Como selecionar a seringa oral adequada para a sua dose de Evrysdi**”. Aconselhe-se com o seu farmacêutico se tiver dúvidas sobre como selecionar a seringa oral adequada.
- Se o adaptador do frasco não estiver colocado no frasco, **não** utilize Evrysdi e contacte o seu farmacêutico.
- A solução oral pode ser conservada à temperatura ambiente (inferior a 40°C) por um período total não superior a 120 horas (5 dias). Controle o tempo total fora do frigorífico (inferior a 40°C).
- **Não** use Evrysdi após a data de **Validade** indicada no rótulo do frasco ou se você ou o seu cuidador tiver conservado o frasco à temperatura ambiente (inferior a 40°C) durante um período total superior a 120 horas (5 dias). Pergunte ao seu farmacêutico a data de **Validade** da solução, se esta não estiver escrita no rótulo do frasco.
- Rejeite o medicamento se o frasco tiver sido conservado, por qualquer período de tempo, a temperatura superior a 40°C.
- **Não** misture Evrysdi com leite ou leite em pó.
- **Não** use Evrysdi se o frasco ou as seringas para administração oral estiverem danificados.
- **Evite** o contacto de Evrysdi com a pele. Se Evrysdi entrar em contacto com a pele, lave a área afetada com água e sabão.
- Se derramar Evrysdi, seque a área com uma toalha de papel seca e de seguida limpe com água e sabão. Deite a toalha de papel no lixo e lave bem as mãos com água e sabão.
- Se não existir Evrysdi suficiente no frasco para perfazer a sua dose, elimine o frasco com o Evrysdi remanescente e as seringas para administração oral usadas, de acordo com os requisitos locais; use um novo frasco de Evrysdi para obter a totalidade da sua dose. **Não misture** Evrysdi do novo frasco com o do frasco usado anteriormente.

Cada embalagem de EVRYSDI contém (ver a figura A):

1. 1 Frasco de Evrysdi com adaptador e tampa
2. 1 Seringa de 12 ml para uso oral (numa bolsa)
3. 2 Seringas de 6 ml para uso oral (em bolsas)
4. 2 Seringas de 1 ml para uso oral (em bolsas)
5. 1 Folheto com instruções de utilização (não ilustrado)
6. 1 Folheto informativo (não ilustrado)

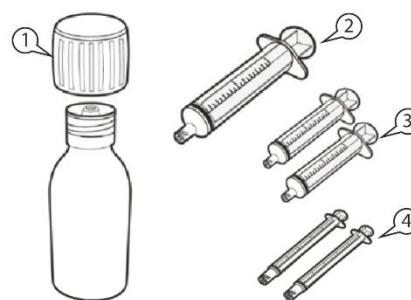


Figura A

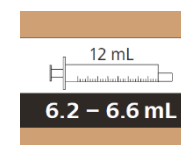
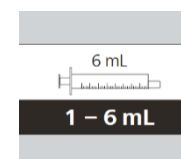
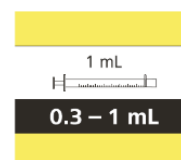
Como conservar Evrysdi

Para mais informações, consulte a secção 5 “*Como conservar Evrysdi*” do Folheto Informativo.

A) Retirar o volume da dose

Como seleccionar a seringa oral adequada para a sua dose de Evrysdi

- Se a sua dose diária de Evrysdi estiver entre 0,3 ml e 1 ml, use uma seringa oral de 1 ml (etiqueta amarela).
- Se a sua dose diária de Evrysdi estiver entre 1 ml e 6 ml, use uma seringa oral de 6 ml (etiqueta cinzenta).
- Se a sua dose diária de Evrysdi for superior a 6 ml, use uma seringa oral de 12 ml (etiqueta castanha).



Pergunte ao seu médico ou farmacêutico como arredondar a sua dose diária, ou a do seu filho(a), para a marcação da seringa mais próxima.

Como retirar a sua dose de Evrysdi



Figura B

Passo A1

Retire a tampa empurrando-a para baixo e rodando-a para a esquerda (sentido contrário aos ponteiros do relógio) (ver a Figura B). Não elimine a tampa.

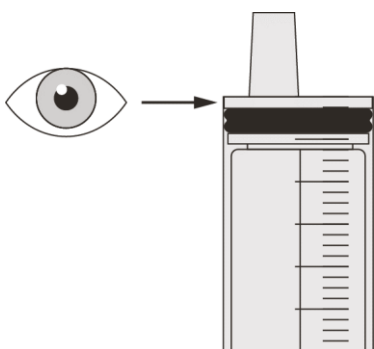


Figura C

Passo A2

Empurre o êmbolo da seringa oral completamente para baixo, para remover todo o ar da seringa oral (ver a Figura C).

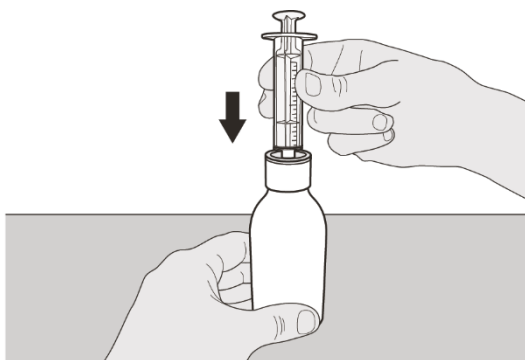


Figura D

Passo A3

Mantendo o frasco na posição vertical, insira a ponta da seringa no adaptador do frasco (ver a Figura D).

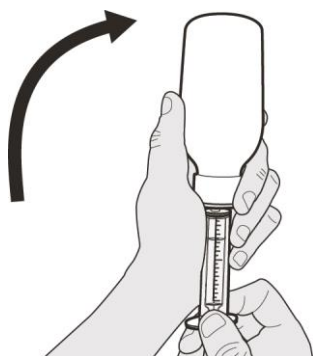


Figura E

Passo A4

Inverta cuidadosamente o frasco, com a ponta da seringa inserida firmemente no adaptador (ver a Figura E).

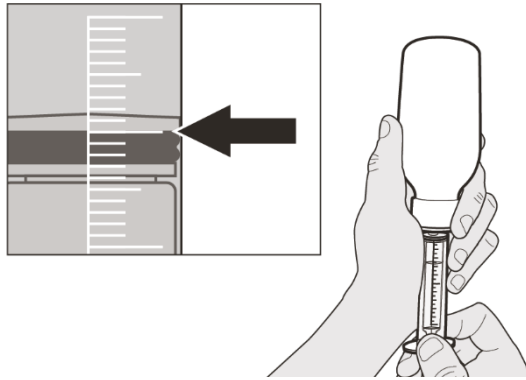


Figura F

Passo A5

Puxe lentamente o êmbolo para retirar a sua dose de Evrysdi. A parte superior da tampa preta do êmbolo tem de estar alinhada com a marcação dos ml na seringa oral, correspondente à sua dose diária (ver a Figura F).

Depois de retirar a dose correta, **segure o êmbolo no lugar para evitar que se mova.**

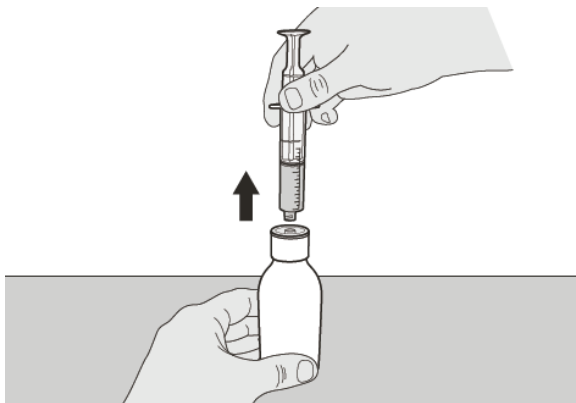


Figura G

Passo A6

Continue a segurar o êmbolo para evitar que se mova. Mantenha a seringa oral no adaptador do frasco e vire-o para a posição vertical. Coloque o frasco numa superfície plana. Retire a seringa oral do adaptador do frasco puxando-a suavemente para cima (ver a Figura G).

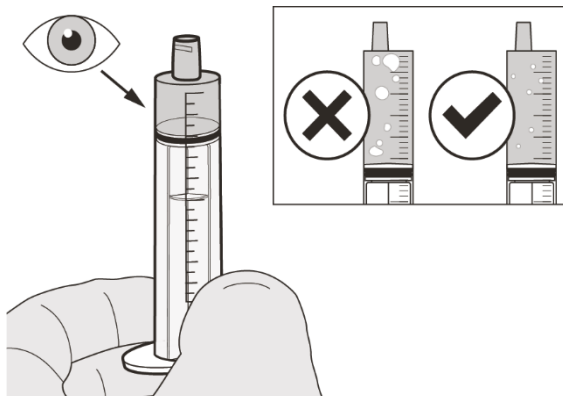


Figura H

Passo A7

Segure a seringa oral com a ponta para cima. Verifique o medicamento no interior da seringa. **Se** existirem bolhas de ar grandes na seringa (ver a Figura H) **ou se** retirou uma dose incorreta de Evrysdi, insira a ponta da seringa firmemente no adaptador do frasco. Empurre o êmbolo totalmente para baixo, para que o medicamento volte ao interior do frasco. Repita os passos A4 a A7.

Tome ou administre Evrysdi imediatamente após o ter retirado para a seringa de uso oral.

Se a administração não ocorrer **dentro de 5 minutos**, elimine o medicamento na seringa oral e retire uma nova dose.

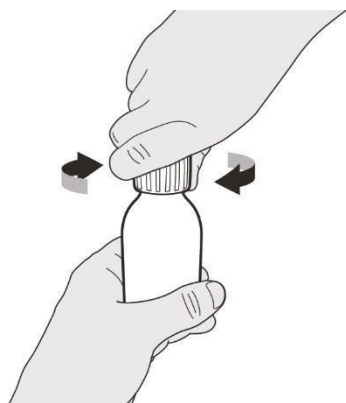


Figura I

Passo A8

Volte a colocar a tampa no frasco. Rode a tampa para a direita (sentido dos ponteiros do relógio) para fechar bem o frasco (ver a Figura I). Não retire o adaptador do frasco.

Se for administrar a sua dose de Evrysdi por via oral, siga as instruções em **“B) Como administrar a dose de Evrysdi por via oral”**.

Se for administrar a dose de Evrysdi através de uma sonda de gastrostomia, siga as instruções em **“C) Como administrar a dose de Evrysdi através de uma sonda de gastrostomia (sonda G)”**.

Se for administrar a dose de Evrysdi através de uma sonda nasogástrica, siga as instruções em **“D) Como administrar a dose de Evrysdi através de uma sonda nasogástrica (sonda NG)”**.

As seringas para administração oral de Evrysdi são especificamente desenhadas para serem compatíveis com o sistema ENFit®. Se a sua sonda de alimentação não for compatível com o sistema ENFit®, pode precisar de um adaptador de transição para o sistema ENFit® para ligar a seringa de Evrysdi à sua sonda G ou sonda NG.

B) Como administrar uma dose de Evrysdi por via oral

Sente-se direito para tomar o volume da dose de Evrysdi por via oral.



Figura J

Passo B1

Coloque a seringa oral na boca, **com a ponta ao longo de uma das bochechas**.

Lentamente, empurre o êmbolo até ao fim, para administrar a dose completa de Evrysdi (ver a Figura J).

Aplicar Evrysdi na parte de trás da garganta ou demasiado rápido pode causar asfixia.

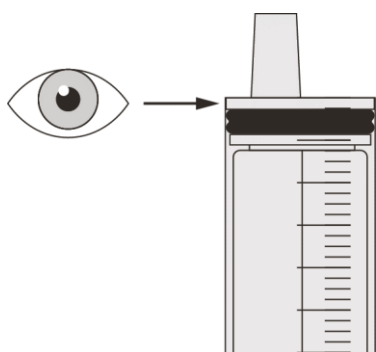


Figura K

Passo B2

Verifique se não há mais medicamento na seringa oral (ver a Figura K).



Figura L

Passo B3

Beba água logo após tomar a dose de Evrysdi (ver a Figura L).

Siga o Passo E para limpar a seringa.

C) Como administrar uma dose de Evrysdi através de uma sonda de gastrostomia

Se for administrar Evrysdi através de uma sonda de gastrostomia, aconselhe-se com o médico ou enfermeiro sobre como inspecionar a sonda de gastrostomia antes da administração de Evrysdi.

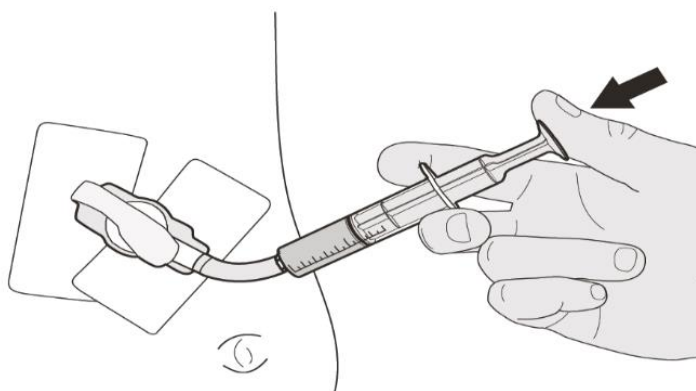


Figura M

Passo C1

Coloque a ponta da seringa oral na sonda de gastrostomia. Empurre lentamente o êmbolo até ao fim para administrar a dose completa de Evrysdi (ver a Figura M).

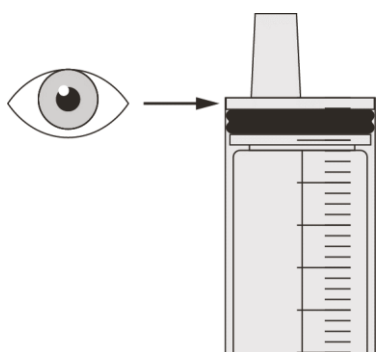


Figura N

Passo C2

Verifique se não há mais medicamento na seringa para uso oral (ver a Figura N).

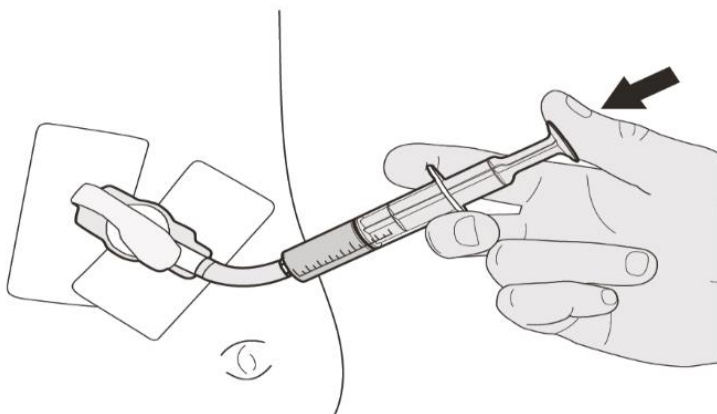


Figura O

Passo C3

Lave a sonda de gastrostomia com 10-20 ml de água logo após a administração de Evrysdi (ver a Figura O).

Siga o Passo E para limpar a seringa.

D) Como administrar uma dose de Evrysdi através de uma sonda nasogástrica

Se for administrar Evrysdi através de uma sonda nasogástrica, aconselhe-se com o médico ou enfermeiro sobre como inspecionar a sonda nasogástrica antes da administração de Evrysdi.

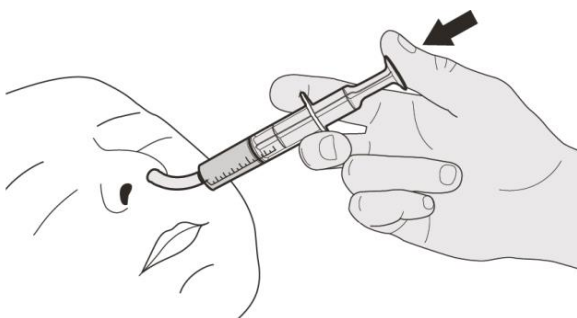


Figura P

Passo D1

Coloque a ponta da seringa oral na sonda nasogástrica. Pressione lentamente o êmbolo até ao fim, para administrar a dose completa de Evrysdi (ver a Figura P).

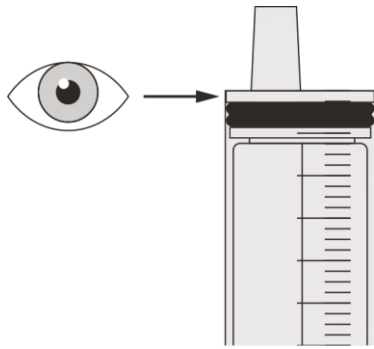


Figura Q

Passo D2

Verifique se não há mais medicamento na seringa oral (ver a Figura Q).

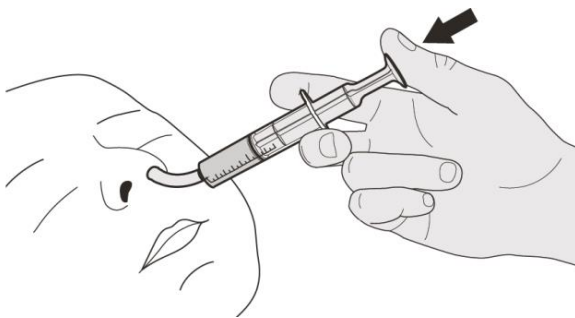


Figura R

Passo D3

Lave a sonda nasogástrica com 10-20 ml de água logo após a administração de Evrysdi (ver a Figura R).

Siga o Passo E para limpar a seringa.

E) Como limpar a seringa oral após a sua utilização

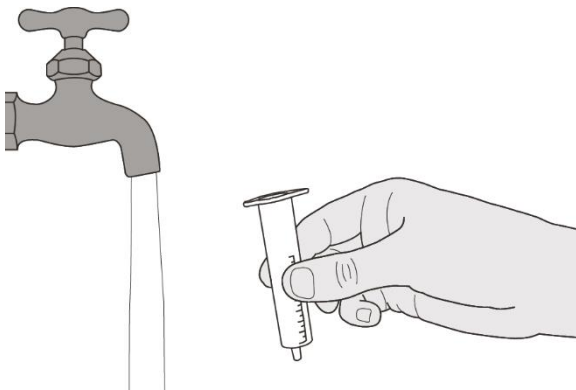


Figura S

Passo E1

Retire o êmbolo da seringa oral.

Enxague bem o corpo da seringa oral com água limpa (ver a Figura S).

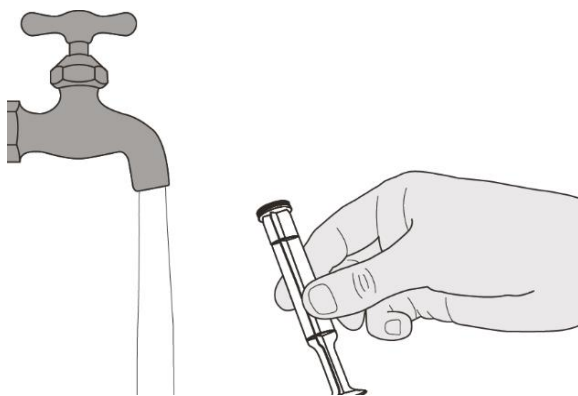


Figura T

Passo E2

Enxague bem o êmbolo com água limpa (ver a Figura T).

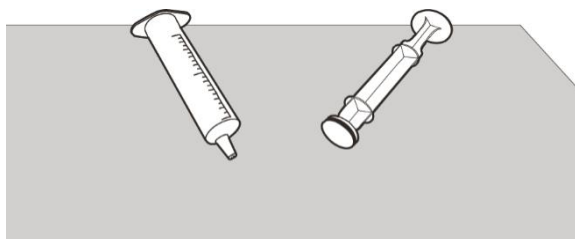


Figura U

Passo E3

Verifique se o corpo da seringa oral e o êmbolo estão limpos.

Coloque o corpo da seringa oral e o êmbolo sobre uma superfície limpa, num local seguro, para secarem (ver a Figura U).

Lave as mãos.

Depois de secos, volte a montar o êmbolo no corpo da seringa oral e guarde-a com o medicamento.

Instruções para a reconstituição

Evrysdi 0,75 mg/ml

pó para solução oral

risdiplam

Instruções para a reconstituição

(APENAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE [EX. FARMACÊUTICOS])

Cada embalagem de Evrysdi contém (ver a figura A):

1. 1 Tapa
2. 1 Frasco de Evrysdi
3. 1 Seringa de 12 ml para uso oral (numa bolsa)
4. 2 Seringas de 6 ml para uso oral (em bolsas)
5. 2 Seringas de 1 ml para uso oral (em bolsas)
6. 1 Adaptador *press-in* para o frasco
7. 1 Folheto Informativo (não ilustrado)
8. 1 Instruções para a reconstituição (não ilustrado)
9. 1 Instruções de utilização (não ilustrado)

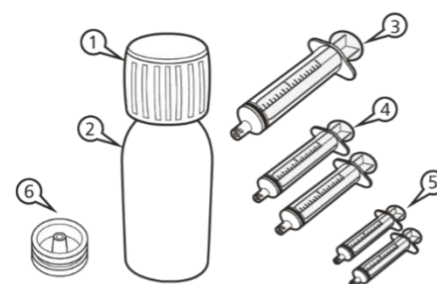


Figura A

Informação importante sobre Evrysdi

- **Evite inalar** o pó de Evrysdi.
- **Use luvas.**
- **Não** utilize se o prazo de validade do pó já tiver expirado. O prazo de validade do pó está impresso no rótulo do frasco.
- **Não** dispense a solução reconstituída se a data de validade da solução exceder a data de validade original do pó.
- **Evite o contacto** do medicamento com a sua pele. Se o medicamento entrar em contacto com a pele, lave a área afetada com água e sabão.
- **Não** use o medicamento se algum dos componentes estiver danificado ou em falta.
- Use água purificada ou água para preparações injetáveis para reconstituir o medicamento.
- Não adicione seringas para administração oral além das fornecidas na embalagem.

Como conservar Evrysdi

- Conserve o pó (medicamento não reconstituído) à temperatura ambiente e mantenha-o na embalagem.
- Conserve a solução (medicamento reconstituído) no frigorífico (2 a 8°C), mantendo a embalagem na vertical.
- Mantenha a solução oral no frasco original e mantenha sempre o frasco na posição vertical, com a tampa bem fechada.

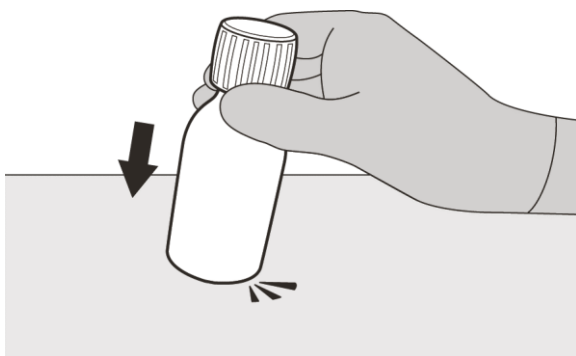


Figura B

Passo 1

Bata suavemente no fundo do frasco para soltar o pó (ver a Figura B).

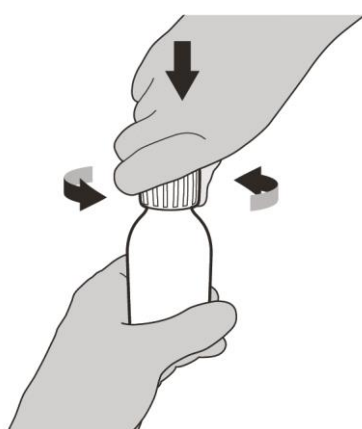


Figura C

Passo 2

Retire a tampa empurrando-a para baixo e rodando-a para a esquerda (sentido contrário aos ponteiros do relógio) (ver a Figura C). Não elimine a tampa.



Figura D

Passo 3

Deite cuidadosamente 79 ml de água purificada ou água para preparações injetáveis no frasco do medicamento (ver a Figura D).

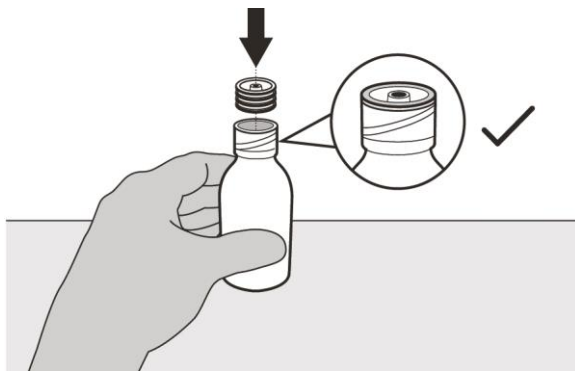


Figura E

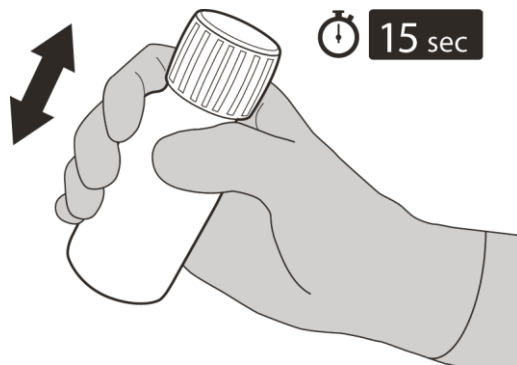


Figura F



Figura G

Passo 4

Com uma mão, segure o frasco do medicamento sobre uma mesa.

Insira o adaptador *press-in* do frasco na abertura, empurrando-o para baixo com a outra mão. Certifique-se de que o adaptador está completamente ajustado à abertura do frasco (ver a Figura E).

Passo 5

Volte a colocar a tampa no frasco. Rode a tampa para a direita (sentido dos ponteiros do relógio) para fechar o frasco.

Certifique-se de que o frasco está completamente fechado e agite-o bem durante 15 segundos (ver a Figura F).

Aguarde 10 minutos. Deve ser obtida uma **solução límpida**.

De seguida, volte a agitar bem por mais 15 segundos.

Passo 6

Calcular a data de Validade, como **64 dias** após a data de reconstituição (*Nota:* o dia da reconstituição é o dia 0. Por exemplo, se a reconstituição ocorrer no dia 1 de abril, a data de validade será 4 de junho).

Escreva a data de Validade da solução no rótulo do frasco (ver a Figura G) e na embalagem exterior.

Volte a colocar o frasco na sua embalagem original, com as seringas (em bolsas), o Folheto Informativo e o Folheto de Instruções de Utilização. Guarde a embalagem no frigorífico (2 a 8 °C).