

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ 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). Evrysdi è assunto una volta al giorno per via orale dopo un pasto, all'incirca alla stessa ora ogni giorno.

Tabella 1. Regime posologico 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

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 verificano 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 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 dopo un pasto, all'incirca alla stessa ora ogni giorno, utilizzando la siringa orale riutilizzabile in dotazione. Nei neonati allattati al seno, Evrysdi deve essere somministrato dopo l'allattamento. 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 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:

Dimensione della siringa	Volume della dose	Tacche di graduazione della siringa
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 maschi. 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.

Tossicità retinica

Gli effetti di Evrysdi sulla struttura retinica osservati negli studi di sicurezza non clinici non sono stati osservati in studi clinici su pazienti con SMA. Tuttavia, i dati a lungo termine sono ancora limitati. Pertanto, la rilevanza clinica di questi risultati non clinici a lungo termine non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.3).

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 (AUC 11%; C_{max} 16%). 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.

Non sono stati studiati i potenziali effetti sinergici della somministrazione concomitante di risdiplam con farmaci retinotossici. Pertanto, si raccomanda cautela nell'uso di medicinali concomitanti con tossicità retinica nota o sospetta.

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 con potenziale riproduttivo deve essere verificato prima dell'inizio della 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 dei dati di sicurezza *ad interim* in un numero limitato di pazienti nello studio RAINBOWFISH (vedere paragrafo 4.2), il profilo di sicurezza di Evrysdi nei pazienti pre-sintomatici sembra essere coerente con il profilo di sicurezza dei pazienti sintomatici con SMA a esordio infantile e tardivo. Al tempo dell'analisi *ad interim*, lo studio RAINBOWFISH aveva arruolato 18 pazienti con SMA pre-sintomatica di età compresa tra 16 e 40 giorni di vita al momento della prima dose (intervallo di peso corporeo 3,1 – 5,7 kg). La durata di esposizione mediana era di 8,7 mesi (intervallo 0,5 – 22,8 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto rara ($< 1/10\ 000$). 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 iperpiressia)	Molto comune	Molto comune
Infezioni e 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 eritematosa, 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) 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 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).

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 preliminari dell'efficacia di Evrysdi nel trattamento di pazienti con SMA pre-sintomatica sono stati valutati sulla base di un'analisi *ad interim* degli endpoint secondari dello studio clinico di fase 2 in corso (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 di efficacia principale 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%) 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: seduta 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.

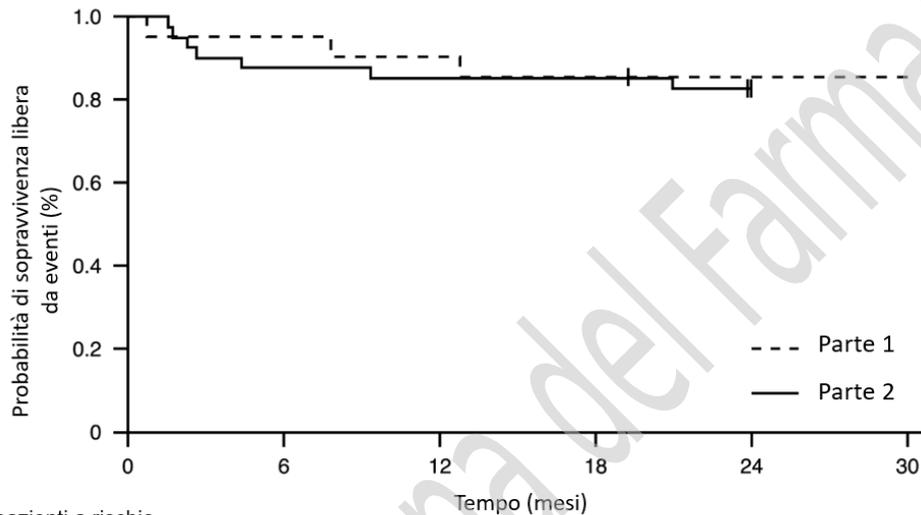
^d Un evento soddisfa l'endpoint della ventilazione permanente definita come tracheostomia o ≥16 ore di ventilazione non invasiva al giorno o intubazione per >21 giorni consecutivi in assenza o a seguito della risoluzione di un evento acuto reversibile. Tre pazienti sono deceduti nei primi 3 mesi successivi 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% sopravviverebbe 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)

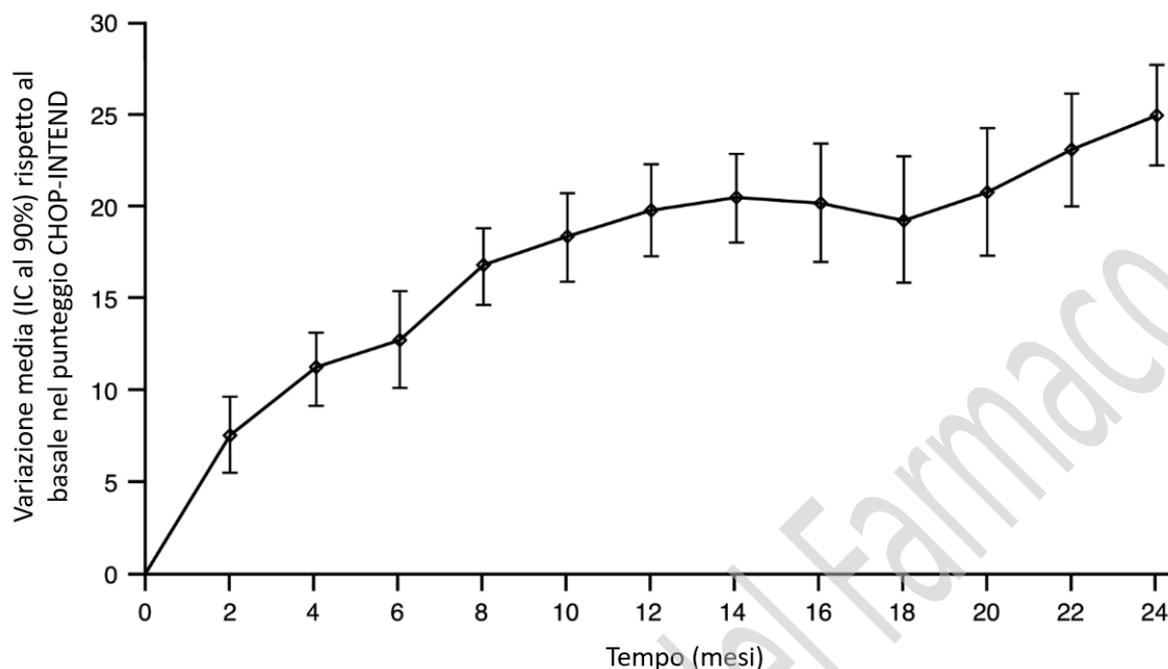


Numero di pazienti a rischio

Pazienti totali, Parte 1	21	20	19	18	17	17
Pazienti totali, Parte 2	41	36	35	35	32	

+ 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 autonomamente 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, nel 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 al basale della MFM32 di 46,1 e un punteggio della scala RULM (*Revised Upper Limb Module*) 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 nel 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)

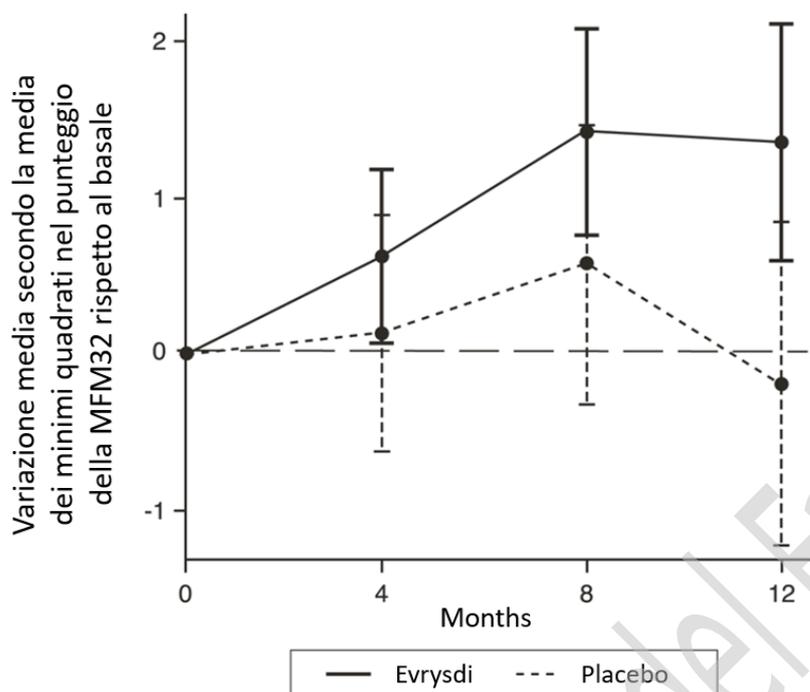
Endpoint	Evrysdi (N = 120)	Placebo (N = 60)
Endpoint primario:		
Variazione rispetto al basale nel punteggio totale della MFM32 ¹ al Mese 12 Media LS (IC al 95%)	1,36 (0,61, 2,11)	-0,19 (-1,22, 0,84)
Differenza rispetto al placebo Stima (IC al 95%) Valore p ²	1,55 (0,30, 2,81) 0,0156	
Endpoint secondari:		
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).

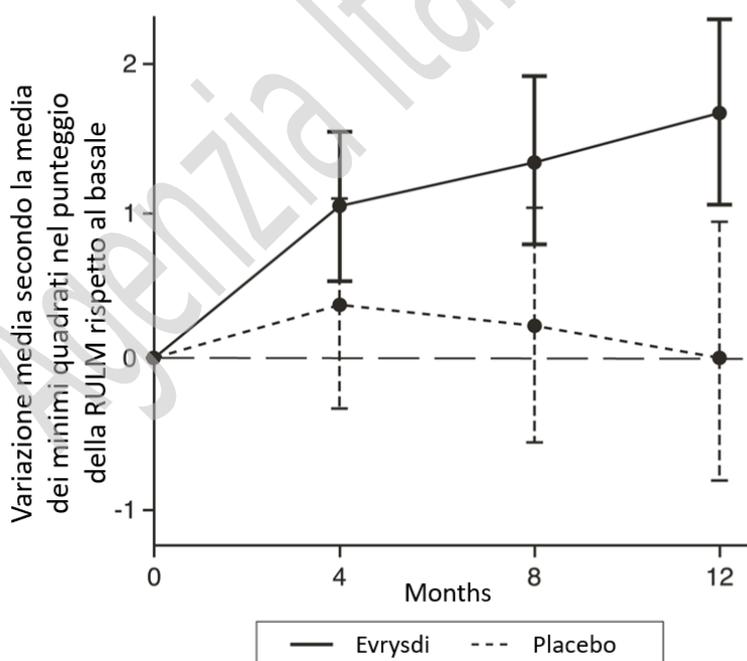
Al termine dei 12 mesi di trattamento, 117 pazienti hanno continuato a ricevere Evrysdi. Al momento dell'analisi a 24 mesi, questi pazienti trattati con Evrysdi per 24 mesi hanno manifestato, nel complesso, un mantenimento del miglioramento della funzione motoria tra il Mese 12 e il Mese 24. La variazione 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 misurata dalla MFM32, con una variazione media rispetto al basale di 2,7 punti (IC al 95%: 1,5, 3,8). Il miglioramento della MFM32 è stato mantenuto fino a 2 anni di trattamento (variazione media di 2,7 punti [IC al 95%: 1,2, 4,2]).

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Evrysdi in un sottogruppo della popolazione pediatrica per atrofia muscolare spinale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Usa 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 ad 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 Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) < 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 MFM-32 e RULM (rispettivamente n = 137 e n = 133). I pazienti di età inferiore a 2 anni (n = 6) hanno mantenuto o acquisito traguardi motori 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 in corso volto a esaminare l'efficacia, la sicurezza, la farmacocinetica e la farmacodinamica di Evrysdi in bambini dalla nascita a 6 settimane di vita (alla prima dose) ai quali è stata geneticamente diagnosticata la SMA, ma che ancora non presentano sintomi.

Al momento dell'analisi *ad interim* erano complessivamente arruolati nello studio RAINBOWFISH 18 pazienti con SMA pre-sintomatica. L'efficacia preliminare nei pazienti con SMA pre-sintomatica è stata valutata in 7 pazienti che erano stati trattati con Evrysdi per almeno 12 mesi: quattro pazienti presentavano 2 copie del gene *SMN2*, 2 pazienti presentavano 3 copie del gene *SMN2* e 1 paziente presentava 4 o più copie del gene *SMN2*. Di questi 7 pazienti, l'età mediana alla prima dose era di 35 giorni (intervallo: 16-40 giorni), il 71% era di sesso femminile e il 100% era caucasico.

I 6 pazienti con 2 o 3 copie di *SMN2* hanno raggiunto le seguenti tappe motorie valutate mediante HINE-2 al mese 12: 6 pazienti hanno raggiunto la posizione seduta (5 pazienti hanno potuto rotolare/ruotare su se stessi e 1 paziente ha raggiunto la seduta stabile); 4 pazienti hanno potuto stare in piedi (3 pazienti potevano stare in piedi senza supporto e 1 paziente poteva stare in piedi con supporto), e 3 pazienti potevano camminare in modo indipendente. Tutti i pazienti erano vivi a 12 mesi senza una ventilazione permanente e potevano alimentarsi per via orale.

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 bambini pre-sintomatici (di età compresa tra i 20 giorni e < 2 mesi) nello studio RAINBOWFISH, è di 2 100 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. 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 120 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 114 ng/mL.

Assorbimento

Risdiplam è stato rapidamente assorbito a digiuno con un t_{max} plasmatico che varia da 1 a 4 ore dopo la somministrazione orale. Sulla base di dati limitati ($n=3$), 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 intercompartimentale.

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 immutato 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 di vita, 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 spermatozoi, 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 albini o pigmentati sottoposti a trattamento cronico con risdiplam a esposizioni superiori a quelle della scimmia.

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 mutageno 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 cucciolate (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 lunghezza della gestazione. Studi in ratti femmine gravide e in allattamento hanno dimostrato che risdiplam attraversa la barriera placentare e viene escreto nel latte.

Cancerogenicità

È in corso uno studio di cancerogenicità sui ratti della durata di 2 anni. Uno studio volto a valutare il trattamento su topi transgenici rasH2 per 6 mesi non ha generato alcuna evidenza relativa a un potenziale cancerogeno.

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/glicole polietilenico 6000
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

Conservare nel flacone originale di vetro ambrato per proteggere il medicinale dalla luce.

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, 1 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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://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

Agenzia Italiana del Farmaco