

Evrysdi[®]

(risdiplam)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Pó para solução oral
0,75 mg/mL x 80 mL

Bula destinada aos profissionais de saúde

APRESENTAÇÕES

Pó para solução oral

Cada cartucho contém 1 frasco de vidro âmbar contendo 2,0 g de pó para solução oral, 2 seringas reutilizáveis de 6 mL, 2 seringas reutilizáveis de 12 mL e um adaptador.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Princípio ativo: cada 2,0 g de pó para solução oral contém 60 mg de risdiplam. Cada mL da solução constituída contém 0,75 mg de risdiplam.

Excipientes: manitol, isomalte, aroma de morango (composto por maltodextrina de milho, amido de cera de milho modificado e ingredientes aromatizantes), ácido tartárico, benzoato de sódio, macrogol, sucralose, ácido ascórbico, edetato dissódico di-hidratado.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Evrysdi® é indicado para o tratamento de atrofia muscular espinal (AME).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de **Evrysdi®** no tratamento de pacientes com AME de início na infância e AME de início tardio foi avaliada em 2 estudos clínicos pivotais, o FIREFISH e o SUNFISH, e é suportada por dados adicionais do estudo JEWELFISH. A eficácia de **Evrysdi®** para o tratamento de AME em pacientes pré-sintomáticos foi avaliada no estudo RAINBOWFISH. Os achados globais desses estudos embasam a eficácia de **Evrysdi®** em pacientes com AME.

AME de início na infância^{1, 2, 8, 9}

O estudo BP39056 (FIREFISH) é um estudo aberto de 2 partes para investigar a eficácia, segurança, farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) de **Evrysdi®** em pacientes sintomáticos com AME tipo 1 (todos os pacientes tinham doença geneticamente confirmada e 2 cópias do gene *SMN2*). A parte 1 do FIREFISH foi projetada como a parte do estudo para determinação da dose. A parte 2 confirmatória do estudo FIREFISH avaliou a eficácia de **Evrysdi®** na dose terapêutica selecionada com base nos resultados da parte 1 (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”). Os pacientes da parte 1 não participaram da parte 2.

Um total de 62 pacientes com AME tipo 1 sintomáticos foram incluídos no FIREFISH Parte 1 (n = 21) e Parte 2 (n = 41), dos quais 58 pacientes receberam a dose terapêutica de **Evrysdi®**. A mediana da idade de início dos sinais e sintomas clínicos foi de 1,5 meses (variação: 0,9 a 3,0 meses). A idade média na inclusão foi de 5,6 meses (intervalo: 2,2 a 6,9 meses), e o tempo médio entre o início dos sintomas e a primeira dose foi de 3,7 meses (intervalo de 1,0 a 6,0 meses). Destes pacientes, 60% eram mulheres, 57% eram caucasianos e 29% eram asiáticos. No início do estudo, a pontuação CHOP-INTEND mediana foi 23 (variação: 8 a 37), e a pontuação HINE-2 mediana foi 1 (variação: 0 a 5). Os dados demográficos na linha de base e as características da doença dos pacientes incluídos na Parte 1 eram comparáveis aos da Parte 2.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes com a capacidade de sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos (Item 22 da escala BSID-III de avaliação da função motora grossa) após 12 meses de tratamento na Parte 2; 29% dos pacientes (n = 12/41, 90% CI: 17,8%, 43,1%, p <0,0001) alcançaram este marco.

Os principais desfechos de eficácia dos pacientes tratados com **Evrysdi®** no FIREFISH Parte 1 e Parte 2 são mostrados na Tabela 1 e exibidos na Figura 1 e Figura 2.

Tabela 1 - Resumo dos principais desfechos de eficácia no mês 12 e no mês 24 (FIREFISH Parte 1 e Parte 2)

Desfechos de eficácia	12º mês	24º mês
	Proporção de Pacientes (IC 90%)	
Marcos motores e função motora	N = 58^a	
BSID-III: sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos	32,8% (22,6%, 44,3%)	60,3% (48,7%, 71,2%)
CHOP-INTEND: pontuação de 40 ou mais	56,9% (45,3%, 68,0%)	74,1% (63,0%, 83,3%)
CHOP-INTEND: aumento de ≥ 4 pontos em relação à linha de base	89,7% (80,6%, 95,4%)	87,9% (78,5%, 94,2%)
HINE-2: respondedores a marcos motores ^b	77,6% (66,7%, 86,2%)	82,8% (72,5%, 90,3%)
Alimentação		
Capacidade de se alimentar por via oral ^c	84,5% (74,5%, 91,7%)	82,8% (72,5%, 90,3%)
Uso de recursos de saúde		
Sem hospitalizações ^d	48,3% (36,9%, 59,8%)	34,5% (24,2%, 46,0%)
Sobrevida e sobrevida livre de evento	N=62^a	
Sobrevida livre de evento ^e	87,1% (78,1%, 92,6%)	83,8% (74,3%, 90,1%)
Vivos	91,9% (83,9%, 96,1%)	90,3% (81,9%, 94,9%)

Abreviações: BSID-III: Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil – Terceira Edição;

CHOP-INTEND = Teste Infantil de Doenças Neuromusculares do Hospital Infantil da Filadélfia;

HINE-2 = Módulo 2 do Exame Neurológico Infantil de Hammersmith.

- ^a Para sobrevida e sobrevida livre de ventilação, os dados foram agrupados de todos os pacientes que receberam qualquer dose de risdiplam na Parte 1 e Parte 2 (n = 62). Para os desfechos de eficácia de função motora e marco do desenvolvimento, alimentação e utilização de cuidados de saúde, foram reunidos dados de todos os pacientes que receberam a dose terapêutica de risdiplam (todos os pacientes na Parte 2 e aqueles na coorte de alta dose da Parte 1; n = 58).
- ^b Definição de respondedor pela HINE-2: ≥ 2 pontos de aumento [ou pontuação máxima] na capacidade de chutar, OU aumento de ≥ 1 ponto nos marcos motores de controle da cabeça, rolar, sentar, engatinhar, ficar em pé ou andar, E melhora em mais categorias de marcos motores do que piora são definidos como respondedores para esta análise.
- ^c Inclui pacientes que foram alimentados exclusivamente por via oral (41 pacientes nos meses 12 e 24) e aqueles que foram alimentados por via oral em combinação com sonda de alimentação (8 pacientes no mês 12 e 7 pacientes no mês 24).
- ^d Hospitalizações incluem todas as internações hospitalares que duraram pelo menos dois dias.
- ^e Evento significa alcançar o desfecho de ventilação permanente, definido como traqueostomia ou ≥ 16 horas de ventilação não invasiva por dia ou intubação por > 21 dias consecutivos, na ausência ou após a resolução de um evento agudo reversível. Quatro pacientes atingiram o desfecho de ventilação permanente antes do 24º mês. Esses 4 pacientes alcançaram um aumento de pelo menos 4 pontos em sua pontuação CHOP-INTEND em relação à linha de base.

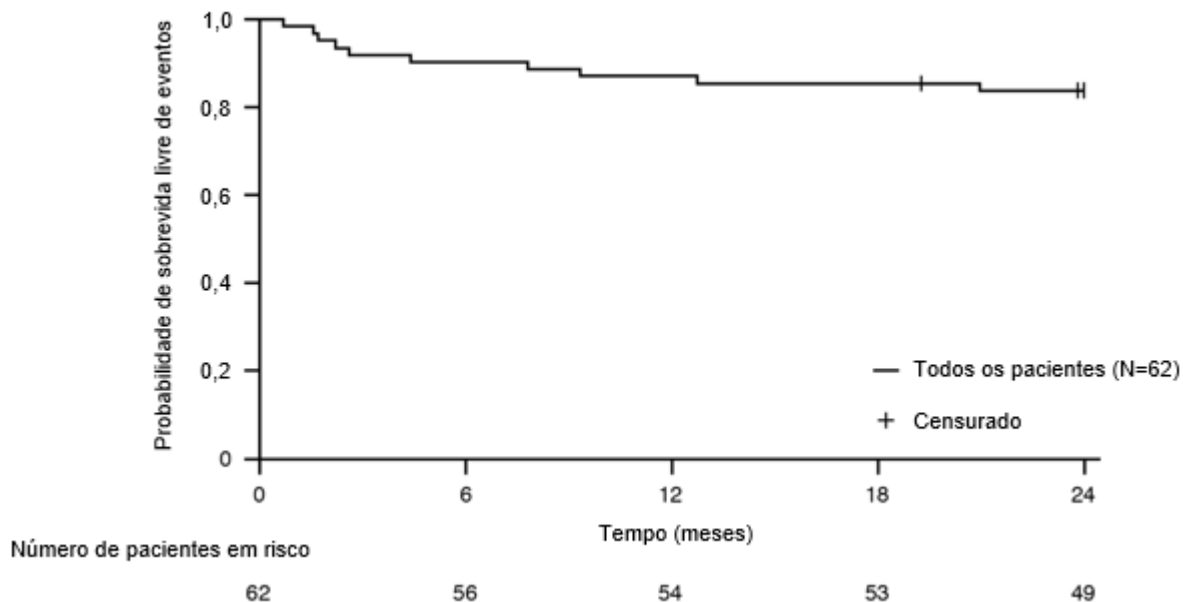
No 24º mês, 40% (23/58) dos pacientes que receberam a dose terapêutica alcançaram a capacidade de se sentar sem apoio por 30 segundos (BSID-III, item 26). Além disso, os pacientes continuaram a atingir marcos motores adicionais, conforme medido pelo HINE-2 no mês 24; 78% dos pacientes eram capazes de rolar (31% dos pacientes eram capazes de rolar para o lado, 7% eram capazes de rolar de prono para supino e 40% eram capazes de rolar de supino para prono), e 28% dos pacientes conseguiam uma medida em pé (16% suportando o próprio peso e 12% em pé com suporte).

A proporção de pacientes vivos sem ventilação permanente (sobrevida livre de eventos) foi de 84% para todos os pacientes no 24º mês, ver Figura 1. Seis bebês morreram (4 nos primeiros 3 meses após a inclusão no estudo) e um paciente

adicional retirou-se do tratamento e morreu 3,5 meses depois. Quatro pacientes necessitaram de ventilação permanente até o 24º mês.

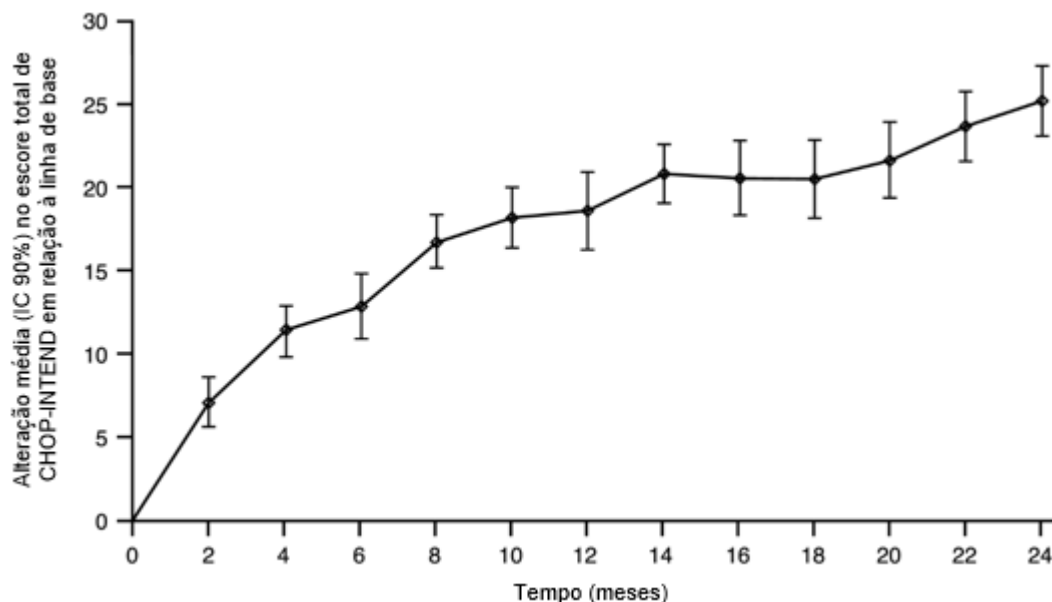
Esses resultados indicam um desvio clinicamente significativo da história natural da AME com início na infância não tratada. Pacientes não tratados com AME de início na infância nunca seriam capazes de se sentar sem apoio e apenas 25% sobreviveriam sem ventilação permanente além dos 14 meses de idade.

Figura 1 - Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida livre de eventos (FIREFISH parte 1 e parte 2)



+ Censurado: dois pacientes foram censurados porque compareceram à visita do 24º mês mais cedo, um paciente foi censurado após interromper o tratamento e morreu 3,5 meses depois

Figura 2 - Alteração média na pontuação total da CHOP-INTEND em relação à linha de base (FIREFISH parte 1 e parte 2)



O BP39055 (SUNFISH), é um estudo clínico de 2 partes, multicêntrico, para investigar a eficácia, segurança, farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) de **Evrysdi**[®] em pacientes com AME tipo 2 ou tipo 3 entre 2 e 25 anos de idade. A parte 1 compreendeu uma análise de determinação da dose, enquanto a parte 2 foi a porção confirmatória, randomizada, duplo-cega e controlada por placebo. Os pacientes da parte 1 não foram incluídos na parte 2.

O desfecho primário foi a alteração na escala de medida da função motora 32 (*Motor Function Measure* – MFM32) no mês 12 em relação à linha de base. A MFM32 avalia uma ampla variedade de funções motoras em uma ampla gama de pacientes com AME. O escore total da MFM32 é expresso em percentual (faixa de 0 – 100) do escore máximo possível, com as pontuações mais altas indicando melhor função motora. A MFM32 avalia habilidades motoras que se relacionam a funções cotidianas importantes. Pequenas mudanças na função motora podem resultar em ganho ou perda significativa de funções da vida cotidiana.

SUNFISH – parte 2

A parte 2 é a porção randomizada, duplo-cega e controlada por placebo do estudo SUNFISH, que incluiu 180 pacientes não-deambuladores com AME tipo 2 (71%) ou tipo 3 (29%). Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber **Evrysdi**[®] na dose terapêutica (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”) ou placebo. A randomização foi estratificada por faixa etária (2 a 5 anos, 6 a 11 anos, 12 a 17 anos, 18 a 25 anos).

A idade mediana dos pacientes no início do tratamento foi de 9,0 anos (faixa de 2 – 25 anos), o tempo mediano entre o início dos sintomas iniciais da AME e o primeiro tratamento foi de 102,6 (1 – 275) meses. Dos 180 pacientes incluídos no estudo, 51% eram do sexo feminino, 67% eram caucasianos e 19% eram asiáticos. No início do estudo, 67% dos pacientes tinham escoliose (32% deles com escoliose grave). Os pacientes tiveram um escore MFM32 médio na linha de base de 46,1 e RULM de 20,1 pontos. As características demográficas gerais na linha de base foram bem equilibradas entre os grupos com **Evrysdi**[®] e placebo, com exceção de um desequilíbrio de pacientes com escoliose (63,3% dos pacientes no braço **Evrysdi**[®] e 73,3% dos pacientes no braço placebo).

A análise primária da parte 2 do SUNFISH mostrou uma diferença clínica e estatisticamente significativa na alteração da pontuação total do MFM32 no mês 12 em comparação com a linha de base entre os pacientes tratados com **Evrysdi**[®] e placebo. Os resultados da análise primária e dos principais objetivos secundários são mostrados na tabela 2 e nas figuras 3 e 4.

Tabela 2 - Resumo da eficácia de Evrysdi[®] em pacientes com AME de início tardio no mês 12 de tratamento (SUNFISH parte 2)

Desfecho	Evrysdi[®] (N = 120)	Placebo (N = 60)
Desfecho primário:		
Alteração no escore MFM32 total no mês 12 em comparação com a linha de base, média dos mínimos quadrados (IC 95%) ^{1,2,3}	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
Diferença em relação à estimativa do placebo (IC 95%) ¹ Valor de p	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
Desfechos secundários:		
Proporção de pacientes com alteração de 3 ou mais pontos no escore MFM32 total no mês 12 em comparação com a linha de base (IC 95%) ^{2,3}	38,3% (28,9; 47,6)	23,7% (12,0; 35,4)
Razão de chances (<i>odds ratio</i>) da resposta geral (IC 95%) Valor de p ajustado ⁴ (não ajustado) ⁵	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Alteração no escore RULM no mês 12 em comparação com a linha de base, média dos mínimos quadrados (IC 95%) ^{1,6}	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
Diferença em relação à estimativa do placebo (IC 95%) Valor de p ajustado ⁴ (não ajustado) ¹	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

LS = *least squares* (mínimos quadrados)

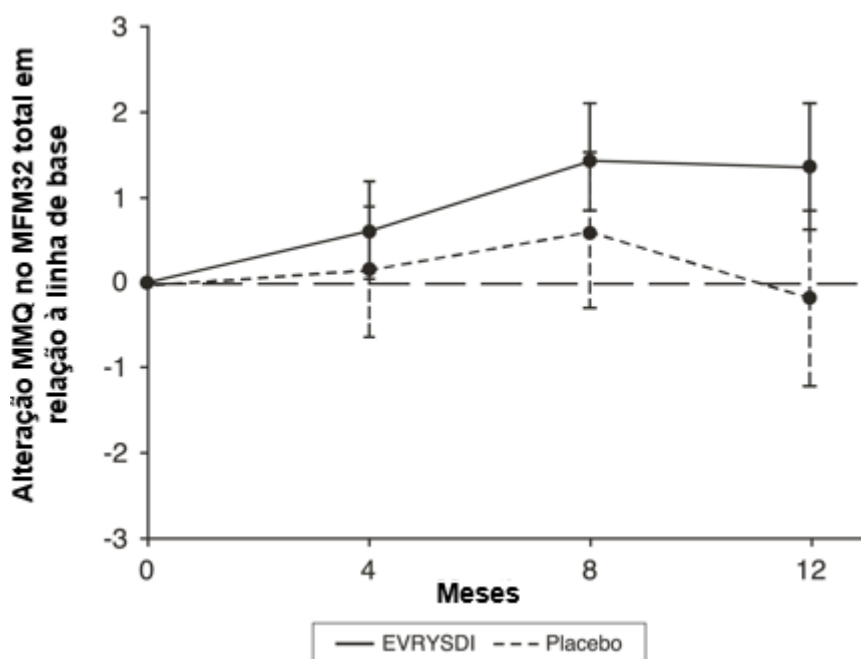
1. Com base na regra de dados ausentes para MFM32, 6 pacientes foram excluídos da análise (**Evrysdi**[®] n = 115; controle de placebo n = 59)

2. Dados analisados usando um modelo misto de medida repetida com pontuação total da linha de base, tratamento, visita, faixa etária, tratamento por visita e linha de base por visita.
3. Dados analisados por meio de regressão logística com o escore total da linha de base, tratamento e faixa etária.
4. O valor de p ajustado foi obtido para os desfechos incluídos no teste hierárquico e foi derivado com base em todos os valores de p dos desfechos na ordem de hierarquia até o desfecho atual. O valor de p não ajustado foi testado ao nível de significância de 5%.
5. Com base na regra de dados ausentes para RULM, três pacientes foram excluídos da análise (n = 119 com **Evrysdi**[®]; n = 58 com controle placebo).

Em comparação ao placebo, os pacientes tratados com **Evrysdi**[®] demonstraram melhora significativa na função motora avaliada por MFM32 (diferença média de 1,55 ponto; p = 0,0156) após 12 meses de tratamento. Os pacientes com 2 – 5 anos de idade tratados com **Evrysdi**[®] demonstraram a maior melhora na pontuação da MFM32 em comparação ao controle placebo (aumento ≥ 3 pontos: 78,1% vs. 52,9%). Pacientes com idade igual ou superior a 18 anos tratados com **Evrysdi**[®] alcançaram estabilização da doença (alteração ≥ 0 ponto(s) do escore MFM32 total em relação à linha de base: 57,1% vs. 37,5%). Observou-se melhora consistente na MFM32 em relação à linha de base em pacientes com AME tipos 2 e 3 (1,54 pontos [IC 95%: 0,06; 3,02]; 1,49 pontos [IC 95%: -0,94; 3,93], respectivamente) tratados com **Evrysdi**[®] em comparação com o placebo.

O estudo também atingiu um desfecho secundário independente da função motora, a RULM. Nessa escala foi observada melhora estatística e clinicamente significativa na função motora após 12 meses de tratamento em comparação à linha de base. Os pacientes de 2 – 5 anos de idade tratados com **Evrysdi**[®] demonstraram a maior melhora na RULM (3,41 pontos [IC 95%: 1,55; 5,26]) e também foi observada melhora nos pacientes com idade ≥ 18 anos (1,74 pontos [IC 95%: -1,06; 4,53]).

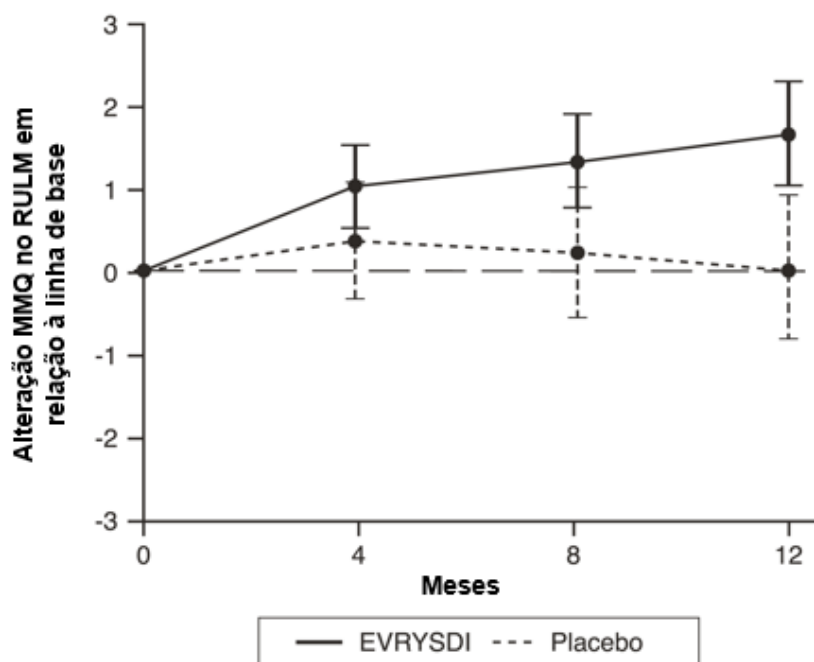
Figura 3 - Alteração média na pontuação total da MFM32 ao longo de 12 meses em relação à linha de base na parte 2 do SUNFISH^{1,2}



¹ Diferença média dos mínimos quadrados (MMQ) para a alteração do escore MFM32 em relação à linha de base [IC 95%].

² O escore MFM32 foi avaliado em 17, 35 e 52 semanas (ou seja, aproximadamente a cada 4 meses).

Figura 4 - Alteração média na pontuação total da RULM ao longo de 12 meses em relação à linha de base na parte 2 do SUNFISH^{1,2}



¹ Diferença média dos mínimos quadrados (MMQ) para a alteração do escore RULM em relação à linha de base [IC 95%].

Após a conclusão de 12 meses de tratamento, 117 pacientes continuaram a receber **Evrysdi**[®]. No momento da análise de 24 meses, esses pacientes que foram tratados com **Evrysdi**[®] por 24 meses em geral apresentaram manutenção da melhora da função motora entre o 12º mês e o 24º mês. A alteração média da linha de base para MFM32 foi de 1,83 (IC de 95%: 0,74, 2,92) e para RULM foi de 2,79 (IC de 95%: 1,94, 3,64) no mês 24^o.

SUNFISH – parte 1

A eficácia do **Evrysdi**[®] em pacientes com AME de início tardio também foi suportada pelos resultados da parte 1 do SUNFISH que determinou a dose do estudo. Na parte 1, 51 pacientes com AME tipos 2 e 3 (incluindo 7 pacientes ambulatoriais) entre 2 e 25 anos de idade foram incluídos. Após 1 ano de tratamento com a dose terapêutica (a dose selecionada para a parte 2), houve uma melhora clinicamente significativa na função motora medida por MFM32 com uma mudança média em relação à linha de base de 2,7 pontos (IC 95%: 1,5; 3,8). A melhora em MFM32 foi mantida até 2 anos sob o tratamento com **Evrysdi**[®] (alteração média de 2,7 pontos [IC 95%: 1,2; 4,2]).

Em uma análise exploratória, a função motora avaliada pela MFM foi comparada entre a parte 1 do SUNFISH e uma coorte de história natural (ponderada com base nos principais fatores prognósticos). A mudança da pontuação total da MFM em relação à linha de base após 1 ano e 2 anos foi maior em pacientes que receberam **Evrysdi**[®] em comparação com a coorte de história natural (após 1 ano: diferença de 2,7 pontos e $p < 0,0001$; após dois anos: diferença de 4,0 pontos e $p < 0,0001$). A coorte de história natural apresentou um declínio na função motora conforme esperado com base na progressão natural da AME (após 1 ano: -0,6 de alteração média; após 2 anos: -2,0 de alteração média).

AME pré-sintomática ^{11,12}

O estudo BN40703 (RAINBOWFISH) é um estudo clínico aberto, braço único, multicêntrico realizado para investigar a eficácia, segurança, farmacocinética e farmacodinâmica de **Evrysdi**[®] em bebês do nascimento a 6 semanas de vida (na primeira dose), diagnosticados geneticamente com AME, mas ainda sem sintomas.

A eficácia em pacientes com AME pré-sintomáticos foi avaliada em 26 pacientes (população com intenção de tratar (ITT)) no mês 12 do tratamento com **Evrysdi**[®].

A idade média desses paciente na primeira dose foi de 25 dias (intervalo: 16 a 41 dias), 62% eram do sexo feminino, e 85% eram caucasianos. Oito pacientes, treze pacientes e cinco pacientes tinham duas, três e ≥ 4 cópias cópias do gene *SMN2*. No início do estudo, a pontuação CHOP-INTEND mediana foi de 51,5 (intervalo: 35 a 62), a pontuação mediana HINE-2 foi de 2,5 (intervalo: 0 a 6) e a amplitude do potencial de ação muscular composto do nervo ulnar e mediano (CMAP) foi de 3,6 mV (intervalo: 0,5 a 6,7 mV).

A população de eficácia primária (N=5) incluiu pacientes com 2 cópias do gene SMN2 e uma amplitude CMAP basal $\geq 1,5$ mV. Nesses pacientes, a pontuação mediana CHOP-INTEND foi de 48,0 (intervalo: 36,0 a 52,0), a pontuação média do HINE-2 foi de 2,0 (intervalo: 1,0 a 3,0) e a amplitude mediana do CMAP foi de 2,6 mV (intervalo: 1,6 a 3,8 mV) no início do estudo.

O desfecho primário foi a proporção de pacientes na população de eficácia primária com a capacidade de se sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos (escala motora grossa do BSID-III, Item 22) no mês 12; uma proporção estatisticamente significativa e clinicamente relevante de pacientes atingiu este marco em comparação com o critério de desempenho predefinido de 5%.

Os principais desfechos de eficácia dos pacientes tratados com **Evrysdi®** são apresentados na Tabela 3 e 4, e Figura 5.

Tabela 3 - Capacidade de se sentar, conforme definido pelo Item 22 do BSID-III, para pacientes pré-sintomáticos no Mês 12.

Desfecho de Eficácia	População		
	Eficácia Primária (N=5)	Paciente com 2 cópias do gene SMN2 ^a (N=8)	ITT (N=26)
Proporção de pacientes sentando sem apoio por pelo menos 5 segundos (BSID-III, Item 22); (90% IC)	80% (34,3%, 99,0%) $p < 0,0001^b$	87,5% (52,9%, 99,4%)	96,2% (83,0%, 99,8%)

Abreviações: BSID-III = Escalas Bayley de Desenvolvimento Infantil e de Crianças Pequenas – Terceira Edição; IC = Intervalo de confiança; ITT = Intenção de Tratar

^a Pacientes com 2 cópias do gene SMN2 tinham uma amplitude basal mediana de CMAP de 2,0 (intervalo 0,5 - 3,8).

^b O valor de p é baseado em um teste binomial exato unilateral. O resultado é comparado a um limite de 5%.

Além disso, 80% (4/5) da população de eficácia primária, 87,5% (7/8) dos pacientes com 2 cópias do gene SMN2, e 80,8% (21/26) dos pacientes na população ITT alcançaram a capacidade de se sentar sem suporte por 30 segundos (BSID-III, Item 26).

Os pacientes na população ITT também atingiram marcos motores medidos pelo HINE-2 no mês 12 (N=25). Nesta população, 96,0% dos pacientes conseguiram se sentar [1 paciente (1/8 pacientes com 2 cópias do gene SMN2) alcançou sentar-se estável e 23 pacientes (6/8, 13/13, 4/4 dos pacientes com 2, 3 e ≥ 4 cópias do gene SMN2, respectivamente) conseguiram pivô/rotação]. Além disso, 84% dos pacientes conseguiram ficar em pé; 32% (N=8) dos pacientes conseguiram ficar em pé com suporte (3/8, 3/13 e 2/4 pacientes com 2, 3 e ≥ 4 cópias do gene SMN2, respectivamente) e 52% (N=13) dos pacientes conseguiram ficar em pé sem apoio (1/8, 10/13 e 2/4 dos pacientes com 2, 3 e ≥ 4 cópias do gene SMN2, respectivamente). Além disso, 72% dos pacientes conseguiram pular, engatinhar ou caminhar; 8% (N=2) dos pacientes conseguiram pular (2/8 pacientes com 2 cópias do gene SMN2), 16% (N=4) conseguiram engatinhar (3/13 e 1/4 pacientes com 3 e ≥ 4 cópias do gene SMN2, respectivamente) e 48% (N=12) conseguiram caminhar de forma independente (1/8, 9/13 e 2/4 pacientes com 2, 3 e ≥ 4 cópias do gene SMN2, respectivamente). Sete pacientes não foram testados para caminhar no Mês 12.

Tabela 4 – Resumo dos desfechos principais de eficácia para pacientes com AME pré-sintomáticos no Mês 12

Desfechos de eficácia	População ITT (N=26)
Função Motora	
Proporção de pacientes que atingiram a Pontuação total de 50 ou maior no CHOP-INTEND (90 IC%)	92% ^a (76,9%, 98,6%)

Proporção de pacientes que atingiram a Pontuação total de 60 ou maior no CHOP-INTEND (90% IC)	80% ^a (62,5%, 91,8%)
Alimentação	
Proporção de paciente com a capacidade de se alimentar por via oral (90% IC)	96,2% ^b (83,0%, 99,8%)
Uso de recursos de saúde	
Proporção de pacientes sem hospitalizações ^c , (90% IC)	92,3% (77,7%, 98,6%)
Sobrevida livre de eventos ^c	100%
Proporção de pacientes com sobrevida livre de eventos; (90% IC)	(100%, 100%)

Abreviações: CHOP-INTEND = Teste Infantil de Doenças Neuromusculares do Hospital Infantil da Filadélfia; IC = Intervalo de confiança; ITT = Intenção de Tratar

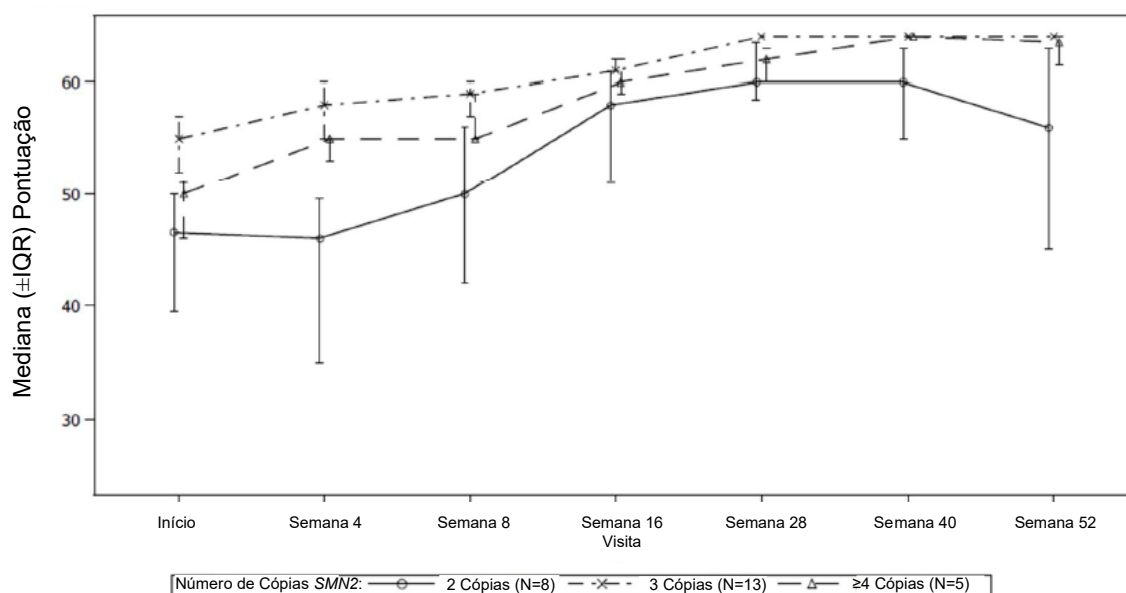
^a Baseado em N=25.

^b Um paciente não foi avaliado

^c Hospitalizações incluíram todas as admissões hospitalares que duraram pelo menos dois dias, e que não se deviam a necessidades do estudo clínico.

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

Figura 5 - Gráfico de pontuação mediana total do CHOP-INTEND por visita e número de cópias do SMN2 (População ITT).



Abreviações: IQR – Intervalo Interquartil; SMN2 = Sobrevivência do Neurônio Motor 2;

Uso em pacientes previamente tratados com outras terapias modificadoras da AME^{6,7, 15, 16, 17}

O BP39054 (JEWELFISH) é um estudo aberto de braço único, para investigar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica de **Evrysdi**® em pacientes com AME de início na infância e de início tardio com idade entre 6 meses e 60 anos, que foram previamente tratados com outras terapias modificadoras da AME (incluindo nusinersena e onasemnogeno abeparvoveque). Dos 174 pacientes incluídos, 76 pacientes receberam previamente tratamento com nusinersena (9 pacientes com AME tipo 1, 43 com AME tipo 2 e 24 com AME tipo 3) e 14 pacientes receberam previamente tratamento com onasemnogeno abeparvoveque (4 pacientes com AME tipo 1 e 10 com AME tipo 2). No início do tratamento com **Evrysdi**®, a idade mediana dos pacientes era de 14 anos (intervalo de 1-60 anos). Na linha de base, 83% dos pacientes dos 168 pacientes com 2-60 anos, tinham escoliose (39% dos pacientes tinham escoliose grave) e 63% dos pacientes tinham uma pontuação na escala motora funcional *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE) <10 pontos. O estudo também incluiu 15 pacientes ambulatoriais (2-46 anos de idade).

Os pacientes tiveram um aumento mediano superior a 2 vezes nos níveis da proteína SMN no sangue em comparação ao período basal após 4 semanas de tratamento com **Evrysdi**®. O aumento da proteína SMN foi mantido durante o período de tratamento de pelo menos 2 anos.

A eficácia exploratória foi avaliada com medidas da função motora apropriadas para a idade, incluindo escalas MFM32 e RULM para pacientes dos 2 aos 60 anos de idade, BSID-III e HINE-2 para pacientes com menos de 2 anos de idade e o Teste de Marcha dos Seis Minutos (*Six-Minute Walk Test* - 6MWT) em pacientes ambulatoriais com idade ≥ 6 anos. Na análise primária agendada para o mês 24 do tratamento, os pacientes de 2-60 anos de idade demonstraram estabilização geral da função motora em MFM32 e RULM (n=137 e n=133, respectivamente). Pacientes com menos de 2 anos (n=6) mantiveram ou ganharam marcos motores tais como controle da cabeça, rolar e sentar de forma independente. Os resultados do 6MWT mostraram uma melhora média de 30,88 metros (IC 95%: -5,54, 67,29, n=8). Todos os pacientes ambulatoriais mantiveram sua capacidade de andar. Os dados de segurança no JEWELFISH são consistentes com o perfil de segurança conhecido dos pacientes com AME sem tratamento prévio que recebem **Evrysdi**®.

Referências bibliográficas:

- 1 - Primary CSR Study BP39056 (FIREFISH): A two part seamless, open-label, multicenter study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of risdiplam in infants with type 1 Spinal Muscular Atrophy. Report No. 1100385. April 2020.
- 2 - Risdiplam CTD Module 2, section 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. August 2019.
- 3 - Interim Clinical Study Report, Study BP39055 (SUNFISH): A two-part seamless, multi-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 spinal muscular atrophy patients. Report No. 1088216. July 2019.
- 4 - Risdiplam CTD. Module 2, section 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. August 2019.
- 5 - Primary CSR Study BP39055, (SUNFISH): A two-part seamless, multicenter randomized, placebo-controlled, double-blind study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of ro7034067 in type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients. Report No. 1099250, Feb 2020.
- 6 - Interim Clinical Study Report, Study BP39054 (Jewelfish): Open-Label Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of RO7034067 in Adult and Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy. July 2019.
- 7 - Interim CSR BP39054 (JEWELFISH): An open-label study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of RO7034067 in adult and pediatric patients with spinal muscular atrophy. Report No. 1100549. June, 2020.
- 8 - Update CSR Study BP39056, (FIREFISH) A two part seamless, open-label, multicenter study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of RO7034067 in infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy. Report no. 1105993. April 2021 (CDS v5.0).
- 9 - Risdiplam CTD. Module 2, section 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. July 2021 (CDS v 5.0).
- 10 - Updated CSR Study BP39055, (Sunfish) A two-part seamless, multi-center randomized, placebo-controlled, doubleblind study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy patients. Report No. 1101749. June, 2020 (CDS v5.0).
- 11 - Risdiplam CTD. Module 2, section 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. November 2021 (CDS v6.0).

12 - Interim CSR Study BN40703 (RAINBOWFISH) An open-label study of risdiplam in infants with genetically diagnosed and presymptomatic Spinal Muscular Atrophy. Report No. 1109915. October 2021 (CDS v6.0).

13 - Population Pharmacokinetic Analysis of Risdiplam for Study BN40703 in Patients with Spinal Muscular Atrophy. Report No. 1115706. May 2022 (CDS v8.0).

14 - Support for Label Revision: Section 2.2 Dosage and Administration and Section 2.2.1 Special Dosage Instructions. May 2022 (CDS v8.0). 15 - Primary Clinical Study Report, Study BP39054: Open-label study to investigate the safety, tolerability, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of RO7034067 in adult and pediatric patients with spinal muscular atrophy. Report No. 1113695. October, 2022. (CDS v9.0)

16 - Risdiplam CTD. Module 2, section 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. September 2022 (CDS v9.0)

17 - Risdiplam CTD. Module 2, section 2.5 Clinical Overview. October 2022 (CDS v9.0)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

Risdiplam é um modificador do *splicing* (maturação) do pré-mRNA de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2) desenvolvido para tratar a AME causada por mutações no gene *SMN1* presente no cromossomo 5q que levam à deficiência na síntese da proteína SMN. A deficiência de proteína SMN funcional é o mecanismo fisiopatológico de todos os tipos de AME. Risdiplam corrige o *splicing* de *SMN2* para deslocar o equilíbrio da exclusão do éxon 7 para a inclusão desse éxon no mRNA transcrito, promovendo um aumento na produção da proteína SMN funcional e estável. Assim, risdiplam trata a AME aumentando e mantendo os níveis funcionais da proteína SMN.

Risdiplam se distribui de modo uniforme em todas as partes do corpo, incluindo o sistema nervoso central (SNC), atravessando a barreira hematoencefálica e levando, assim, ao aumento da proteína SMN no SNC e em todo o corpo. As concentrações de risdiplam no plasma e da proteína SMN no sangue refletem sua distribuição e seus efeitos farmacodinâmicos em tecidos como o cerebral e o muscular.

Nos estudos clínicos FIREFISH, SUNFISH e JEWELFISH para AME de início na infância e pacientes com AME de início tardio, risdiplam levou a um aumento consistente e persistente na proteína SMN, com uma alteração mediana superior a 2 vezes em relação à medida basal após 4 semanas do início do tratamento, medida no sangue. Esse aumento no nível de proteína SMN foi sustentado ao longo do período de tratamento de pelo menos 24 meses (vide item “2. Resultados de Eficácia”).

Eletrofisiologia Cardíaca

O efeito de risdiplam no intervalo de QTc foi avaliado em um estudo contendo 47 adultos saudáveis como participantes. Ao serem expostos a terapia, risdiplam não prolongou o intervalo de QTc.

Farmacocinética

Os parâmetros farmacocinéticos de **Evrysdi®** foram caracterizados em indivíduos adultos saudáveis e em pacientes com AME.

Após a administração de **Evrysdi®** como solução oral, a farmacocinética de risdiplam foi aproximadamente linear entre 0,6 e 18 mg. A melhor descrição da farmacocinética (PK) de risdiplam foi feita por um modelo de farmacocinética populacional com absorção tricompartmental de transitos, distribuição bicompartimental e eliminação de primeira ordem. Verificou-se que o peso corporal e a idade têm um efeito significativo na farmacocinética.

A exposição estimada (ASC_{0-24h} média) para pacientes com AME de início na infância (idade de 2 a 7 meses no momento da inclusão) na dose terapêutica de 0,2 mg/kg uma vez ao dia foi de 1930 ng.h/mL. Para bebês pré-sintomáticos (de 16 dias a < 2 meses de idade) no estudo RAINBOWFISH, a exposição estimada é de 2020 ng.h/mL na dose terapêutica de 0,15 mg/kg uma vez ao dia após duas semanas de administração. A exposição estimada para pacientes com AME de início tardio (idade de 2 a 25 anos no momento da inclusão) no estudo SUNFISH (parte 2) na dose terapêutica foi de 2070 ng.h/mL (0,25 mg/kg uma vez ao dia para pacientes com peso corporal < 20kg) e 1680 ng.h/mL (5 mg uma vez ao dia para pacientes com peso corporal $\geq$ 20 kg). A concentração máxima observada (C_{max} média) foi 194 ng/mL a 0,2 mg/kg no FIREFISH e 120 ng/mL no SUNFISH parte 2, e a concentração máxima estimada a 0,15 mg/kg no estudo RAINBOWFISH é de 111 ng/mL.

Absorção

Risdiplam foi rapidamente absorvido em jejum, com $t_{\max}$ plasmático variando de 1 a 5 horas após a administração oral. Baseado em dados de 47 pacientes saudáveis, a ingestão de alimento (café da manhã com alto teor de gorduras e calorias) não teve efeito relevante na exposição de risdiplam. Em estudos clínicos, risdiplam foi administrado com uma refeição matinal ou após amamentação.

Distribuição

As estimativas de parâmetros farmacocinéticos populacionais foram de 98 L para o volume de distribuição central aparente, 93 L para o volume periférico e 0,68 L/hora para depuração intercompartimental.

Risdiplam se liga predominantemente à albumina sérica, sem nenhuma ligação a alfa-1-glicoproteína ácida, com uma fração livre de 11%.

Metabolismo

Risdiplam é metabolizado principalmente por flavina monooxigenase 1 e 3 (FMO1 e FMO3) e também pelas CYPs 1A1, 2J2, 3A4 e 3A7.

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

Eliminação

As análises de PK populacional estimaram uma depuração aparente (CL/F) de 2,6 L/h para risdiplam.

A meia-vida efetiva de risdiplam foi de aproximadamente 50 horas em pacientes com AME.

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

Aproximadamente 53% da dose (14% de risdiplam inalterado) foram excretados nas fezes e 28% na urina (8% de risdiplam inalterado). O fármaco original foi o principal componente encontrado no plasma, totalizando 83% do material relacionado ao fármaco na circulação. O metabólito farmacologicamente inativo M1 foi identificado como o principal metabólito circulante.

Farmacocinética em populações especiais

População pediátrica

Nos ensaios clínicos, a segurança e a eficácia de **Evrysdi**[®] em pacientes pediátricos com idade inferior a 16 dias ainda não foram comprovadas (vide item “2. Resultados de Eficácia”). Dados de segurança limitados obtidos após a comercialização, estão disponíveis para pacientes abaixo de 16 dias de idade que foram tratados com **Evrysdi**[®] na dose recomendada. A segurança e a eficácia de **Evrysdi**[®] em recém-nascidos prematuros, antes de atingirem a idade corrigida de 16 dias, não foram estabelecidas.

População geriátrica

Não foram realizados estudos específicos para investigar a farmacocinética de **Evrysdi**[®] em pacientes com AME acima de 60 anos de idade. Pacientes com AME até 60 anos de idade foram incluídos no estudo JEWELFISH. Indivíduos sem AME até 69 anos de idade foram incluídos em estudos clínicos de PK, o que indica que nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes até 69 anos de idade.

Insuficiência renal

Nenhum estudo foi realizado para investigar a farmacocinética de risdiplam em pacientes com insuficiência renal. A eliminação de risdiplam como composto inalterado via excreção renal é insignificante (8%).

Insuficiência hepática

A insuficiência hepática leve e moderada não teve impacto na farmacocinética de risdiplam. Após a administração de 5 mg de risdiplam, as taxas médias para $C_{\max}$ e ASC foram de 0,95 e 0,80 em indivíduos com insuficiência hepática leve ($n = 8$) e 1,20 e 1,08 em indivíduos com insuficiência hepática moderada ($n = 8$) em comparação com controles saudáveis compatíveis ($n = 10$). A segurança e a farmacocinética em pacientes com insuficiência hepática grave não foram estudadas.

Etnia

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

Segurança não clínica

Carcinogenicidade

Um estudo de carcinogenicidade realizado com risdiplam em camundongos rasH2 transgênicos não forneceu nenhuma evidência de potencial tumorigênico de risdiplam com animais expostos até 7 vezes a exposição em humanos na dose terapêutica.

Um estudo de carcinogenicidade com duração de 2 anos em ratos foi conduzido com doses orais diárias de 0,3, 1 e 3 mg/kg de risdiplam. O risdiplam não induziu tumores na dose baixa e média, onde as exposições observadas em ratos foram equivalentes às de humanos na dose máxima recomendada para humanos (DMRH) de 5 mg. Aumentos estatisticamente significativos nos tumores da glândula prepucial em ratos machos e glândula clitoriana em ratas fêmeas foram observados na alta dose de 4 vezes a exposição do DMRH. Como ambos são órgãos específicos de roedores, esses achados não têm relevância humana .

Genotoxicidade

Risdiplam não é mutagênico em um ensaio de mutação reversa bacteriana. Em células de mamíferos *in vitro* e na medula óssea de ratos, risdiplam aumenta a frequência de células micronucleadas. A indução de micronúcleo na medula óssea foi observada em diversos estudos de toxicidade em ratos (animais adultos e jovens). O nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL) entre os estudos está associado a uma exposição de aproximadamente 1,5 vezes a exposição em humanos na dose terapêutica. Dados indicaram que esse efeito é indireto e secundário a uma interferência de risdiplam no ciclo celular de células de divisão. Esses efeitos também se manifestam em outros tecidos com elevada regeneração celular, com alterações na pele, trato gastrointestinal (GI), células germinativas masculinas, na toxicidade embrionária e na medula óssea. Risdiplam não possui potencial para danificar o DNA diretamente.

Comprometimento da fertilidade

O tratamento com risdiplam foi associado a uma suspensão das células germinativas masculinas em ratos e macacos. Esses efeitos levaram a uma degeneração de espermatócitos, degeneração/ necrose do epitélio seminífero e oligo/aspermia no epidídimo. Além disso, foram observadas reduções nas concentrações de esperma e na motilidade de espermatozoides, associadas a um aumento no número de anormalidades na morfologia dos espermatozoides. Em ratos jovens, os efeitos foram observados nos níveis de exposição atingidos na dose terapêutica de risdiplam nos pacientes. No entanto, não houve comprometimento da fertilidade masculina observado em um estudo respectivo em ratos. Os efeitos de risdiplam nos espermatozoides provavelmente estão relacionados a uma interferência de risdiplam no ciclo celular das células de divisão, sendo específicos do estágio e reversíveis. Não foram observados efeitos nos órgãos reprodutores femininos em ratos e macacos após o tratamento com risdiplam.

Toxicidade reprodutiva

Em estudos em ratas prenhes tratadas com risdiplam, a toxicidade embriofetal com peso mais baixo do feto e atraso de desenvolvimento foram evidentes. O NOAEL para este efeito foi aproximadamente duas vezes acima dos níveis de exposição alcançados na dose terapêutica de risdiplam nos pacientes. Em estudos com coelhas prenhes, efeitos dismorfogênicos foram observados a exposições também associadas à toxicidade materna. Tais efeitos consistiram em quatro fetos (4%) de 4 ninhadas (22%) com hidrocefalia. O NOAEL foi de aproximadamente quatro vezes os níveis de exposição alcançados na dose terapêutica de risdiplam nos pacientes.

Em um estudo pré e pós-natal em ratas tratadas diariamente com risdiplam, observou-se que risdiplam causou um leve prolongamento do tempo de gestação. Nenhum efeito adverso foi registrado na sobrevivência, crescimento, desempenho funcional (comportamental ou reprodutivo) dos filhotes. Não houve efeitos nas células germinativas femininas, conforme avaliado por contagens do folículo primordial e por histopatologia ovariana.

Estudos em ratas prenhes e lactantes mostraram que risdiplam atravessa a barreira placentária e é excretado no leite.

Outros

Efeito na estrutura da retina

O tratamento crônico de macacos com risdiplam produziu evidências de efeito na retina em termos de degeneração de fotorreceptores a partir da periferia da retina. Mediante a interrupção do tratamento, os efeitos na retinografia foram parcialmente reversíveis, mas a degeneração de fotorreceptores não se reverteu. Os efeitos foram monitorados por tomografia de coerência óptica (OCT) e na eletrorretinografia (ERG). Alguns dados experimentais indicam que o efeito

pode ser causado por um comprometimento da reciclagem dos fotorreceptores no epitélio pigmentar da retina. O efeito tem um NOAEL evidente na dose clínica utilizada para risdiplam. Os efeitos foram observados com exposições superiores a 2 vezes a exposição em humanos na dose terapêutica. Nenhum achado semelhante foi observado em ratos albinos ou pigmentados que receberam risdiplam de forma crônica a exposições que excederam às exposições em macacos. Esses achados não foram observados em estudos clínicos em pacientes com AME com monitoramento oftalmológico regular (incluindo OCT de domínio espectral [SD OCT] e avaliação da função visual).

Efeito nos tecidos epiteliais

Os efeitos na histologia da pele, laringe e pálpebra e no trato gastrointestinal (GI) foram evidentes em ratos e macacos tratados com risdiplam. As alterações começaram a ser notadas em doses elevadas no tratamento de 2 semanas ou mais. Com o tratamento crônico por 39 semanas em macacos, o NOAEL ocorreu a uma exposição superior a 2 vezes a exposição média em humanos na dose terapêutica. Os efeitos no tecido epitelial cutâneo observados em estudos em animais não foram observados em estudos clínicos em pacientes com AME.

Efeito nos parâmetros hematológicos

No teste de micronúcleo em medula óssea após exposição aguda em ratos, uma redução de mais de 50% na proporção de eritrócitos policromáticos (jovens) para normocromáticos (adultos), indicativa de toxicidade substancial na medula óssea, foi observada no nível de dose alta a uma exposição superior a 15 vezes a exposição média em humanos na dose terapêutica. Com o tratamento de ratos por 4 semanas, tais efeitos não foram observados até a dose mais alta a uma exposição de aproximadamente 7 vezes a exposição média em humanos na dose terapêutica, embora mortes e sacrifícios prematuros provavelmente com base nos efeitos hematológicos tenham sido observados com o tratamento crônico de ratos durante 26 semanas na mesma exposição. O NOAEL para efeitos hematológicos em ratos tratados por 26 semanas foi atingido em aproximadamente 3,5 vezes acima da exposição alcançada em humanos na dose terapêutica. A indução de micronúcleos na medula óssea foi observada em diversos estudos de toxicidade em ratos (animais adultos e jovens), com uma exposição no NOAEL de aproximadamente 1,5 vez a exposição média em humanos na dose terapêutica. Os parâmetros hematológicos permaneceram inalterados durante o tratamento com **Evrysdi**[®] nos estudos clínicos em pacientes com AME.

Estudos em animais jovens

A toxicidade de risdiplam foi estudada com a administração crônica em ratos e macacos, incluindo estudos em animais jovens. Os estudos em animais jovens não indicaram efeito específico do tratamento com risdiplam nos sistemas de órgãos em desenvolvimento. Em relação à toxicidade observada após o tratamento com risdiplam em vários sistemas de órgãos com alta regeneração celular (pele, trato GI, medula óssea), os estudos em animais não indicaram nenhuma diferença na sensibilidade entre animais jovens, adolescentes ou adultos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Evrysdi[®] é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a risdiplam ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

Toxicidade embriofetal

Toxicidade embriofetal foi observada em estudos em animais (vide item “3. Características Farmacológicas - Segurança não clínica). Os pacientes com potencial reprodutivo devem ser informados dos riscos e devem utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento e até pelo menos 1 mês após a última dose de **Evrysdi**[®] para pacientes do sexo feminino e 4 meses após a última dose de **Evrysdi**[®] para pacientes do sexo masculino.

Possíveis efeitos na fertilidade masculina

Devido aos efeitos reversíveis de **Evrysdi**[®] na fertilidade masculina com base nas observações de estudos em animais, os pacientes do sexo masculino não devem doar esperma durante o tratamento e por 4 meses após a última dose de **Evrysdi**[®].

Uso em populações especiais

Homens e mulheres com potencial reprodutivo

Fertilidade em pacientes do sexo masculino

A fertilidade masculina pode ficar comprometida durante o tratamento com **Evrysdi**[®] com base nos achados não clínicos. Em órgãos reprodutores de ratos e macacos, observou-se degeneração do esperma e números reduzidos de esperma (vide item “3. Características Farmacológicas – Segurança não clínica”). Os efeitos nos espermatozoides são reversíveis mediante a descontinuação de risdiplam.

Antes de iniciar o tratamento com **Evrysdi**[®], estratégias para preservar a fertilidade devem ser discutidas com os pacientes do sexo masculino que receberem **Evrysdi**[®]. Os pacientes do sexo masculino podem considerar armazenar esperma antes do início do tratamento ou após um período sem tratamento de no mínimo 4 meses. Os pacientes do sexo masculino que desejarem ter filhos devem interromper o tratamento com **Evrysdi**[®] por no mínimo 4 meses. O tratamento pode ser reiniciado após a concepção.

Fertilidade em pacientes do sexo feminino

Com base em dados não clínicos, não é esperado impacto de **Evrysdi**[®] na fertilidade feminina (item “3. Características Farmacológicas – Segurança não clínica”).

Teste de gravidez

O status de gravidez de mulheres com potencial reprodutivo deve ser verificado antes de iniciar a terapia com **Evrysdi**[®]. As mulheres grávidas devem ser claramente alertadas sobre o possível risco ao feto.

Contracepção

Pacientes do sexo masculino e do sexo feminino com potencial reprodutivo devem aderir às seguintes exigências de contracepção:

- As pacientes do sexo feminino com potencial para engravidar devem utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento com **Evrysdi**[®] e por no mínimo 1 mês após a última dose.
- Tanto os pacientes do sexo masculino quanto suas parceiras com potencial para engravidar devem utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento com **Evrysdi**[®] e por no mínimo 4 meses após a última dose.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Gravidez

Não há dados clínicos sobre o uso de **Evrysdi**[®] em mulheres grávidas. Risdiplam demonstrou ser embriofetotóxico e teratogênico em animais. Com base nos achados de estudos em animais, risdiplam atravessa a barreira placentária e pode causar dano fetal (vide item “3. Características Farmacológicas – Segurança não clínica”).

Evrysdi[®] não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o benefício para a mãe supere os possíveis riscos ao feto. Se uma gestante precisar ser tratada com **Evrysdi**[®], ela deve ser claramente alertada sobre o possível risco ao feto.

O uso seguro de **Evrysdi**[®] durante o parto e trabalho de parto não foi estabelecido.

Lactação

Não se sabe se **Evrysdi**[®] é excretado no leite materno humano. Estudos em ratos demonstram que risdiplam é excretado no leite (vide item “3. Características Farmacológicas – Segurança não clínica”). Uma vez que o potencial para causar dano ao lactente é desconhecido, a decisão deve ser tomada com o médico responsável pelo tratamento do paciente. Recomenda-se não amamentar durante o tratamento com **Evrysdi**[®].

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso pediátrico

Vide itens “1. Indicações”, “8. Posologia e Modo de Usar”, “2. Resultados de Eficácia”, “3. Características Farmacológicas”, “9. Reações Adversas”.

Uso geriátrico

A farmacocinética e a segurança de **Evrysdi**[®] foram avaliadas em indivíduos sem AME até 69 anos de idade. **Evrysdi**[®] não foi estudado em pacientes com AME acima de 60 anos de idade (vide itens “3. Características Farmacológicas” e “2. Resultados de Eficácia”).

Insuficiência renal

A segurança e a eficácia de **Evrysdi**[®] em pacientes com insuficiência renal não foi estudada. Não se espera que uma mudança da dose seja necessária em pacientes com insuficiência renal (vide itens “8. Posologia e Modo de Usar” e “3. Características Farmacológicas”).

Insuficiência hepática

A farmacocinética, segurança e tolerabilidade de uma dose única de 5 mg de risdiplam foram avaliadas em indivíduos com insuficiência hepática leve ou moderada em um estudo clínico dedicado. A insuficiência hepática leve ou moderada não impactou a farmacocinética de risdiplam. Portanto, não é necessário realizar o ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. **Evrysdi**[®] não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide itens “8. Posologia e Modo de Usar” e “3. Características Farmacológicas”).

Abuso e dependência do medicamento

Evrysdi[®] não tem potencial de causar abuso e dependência.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos ou operar máquinas

Evrysdi[®] não tem influência na capacidade de dirigir e operar máquinas.

Outras

Até o momento, não há informações de que **Evrysdi**[®] (risdiplam) possa causar *doping*.

Este produto contém benzoato de sódio, que pode causar reações alérgicas, como a asma, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Risdiplam é metabolizado principalmente pela flavina monooxigenase 1 e 3 (FMO1 e 3) e também por CYPs 1A1, 2J2, 3A4 e 3A7. Risdiplam não é um substrato da proteína humana de resistência a múltiplos medicamentos tipo 1 (MDR1).

Efeitos de outros medicamentos em Evrysdi[®]

A coadministração de 200 mg de itraconazol duas vezes ao dia, um forte inibidor de CYP3A, com uma dose oral única de 6 mg de risdiplam não demonstrou um efeito clinicamente relevante na farmacocinética (PK) de risdiplam (aumento de 11% na ASC, redução de 9% na C_{máx}). Nenhum ajuste da dose é necessário quando **Evrysdi**[®] é administrado concomitantemente com um inibidor de CYP3A.

Nenhuma interação medicamentosa é esperada pela via FMO1 e FMO3.

Efeitos de Evrysdi[®] em outros medicamentos

Risdiplam *in vitro* e seu principal metabólito circulante M1 não induziram CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ou 3A4. Risdiplam e M1 *in vitro* não inibiram (inibição reversível ou dependente do tempo) nenhuma das enzimas CYP testadas (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6) com exceção de CYP3A.

Evrysdi[®] é um inibidor fraco da CYP3A. Em indivíduos adultos saudáveis, a administração de **Evrysdi**[®] uma vez por dia durante 2 semanas aumentou ligeiramente a exposição a midazolam, um substrato sensível da CYP3A (aumento de 11% na ASC; aumento de 16% em C_{máx}). A extensão da interação não é considerada clinicamente relevante e, portanto, nenhum ajuste de dose é necessário para substratos de CYP3A. Com base em modelagem farmacocinética baseada na fisiologia, uma magnitude semelhante deste efeito é esperada em crianças e bebês a partir dos 2 meses de idade.

Estudos *in vitro* demonstraram que risdiplam e seu principal metabólito não são inibidores significativos da MDR1 humana, do polipeptídeo transportador de ânion orgânico (OATP)1B1, OATP1B3, e dos transportadores de ânions orgânicos 1 e 3 (OAT 1 e 3). No entanto, risdiplam e seu metabólito são inibidores *in vitro* do transportador de cátion orgânico humano 2 (OCT2) e dos transportadores de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas (MATE)1 e MATE2-K. Em concentrações terapêuticas do medicamento, não se espera nenhuma interação com substratos de OCT2. Com base em dados *in vitro*, **Evrysdi**[®] pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos eliminados por MATE1 ou MATE2-K. A relevância clínica da administração concomitante com substratos de MATE1/2-K é desconhecida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenamento

Pó para solução: conservar sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Manter no cartucho.

Solução constituída: após constituição, conservar sob refrigeração (entre 2 e 8°C) por até 64 dias. Se necessário, o paciente ou seu cuidador podem armazenar a solução oral à temperatura ambiente (abaixo de 40°C) por um tempo total combinado de no máximo 5 dias, não ultrapassando o tempo total de armazenamento de 64 dias. Não congelar. Não armazene a solução oral acima de 40°C. Manter a solução oral no frasco original, sempre em posição vertical e com a tampa bem fechada. Manter no frasco âmbar original para proteger da luz.

Prazo de validade

Este medicamento não deve ser utilizado e deve ser descartado:

- Após a data de validade (“Val:” para o pó e “Descartar a solução constituída após dia/mês/ano” para a solução oral constituída) na embalagem e no frasco;
- Se a solução oral for mantida fora do refrigerador por mais de um tempo total combinado de 5 dias à temperatura ambiente (abaixo de 40°C);
- Ou se a solução oral for mantida acima de 40°C.

Esse medicamento em pó possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Após o preparo, manter a solução oral sob refrigeração (entre 2 e 8°C) por até 64 dias. Se necessário, o paciente ou seu cuidador podem armazenar a solução oral em temperatura ambiente (abaixo de 40°C) por um tempo total combinado de no máximo 5 dias, não ultrapassando o tempo total de armazenamento de 64 dias.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Descarte de medicamentos não utilizados/ vencidos

O descarte de produtos farmacêuticos no meio-ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado.

As exigências locais devem ser seguidas para o processo de descarte de medicamentos não utilizados / vencidos.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

Evrysdi® é um pó amarelo esverdeado a amarelo e, após constituição, é uma solução oral amarelo esverdeada a amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções gerais

O tratamento para AME deve ser iniciado assim que possível após o diagnóstico.

Evrysdi® é administrado por via oral uma vez ao dia, aproximadamente no mesmo horário todos os dias, com ou sem alimento.

Evrysdi® pó para solução oral deve ser constituído para uma solução oral por um profissional de saúde antes de ser dispensado.

Evrysdi® pó para solução oral está disponível para grupos de todas idades.

A dose diária recomendada de Evrysdi® para pacientes com AME é determinada pela idade e peso corporal (vide tabela 5) a seguir.

Tabela 5 - Regime de dose por idade e peso corporal

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

^a com base na idade corrigida para prematuros

Mudanças na dose devem ser realizadas sob a supervisão de um profissional de saúde. O tratamento com dose diária acima de 5 mg não foi estudado. Dados pós-comercialização limitados estão disponíveis em bebês com menos de 16 dias de idade (vide item “3. Características Farmacológicas”).

Método de administração

Recomenda-se que o profissional de saúde discuta com o paciente ou cuidador sobre como preparar a dose diária prescrita antes da administração da primeira dose.

Use a seringa oral reutilizável disponibilizada para dispensar a dose diária de **Evrysdi**[®].

O paciente deve beber água após tomar **Evrysdi**[®] reconstituído para garantir que o medicamento foi engolido completamente. Se o paciente não conseguir engolir e tiver uma sonda nasogástrica ou de gastrostomia, administre **Evrysdi**[®] pela sonda. A sonda deve ser lavada com água após a administração de **Evrysdi**[®].

Doses atrasadas ou esquecidas

Evrysdi[®] é administrado via oral uma vez ao dia, aproximadamente no mesmo horário todos os dias. Se alguma dose de **Evrysdi**[®] for esquecida, administre-a assim que possível se ainda estiver dentro de 6 horas da dose programada. Caso contrário, pule a dose esquecida e tome a próxima dose no horário regularmente programado do dia seguinte.

Se uma dose não for completamente engolida ou se ocorrer vômito após tomar uma dose de **Evrysdi**[®], não administre outra dose para compensar a dose incompleta. Aguarde até o dia seguinte para administrar a próxima dose no horário regularmente programado.

Instruções especiais de dose

Uso pediátrico

Nos ensaios clínicos, a segurança e a eficácia de **Evrysdi**[®] em pacientes pediátricos com idade inferior a 16 dias ainda não foram comprovadas (vide item “2. Resultados de Eficácia”). Dados de segurança limitados obtidos após a comercialização, estão disponíveis para pacientes abaixo de 16 dias de idade que foram tratados com **Evrysdi**[®] na dose recomendada. A segurança e a eficácia de **Evrysdi**[®] em recém-nascidos prematuros, antes de atingirem a idade corrigida de 16 dias, não foram estabelecidas.

Uso geriátrico

A farmacocinética e a segurança de **Evrysdi**[®] foram avaliadas em indivíduos sem AME até 69 anos de idade. **Evrysdi**[®] não foi estudado em pacientes com AME acima de 60 anos de idade (vide itens “3. Características Farmacológicas” e “5. Advertências e Precauções”).

Insuficiência renal

A segurança e a eficácia de **Evrysdi**[®] em pacientes com insuficiência renal não foram estudadas. Não se espera que o ajuste da dose seja necessário em pacientes com insuficiência renal (vide itens “3. Características Farmacológicas” e “5. Advertências e Precauções”).

Insuficiência hepática

Não é necessário ajustar a dose de **Evrysdi**[®] em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. **Evrysdi**[®] não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide itens “3. Características Farmacológicas” e “5. Advertências e Precauções”).

Incompatibilidades

Não foram observadas incompatibilidades entre **Evrysdi**[®] e as seringas orais recomendadas.

Preparo de **Evrysdi[®] em pó para a solução oral de 60 mg (0,75 mg/mL)**

Deve-se ter cuidado ao manusear **Evrysdi**[®] pó para solução oral (vide item “5. Advertências e Precauções”). Evite a inalação e o contato direto da pele ou membranas mucosas com o pó seco e a solução constituída. Utilize luvas descartáveis durante a constituição e durante a limpeza da superfície externa do frasco / tampa e da limpeza da superfície de trabalho após a constituição. Se o contato ocorrer, lave a área completamente com água e sabão. Se este contato ocorrer com os olhos, lave-os com água.

Para maiores detalhes, vide o folheto “instruções para constituição”.

Seleção da seringa oral para a dose diária prescrita

Tabela 6 - Seleção da seringa oral para a dose diária prescrita de Evrysdi[®]

Concentração da dose	Tamanho da seringa	Volume da dose	Aumentos na seringa
0,75 mg/mL (frasco de 100 mL – Volume final no frasco de 80 mL)	1 mL	0,3 mL a 1,0 mL	0,01 mL
	6 mL	1,0 mL a 6,0 mL	0,1 mL
	12 mL	6,2 mL a 6,6 mL	0,2 mL

Para o cálculo do volume da dose, deve-se considerar os aumentos na seringa. Arredonde o volume da dose para a marca da graduação mais próxima na seringa oral selecionada.

Se não for tomada dentro de 5 minutos, a dose deve ser descartada e uma nova dose deve ser preparada.

Sempre use as seringas orais reutilizáveis de 6 mL e 12 mL que são fornecidas na embalagem de **Evrysdi**[®] para medir a dose diária prescrita. É importante que você use a seringas para uso oral fornecidas na embalagem para medir a dose de **Evrysdi**[®] para você ou a para sua criança/filho(a), pois elas foram especialmente projetadas para proteger o medicamento da luz.

A seringa oral de 1 mL não está contida na embalagem de **Evrysdi**[®]. Se precisar utilizar a seringa oral de 1 mL, é importante que a seringa atenda o seguinte critério: seringa de polipropileno ou policarbonato com ponta Luer-Lok[™], com graduação de 0,01 mL.

Instruções para administração da dose de Evrysdi[®] solução oral (0,75 mg/mL)

Como preparar o volume de doses de Evrysdi[®]

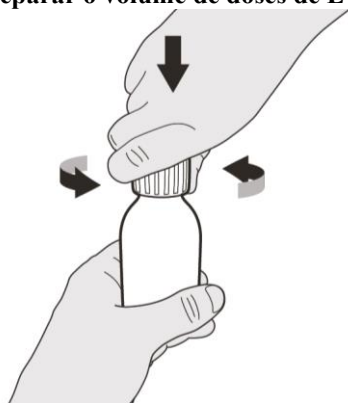


Figura B

Etapas A1

Remova a tampa empurrando-a para baixo e girando a tampa para a esquerda (sentido anti-horário) (veja a figura B).

Não jogue fora a tampa.

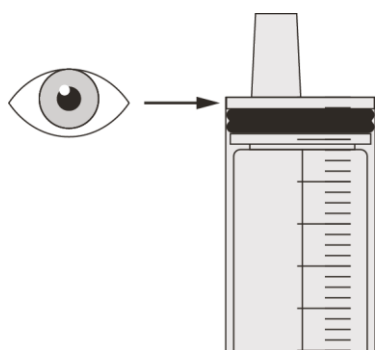


Figura C

Etapa A2

Empurre o êmbolo da seringa para baixo até remover qualquer ar da seringa (veja a figura C).

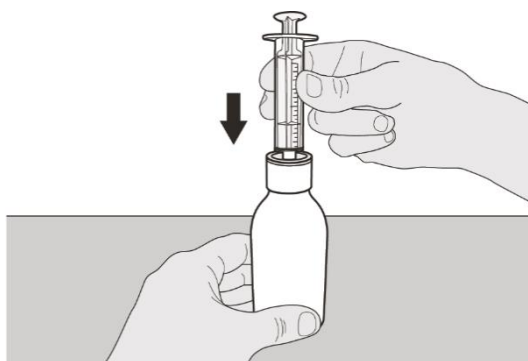


Figura D

Etapa A3

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

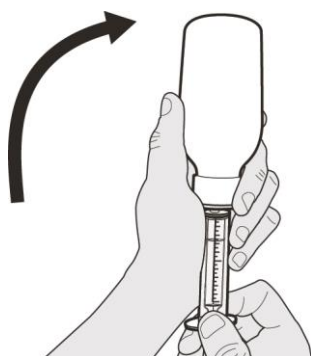


Figura E

Etapa A4

Vire cuidadosamente o frasco de cabeça para baixo com a ponta da seringa inserida firmemente no adaptador do frasco (veja a figura E).

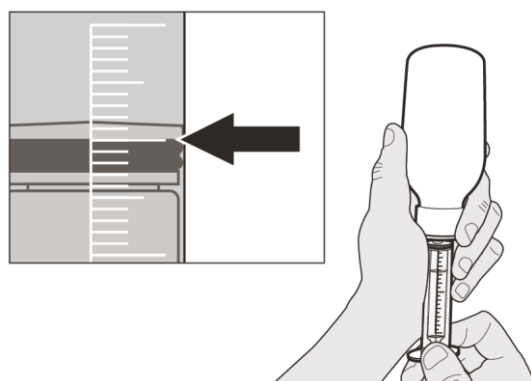


Figura F

Etapa A5

Puxe lentamente o êmbolo para retirar o volume da dose prescrita de **Evrysdi®**.

A parte superior da tampa do êmbolo preto deve estar alinhada com a marcação de mL na seringa para o volume de dose diária prescrita (vide a figura F).

Após a retirada da dose correta, **mantenha o êmbolo no lugar para impedir que ele se mova.**

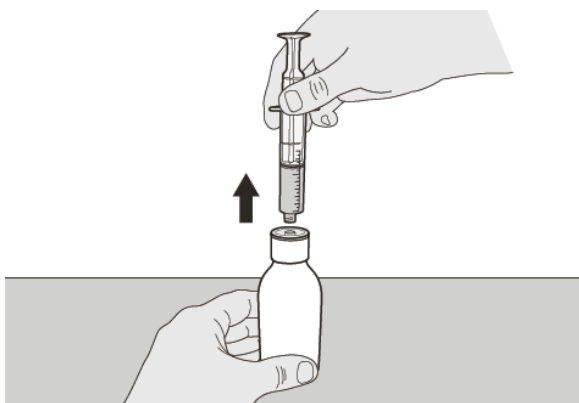


Figura G

Etapa A6

Continue segurando o êmbolo no lugar para impedir que ele se mova.

Deixe a seringa para uso oral no adaptador do frasco e coloque o frasco na posição vertical. Coloque o frasco em uma superfície plana. Retire a seringa para uso oral do adaptador do frasco puxando com cuidado a seringa para cima (veja a figura G).

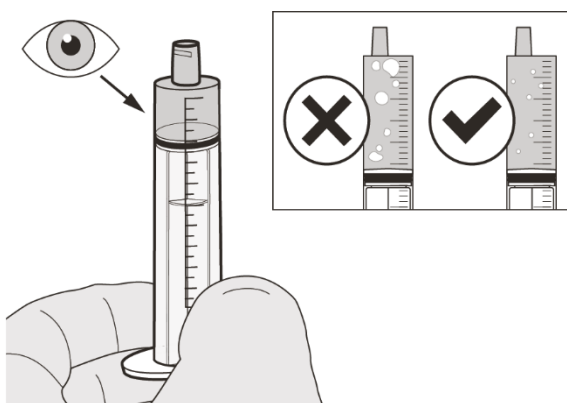


Figura H

Etapa A7

Segure a seringa oral com a ponta da seringa apontando para cima. Verifique o medicamento na seringa para uso oral. Se houver grandes bolhas de ar na seringa para uso oral (veja a figura H) ou se você tiver retirado o volume de dose errado de **Evrysdi**[®], insira a ponta da seringa firmemente no adaptador do frasco. Empurre o êmbolo completamente para baixo, para que o medicamento volte ao frasco e repita as etapas A4 a A7.

Tome ou administre Evrysdi[®] imediatamente após ser introduzido na seringa para uso oral. Se não for tomado **dentro de 5 minutos**, descarte o conteúdo da seringa para uso oral e prepare uma nova dose.

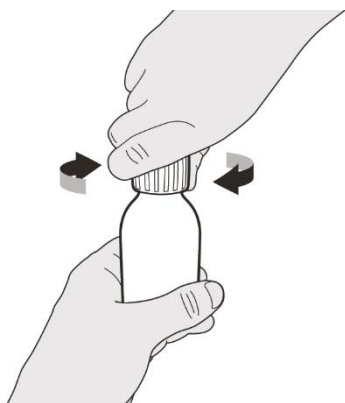


Figura I

Etapa A8

Coloque a tampa de volta no frasco. Gire a tampa para a direita (sentido horário) para fechar bem o frasco (veja a figura I). Não remova o adaptador do frasco.

Se o paciente estiver tomando o volume de dose de **Evrysdi**[®] por via oral, siga as instruções em **"B) Como tomar um volume de dose de Evrysdi[®] por via oral"**.

Se o paciente estiver tomando o volume de dose de **Evrysdi**[®] através de uma sonda de gastrostomia, siga as instruções em **"C) Como administrar um volume de dose de Evrysdi[®] através de uma sonda de gastrostomia"**.

Se o paciente estiver tomando o volume de dose de **Evrysdi**[®] através de uma sonda nasogástrica, siga as instruções em **"D) Como administrar um volume de dose de Evrysdi[®] através de uma sonda nasogástrica"**.

As seringas orais de **Evrysdi**[®] são projetadas especificamente para serem compatíveis com o sistema ENFit[®]. Se o seu tubo de alimentação não for compatível com ENFit[®], pode ser necessário um conector de transição ENFit[®] para conectar a seringa de **Evrysdi**[®] a sonda de gastrostomia ou sonda nasogástrica.

B) Como tomar um volume de dose de Evrysdi[®] por via oral

Sente o paciente na posição vertical para tomar o volume de dose de **Evrysdi®** por via oral.



Figura J

Etapa B1

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

Empurre **lentamente** o êmbolo para baixo para administrar a dose completa de **Evrysdi®** (veja a figura J).

Colocar Evrysdi® na garganta ou muito rápido pode causar asfixia.

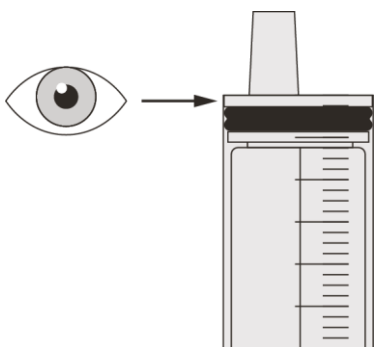


Figura K

Etapa B2

Verifique se nenhum medicamento foi deixado na seringa para uso oral (veja a figura K).



Figura L

Etapa B3

O paciente deve beber um pouco de água logo após tomar a dose prescrita de **Evrysdi®** (veja a figura L).

Vá para o passo E para limpar a seringa.

C) Como administrar um volume de dose de Evrysdi® através de uma sonda de gastrostomia

O médico deve orientar a pessoa que estiver administrando **Evrysdi®** através de uma sonda de gastrostomia a inspecionar a sonda de gastrostomia antes de administrar **Evrysdi®**.

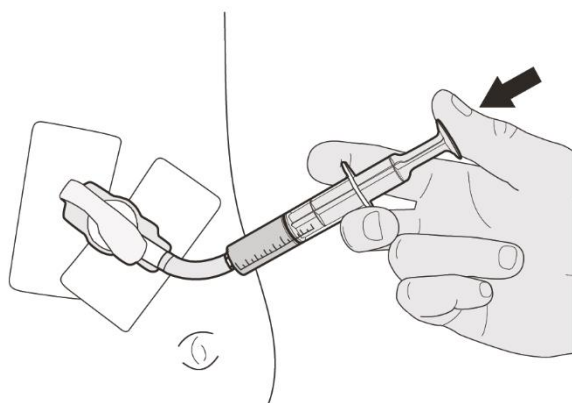


Figura M

Etapa C1

Coloque a ponta da seringa para uso oral na sonda de gastrostomia. Empurre lentamente o êmbolo para baixo para administrar a dose completa de **Evrysdi®** (veja a figura M).

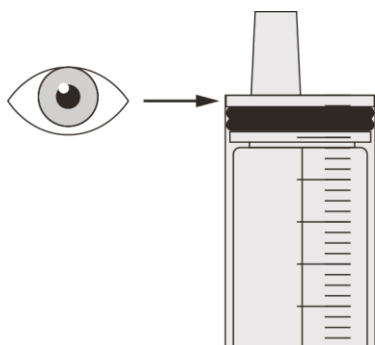


Figura N

Etapa C2

Verifique se nenhum medicamento foi deixado na seringa para uso oral (veja a figura N).

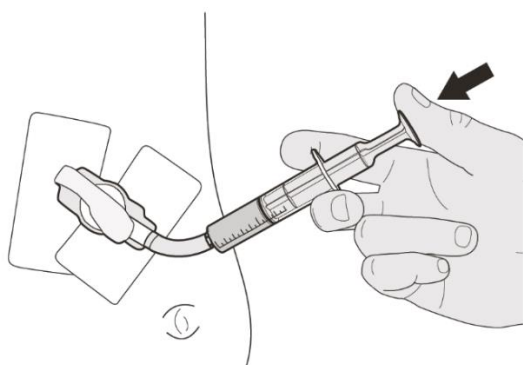


Figura O

Etapa C3

Lave a sonda de gastrostomia com 10 a 20 mL de água logo após administrar a dose prescrita de **Evrysdi®** (veja a figura O).

Vá para o passo E para limpar a seringa.

D) Como administrar um volume de dose de Evrysdi® através de uma sonda nasogástrica

O médico deve orientar a pessoa que estiver administrando **Evrysdi®** através de uma sonda nasogástrica a inspecionar a sonda nasogástrica antes de administrar **Evrysdi®**.

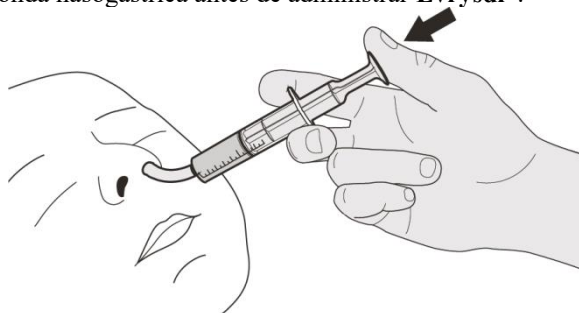


Figura P

Etapa D1

Coloque a ponta da seringa para uso oral na sonda nasogástrica. Pressione lentamente o êmbolo até o fim para administrar a dose completa de **Evrysdi®** (veja a figura P).

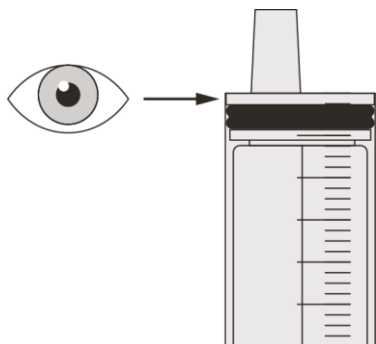


Figura Q

Etapa D2

Verifique se não existe nenhum medicamento na seringa para uso oral (veja a figura Q).

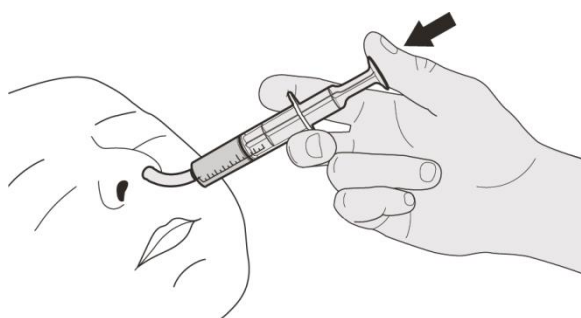


Figura R

Etapa D3

Lave a sonda nasogástrica com 10 a 20 mL de água logo após administrar a dose prescrita de **Evrysdi®** (veja a figura R).

Vá para o passo E para limpar a seringa.

E) Como limpar a seringa oral após o uso

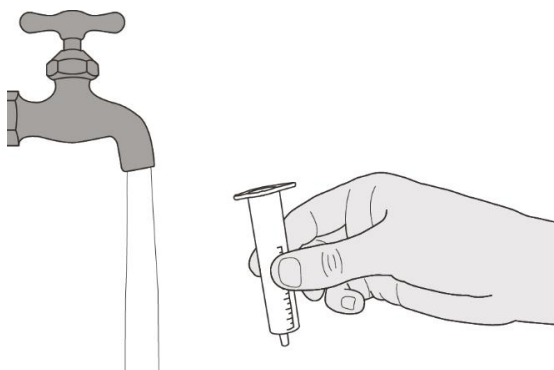


Figura S

Etapa E1

Retire o êmbolo da seringa para uso oral.

Enxague bem o corpo da seringa para uso oral com água limpa (veja a figura S).

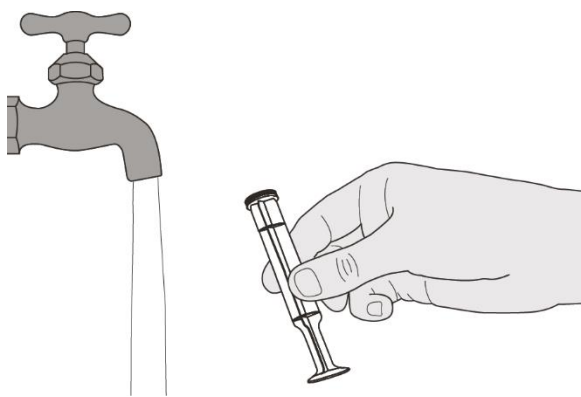


Figura T

Etapa E2

Enxague bem o êmbolo com água limpa (veja a figura T).

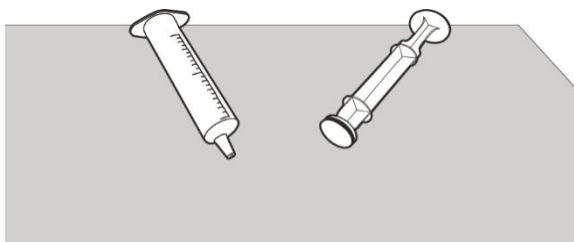


Figura U

Etapa E3

Verifique se o corpo da seringa e o êmbolo estão limpos. Coloque o corpo da seringa e o êmbolo em uma superfície limpa em um local seguro para secar (veja a figura U).

Lave suas mãos.

Depois de seco, volte a montar o êmbolo no corpo da seringa para uso oral e guarde a seringa junto com o seu medicamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos Clínicos

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de **Evrysdi**® é baseado em quatro estudos clínicos (FIREFISH, SUNFISH, RAINBOWFISH e JEWELFISH).

O estudo FIREFISH é um estudo aberto de duas partes que incluiu 62 pacientes com AME de início na infância entre 2,2 e 6,9 meses de idade. A duração média da exposição foi de 27,8 meses (intervalo: 0,6 a 46,5 meses) (vide item “2. Resultados de Eficácia”). As reações adversas a medicamentos (RAMs) observadas nos estudos clínicos para AME de início na infância apresentadas na tabela 7 são baseadas na análise conjunta de pacientes das partes 1 e 2 do estudo FIREFISH. As RAMs são definidas como eventos adversos que ocorrem em $\geq 5\%$ dos pacientes e onde a associação causal com **Evrysdi**® é possível.

O estudo SUNFISH é um estudo de duas partes em pacientes com AME de início tardio com idades entre 2 e 25 anos de idade (vide item “2. Resultados de Eficácia”). As RAMs observadas nos estudos clínicos para AME de início tardio apresentadas na tabela 8 são baseadas na parte 2 do estudo SUNFISH (n = 180) que é a parte randomizada, duplo-cega, controlada por placebo com uma duração de acompanhamento de pelo menos 12 meses. As RAMs são definidas como eventos adversos que ocorrem em $\geq 5\%$ dos pacientes tratados com **Evrysdi**®, que ocorreram $\geq 5\%$ mais frequentemente ou pelo menos 2 vezes mais frequentemente do que nos pacientes de controle com placebo e, onde uma associação causal com **Evrysdi**® é possível.

Tabela 7 - Resumo das reações adversas em pacientes com AME de início na infância observados no estudo FIREFISH (partes 1 e 2)

Sistema de classificação de órgãos	Reação adversa	Incidência N=62 n (%)	Nº de eventos / 100 pacientes-anos Exposição total em pacientes-anos = 142,4	Categoria de frequência
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	12 (19,4)	9,8	Muito comum
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Exantema*	18 (29,0)	16,2	Muito comum

* Inclui dermatite, dermatite acneiforme, dermatite alérgica, eritema, foliculite, exantema, exantema eritematoso, exantema maculopapular, exantema papular.

Tabela 8 - Resumo das reações adversas em pacientes com AME de início tardio observados na parte 2 do estudo SUNFISH

Sistema de classificação de órgãos	Reação adversa	Incidência N=120 n (%)	Placebo N=60 n (%)	Categoria de frequência
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	20 (16,7)	5 (8,3)	Muito comum
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Exantema*	20 (16,7)	1 (1,7)	Muito comum

* Inclui exantema, exantema maculopapular, eritema, dermatite alérgica, exantema eritematoso, foliculite e exantema papular.

As reações adversas diarreia e exantema cutâneo ocorreram sem um período identificável ou padrão clínico e foram resolvidas apesar do tratamento em andamento com **Evrysdi**® em pacientes com AME de início na infância e início tardio. Estes eventos não são sugestivos do efeito nos tecidos epiteliais observados em estudos com animais (vide item “3. Características Farmacológicas – Segurança não clínica”).

O estudo RAINBOWFISH é um estudo aberto e de braço único que incluiu 26 pacientes com AME pré-sintomática, entre 16 e 41 dias de vida, no momento da administração da primeira dose. Na análise primária, a média da duração da exposição foi de 20,4 meses (intervalo: 10,6 a 41,9 meses) (vide item “2. Resultados de Eficácia”). O perfil de segurança de **Evrysdi**® em pacientes pré-sintomáticos no estudo RAINBOWFISH é consistente com o perfil de segurança de pacientes com AME sintomática tratados com **Evrysdi**® nos estudos clínicos.

Perfil de segurança em pacientes previamente tratados com outras terapias modificadoras da AME

Baseado na análise primária do estudo JEWELFISH, o perfil de segurança de **Evrysdi**® em pacientes com AME previamente tratados que receberam **Evrysdi**® por até 59 meses (incluindo os tratados anteriormente com nusinersena (n=76) ou com onasemnogeno abeparvoveque (n=14)) é consistente com o perfil de segurança para pacientes com AME sem terapia prévia tratados com **Evrysdi**® nos estudos FIREFISH (parte 1 e 2), SUNFISH (parte 1 e 2), e RAINBOWFISH. (vide item “2. Resultados de Eficácia”).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas ao medicamento foram identificadas na experiência pós-comercialização com **Evrysdi**® (Tabela 9). As reações adversas ao medicamento estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos no MedDRA e a estimativa da categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$).

Tabela 9 - Reações adversas da experiência pós-comercialização

Sistema de classificação de órgãos	Reação adversa	Categoria de frequência
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Vasculite cutânea ¹	Desconhecida
Distúrbios cardíacos	Taquicardia ²	Incomum

¹ A taxa de incidência e a categoria de frequência não podem ser estimadas com base nos dados disponíveis.

² A categoria de frequência para as reações adversas medicamentosas observadas apenas no cenário pós-comercialização é definida como o limite superior do intervalo de confiança de 95% calculado com base no número total de pacientes expostos ao **Evrysdi**® em ensaios clínicos essenciais.

Descrição de reações adversas relacionada à experiência pós-comercialização

Vasculite cutânea - Os sintomas se resolveram após a descontinuação definitiva de **Evrysdi**[®].

Taquicardia - Os sintomas foram resolvidos após a interrupção do **Evrysdi**[®] e reiniciados após novo tratamento com **Evrysdi**[®].

10. SUPERDOSE

Não há experiência com superdose de **Evrysdi**[®] em estudos clínicos. Não há antídoto conhecido para uma superdose de **Evrysdi**[®].

No caso de superdose, o paciente deve ser rigorosamente supervisionado e o tratamento de suporte deve ser instituído.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro: 1.0100.0670

Produzido por: F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça, ou F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça

Importado e registrado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 CEP 04730-903 - São Paulo – SP

CNPJ: 33.009.945/0001-23

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO

CDS 16.0B_Prof



Folheto informativo com instruções para constituição

Instruções para constituição
(APENAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE)

Cada cartucho de Evrysdi® contém (vide figura A):

- ❶ 1 tampa
- ❷ 1 frasco de Evrysdi®
- ❸ 2 seringas orais de 12 mL (em sacos plásticos)
- ❹ 2 seringas orais de 6 mL (em sacos plásticos)
- ❺ 1 adaptador para frasco
- ❻ 1 bula para paciente, incluindo as informações do produto e instruções para uso (não demonstrada na figura)
- ❼ 1 folheto contendo as instruções para constituição (não demonstrado na figura)

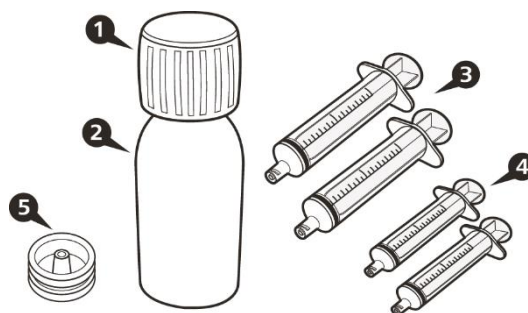


Figura A

Informações importantes sobre Evrysdi®

- **Evite inalar** o pó de Evrysdi®. Siga as diretrizes locais e use o equipamento apropriado para constituir Evrysdi®.
- **Use luvas.**
- **Não utilize** se o pó estiver com a data de validade vencida. A data de validade do pó está impressa no rótulo do frasco.
- **Não dispense** a solução constituída se a data de “descartar a solução constituída após dia/mês/ano” exceder a data de validade original do pó.
- **Evite o contato** do medicamento com sua pele. Se o medicamento entrar em contato com a pele, lave a área com água e sabão.
- **Não use** o medicamento se algum dos suprimentos estiver danificado ou faltando.
- Use água purificada ou água estéril para injeção para constituir o medicamento.
- Não adicione seringas orais que não sejam as fornecidas na embalagem.

Como armazenar Evrysdi®

- Armazene o pó (medicamento não constituído) sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Manter no cartucho.
- Armazene a solução (medicamento constituído) sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Manter a solução oral no frasco original, sempre em posição vertical e com a tampa bem fechada. Manter no frasco âmbar original para proteger da luz.

Constituição

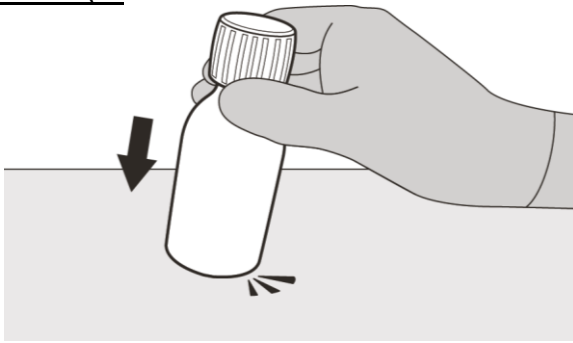


Figura B

Passo 1

Bata suavemente no fundo do frasco para soltar o pó (veja a figura B).

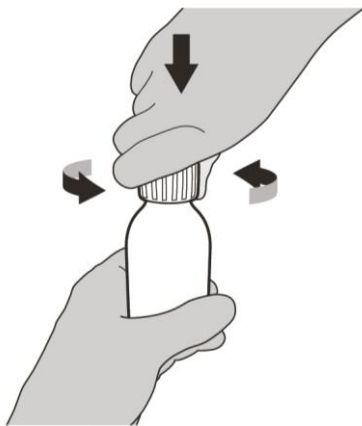


Figura C

Passo 2

Remova a tampa empurrando-a para baixo e girando para a esquerda (sentido anti-horário) (veja a figura C). Não jogue a tampa fora.



Figura D

Passo 3

Despeje cuidadosamente 79 mL de água purificada ou água estéril para injeção no frasco do medicamento (veja a figura D).

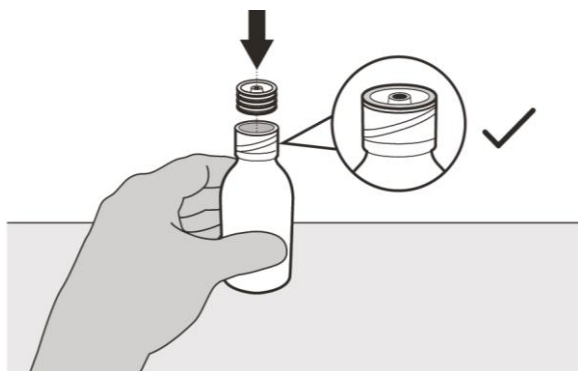


Figura E

Passo 4

Segure, com uma das mãos, o frasco do medicamento sobre uma mesa. Insira o adaptador de pressão na abertura do frasco, empurrando-o para baixo com a outra mão. Verifique se ele está completamente pressionado contra a abertura do frasco (veja a figura E).

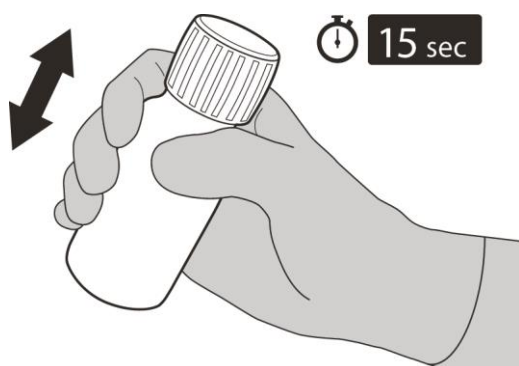


Figura F

Passo 5

Coloque a tampa de volta no frasco. Gire a tampa para a direita (sentido horário) para fechar o frasco.

Verifique se o frasco está completamente fechado e agite bem por 15 segundos (consulte a figura F).

Aguarde 10 minutos. Você deverá ter obtido uma **solução clara**.

Caso contrário, agite bem novamente por mais 15 segundos.



Figura G

Passo 6

Calcule a data de “descartar a solução constituída após dia/mês/ano” da solução oral como **64 dias** após a constituição (Nota: O dia da constituição é contado como dia 0. Por exemplo, se a constituição for em 1º de abril, a data de “descartar a solução constituída após dia/mês/ano” será 4 de junho).

Escreva a data de “descartar a solução constituída após dia/mês/ano” da solução na etiqueta do frasco e no cartucho (veja a figura G).

Coloque o frasco de volta em seu cartucho original com as seringas (em sacos plásticos) e a bula do paciente.

Guarde o cartucho na geladeira.

Registro: 1.0100.0670

Os locais de fabricação e informações detalhadas sobre Evrysdi® encontram-se em suas bulas destinadas aos profissionais de saúde e pacientes.

Importado e registrado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 CEP 04730-903 - São Paulo – SP
CNPJ: 33.009.945/0001-23

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289
www.roche.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO

V007



Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)*	Apresentações relacionadas
17/03/2021	1042166/21-1	10458-MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	19/02/2020	0525095/20-1	MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	13/10/2020	NA	VP/VPS	Pó para solução oral 0,75 mg/mL x 80 mL
31/03/2021	1240323/21-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2021	1240323/21-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/03/2021	Bula paciente: Correções ortográficas Bula profissional: Resultados de eficácia Características farmacológicas Reações adversas	VP/VPS	Pó para solução oral 0,75 mg/mL x 80 mL
02/09/2021	3463583216	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2021	3463583216	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2021	Bula paciente: - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres legais Bula profissional: - Resultados de eficácia - Reações adversas - Dizeres legais	VP/VPS	Pó para solução oral 0,75 mg/mL x 80 mL
25/02/2022	0712335/22-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2022	0712335/22-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2022	Bula paciente: - Dizeres legais Bula profissional: - Dizeres legais	VP/VPS	Pó para solução oral 0,75 mg/mL x 80 mL

05/04/2023	0340704/23-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/03/2022	1015699/22-2	RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	06/03/2023	Bula paciente: - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? Bula profissional: - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Cuidados de armazenamento do medicamento - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VP/VPS	Pó para solução oral 0,75 mg/mL x 80 mL
16/01/2025	0066040/25-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/01/2025	0066040/25-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/01/2025	Bula paciente: - Dizeres Legais Bula profissional: -Resultados de Eficácia -Características Farmacológicas -Interações Medicamentosas -Posologia e Modo de Usar -Reações Adversas - Dizeres Legais	VP/VPS	Pó para solução oral 0,75 mg/mL x 80 mL

18/06/2025	0813407/25-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/06/2025	0813407/25-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/06/2025	<u>Bula Paciente</u> O que devo saber antes de usar este medicamento ? Dizeres legais <u>Bula Profissional</u> Advertências e precauções Dizeres legais	VP/VPS	Pó para solução oral 0,75 mg/mL x 80 mL
19/08/2025	1119986/25-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/08/2025	1119986/25-7	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	19/08/2025	<u>Bula paciente</u> 8. Quais males este medicamento pode me causar? <u>Bula Profissional</u> - Resultados de Eficácia - Posologia e Modo de Usar - Reações Adversas	VP/VPS	Pó para solução oral 0,75 mg/mL x 80 mL
26/09/2025	1280116/25-1	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/09/2024	1337492/24-3	11119 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	15/09/2025	<u>Bula paciente</u> NA <u>Bula Profissional</u> - Posologia e Modo de Usar	VP	Pó para solução oral 0,75 mg/mL x 80 mL
22/12/2025	Não disponível	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/01/2023	0071268/23-0	11110 - RDC 73/2016 - NOVO - Mudança dos cuidados de conservação do medicamento	24/11/2025	<u>Bula paciente</u> 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? <u>Bula Profissional</u> 7. Cuidados de	VP/VPS	Pó para solução oral 0,75 mg/mL x 80 mL

							armazenamento do medicamento		
--	--	--	--	--	--	--	---------------------------------	--	--