裕利股份有限公司　函

聯絡地址 :台北市南京東路四段126號10樓
聯絡電話：02-25700064
電子信箱：saorder@zuelligpharma.com

受　文　者：　各診所及藥局

發文日期：　中華民國 115 年 11 月 03 日

主　　旨：　本公司銷售羅氏大藥廠股份有限公司產品「服脊立膜衣錠5毫克/ Evrysdi Film-Coated Tablets 5 mg」(衛部罕藥輸字第000104號) 之仿單內容變更事宜，敬請 查照。

說　　明：

一、　本公司銷售羅氏大藥廠股份有限公司產品「服脊立膜衣錠5毫克/ Evrysdi Film-Coated Tablets 5 mg」(衛部罕藥輸字第000104號)，承蒙 貴院所採用，特此致謝。

二、　接獲原廠通知，上開藥品 114 年 12 月 30 日申請上述藥品之仿單變更案，其變更段落為 8.3 上市後經驗，並於 115 年 06 月 29 日獲衛生福部核准變更。

三、　變更後之產品即日起開始陸續出貨，且健保碼及健保價維持不變，出貨批號：30113379。

附原廠公文

裕利股份有限公司
負責人：葛約翰

受　文　者：裕利股份有限公司

發文日期　：中華民國 115 年 11 月 2 日

發文字號　：羅專字第 260050 號

主　旨：有關本公司產品「服脊立膜衣錠5毫克/ Evrysdi Film-Coated Tablets 5 mg」(衛部罕藥輸字第000104號) 之仿單內容變更事宜，敬請 查照。

說　明：

一、 本公司於 114 年 12 月 30 日申請上述藥品之仿單變更案，其變更段落為 8.3 上市後經驗，並於 115 年 06 月 29 日獲衛生福部核准變更。

二、 變更後之產品即日起開始陸續出貨，且健保碼及健保價維持不變，出貨批號：30113379。

三、 惠請貴司協助發函通知各醫療院所。

附件：衛生福利部變更核准函、仿單(含追蹤修訂與核定本)

羅氏大藥廠股份有限公

總經理　劉寒青

羅氏大藥廠股份有限公司
Roche Products Ltd.
台北市115018南港區經貿一路170號10樓
10F., No.170, Jingmao 1st Rd., Nangang Dist., Taipei City 115018, Taiwan
Tel +886 2 2715 3111
www.roche.com.tw

正本

檔　　號：
保存年限：

衛生福利部　函

地址：115204 臺北市南港區忠孝東路六段488號
聯絡人：黃小姐
聯絡電話：(02)2787-8000　分機：7421
傳真：
電子郵件：

115
台北市南港區經貿一路170號10樓

受文者：羅氏大藥廠股份有限公司

裝

發文日期：中華民國115年6月29日
發文字號：衛授食字第1159001527號
速別：
密等及解密條件或保密期限：
附件：

主旨：貴公司申請「服脊立膜衣錠5毫克 (EVRYSDI Film-Coated Tablets 5 mg)」（衛部罕藥輸字第000104號）仿單變更一案，本部同意，請查照。

說明：

訂

一、復貴公司114年12月30日羅醫字第251244號藥品變更登記申請書。

二、核准變更項目：仿單變更，詳如「藥品電子仿單資料庫」之仿單核定本。

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

四、對上述內容如有疑義，請與承辦人黃庭筠聯絡，電話(02)8170-6000 #513，E-mail：tyhuang620@cde.org.tw。

線

正本：羅氏大藥廠股份有限公司
副本：

部長 石崇良

服脊立膜衣錠5毫克
EVRYSDI Film-Coated Tablets 5mg

衛部罕藥輸字 第 000104 號
須由醫師處方使用
版本日期 2026-06-26
版次 3
廠商內部文件編號 0626-EFT-01

1 性狀

1.1 有效成分及含量

主成分: risdiplam
Evrysdi膜衣錠每錠含有 5 mg的risdiplam。

1.2 賦形劑

賦形劑: mannitol、tartaric acid、microcrystalline cellulose、colloidal silicon dioxide、crospovidone、strawberry flavor、sodium stearyl fumarate、polyvinyl alcohol, titanium dioxide, talc, macrogol/ polyethylene glycol、iron oxide yellow

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

Evrysdi 膜衣錠是圓形曲面的淺黃色錠劑，一面刻有 EVR刻字。

2 適應症

適用於治療經基因確診之脊髓性肌肉萎縮症 (SMA) 病人，其SMN2為1到3套或已出現症狀之SMA第一、二、三型病人。

3 用法及用量

3.1 用法用量

使用途徑: 口服給藥
每天口服Evrysdi 膜衣錠一次，每天大約在同一時間投予，可與/不與食物併服。
每日建議劑量取決於SMA病人的年齡和體重 (如表1)。EVRYSDI 膜衣錠適用於被處方每日建議劑量為 5 mg的病人 (年齡兩歲以上且體重20公斤以上) 使用。

表1: 按年齡和體重的每日建議劑量

年齡與體重	每日建議劑量
≥ 2 歲 (體重 ≥ 20 kg)	5 mg

給藥方法

醫生應根據病人需求以及所需劑量處方合適的用藥劑型。對於吞嚥整顆藥錠有困難的病人，可將藥錠溶解崩散 (dispersed) 投予或可處方使用口服溶液用粉劑。
使用每日劑量高於5 mg的療效與安全性尚未被研究。對未滿16 天大的嬰兒之上市後臨床使用數據有限 (見3.3 特殊族群用法用量)。劑量調整必須在醫療照護人員 (HCP; healthcare provider) 的監督下進行。
Evrysdi 膜衣錠應配水整顆吞服或溶解崩散 (dispersed) 於少量的室溫無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水)中投予 (見 14. 病人使用須知)。請勿咀嚼、切割或壓碎藥錠。
如果 Evrysdi 膜衣錠溶解崩散於無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水)內，請立即服用。請勿將Evrysdi 膜衣錠溶解崩散在無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 以外的任何液體中。如果加水後 10 分鐘內未服用，請將製備好的混合溶液 (dispersion) 丟棄。不要將製備好的混合溶液 (dispersion) 暴露在陽光下。
如果製備好的混合溶液 (dispersion) 溢出或沾到皮膚上，應使用肥皂和水清洗此部位。Evrysdi 膜衣錠不應使用鼻胃管或胃造廔口管給藥。如果需要透過鼻胃管或胃造廔口管給藥，應使用 Evrysdi 口服溶液用粉劑。

延遲或錯過劑量

每天大約在同一時間口服EVRYSDI一次。如果錯過了預計給藥的時間，但仍在預定給藥時間的6小時內，則應盡快給藥。若超過6小時，則應略過此次劑量，在第二天的預定投藥時間服用下一劑。
如果在服用一劑EVRYSDI 後，藥物未被完全吞服或發生嘔吐，則不要為了彌補不完整的劑量而額外給予藥物。應等到第二天，在預定的投藥時間給予下一劑。

3.3 特殊族群用法用量

小兒

目前尚未有臨床試驗針對16天以下的嬰兒使用EVRYSDI之療效與安全性數據 (見12.臨床試驗資料)。
上市後，對16天以下的嬰兒，使用EVRYSDI建議劑量治療之安全性數據有限。

老年人

EVRYSDI的藥物動力學 (PK) 和安全性曾在年齡達69歲但非SMA病人的受試者中進行評估。EVRYSDI尚未對60歲以上的SMA病人進行研究。(見11.藥物動力學特性和6.5老年人)。

腎功能不全

腎功能不全病人使用EVRYSDI 的安全性和療效尚未被研究。預期腎功能不全病人無需調整劑量 (見11.藥物動力學特性和6.7腎功能不全)。

肝功能不全

輕度或中度肝功能不全的病人無需調整劑量。EVRYSDI尚未針對重度肝功能不全的病人進行研究。(見11.藥物動力學特性和6.6肝功能不全)。

4 禁忌

EVRYSDI禁用於已知對risdiplam或其任何賦形劑過敏的病人。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

胚胎 - 胎兒毒性

在動物研究中觀察到胚胎 - 胎兒毒性 (見10.3臨床前安全性資料)。女性病人應告知具有生育力的病人此風險，且女性病人必須在治療期間使用高效避孕方式，直到投予最後一劑EVRYSDI後至少1個月為止，而男性病人則直到投予最後一劑EVRYSDI後4個月為止 (見6.特殊族群注意事項)。

對男性生育力的潛在影響

基於動物研究觀察所得，EVRYSDI對男性生育力的影響是可逆的，男性病人在治療期間和直到投予最後一劑EVRYSDI後4個月內都不應捐獻精子 (見6.特殊族群注意事項和10.3臨床前安全性資料)。

5.2 藥物濫用及依賴性

EVRYSDI不具有導致藥物濫用或依賴的可能性。

5.3 操作機械能力

EVRYSDI 對駕駛及操作機械的能力沒有影響。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

沒有懷孕婦女使用EVRYSDI的臨床數據。Risdiplam已顯示在動物中具有胚胎-胎兒毒性和致畸性。根據動物研究發現，risdiplam會穿透胎盤屏障且可能對胎兒造成傷害 (見動物數據)。

EVRYSDI不應在懷孕期間使用，除非對母親的益處超過對胎兒的潛在風險。如果懷孕婦女需要接受EVRYSDI的治療，應明確告知她對胎兒的潛在風險。

在生產和分娩期間安全使用EVRYSDI尚未被建立。

數據

動物數據

以risdiplam治療懷孕大鼠的試驗中，胚胎毒性明顯降低胎兒的體重並造成其發育遲緩。此影響的NOAEL值大約是病人達到risdiplam治療劑量兩倍以上的暴露量。在懷孕兔子的試驗中，在與母體毒性相關的暴露量下觀察到致畸胎作用，包括4窩 (22%) 中的4個胎兒(4%) 有腦水腫，其NOAEL值為病人達到risdiplam治療劑量約四倍的暴露量。

每日使用risdiplam治療產前和產後大鼠的試驗中，risdiplam會造成懷孕期的輕微延遲。對後代的存活、生長、功能(行為或生殖)表現，並沒有紀錄顯示不良反應。以原始卵泡計數和卵巢組織病理學評估，對雌性生殖細胞沒有影響。

懷孕和授乳大鼠的試驗顯示，risdiplam可穿過胎盤屏障並分泌於乳汁中。

6.2 哺乳

115.06.26

目前尚不清楚EVRYSDI是否會分泌於人類母乳中。大鼠的研究顯示，risdiplam會分泌到乳汁中(見10.3臨床前安全性資料)。由於對哺乳嬰兒可能的傷害未知，因此必須與病人的主治醫生做決定。建議在EVRYSDI治療期間不要餵母乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

生育力

男性病人

基於非臨床研究的發現，使用EVRYSDI治療時男性的生育力可能會受到影響。在大鼠和猴子的生殖器官中，觀察到精子退化和精子數量減少(見10.3臨床前安全性資料)。而在停止使用risdiplam後，對精子細胞的影響是可逆的。在開始使用EVRYSDI 治療之前，應與接受EVRYSDI 治療的男性病人討論保留生育力的策略。男性病人可以在治療開始前或至少4個月的無治療期後考慮精子保存。希望生育孩子的男性病人應停止使用EVRYSDI至少4個月，受孕後可以重新開始治療。

女性病人

根據非臨床研究數據，EVRYSDI對女性生育力的影響不可預期 (見10.3臨床前安全性資料)。

驗孕

在開始EVRYSDI治療之前，具有生育力的女性應確認其懷孕狀況。應明確告知懷孕婦女對胎兒的潛在風險。

避孕

具有生育力的男性和女性病人應遵守以下避孕要求:

- 具有生育力的女性病人應在EVRYSDI治療期間採用高效的避孕方式，直到最後一劑給藥後至少1個月。
- 男性病人及其具有生育力的女性伴侶應在EVRYSDI治療期間同時採用高效的避孕藥方式，直到最後一劑給藥後至少4個月。

6.4 小兒

(見2適應症，3.1 用法及用量，12.臨床試驗資料，11.藥物動力學特性，8.副作用/不良反應和幼年動物試驗)。

幼年動物試驗

在大鼠和猴子中進行長期投予risdiplam的毒性試驗，包括幼年動物試驗。幼年動物的試驗中並未顯示接受risdiplam治療對發育中的器官系統有任何特定影響。使用risdiplam治療後，在細胞更新率高的各種器官 (皮膚、胃腸道、骨髓) 中所見到的毒性而言，動物試驗未顯示在幼年、青少年和成年動物之間的敏感性存有任何差異。

6.5 老年人

EVRYSDI的藥物動力學 (PK) 和安全性曾在年齡達69歲但非SMA病人的受試者中進行研究。EVRYSDI尚未對60歲以上的SMA病人進行研究。(見11.藥物動力學特性和12.臨床試驗資料)。

6.6 肝功能不全

EVRYSDI 對輕度或中度肝功能不全受試者的藥物動力學 (PK)、安全性和耐受性已在一個單劑量5 mg risdiplam的特定臨床研究中評估。輕度或中度肝功能不全對risdiplam的藥物動力學沒有影響，因此，輕度或中度肝功能不全病人無需調整劑量。EVRYSDI

尚未針對重度肝功能不全病人進行研究。(見3.3 特殊族群用法用量和11.藥物動力學特性)。

6.7 腎功能不全

EVRYSDI在腎功能不全病人的安全性和療效尚未被研究。腎功能不全病人預計不需要調整劑量 (見 3.3 特殊族群用法用量，和11. 藥物動力學特性)。

7 交互作用

Risdiplam主要是由黃素單氧化酶 (flavin monooxygenase) 1和3 (FMO1和3) 代謝，也能由CYP 1A1、2J2、3A4和3A7代謝。Risdiplam並非人類多重抗藥性蛋白1 (human multidrug resistance protein 1; MDR1) 的受質。

其他藥品對EVRYSDI的影響

單一口服劑量6 mg risdiplam與每日兩次200 mg itraconazole (一種強效CYP3A抑制劑)併用，並未顯示對risdiplam的藥物動力學(PK)臨床相關的影響 (AUC增加11%，C_{max}減少9%)。當EVRYSDI與CYP3A抑制劑併用時不需調整劑量。

預期不會透過FMO1 和FMO3途徑產生藥物-藥物間的交互作用。

Omeprazole對 risdiplam 膜衣錠的藥物動力學沒有影響。因此，risdiplam 膜衣錠可以與增加胃中 pH 值的藥物同時服用 (例如: 氫離子幫浦抑制劑、H2 受體拮抗劑和制酸劑)。

EVRYSDI對其他藥品的影響

體外試驗，risdiplam及其主要循環代謝物M1並不會誘導CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19或3A4。體外試驗，除了CYP3A之外，risdiplam和M1不會抑制 (可逆性或時間依賴型抑制) 所測試的任何CYP酵素 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6)。

EVRYSDI是CYP3A的弱效抑制劑。在健康成人受試者中，每天給予EVRYSDI一次，持續2週後會稍微增加midazolam的暴露量，midazolam是CYP3A的敏感性受質(AUC增加 11%; C_{max} 增加16%)。此交互作用的程度被認為不具臨床相關性，因此CYP3A的受質不需調整劑量。基於生理學藥物動力學(PBPK)模型，預期對兒童和2個月大的嬰兒具有相似的效果。

體外試驗顯示，risdiplam及其主要代謝產物並非人體MDR1、有機陰離子轉運蛋白(OATP) 1B1、OATP1B3、有機陰離子轉運蛋白1和3 (OAT1和3) 的顯著抑制劑。然而，體外試驗中，risdiplam及其代謝物是人體有機陽離子轉運蛋白2 (OCT2) 和多重藥物及毒素排除蛋白 (MATE) 1和MATE2-K轉運蛋白的抑制劑。在藥物治療濃度下，預期不會與OCT2受質發生交互作用。根據體外數據，EVRYSDI可能會增加透過MATE1或MATE2-K排除的藥物 (例如metformin) 的血漿濃度。EVRYSDI應避免與MATE受質併用。若無法避免併用，應監測藥物相關毒性，並視需要依據受質藥物的仿單資訊進行劑量調降。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性概況摘要

在EVRYSDI 臨床試驗中，嬰兒發病型脊髓性肌肉萎縮症受試者觀察到的最常見不良反應是發熱 (54.8%)、皮疹 (29.0%) 和腹瀉 (19.4%)。

晚發型脊髓性肌肉萎縮症受試者觀察到的最常見不良反應是發熱 (21.7%)、頭痛 (20.0%)、腹瀉 (16.7%) 和皮疹 (16.7%)。

上述不良反應的發生並沒有確切的時間或特定的臨床表現，且在持續接受EVRYSDI治

療的情況之下，這些不良反應的症狀通常仍逐漸緩解。

關於在非臨床研究中所觀察到的 EVRYSDI 的影響，另見10.3 臨床前安全性資料。

不良反應列表

各藥物不良反應發生頻率，歸類如下: 極常見 (≥ 1/10)、常見(≥ 1/100至< 1/10)、不常見 (≥ 1/1,000至< 1/100)、罕見(≥ 1/10,000至< 1/1,000)、非常罕見 (< 1/10,000)。臨床試驗中的藥物不良反應根據MedDRA系統器官分類列如表2。

表2. 嬰兒發病型和晚發型 SMA 受試者在 EVRYSDI 臨床研究中發生的藥物不良反應

系統器官分類	嬰兒發病型 SMA (第 1型)	晚發型 SMA (第 2型和第 3型)
胃腸道異常		
腹瀉	極常見	極常見
噁心	不適用	常見
口腔潰瘍和口瘡性潰瘍	常見	常見
皮膚和皮下組織異常		
皮疹*	極常見	極常見
神經系統疾病		
頭痛	不適用	極常見
一般疾病和給藥部位反應		
發熱 (包括高燒)	極常見	極常見
感染和寄生蟲感染		
尿路感染 (包括膀胱炎)	常見	常見
肌肉骨骼和結締組織疾病		
關節痛	不適用	常見

*包括皮炎，痤瘡樣皮疹，過敏性皮膚炎，紅斑，毛囊炎，皮疹，皮疹紅斑，皮疹黃斑丘疹，皮疹丘疹

EVRYSDI用於16天至未滿兩個月嬰兒之安全性曾於RAINBOWFISH試驗中評估。RAINBOWFISH 試驗是一個開放性、單臂的臨床試驗，該試驗收納26位經基因診斷為脊髓性肌肉萎縮症但尚未發病之嬰兒，在首次給藥時年齡為16 至41天大 (體重3.1至5.7公斤)。在主要療效結果分析時，接受藥物時間長度的中位數為20.4個月 (範圍: 10.6至 41.9 個月) (見12臨床試驗資料)。在RAINBOWFISH 試驗中，這些尚未發病型受試者的安全性結果與發病型SMA受試者接受Evrysdi 治療的臨床試驗結果一致。

先前曾接受過其他改善SMA病程療法的病人安全性概況

依據 JEWELFISH 試驗的主要分析結果，先前曾接受過治療的病人 (non-naive patients) (包括先前曾接受過 nusinersen (n=76) 或 onasemnogene abeparvovec (n=14) 治療的病人)在接受EVRYSDI最長達 59 個月的治療後，其安全性概況與在 FIREFISH 試驗 (第 1 部分和第 2 部分)、SUNFISH 試驗 (第 1 部分和第 2 部分) 和 RAINBOWFISH 試驗中使用EVRYSDI作為首次 SMA 治療的病人安全性概況一致 (見12臨床試驗資料)。

8.3 上市後經驗

EVRYSDI上市後經驗所發現的藥物不良反應列如下表 3。依MedDRA 系統器官分類列出藥物不良反應，且藥物不良反應相對應的發生頻率以下述常規為類別依據: 極常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100至< 1/10)、不常見(≥ 1/1,000至< 1/100)、罕見(≥ 1/10,000至< 1/1,000)、非常罕見(< 1/10,000)。

表3 上市後經驗之藥物不良反應

系統器官分類	不良反應	頻率
皮膚和皮下疾病	皮膚血管炎[1]	未知
心臟疾病	心跳過速[2]	不常見

[1]無法根據現有數據估算發生率和頻率類別

[2]對於僅在上市後經驗中觀察到的不良反應，其發生頻率類別的定義是: 根據在臨床主試驗中暴露於 Evrysdi的病人總數計算所得的 95% 信賴區間的上限。

上市後經驗中特定藥物不良反應描述

皮膚血管炎: 其症狀在永久停用EVRYSDI後可恢復。

心跳過速: 中斷使用 Evrysdi 後症狀消失，再次使用 Evrysdi 治療後症狀復發。

9 過量

沒有在臨床試驗中過量使用EVRYSDI的經驗。

沒有已知的解毒劑可用於EVRYSDI過量時。

如果藥物過量，應對病人進行密切監測並提供支持性的照護。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

藥物治療組別：用於肌肉骨骼系統疾病的其他藥物。

Risdiplam是一種存活運動神經元2 (Survival of Motor Neuron 2, SMN2) 前信使核糖核酸的剪接調節劑 (pre-mRNA splicing modifier)，被設計用於治療因5q染色體突變導致SMN蛋白缺陷所引起的SMA。缺乏功能性SMN蛋白質是所有SMA類型的病理生理學致病機轉。Risdiplam修正SMN2的剪接，將排除外顯子7 (exon 7) 平衡調整為外顯子7納入至mRNA轉錄物中，從而增加SMN2基因轉譯為具功能性且穩定的SMN蛋白質。因此，Risdiplam 藉由增加和維持功能性SMN蛋白質的濃度來治療SMA。

115.06.26

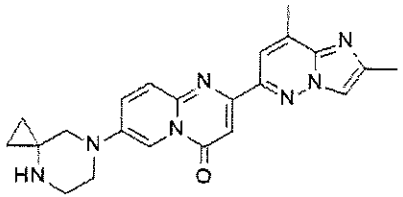
Risdiplam會均勻地分佈到身體的所有部位，包括藉由穿過血腦障壁到中樞神經系統 (CNS)，從而導致CNS和全身的SMN蛋白質增加。血漿中的risdiplam濃度和血液中的SMN蛋白質濃度反映了其在組織中的分佈和藥效學作用，如大腦和肌肉。

在嬰兒發病型和晚發型SMA受試者的臨床試驗(FIREFISH、SUNFISH和JEWELFISH)中，risdiplam會使SMN蛋白質增加，在治療開始的四週內，血中SMN蛋白質的中位數變化為基期的2倍以上。至少24個月的治療期間內，增加的SMN蛋白質一直維持 (見12.臨床試驗資料)。

10.2 藥效藥理特性

EVRYSDI (risdiplam) 是一種存活運動神經元2 (SMN2) 前信使核糖核酸 (pre-mRNA) 的剪接調節劑。Risdiplam的分子量為401.46 g/mol。

Risdiplam 的化學名為 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8 dimethylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido-4H-[1,2-a]pyrimidin-4-one。Risdiplam 的分子式為$C_{22}H_{23}N_7O$，其化學結構式如下圖所示:



心臟電生理學

Risdiplam 對 QTc 間期的影響已在一項 47 位健康成人受試者的研究中評估。在治療劑量暴露下，risdiplam 不會延長 QTc 間期。

10.3 臨床前安全性資料

<u>10.3.1 致癌性、突變性及生育力損傷</u>

<u>致癌性</u>

在rasH2基因轉殖小鼠中使用risdiplam進行致癌性試驗，當動物暴露於人體治療劑量高達7倍的暴露量時，沒有任何證據顯示risdiplam有致癌的可能性。

對大鼠進行一項為期2 年的致癌性研究，每日口服risdiplam的劑量為 0.3, 1 和 3 mg/kg。 Risdiplam 在低劑量和中間劑量時不會誘發腫瘤，此時在大鼠中觀察到的暴露量相當於人類最大建議劑量 (MRHD) 5 mg 時的暴露量。在 MRHD 暴露量 4 倍的高劑量下，雄性大鼠包皮腺腫瘤和雌性大鼠陰蒂腺腫瘤的發生在統計上顯著增加。由於這些都是囓齒類動物特有的器官，因此這些發現與人類沒有相關性。

<u>基因毒性</u>

Risdiplam在細菌逆轉突變試驗中沒有致突變性。在體外哺乳動物細胞和大鼠骨髓中，risdiplam增加了細胞的微核頻率。在大鼠 (成年和幼年動物) 的數項毒性試驗中，觀察

到骨髓中微核的誘發反應。試驗中無不良反應被觀察到的劑量 (NOAEL) 約與人體治療劑量1.5倍的暴露量相關。資料顯示，這種作用是間接的，繼發於risdiplam對細胞週期中細胞分裂之干擾。這些作用也表現在高細胞新陳代謝的其他組織中，包括皮膚、胃腸道、雄性生殖細胞、胚胎毒性和骨髓的變化。Risdiplam不具有直接破壞DNA的潛力。

生育力損傷

Risdiplam的治療可能會與大鼠和猴子的雄性生殖細胞停滯有關。這些影響導致精子細胞退化、曲精小管上皮細胞的變性/壞死、以及副睪中的寡精/無精症。此外，也觀察到精子形態異常的數量增加，與精子濃度和活動力降低有關。在年輕大鼠中，risdiplam暴露量達到病人治療劑量時可觀察到其影響，然而，在大鼠的相應試驗中並未觀察到雄性生育力受損的情形。Risdiplam的精子細胞作用可能與risdiplam對細胞週期中細胞分裂的干擾有關，並且具有階段特異性和可逆性。以risdiplam治療大鼠和猴子後，並未觀察到雌性生殖器官受到影響。

10.3.2 動物藥理及/或藥理

對視網膜結構的影響

使用risdiplam對猴子進行長期治療後的證據顯示，會從視網膜周邊的光感受器開始變性而對視網膜造成影響。停止治療後，視網膜圖 (retinogram) 的影響是部分可逆的，但光感受器的變性則未恢復。使用光學斷層掃描 (OCT) 和視網膜電波圖 (ERG) 監測的一些實驗資料顯示，這類影響可能是由視網膜色素上皮細胞中光感受器再循環不全所造成，此影響在臨床使用的risdiplam劑量下並未觀察到不良反應(NOAEL)，但在超過人體治療劑量兩倍的暴露量下觀察到此影響。白化症或有色素沉澱的大鼠暴露於超過猴子長期服用risdiplam的暴露量時，並未觀察到上述結果。定期眼科監測 (包括SD OCT和視覺功能評估) SMA受試者的臨床試驗中也未觀察到上述結果。

對上皮組織的影響

使用risdiplam治療大鼠和猴子，對皮膚、咽喉和眼瞼組織學和胃腸道有顯著的影響。以高劑量治療2週和更長時間後，會開始出現變化。當猴子長期治療39週後，NOAEL值為超過人體建議劑量平均暴露量的2倍。在SMA受試者的臨床試驗中，並未觀察到在動物試驗中所觀察到對皮膚上皮的影響。

對血液學參數的影響

在大鼠的急性骨髓微核試驗中，暴露於超過人體治療劑量平均暴露量15倍的高劑量下，觀察到嗜多色性 (年輕) 與正色性 (成熟) 紅血球的比例減少50%以上，顯示有大量的骨髓毒性。對大鼠進行4週的治療，暴露於高達人體治療劑量平均暴露量約7倍的劑量下，並未觀察到這類的影響，而在相同暴露量下，接受26週長期治療的大鼠中可觀察到早期死亡和可能基於血液學的影響所造成的死亡。治療26週的大鼠其血液學影響的NOAEL值，比達到人體治療劑量的暴露量高約3.5倍。在大鼠 (成年和幼年動物) 的數項毒性試驗中觀察到骨髓中的微核誘發，其NOAEL的暴露量約是人體治療劑量平均暴露量的1.5倍。在SMA受試者的臨床試驗中，EVRYSDI治療期間血液學參數則保持不變。

11 藥物動力學特性

EVRYSDI的藥物動力學參數已在健康成人受試者和SMA 受試者中被描述。

給予EVRYSDI口服溶液後，risdiplam的藥物動力學在0.6 mg至18 mg間近似呈線性。

Risdiplam的藥物動力學可以群體PK模型進行模擬，該模型具有三個吸收轉運室，兩室分配和一級排除。發現體重和年齡對藥物動力學具有顯著的影響。錠劑 (直接吞服或泡水崩散) 在進食或空腹的狀態下，於健康成人受試者中的藥物動力學與口服溶液具有生體相等性。

嬰兒發病型的SMA受試者 (納入時年齡為2-7個月) 的建議劑量為0.2 mg/kg每日投予一次，預估的暴露量(平均AUC_{0-24h})為1930 ng.h/mL。 在 RAINBOWFISH 試驗中，年齡為16天大到2個月以下的尚未發病型受試者，在每日投予一次0.15 mg/kg持續兩週後，預估的暴露量為2020 ng.h/mL。SUNFISH試驗 (第2部分)中，晚發型SMA受試者 (納入時年齡為2-25歲) 投予治療劑量後的預估暴露量為 2070 ng.h/mL (體重<20 kg的受試者每日劑量為0.25 mg/kg) 和1680 ng.h/mL (體重≥20 kg的受試者每日一次5 mg)。在RAINBOWFISH試驗中，給予 0.15 mg/kg所預估的最大濃度 (平均C_{max}) 為111 ng/mL，在FIREFISH試驗中，給予0.2 mg/kg所觀察到的最大濃度為194 ng/mL，而在SUNFISH 第2部分試驗中則是 120 ng/mL。

吸收

Risdiplam在空腹狀態下迅速被吸收，口服給藥 (溶液、錠劑或錠劑混合溶液 (dispersion)) 後血漿t_{max}為1- 5小時。基於47位健康受試者的數據，食物 (高脂肪、高卡路里早餐) 對risdiplam的暴露量沒有相關影響。在FIREFISH、SUNFISH、JEWELFISH與RAINBOWFISH 試驗中 (給予EVRYSDI口服溶液)，risdiplam 在早餐時或哺乳後給藥。

分佈

群體藥物動力學參數評估的表面中央分佈體積為98 L，周邊容積為93 L，隔室間清除率為 0.68 L/hr。

Risdiplam主要與血清白蛋白結合，不與α-1酸性醣蛋白結合，游離分率為11%。

代謝

Risdiplam主要經由黃素單氧化酶 (flavin monooxygenase) 1和3 (FMO1和FMO3) 代謝，也藉由CYP 1A1, 2J2, 3A4和3A7代謝。

排除

群體藥物動力學分析，risdiplam的表面清除率 (CL/F) 為 2.6 L/h。在SMA受試者中，risdiplam的有效半衰期約為50小時。

Risdiplam不是人類多重耐藥蛋白1 (human multidrug resistance protein; MDR1) 的受質。大約53%的藥物 (14%是未改變的原型risdiplam) 從糞便中排出，28%從尿液中排出 (8%是未改變的原型risdiplam)。原型藥物是血漿中的主要成分，佔血液循環中藥物相關物質的83%。藥理學上無活性的代謝產物M1被認定為是主要的循環代謝產物。

特殊族群之藥物動力學

小兒

體重和年齡在群體藥物動力學分析中被鑑定為共變數。 因此，劑量是依據年齡 (低於或高於2個月和2歲) 和體重 (至多20 kg) 作調整，以在對應的年齡和體重範圍內獲得類似的暴露量。尚無年齡小於16天以下的病人數據。

老年人

沒有特定的臨床試驗用以研究EVRYSDI在60歲以上SMA病人的藥物動力學。 JEWELFISH試驗納入了60歲以下的SMA受試者。臨床藥物動力學研究，收納69歲以下非SMA的受試者，試驗顯示69歲以下的病人無需調整劑量。

腎功能不全

尚未在腎功能不全病人進行任何risdiplam的藥物動力學研究。只有很少數 (8%) 通過腎臟排除的risdiplam是未改變的藥物原型。

115.06.26

肝功能不全

輕度和中度肝功能不全對risdiplam的藥物動力學沒有影響。給予5 mg risdiplam後，輕度(n=8)肝功能不全受試者的C_{max}和AUC的平均比率分別為0.95和0.80，中度肝功能不全的受試者(n=8)的C_{max}和AUC的平均比率則分別為1.20和1.08，此參數也與健康對照組受試者(n=10)的數據。針對重度肝功能不全病人的安全性和藥物動力學尚未被研究。

種族

Risdiplam的藥物動力學在日本人和高加索人中沒有差異。

藥物交互作用

合併投予每日兩次200 mg itraconazole (一種強效CYP3A抑制劑)，以及單劑量口服投予6 mg risdiplam，結果顯示對risdiplam的藥物動力學沒有臨床上的顯著影響 (AUC增加11%，C_{max}減少9%)。

12 臨床試驗資料

臨床/療效研究

EVRYSDI治療嬰兒發病型 (第一型) 和晚發型 (第二、三型) SMA受試者的療效，在兩個樞紐試驗FIREFISH和SUNFISH中評估， EVRYSDI治療尚未發病型SMA受試者的療效，在RAINBOWFISH 試驗中評估。

嬰兒發病型 (Infantile-onset) SMA

BP39056試驗 (FIREFISH) 是一個開放性、包含兩部分的臨床試驗，目的是研究EVRYSDI對有症狀的第1型SMA受試者之療效、安全性、藥物動力學 (pharmacokinetics) 和藥效學 (pharmacodynamics) (所有受試者均透過基因檢測確診具有2套SMN2基因)。FIREFISH第1部分主要目的為劑量探索，第2部分則是依據第1部分試驗結果決定合適的治療劑量，以確認EVRYSDI的療效。納入第1部分試驗的受試者並未納入第2部分試驗中。

主要療效指標是治療 12 個月後在不須支撐的情況下能夠獨自坐著至少 5 秒鐘的能力，是依據貝萊氏嬰幼兒發展評估量表第三版 (Bayley Scales of Infant and Toddler Development-Third Edition，BSID-III) 測量大動作功能的第22 項來評估。

FIREFISH第 2部分

FIREFISH第2部分共納入41位第1型SMA受試者。受試者發病出現臨床表徵或症狀的年齡中位數為1.5個月 (範圍: 1.0 - 3.0個月)，女性佔54%，高加索人佔54%，亞洲人佔34%。納入試驗時的年齡中位數為5.3個月(範圍: 2.2-6.9個月)，從發病到首次給予試驗藥物之間的時間中位數為3.4個月 (範圍: 1.0-6.0個月)。在基期時，受試者之費城兒童醫院嬰兒神經肌肉疾病測試量表(Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders，CHOP-INTEND) 評分，中位數為22.0分 (範圍: 8.0-37.0); 受試者之Hammersmith嬰兒神經學檢查第二模組(Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2，HINE-2) 評分，中位數為1.0 (範圍: 0.0-5.0)。

主要療效指標是治療12個月後在不須支撐的情況下能夠獨自坐著至少5秒鐘的受試者比例(BSID-III大動作功能第22項)。表4為受試者接受EVRYSDI治療後之重要療效結果。

表4. 第12個月和第24個月的重要療效指標結果 (FIREFISH第2部分試驗)

療效指標	受試者比例 N= 41 (90% CI)	
	第12個月	第24個月
運動功能與發展里程碑		
BSID-III: 不須支撐可獨自坐著至少 5 秒的受試者	29.3% (17.8%, 43.1%) P<0.0001[a]	61.0% (46.9%, 73.8%)
CHOP-INTEND: 分數≥ 40 的受試者	56.1% (42.1%, 69.4%) P<0.0001[b]	75.6% (62.2%, 86.1%)
CHOP-INTEND: 與基期比較改善 ≥4 分的受試者	90.2% (79.1%, 96.6%) P<0.0001[c]	90.2% (79.1%, 96.6%)
HINE-2: 達到運動功能里程碑者[d]	78.0% (64.8%, 88.0%) P<0.0001[e]	85.4% (73.2%, 93.4%)
BSID-III: 不須支撐可獨自坐著至少 30 秒的受試者	17.1% (8.3%, 29.7%)	43.9% (30.6%, 57.9%) P<0.0001[f]
存活率及無事件存活率		
無事件存活率Event-Free Survival[g]	85.4% (73.4%, 92.2%) P<0.0001[h]	82.9% (70.5%, 90.4%)
存活	92.7% (82.2%, 97.1%)	92.7% (82.2%, 97.1%)

縮寫: CHOP-INTEND= 費城兒童醫院嬰兒神經肌肉疾病測試量表(Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders); HINE-2= Hammersmith嬰兒神經學檢查第二模組; (Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2).

[a] p值是基於單邊精確的二項式檢驗。試驗結果是與歷史性文獻對照組的5%閾值進行比較。

[b] p值是基於單邊精確的二項式檢驗。試驗結果是與歷史性文獻對照組的17%閾值進行比較。

[c] p值是基於單邊精確的二項式檢驗。試驗結果是與歷史性文獻對照組的17%閾值進行比較。

[d] 達到運動功能里程碑之定義為: 各個運動里程項目中，改善的項目多於惡化的項目。改善定義為: 踢腳能力增加≥2分(或達最高分)，或者頭部控制、滾動、坐著、爬行、站立或行走的運動里程碑增加≥1分; 惡化定義為: 踢腳能力減少≥2分(或達最低分)，或者頭部控制、滾動、坐著、爬行、站立或行走的運動里程碑減少≥1分

[e] p值是基於單邊精確的二項式檢驗。試驗結果是與歷史性文獻對照組的12%閾值進行比較。

[f] p值是基於單邊精確的二項式檢驗。試驗結果是與歷史性文獻對照組的5%閾值進行比較。

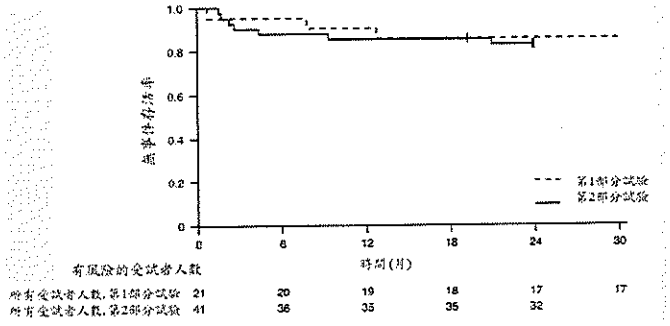
115.06.26

[g] 「事件」意指永久使用呼吸器，永久使用呼吸器的定義為接受氣管切開術，或每天使用非侵入式通氣或插管滿16小時以上且連續21天以上 (且並非導因於急性可逆事件)，符合以上情況便定義為永久使用呼吸器。

[h] p值是基於單邊Z檢驗。試驗結果是與歷史性文獻對照組的42%閾值進行比較。

這些試驗結果表示，與未經治療的嬰兒發病型SMA病人的自然病程相比具有臨床顯著差異。

圖 1. Kaplan-Meier的無事件存活率 (FIREFISH第1部分和第2部分試驗)



+設限 (Censored): 2位第2部分試驗受試者因為第 24 個月的回診提早而被標示設限，1位第1部分試驗受試者在停止治療後被標示設限並在 3.5 個月後去世

FIREFISH 第1 部分試驗

FIREFISH 第1 部分試驗的結果也支持了EVRYSDI在第1 型SMA 病人中的療效。對於第1 部分試驗中的21 位受試者，其基期特徵與有症狀的第1 型SMA病人一致。納入試驗時的年齡中位數為6.7 個月 (範圍: 3.3-6.9 個月)，從發病到首次給藥之間的時間中位數為4.0 個月 (範圍: 2.0-5.8 個月)。共有17 位受試者接受了治療劑量 (即用於第2 部分試驗的劑量)。接受12 個月治療後，有41% (7/17) 的受試者可以不須支撐獨自坐著至少5 秒 (BSID-III，項目22)。接受 24 個月治療後，另外有 3 位接受治療劑量的受試者能夠獨自坐著至少 5 秒，總計共有 10 位受試者 (59%) 達到此運動功能里程碑。

接受12個月治療後，有90% (19/21) 的受試者存活且無事件發生 (不須永久使用呼吸器)，並且年齡達到15 個月大或以上。在至少 33 個月的治療後，有81% (17/21) 的受試者存活且無事件發生，並且年齡達到 37 個月大或以上 (中位數為 41 個月; 範圍: 37-53 個月)，請參見圖1。有3位受試者在治療期間去世，1位受試者在停止治療後 3.5 個月去世。

晚發型 (Later Onset) SMA

試驗BP39055 (SUNFISH)是一項包括兩部分的多中心試驗，目的是研究EVRYSDI對2-25歲的第2型或第3型SMA受試者之療效、安全性、藥物動力學 (pharmacokinetics)和藥效學 (pharmacodynamics)。試驗的第1部分主要目的為劑量探索，第2部分則依據第1部分試驗結果決定合適的治療劑量，採取隨機、雙盲、安慰劑對照的設計，以確認EVRYSDI的療效。參與第1部分試驗的受試者並未納入第2部分中。

主要療效指標是運動功能評估量表-32 (Motor Function Measure-32，MFM32)，在第12個月時相較於基期時的評分變化。MFM32廣泛地評估運動功能，以MFM32量表評估後的原始得分再除以最大可能得分，得到最大可能得分的百分比(範圍0-100)，即為MFM32的評分結果，分數越高表示運動功能越好。

SUNFISH 第2部分試驗

SUNFISH第2部分為隨機、雙盲、以安慰劑做對照組的設計，納入180位第2型 (71%) 或第3型 (29%) SMA且無法走動 (non-ambulant) 的受試者。受試者以2:1的比例隨機分配至EVRYSDI (治療劑量兒3.1用法用量)或安慰劑組，隨機分配並按照年齡進行分層 (2至5歲、6至11歲、12至17歲、18至25歲)。

開始治療時受試者的年齡中位數為9.0歲 (範圍: 2-25歲)，從出現SMA症狀到首次接受試驗藥物治療之間的時間中位數為102.6 (1-275) 個月。整體而言，納入試驗時年齡在2-5歲之間佔30%，6-11歲之間佔32%，12-17歲之間佔26%，18-25歲之間佔12%。試驗中的180名受試者，女性佔51%，高加索人佔67%，亞洲人佔19%。受試者在基期的MFM32分數平均為46.1，修正後上肢運動功能量表 (Revised Upper Limb Module，RULM) 分數平均為20.1。在基期時，有67%的受試者患有脊椎側彎 (其中32%受試者是嚴重的脊椎側彎)。EVRYSDI治療組和安慰劑組之間，脊椎側彎的受試者比例分布不均 (EVRYSDI治療組為63.3%，安慰劑對照組為73.3%)，接受呼吸照護 (cough assist or Bilevel Positive Airway Pressure [BiPAP] support) 的受試者比例分布不均 (EVRYSDI治療組為33.3%，安慰劑對照組為50%)，其餘基期疾病特徵兩組之間大致平均分配。

主要療效指標是比較EVRYSDI治療組和安慰劑組的受試者在12個月後的MFM32總得分相較於基期時的變化。主要療效指標和重要次要療效指標結果列於表5、圖2和圖3內。

表5. 晚發型SMA受試者接受治療後第12個月的主要療效指標和重要次要療效指標結果 (SUNFISH第2部分試驗)

療效指標	EVRYSDI (N=120)	安慰劑組 (N=60)
主要療效指標:		
自基期時至12個月時的MFM32總得分變化，最小均方平均值 (least square mean) (95% CI)[1,2,3]	1.36 (0.61, 2.11)	-0.19 (1.22, 0.84)
EVRYSDI治療組與安慰劑的差異，估計值(95% CI)[1] p-值	1.55 (0.30, 2.81) 0.0156	
次要療效指標:		
自基期時至12個月時MFM32總得分≥3的受試者比例 (95%	38.3% (28.9, 47.6)	23.7% (12.0, 35.4)

115.06.26

CI) [1,2,3]		
勝算比 (95% CI) 校正[4] (未校正) p-值[5]	2.35 (1.01, 5.44) 0.0469 (0.0469)	
自基期時至12個月時的RULM總得分變化，最小均方平均值 (least square mean) (95% CI) [1, 5]	1.61 (1.00, 2.22)	0.02(-0.83, 0.87)
EVRYSDI治療組與安慰劑的差異，估計值(95% CI) 校正[4] (未校正) p-值[1]	1.59 (0.55, 2.62) 0.0469 (0.0028)	

1. 根據試驗中針對MFM32數據缺失的統計處理方法，有6位受試者排除於分析之外 (納入分析之受試者人數，EVRYSDI治療組n = 115; 安慰劑對照組n = 59)

2. 數據使用重複測量混合模型(mixed model repeated measure) 進行分析，分析因子包括基期總得分、治療、就診、年齡組別、每次就診以及基期就診的交互作用。

3. 使用邏輯回歸分析數據，包括基期總得分、治療和年齡組

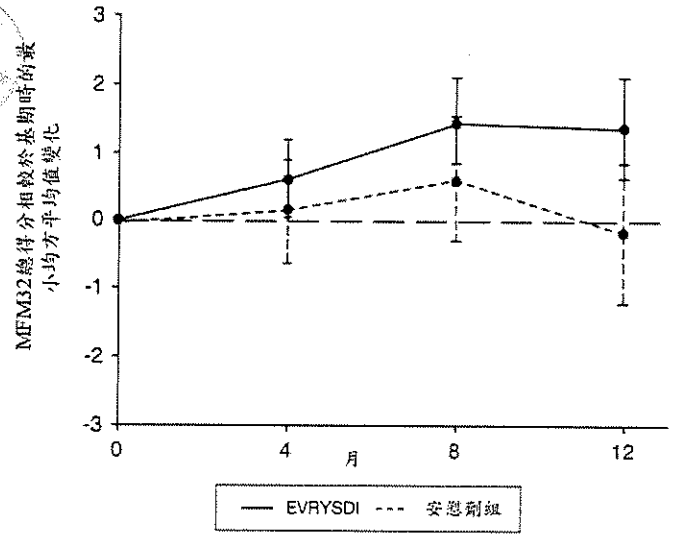
4. 調整後的p值是取自階層檢定 (hierarchical testing)中所包含的療效指標端點，並根據階層結構中的順序從上一療效指標端點到當前端點的所有p值所得出。未經校正的p值在5%顯著性水平下進行測試。

5. 根據RULM的數據缺失規則，將3例受試者排除分析(EVRYSDI 治療組 n = 119；安慰劑對照組n = 58)

接受EVRYSDI治療的受試者在治療12個月後，MFM32量表總得分的進步與安慰劑組相比有統計顯著的差別，RULM量表總得分的進步與安慰劑組相比也有統計顯著的差別。

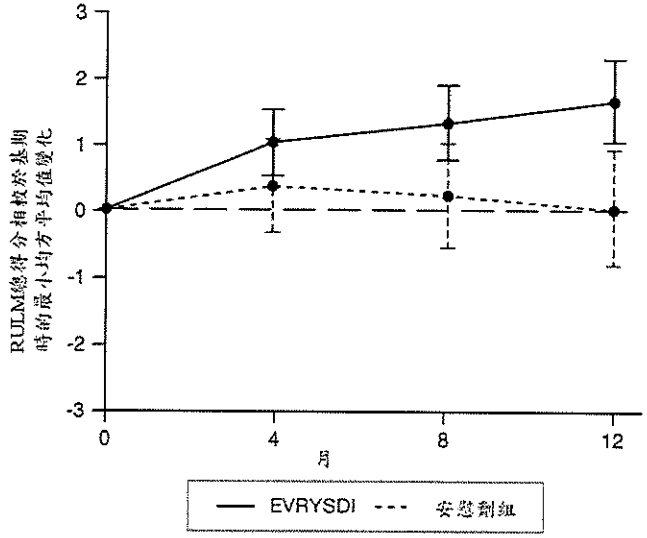
圖2: SUNFISH第2部分試驗中，12個月後的MFM32總得分相對於基期時的平均變化[1]

115.06.26



[1]相較於基期時MFM32分數差異的最小均方平均值變化 [95%CI]

圖3: SUNFISH第2部分試驗中，12個月後RULM總得分相對於基期時的平均變化[1]



[1]相較於基期時RULM分數差異的最小均方平均值變化 [95%CI]

117 位受試者在完成 12 個月的治療後仍持續給予 EVRYSDI。在第 24 個月分析時，所有接受 24 個月 EVRYSDI 治療的受試者，運動功能的改善在第12個月到第24個月之間可以持續維持。在第24個月時，MFM32 相對於基期的平均變化為 1.83 (95% CI: 0.74, 2.92)， RULM為 2.79 (95% CI: 1.94, 3.64)。

尚未發病型 (Pre-symptomatic) SMA

試驗BN40703 (RAINBOWFISH) 是一項開放性、單臂、多中心的臨床試驗，目的是研究 EVRYSDI 對已基因確診但尚未出現症狀受試者 (首次給藥的年齡介於剛出生至 6 週大之間) 的療效、安全性、藥物動力學和藥效學。

試驗收納26 位受試者，在接受EVRYSDI治療後第 12 個月時評估療效，此26位受試者為意圖治療族群(intention-to-treat (ITT) population)。這些受試者SMN2為2套、3套和≥4套分別有8位、13位、5位。在這些受試者中，首次給藥的年齡中位數為 25 天 (範圍: 16 至 41 天)，62% 為女性，85% 為高加索人。在基期時，CHOP-INTEND 的評分中位數為 51.5 (範圍: 35.0-62.0)，HINE-2的評分中位數為 2.5 (範圍: 0-6.0)，尺神經複合肌肉動作電位 (compound muscle action potential; CMAP) 的振幅中位數為 3.6 mV (範圍: 0.5-6.7 mV)。

主要療效分析族群 (primary efficacy population) 定義為有2套 SMN2 且基期 CMAP 振幅≥ 1.5 mV 的受試者，有5位受試者屬於primary efficacy population。在這些受試者中，CHOP-INTEND 的評分中位數為48.0 (範圍: 36.0-52.0)，HINE-2 的評分中位數為2.0 (範圍: 1.0-3.0)，CMAP 的振幅中位數為2.6 mV (範圍: 1.6-3.8 mV)。

主要療效指標為治療12個月後能夠不須支撐獨自坐著至少5秒鐘的受試者比例 (根據BSID-III大動作功能第22項)，結果如下表，在主要療效分析族群，達到此指標的受試者比例與預先定義的 閾值 (5%)相比，具有統計顯著的差異和臨床意義。

Evrysdi 治療病人的重要療效指標如下表 6 、表7和圖 4 所示。

表6. 尚未發病型病人在第12個月依據BSID-III大動作功能第22項定義的坐立能力

療效指標	受試者族群		
	主要療效族群 (N=5)	有2套SMN2 的受試者[a] (N=8)	意圖治療族群 (ITT) (N=26)
不須支撐能夠獨自坐著至少5秒鐘的受試者比例 (BSID-III，第22項); (90% CI)	80% (34.3%, 99.0%) p < 0.0001[b]	87.5% (52.9%, 99.4%)	96.2% (83.0%, 99.8%)

縮寫: BSID-III = 貝萊氏嬰幼兒發展評估量表第三版 (Bayley Scales of Infant and Toddler Development-Third Edition); CI= 信賴區間 (Confidence Interval); ITT= 意圖治療 (Intent-to-treat)

[a] 有2套 SMN2 的受試者，其CMAP 基期振幅中位數為2.0 (範圍: 0.5-3.8)。

[b] p 值是基於單邊精確二項式檢定，結果與 5% 的閾值進行比較。

此外，主要療效分析族群中有80% (4/5)、SMN2套數為2套的受試者中有87.5% (7/8)，ITT 族群中有 80.8% (21/26)，可在沒有支撐的情況下坐立 30 秒 (BSID-III，第26 項)。

115.06.26

ITT 族群在第 12 個月時有25位接受 HINE-2 運動里程碑評估，在25位受試者中，有96.0% (24位) 的受試者可以坐著 [有1 位SMN2為 2套的受試者達到穩定坐姿 (1/8)，其餘23 位則可以軸轉 (pivot)/ 旋轉 (rotate) (分別占SMN2為2套、3套 和≥ 4 套受試者的6/8、13/13、4/4)]。此外，有84% (21位) 的受試者可以站立: 32% (8位) 的受試者可以在支撐下站立 (分別占SMN2為2套、3套 和≥ 4 套受試者的3/8、3/13、2/4)，52% (13位) 的受試者可以獨自站立 (分別占SMN2為2套、3套 和≥ 4 套受試者的1/8、10/13、2/4)。

此外，有72% (18位) 的受試者可以彈跳、巡行 (cruise) 或行走: 8% (2位) 的受試者可以彈跳 (占SMN2為 2套受試者的2/8)，16% (4位) 可以巡行 (分別占SMN2為 3套和 ≥4 套受試者的3/13 和 1/4) 和48% (12位) 可以獨立行走 (分別占SMN2為2套、3套 和≥4 套受試者的1/8、9/13 和2/4)。有7 位受試者在第 12 個月時未接受步行測試。

SMN2 為4套的病人，目前尚無追蹤一年以上的療效結果。

表7. 尚未發病型病人接受治療後第12個月的重要療效指標結果摘要

療效指標	ITT受試者 (N=26)
運動功能	
CHOP-INTEND總分達 50 分以上的受試者比例 (90 CI%)	92%[a] (76.9%, 98.6%)
CHOP-INTEND總分達 60 分以上的受試者比例 (90 CI%)	80%[a] (62.5%, 91.8%)
餵食	
可經口餵食的受試者比例 (90 CI%)	96.2%[b] (83.0%, 99.8%)
無事件存活 (Event-Free Survival)[c] 無事件存活的受試者比例 (90 CI%)	100% (100%, 100%)

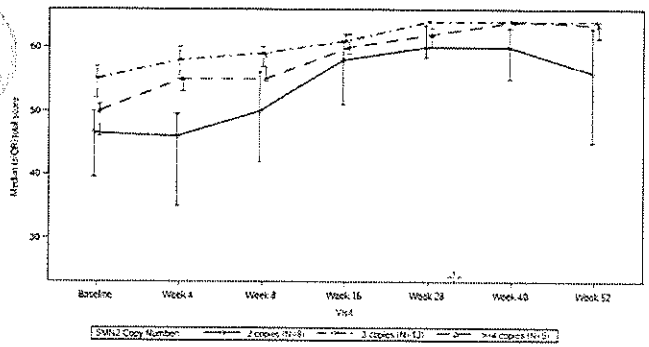
縮寫: CHOP INTEND= 費城兒童醫院嬰兒神經肌肉疾病測試量表(Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders); CI=信賴區間; ITT= 意圖治療 (Intent-to-treat)

[a] 基於N=25

[b]一位受試者未接受評估。

[c]「事件」意指死亡或永久使用呼吸器，永久使用呼吸器的定義為接受氣管切開術，或每天使用非侵入式通氣或插管滿16小時以上且連續21天以上，且並非導因於急性可逆事件，符合以上情況便定義為永久使用呼吸器。

圖4. CHOP-INTEND 總得分中位數隨時間的變化，依 SMN2 套數區分 (ITT族群)



縮寫: IQR= 四分位數距 (Interquartile range); SMN2= 存活運動神經元2

用於先前曾接受過其他改善SMA病程療法的病人 (JEWELFISH)

試驗BP39054 (JEWELFISH，n=174) 是一項單臂、開放性試驗，目的在研究嬰兒發病型和晚發型 SMA 病人 (年齡中位數為 14 歲 [範圍: 1-60 歲])的安全性、耐受性、藥物動力學和藥效學，這些病人接受EVRYSDI 治療前曾接受過其他改善SMA病程的治療(包括nusinersen, n=76 和 onasemnogene abeparvovec, n=14)。

在基期時，168位年齡 2-60 歲的受試者中，有83%患有脊椎側彎，63% 受試者的 Hammersmith 延伸性功能運動量表 (HFMSE) 評分 <10 分。

在接受治療後第 24 個月的分析中，2-60 歲受試者在 MFM-32 和 RULM (分別為n=137, n=133) 中顯示整體運動功能穩定。小於 2 歲的受試者 (n=6) 顯示可維持或達到運動里程碑的進步，例如: 頭部控制、滾動和獨立坐著。

所有可走動的受試者 (年齡5-46歲, n=15) 都保留行走能力。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

Evrysdi 膜衣錠5 毫克: 2-1000 粒OPA/ALU/PVC-ALU鋁箔盒裝。
雙面鋁箔，每片鋁箔7錠，每盒4片鋁箔共28錠。

13.2 效期

架儲期Shelf life

此藥物在過期後 (EXP) 不得繼續使用，期限如包裝上標示。

13.3 儲存條件

保存在原包裝中以防止受潮。
於室溫 (30°C) 下保存。

13.4 儲存注意事項

將藥品置於孩童無法取得之處。

115.06.26

14 病人使用須知

Evrysdi膜衣錠混合溶液 (dispersion) 的製備

建議在首次用藥前，HCP應與病人或照護者討論如何準備被處方的每日建議劑量。

有關正確的給藥方案說明，請參閱3.1用法用量和給藥方法。

有關 Evrysdi 膜衣錠的給藥以及使用無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 溶解的詳細說明，請參閱以下使用說明書。

Evrysdi 膜衣錠應配水整顆吞服或溶解崩散 (dispersed) 於少量的室溫無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 中投予 (見 使用說明書)。請勿咀嚼、切割或壓碎藥錠。

如果 Evrysdi 膜衣錠溶解崩散於無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 內，請立即服用。請勿將Evrysdi 膜衣錠溶解崩散在無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 以外的任何液體中。如果加水後 10 分鐘內未服用，請將製備好的混合溶液 (dispersion) 丟棄。不要將製備好的混合溶液 (dispersion) 暴露在陽光下。

如果製備好的混合溶液 (dispersion) 溢出或沾到皮膚上，應使用肥皂和水清洗此部位。Evrysdi 膜衣錠不應使用鼻胃管或胃造廔口管給藥。如果需要透過鼻胃管或胃造口管給藥，應使用 Evrysdi 口服溶液用粉劑。

使用說明書-給藥說明 INSTRUCTIONS FOR USE-Administration

Evrysdi 膜衣錠

本使用說明書包含有關如何製備和服用 Evrysdi 膜衣錠的資訊。

●本使用說明書中的資訊是關於服用或投予該藥物的資訊－此處僅說明如何「服用」。

開始服用前

首次服用 Evrysdi 膜衣錠之前以及每次補充劑量時請閱讀本使用說明書是否有新的資訊。

Evrysdi 膜衣錠可以整顆吞服或與少量室溫無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 混合後口服。

請勿使用鼻胃管 (NG-tube) 或胃造廔口管 (G-tube) 投予 Evrysdi 膜衣錠。

重要訊息

● 您的醫生、藥師或護理師將向您展示如何製備和服用 Evrysdi 膜衣錠。務必嚴格遵循醫療照護人員的指示服用 Evrysdi 膜衣錠。
● 在向您展示如何正確製備和服用 Evrysdi 膜衣錠之前，請勿服用或投予此藥。
● 製備或服用 Evrysdi 膜衣錠前後都要洗手。
● 使用前請檢查有效期限並檢查產品是否有損壞。若過期或損壞，請勿使用。
● 不要將Evrysdi 膜衣錠混合溶液 (dispersion) 接觸皮膚或眼睛。如果 Evrysdi 膜衣錠混合溶液 (dispersion) 沾到皮膚上，請用肥皂和水清洗該區域。如果膜衣錠混合溶液 (dispersion) 進入眼睛，請用水沖洗眼睛。
● Evrysdi 膜衣錠混合溶液 (dispersion) 應避免陽光照射。
● 如果Evrysdi 膜衣錠混合溶液 (dispersion) 溢出，請用乾紙巾擦乾該區域，然後用肥皂和水清潔。將紙巾丟進垃圾桶，並用肥皂和水洗手。

如何服用Evrysdi 膜衣錠

● 如果您正在服用Evrysdi 膜衣錠，每日建議劑量為1錠。
● 將整顆藥錠與水一起吞服，或將 1 顆藥錠與至少 1 茶匙 (5 ml) 的室溫無氯飲用水 (non-

chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 混合，以液體形式服用。
- 請勿咀嚼、切割或壓碎藥錠。
- 請勿將Evrysdi 膜衣錠與無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 以外的任何液體混合。
- 如果 Evrysdi 膜衣錠加水混合後已超過 10 分鐘，請勿服用。根據當地要求丟棄混合溶液 (dispersion) 並配製新的一劑。
- 如果您在服用 Evrysdi 後任何時間感到不適 (嘔吐)，請勿服用額外的劑量。

準備服用Evrysdi 膜衣錠

步驟1. 清洗您的雙手 (圖A)



步驟2. 從鋁箔包裝片中取出 1 顆 Evrysdi 膜衣錠 (圖 B)



選項A: 吞服整顆Evrysdi 膜衣錠

步驟A1

配水吞服整顆藥錠

請勿咀嚼、切割或壓碎藥錠

請勿使用水以外的任何液體吞服

步驟A2

用肥皂和清水洗手

選項B: 將Evrysdi 膜衣錠溶入無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水)內

將 Evrysdi 膜衣錠溶解於無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水)內需要什麼:
- 1 顆 Evrysdi 膜衣錠
- 一個乾淨的小空杯
- 至少1茶匙 (5 ml) 室溫無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 用於溶解混合
- 至少 1 湯匙 (15 ml) 無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 用於沖洗

步驟 B1

將至少 1 茶匙 (5 ml) 無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 倒入杯中，然後加入一顆錠片

- 請勿使用無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 以外的任何液體
- 避免混合溶液 (dispersion) 受到陽光照射

步驟 B2

輕輕旋轉杯子直至完全混合 - 這可能需要 3 分鐘 (圖C)



步驟 B3

當無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 加入藥錠後 10 分鐘內立即飲用 (圖 D)



步驟 B4

在杯中重新裝入至少 1 湯匙 (15 ml) 的無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水)，並旋轉以去除杯中殘餘的藥物 (圖 E)



步驟 B5

立即飲用 (圖F)



步驟 B6

用肥皂和清水清洗您的雙手

儲存Evrysdi 膜衣錠
- Evrysdi膜衣錠應於室溫 (30°C) 下保存。
- 保存在原包裝內，防止受潮
- 將Evrysdi 膜衣錠和所有藥物放在兒童看不到或拿不到的地方

115.06.26

15 其他

未使用/已過期之藥品處置方式

必須盡量減少將藥品釋放到環境中。不可將藥品經由廢水系統丟棄，也應避免當作家庭廢棄物處理。未使用/已過期藥品的處置過程應遵循當地法規要求。

CDS 16.0_12.25-EFT-3B01
2025年07月
"服脊立" 和 "EVRYSDI" 註冊商標係由瑞士商赫夫門羅氏藥廠股份有限公司授權羅氏大藥廠股份有限公司使用。

製造廠名: F. Hoffmann-La Roche Ltd.
製造廠址: Wurmisweg, CH-4303, Kaiseraugst, Switzerland
藥　商: 羅氏大藥廠股份有限公司
地　址: 臺北市南港區經貿一路170號10樓、10樓之1至之3、10樓之5至之8
電　話: (02)27153111

製造廠

F. Hoffmann-La Roche Ltd.	Wurmisweg, CH-4303, Kaiseraugst, Switzerland

藥商

羅氏大藥廠股份有限公司	臺北市南港區經貿一路170號10樓、10樓之1至之3、10樓之5至之8

~~0925-EFT-01~~0626-EFT-01

服脊立® 膜衣錠 5 毫克

EVRYSDI® Film-Coated Tablets 5 mg

本藥須由醫師處方使用　衛部罕藥輸字第 000104 號

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

主成分: risdiplam

Evrysdi 膜衣錠每錠含有 5 mg 的 risdiplam。

1.2 賦形劑

賦形劑: mannitol、tartaric acid、microcrystalline cellulose、colloidal silicon dioxide、crospovidone、strawberry flavor、sodium stearyl fumarate、polyvinyl alcohol, titanium dioxide, talc, macrogol/ polyethylene glycol、iron oxide yellow

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

Evrysdi 膜衣錠是圓形曲面的淺黃色錠劑，一面刻有 EVR 刻字。

2. 適應症

適用於治療經基因確診之脊髓性肌肉萎縮症 (SMA) 病人，其 SMN2 為 1 到 3 套或已出現症狀之 SMA 第一、二、三型病人。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

使用途徑: 口服給藥
每天口服 Evrysdi 膜衣錠一次，每天大約在同一時間投予，可與/不與食物併服。
每日建議劑量取決於 SMA 病人的年齡和體重 (如表 1)。EVRYSDI 膜衣錠適用於被處方每日建議劑量為 5 mg 的病人 (年齡兩歲以上且體重 20 公斤以上) 使用。

表 1: 按年齡和體重的每日建議劑量

年齡與體重	*每日建議劑量*
≥ 2 歲 (體重 ≥ 20 kg)	5 mg

給藥方法

醫生應根據病人需求以及所需劑量處方合適的用藥劑型。對於吞嚥整顆藥錠有困難的病人，可將藥錠溶解崩散 (dispersed) 投予或可處方使用口服溶液用粉劑。

使用每日劑量高於 5 mg 的療效與安全性尚未被研究。對未滿 16 天大的嬰兒之上市後臨床使用數據有限 *(見 3.3 特殊族群用法用量)*。劑量調整必須在醫療照護人員 (HCP; healthcare provider) 的監督下進行。

Evrysdi 膜衣錠應配水整顆吞服或溶解崩散 (dispersed) 於少量的室溫無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 中投予 *(見 14. 病人使用須知)*。請勿咀嚼、切割或壓碎藥錠。

如果 Evrysdi 膜衣錠溶解崩散於無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 內，請立即服用。請勿將 Evrysdi 膜衣錠溶解崩散在無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 以外的任何液體中。如果加水後 10 分鐘內未服用，請將製備好的混合溶液 (dispersion) 丟棄。不要將製備好的混合溶液 (dispersion) 暴露在陽光下。

如果製備好的混合溶液 (dispersion) 溢出或沾到皮膚上，應使用肥皂和水清洗此部位。Evrysdi 膜衣錠不應使用鼻胃管或胃造瘻口管給藥。如果需要透過鼻胃管或胃造瘻口管給藥，應使用 Evrysdi 口服溶液用粉劑。

延遲或錯過劑量

每天大約在同一時間口服 EVRYSDI 一次。如果錯過了預計給藥的時間，但仍在預定給藥時間的 6 小時內，則應盡快給藥。若超過 6 小時，則應略過此次劑量，在第二天的預定投藥時間服用下一劑。
如果在服用一劑 EVRYSDI 後，藥物未被完全吞服或發生嘔吐，則不要為了彌補不完整的劑量而額外給予藥物。應等到第二天，在預定的投藥時間給予下一劑。

3.2 特殊族群用法用量

小兒

目前尚未有臨床試驗針對 16 天以下的嬰兒使用 EVRYSDI 之療效與安全性數據 *(見 12. 臨床試驗資料)*。上市後，對 16 天以下的嬰兒，使用 EVRYSDI 建議劑量治療之安全性數據有限。

老年人

EVRYSDI 的藥物動力學 (PK) 和安全性曾在年齡達 69 歲但非 SMA 病人的受試者中進行評估。EVRYSDI 尚未對 60 歲以上的 SMA 病人進行研究。*(見 11. 藥物動力學特性和 6.5 老年人)*。

腎功能不全

腎功能不全病人使用 EVRYSDI 的安全性和療效尚未被研究。預期腎功能不全病人無需調整劑量 *(見 11. 藥物動力學特性和 6.7 腎功能不全)*。

肝功能不全

輕度或中度肝功能不全的病人無需調整劑量。EVRYSDI 尚未針對重度肝功能不全的病人進行研究。*(見 11. 藥物動力學特性和 6.6 肝功能不全)*。

4. 禁忌

EVRYSDI 禁用於已知對 risdiplam 或其任何賦形劑過敏的病人。

5. 警告及注意事項

5.1 警語/注意事項

胚胎 - 胎兒毒性

在動物研究中觀察到胚胎 - 胎兒毒性*(見 10.3 臨床前安全性資料)*。女性病人應告知具有生育力的病人此風險，且女性病人必須在治療期間使用高效避孕方式，直到投予最後一劑 EVRYSDI 後至少 1 個月為止，而男性病人則直到投予最後一劑 EVRYSDI 後 4 個月為止*(見 6.特殊族群注意事項)*。

對男性生育力的潛在影響

基於動物研究觀察所得，EVRYSDI 對男性生育力的影響是可逆的，男性病人在治療期間和直到投予最後一劑 EVRYSDI 後 4 個月內都不應捐獻精子*(見 6.特殊族群注意事項和 10.3 臨床前安全性資料)*。

5.2 藥物濫用及依賴性

EVRYSDI 不具有導致藥物濫用或依賴的可能性。

5.3 操作機械能力

EVRYSDI 對駕駛及操作機械的能力沒有影響。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

沒有懷孕婦女使用 EVRYSDI 的臨床數據。Risdiplam 已顯示在動物中具有胚胎-胎兒毒性和致畸性。根據動物研究發現，risdiplam 會穿透胎盤屏障且可能對胎兒造成傷害*(見動物數據)*。

EVRYSDI 不應在懷孕期間使用，除非對母親的益處超過對胎兒的潛在風險。如果懷孕婦女需要接受 EVRYSDI 的治療，應明確告知她對胎兒的潛在風險。
在生產和分娩期間安全使用 EVRYSDI 尚未被建立。

數據

動物數據

以 risdiplam 治療懷孕大鼠的試驗中，胚胎毒性明顯降低胎兒的體重並造成其發育遲緩。此影響的 NOAEL 值大約是病人達到 risdiplam 治療劑量兩倍以上的暴露量。在懷孕兔子的試驗中，在與母體毒性相關的暴露量下觀察到致畸胎作用，包括 4 窩 (22%) 中的 4 個胎兒(4%) 有腦水腫，其 NOAEL 值為病人達到 risdiplam 治療劑量約四倍的暴露量。

每日使用 risdiplam 治療產前和產後大鼠的試驗中，risdiplam 會造成懷孕期的輕微延遲。對後代的存活、生長、功能(行為或生殖)表現，並沒有紀錄顯示不良反應。以原始卵泡計數和卵巢組織病理學評估，對雌性生殖細胞沒有影響。

懷孕和授乳大鼠的試驗顯示，risdiplam 可穿過胎盤屏障並分泌於乳汁中。

6.2 哺乳

目前尚不清楚 EVRYSDI 是否會分泌於人類母乳中。大鼠的研究顯示，risdiplam 會分泌到乳汁中*(見 10.3 臨床前安全性資料)*。由於對哺乳嬰兒可能的傷害未知，因此必須與病人的主治醫生做決定。建議在 EVRYSDI 治療期間不要餵母乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

生育力

男性病人

基於非臨床研究的發現，使用 EVRYSDI 治療時男性的生育力可能會受到影響。在大鼠和猴子的生殖器官中，觀察到精子退化和精子數量減少*(見 10.3 臨床前安全性資料)*。而在停止使用 risdiplam 後，對精子細胞的影響是可逆的。在開始使用 EVRYSDI 治療之前，應與接受 EVRYSDI 治療的男性病人討論保留生育力的策略。男性病人可以在治療開始前或至少 4 個月的無治療期後考慮精子保存。希望生育孩子的男性病人應停止使用 EVRYSDI 至少 4 個月。受孕後可以重新開始治療。

女性病人

根據非臨床研究數據，EVRYSDI 對女性生育力的影響不可預期*(見 10.3 臨床前安全性資料)*。

驗孕

在開始 EVRYSDI 治療之前，具有生育力的女性應確認其懷孕狀況。應明確告知懷孕婦女對胎兒的潛在風險。

避孕

具有生育力的男性和女性病人應遵守以下避孕要求:

- 具有生育力的女性病人應在 EVRYSDI 治療期間採用高效的避孕方式，直到最後一劑給藥後至少 1 個月。
- 男性病人及其具有生育力的女性伴侶應在 EVRYSDI 治療期間同時採用高效的避孕藥方式，直到最後一劑給藥後至少 4 個月。

6.4 小兒

(見 2 適應症，3.1 用法用量，12.臨床試驗資料，11.藥物動力學特性，8.副作用/不良反應和幼年動物試驗)。

幼年動物試驗
在大鼠和猴子中進行長期投予 risdiplam 的毒性試驗，包括幼年動物試驗。幼年動物的試驗中並未顯示接受 risdiplam 治療對發育中的器官系統有任何特定影響。使用 risdiplam 治療後，在細胞更新率高的各種器官 (皮膚、胃腸道、骨髓) 中所見到的毒性而言，動物試驗未顯示在幼年、青少年和成年動物之間的敏感性存有任何差異。

6.5 老年人

EVRYSDI 的藥物動力學 (PK) 和安全性曾在年齡達 69 歲但非 SMA 病人的受試者中進行研究。EVRYSDI 尚未對 60 歲以上的 SMA 病人進行研究。*(見 11.藥物動力學特性和 12.臨床試驗資料)*。

6.6 肝功能不全

EVRYSDI 對輕度或中度肝功能不全受試者的藥物動力學 (PK)、安全性和耐受性已在一個單劑量 5 mg risdiplam 的特定臨床研究中評估。輕度或中度肝功能不全對 risdiplam 的藥物動力學沒有影響，因此，輕度或中度肝功能不全病人無需調整劑量。EVRYSDI 尚未針對重度肝功能不全病人進行研究。*(見 3.3 特殊族群用法用量和 11. 藥物動力學特性)*。

6.7 腎功能不全

EVRYSDI 在腎功能不全病人的安全性和療效尚未被研究。腎功能不全病人預計不需要調整劑量 *(見 3.3 特殊族群用法用量，和 11. 藥物動力學特性)*。

7. 交互作用

Risdiplam 主要是由黃素單氧化酶 (flavin monooxygenase) 1 和 3 (FMO1 和 3) 代謝，也能由 CYP 1A1、2J2、3A4 和 3A7 代謝。Risdiplam 並非人類多重抗藥性蛋白 1 (human multidrug resistance protein 1; MDR1) 的受質。

其他藥品對 EVRYSDI 的影響

單一口服劑量 6 mg risdiplam 與每日兩次 200 mg itraconazole (一種強效 CYP3A 抑制劑) 併用，並未顯示對 risdiplam 的藥物動力學(PK)臨床相關的影響 (AUC 增加 11%，C_{max} 減少 9%)。當 EVRYSDI 與 CYP3A 抑制劑併用時不需調整劑量。
預期不會透過 FMO1 和 FMO3 途徑產生藥物-藥物間的交互作用。

Omeprazole 對 risdiplam 膜衣錠的藥物動力學沒有影響。因此，risdiplam 膜衣錠可以與增加胃中 pH 值的藥物同時服用 (例如：氫離子幫浦抑制劑、H2 受體拮抗劑和制酸劑)。

EVRYSDI 對其他藥品的影響

*體外*試驗，risdiplam 及其主要循環代謝物 M1 並不會誘導 CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 或 3A4。*體外*試驗，除了 CYP3A 之外，risdiplam 和 M1 不會抑制 (可逆性或時間依賴型抑制) 所測試的任何 CYP 酵素 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6)。

EVRYSDI 是 CYP3A 的弱效抑制劑。在健康成人受試者中，每天給予 EVRYSDI 一次，持續 2 週後會稍微增加 midazolam 的暴露量，midazolam 是 CYP3A 的敏感性受質(AUC 增加 11%; C_{max} 增加 16%)。此交互作用的程度被認為不具臨床相關性，因此 CYP3A 的受質不需調整劑量。基於生理學藥物動力學(PBPK)模型，預期對兒童和 2 個月大的嬰兒具有相似的效果。

*體外*試驗顯示，risdiplam 及其主要代謝產物並非人體 MDR1、有機陰離子轉運蛋白 (OATP) 1B1、OATP1B3、有機陰離子轉運蛋白 1 和 3 (OAT1 和 3) 的顯著抑制劑。然而，*體外*試驗中，risdiplam 及其代謝物是人體有機陽離子轉運蛋白 2 (OCT2) 和多重藥物及毒素排除蛋白 (MATE) 1 和 MATE2-K 轉運蛋白的抑制劑。在藥物治療濃度下，預期不會與 OCT2 受質發生交互作用。根據體外數據，EVRYSDI 可能會增加透過 MATE1 或 MATE2-K 排除的藥物 (例如 metformin) 的血漿濃度。EVRYSDI 應避免與 MATE 受質併用。若無法避免併用，應監測藥物相關毒性，並視需要依據受質藥物的仿單資訊進行劑量調降。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性概況摘要

在EVRYSDI 臨床試驗中，嬰兒發病型脊髓性肌肉萎縮症受試者觀察到的最常見不良反應是發熱 (54.8%)、皮疹 (29.0%) 和腹瀉 (19.4%)。
晚發型脊髓性肌肉萎縮症受試者觀察到的最常見不良反應是發熱 (21.7%)、頭痛 (20.0%)、腹瀉 (16.7%) 和皮疹 (16.7%)。
上述不良反應的發生並沒有確切的時間或特定的臨床表現，且在持續接受EVRYSDI 治療的情況之下，這些不良反應的症狀通常仍逐漸緩解。
關於在非臨床研究中所觀察到的 EVRYSDI 的影響，另見*10.3 臨床前安全性資料*。

不良反應列表

各藥物不良反應發生頻率，歸類如下: 極常見 (≥ 1/10)、常見(≥ 1/100至< 1/10)、不常見 (≥ 1/1,000至< 1/100)、罕見(≥ 1/10,000至< 1/1,000)、非常罕見 (< 1/10,000)。臨床試驗中的藥物不良反應根據MedDRA系統器官分類列如表2。

表 2. 嬰兒發病型和晚發型 SMA 受試者在 EVRYSDI 臨床研究中發生的藥物不良反應

系統器官分類	嬰兒發病型 SMA (第 1 型)	晚發型 SMA (第 2 型和第 3 型)
胃腸道異常		
腹瀉	極常見	極常見
噁心	不適用	常見
口腔潰瘍和口瘡性潰瘍	常見	常見
皮膚和皮下組織異常		
皮疹*	極常見	極常見
神經系統疾病		
頭痛	不適用	極常見
一般疾病和給藥部位反應		
發熱 (包括高燒)	極常見	極常見
感染和寄生蟲感染		
尿路感染 (包括膀胱炎)	常見	常見
肌肉骨骼和結締組織疾病		
關節痛	不適用	常見

*包括皮炎，痤瘡樣皮疹，過敏性皮膚炎，紅斑，毛囊炎，皮疹，皮疹紅斑，皮疹黃斑丘疹，皮疹丘疹

EVRYSDI 用於 16 天至未滿兩個月嬰兒之安全性曾於 RAINBOWFISH 試驗中評估。RAINBOWFISH 試驗是一個開放性、單臂的臨床試驗，該試驗收納 26 位經基因診斷為脊髓性肌肉萎縮症但尚未發病之嬰兒，在首次給藥時年齡為 16 至 41 天大 (體重 3.1 至 5.7 公斤)。在主要療效結果分析時，接受藥物時間長度的中位數為 20.4 個月 (範圍: 10.6 至 41.9 個月) *(見 12 臨床試驗資料)*。在 RAINBOWFISH 試驗中，這些尚未發病型受試者的安全性結果與發病型 SMA 受試者接受 Evrysdi 治療的臨床試驗結果一致。

先前曾接受過其他改善 SMA 病程療法的病人安全性概況

依據 JEWELFISH 試驗的主要分析結果，先前曾接受過治療的病人 (non-naive patients) (包括先前曾接受過 nusinersen (n=76) 或 onasemnogene abeparvovec (n=14) 治療的病人) 在接受 EVRYSDI 最長達 59 個月的治療後，其安全性概況與在 FIREFISH 試驗 (第 1 部分和第 2 部分)、SUNFISH 試驗 (第 1 部分和第 2 部分) 和 RAINBOWFISH 試驗中使用 EVRYSDI 作為首次 SMA 治療的病人安全性概況一致 *(見 12 臨床試驗資料)*。

8.3 上市後經驗

EVRYSDI 上市後經驗所發現的藥物不良反應列如下表 3。依 MedDRA 系統器官分類列出藥物不良反應[1]，且藥物不良反應相對應的發生頻率以下述常規為類別依據：極常見 (≥ 1/10)、常見(≥ 1/100 至< 1/10)、不常見(≥ 1/1,000 至< 1/100)、罕見(≥ 1/10,000 至< 1/1,000)、非常罕見(< 1/10,000)。

表 3 上市後經驗之藥物不良反應

系統器官分類	不良反應	頻率
皮膚和皮下疾病	皮膚血管炎[1]	未知
心臟疾病	心跳過速[2]	不常見

[1] 無法根據現有數據估算發生率和頻率類別

[2] 對於僅在上市後經驗中觀察到的不良反應，其發生頻率類別的定義是：根據在臨床主試驗中暴露於 Evrysdi 的病人總數計算所得的 95% 信賴區間的上限。

上市後經驗中特定藥物不良反應描述

皮膚血管炎：~~在上市後的使用經驗中被發現。~~其症狀在永久停用 EVRYSDI 後可恢復。

心跳過速：中斷使用 Evrysdi 後症狀消失，再次使用 Evrysdi 治療後症狀復發。

9. 過量

沒有在臨床試驗中過量使用 EVRYSDI 的經驗。

沒有已知的解毒劑可用於 EVRYSDI 過量時。

如果藥物過量，應對病人進行密切監測並提供支持性的照護。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

藥物治療組別：用於肌肉骨骼系統疾病的其他藥物。

Risdiplam 是一種存活運動神經元 2 (Survival of Motor Neuron 2, SMN2) 前信使核糖核酸的剪接調節劑 (pre-mRNA splicing modifier)，被設計用於治療因 5q 染色體突變導致 SMN 蛋白缺陷所引起的 SMA。缺乏功能性 SMN 蛋白質是所有 SMA 類型的病理生理學致病機轉。Risdiplam 修正 SMN2 的剪接，將排除外顯子 7 (exon 7) 平衡調整為外顯子 7 納入至 mRNA 轉錄物中，從而增加 SMN2 基因轉譯為具功能性且穩定的 SMN 蛋白質。因此，Risdiplam 藉由增加和維持功能性 SMN 蛋白質的濃度來治療 SMA。

Risdiplam 會均勻地分佈到身體的所有部位，包括藉由穿過血腦障壁到中樞神經系統 (CNS)，從而導致 CNS 和全身的 SMN 蛋白質增加。血漿中的 risdiplam 濃度和血液中的 SMN 蛋白質濃度反映了其在組織中的分佈和藥效學作用，如大腦和肌肉。

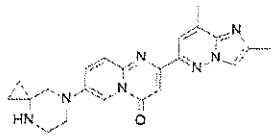
在嬰兒發病型和晚發型 SMA 受試者的臨床試驗 (FIREFISH、SUNFISH 和 JEWELFISH) 中，risdiplam 會使 SMN 蛋白質增加，在治療開始的四週內，血中 SMN 蛋白質的中位數變化為基期的 2 倍以上。至少 24 個月的治療期間內，增加的 SMN 蛋白質一直維持 *(見 12.臨床試驗資料)*。

10.2 藥效藥理特性

EVRYSDI (risdiplam) 是一種存活運動神經元 2 (SMN2) 前信使核糖核酸 (pre-mRNA) 的剪接調節劑。Risdiplam 的分子量為 401.46 g/mol。

Risdiplam 的化學名為 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8 dimethylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido-4H-[1,2-a]pyrimidin-4-one。

Risdiplam 的分子式為 $C_{22}H_{23}N_7O$，其化學結構式如下圖所示：



心臟電生理學

Risdiplam 對 QTc 間期的影響已在一項 47 位健康成人受試者的研究中評估。在治療劑量暴露下，risdiplam 不會延長 QTc 間期。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、突變性及生育力損傷

致癌性

在 rasH2 基因轉殖小鼠中使用 risdiplam 進行致癌性試驗，當動物暴露於人體治療劑量高達 7 倍的暴露量時，沒有任何證據顯示 risdiplam 有致癌的可能性。

對大鼠進行一項為期 2 年的致癌性研究，每日口服 risdiplam 的劑量為 0.3, 1 和 3 mg/kg。Risdiplam 在低劑量和中間劑量時不會誘發腫瘤，此時在大鼠中觀察到的暴露量相當於人類最大建議劑量 (MRHD) 5 mg 時的暴露量。在 MRHD 暴露量 4 倍的高劑量下，雄性大鼠包皮腺腫瘤和雌性大鼠陰蒂腺腫瘤的發生在統計上顯著增加。由於這些都是囓齒類動物特有的器官，因此這些發現與人類沒有相關性。

基因毒性

Risdiplam 在細菌逆轉突變試驗中沒有致突變性。在*體外*哺乳動物細胞和大鼠骨髓中，risdiplam 增加了細胞的微核頻率。在大鼠 (成年和幼年動物) 的數項毒性試驗中，觀察到骨髓中微核的誘發反應。試驗中無不良反應被觀察到的劑量 (NOAEL) 約與人體治療劑量 1.5 倍的暴露量相關。資料顯示，這種作用是間接的，繼發於 risdiplam 對細胞週期中細胞分裂之干擾。這些作用也表現在高細胞新陳代謝的其他組織中，包括皮膚、胃腸道、雄性生殖細胞、胚胎毒性和骨髓的變化。Risdiplam 不具有直接破壞 DNA 的潛力。

生育力損傷

Risdiplam 的治療可能會與大鼠和猴子的雄性生殖細胞停滯有關。這些影響導致精子細胞退化、曲精小管上皮細胞的變性/壞死、以及副睾中的寡精/無精症。此外，也觀察到精子形態異常的數量增加，與精子濃度和活動力降低有關。在年輕大鼠中，risdiplam 暴露量達到病人治療劑量時可觀察到其影響，然而，在大鼠的相應試驗中並未觀察到雄性生育力受損的情形。Risdiplam 的精子細胞作用可能與 risdiplam 對細胞週期中細胞分裂的干擾有關，並且具有階段特異性和可逆性。以 risdiplam 治療大鼠和猴子後，並未觀察到雌性生殖器官受到影響。

10.3.2 動物毒理及或藥理

對視網膜結構的影響

使用 risdiplam 對猴子進行長期治療後的證據顯示，會從視網膜周邊的光感受器開始變性而對視網膜造成影響。停止治療後，視網膜圖 (retinogram) 的影響是部分可逆的，但光感受器的變性則未恢復。使用光學斷層掃描 (OCT) 和視網膜電波圖 (ERG) 監測的一些實驗資料顯示，這類影響可能是由視網膜色素上皮細胞中光感受器再循環不全所造成，此影響在臨床使用的 risdiplam 劑量下並未觀察到不良反應(NOAEL)，但在超過人體治療劑量兩倍的暴露量下觀察到此影響。白化症或有色素沉澱的大鼠暴露於超過猴子長期服用 risdiplam 的暴露量時，並未觀察到上述結果。定期眼科監測 (包括 SD OCT 和視覺功能評估) SMA 受試者的臨床試驗中也未觀察到上述結果。

對上皮組織的影響

使用 risdiplam 治療大鼠和猴子，對皮膚、咽喉和眼睛組織學和胃腸道有顯著的影響。以高劑量治療 2 週和更長時間後，會開始出現變化。當猴子長期治療 39 週後，NOAEL 值為超過人體建議劑量平均暴露量的 2 倍。在 SMA 受試者的臨床試驗中，並未觀察到在動物試驗中所觀察到對皮膚上皮的影響。

對血液學參數的影響

在大鼠的急性骨髓微核試驗中，暴露於超過人體治療劑量平均暴露量 15 倍的高劑量下，觀察到嗜多色性 (年輕) 與正色性 (成熟) 紅血球的比例減少 50%以上，顯示有大量的骨髓毒性。對大鼠進行 4 週的治療，暴露於高達人體治療劑量平均暴露量約 7 倍的劑量下，並未觀察到這類的影響，而在相同暴露量下，接受 26 週長期治療的大鼠中可觀察到早期死亡和可能基於血液學的影響所造成的死亡。治療 26 週的大鼠其血液學影響的 NOAEL 值，比達到人體治療劑量的暴露量高約 3.5 倍。在大鼠 (成年和幼年動物) 的數項毒性試驗中觀察到骨髓中的微核誘發，其 NOAEL 的暴露量約是人體治療劑量平均暴露量的 1.5 倍。在 SMA 受試者的臨床試驗中，EVRYSDI 治療期間血液學參數則保持不變。

11. 藥物動力學特性

EVRYSDI 的藥物動力學參數已在健康成人受試者和 SMA 受試者中被描述。

給予 EVRYSDI 口服溶液後，risdiplam 的藥物動力學在 0.6 mg 至 18 mg 間近似呈線性。Risdiplam 的藥物動力學可以群體 PK 模型進行模擬，該模型具有三個吸收轉運室，兩室分配和一級排除。發現體重和年齡對藥物動力學具有顯著的影響。錠劑 (直接吞服或泡水崩散) 在進食或空腹的狀態下，於健康成人受試者中的藥物動力學與口服溶液具有生體相等性。

嬰兒發病型的 SMA 受試者 (納入時年齡為 2-7 個月) 的建議劑量為 0.2 mg/kg 每日投予一次，預估的暴露量(平均 $AUC_{0\text{-}24h}$)為 1930 ng.h/mL。在 RAINBOWFISH 試驗中，年齡為 16 天大到 2 個月以下的尚未發病型受試者，在每日投予一次 0.15 mg/kg 持續兩週後，

預估的暴露量為 2020 ng.h/mL。SUNFISH 試驗 (第 2 部分)中，晚發型 SMA 受試者 (納入時年齡為 2-25 歲) 投予治療劑量後的預估暴露量為 2070 ng.h/mL (體重<20 kg 的受試者每日劑量為 0.25 mg/kg) 和 1680 ng.h/mL (體重≥20 kg 的受試者每日一次 5 mg)。在 RAINBOWFISH 試驗中，給予 0.15 mg/kg 所預估的最大濃度 (平均 C_{max}) 為 111 ng/mL，在 FIREFISH 試驗中，給予 0.2 mg/kg 所觀察到的最大濃度為 194 ng/mL，而在 SUNFISH 第 2 部分試驗中則是 120 ng/mL。

吸收

Risdiplam 在空腹狀態下迅速被吸收，口服給藥 (溶液、錠劑或錠劑混合溶液 (dispersion)) 後血漿 t_{max} 為 1- 5 小時。基於 47 位健康受試者的數據，食物 (高脂肪、高卡路里早餐) 對 risdiplam 的暴露量沒有相關影響。在 FIREFISH、SUNFISH、JEWELFISH 與 RAINBOWFISH 試驗中 (給予 EVRYSDI 口服溶液)，risdiplam 在早餐時或哺乳後給藥。

分佈

群體藥物動力學參數評估的表面中央分佈體積為 98 L，周邊容積為 93 L，隔室間清除率為 0.68 L/hr。

Risdiplam 主要與血清白蛋白結合，不與 α-1 酸性醣蛋白結合，游離分率為 11%。

代謝

Risdiplam 主要經由黃素單氧化酶 (flavin monooxygenase) 1 和 3 (FMO1 和 FMO3) 代謝，也藉由 CYP 1A1, 2J2, 3A4 和 3A7 代謝。

排除

群體藥物動力學分析，risdiplam 的表面清除率 (CL/F) 為 2.6 L/h。在 SMA 受試者中，risdiplam 的有效半衰期約為 50 小時。

Risdiplam 不是人類多重耐藥蛋白 1 (human multidrug resistance protein; MDR1) 的受質。大約 53%的藥物 (14%是未改變的原型 risdiplam) 從糞便中排出，28%從尿液中排出 (8%是未改變的原型 risdiplam)。原型藥物是血漿中的主要成分，佔血液循環中藥物相關物質的 83%。藥理學上無活性的代謝產物 M1 被認定為是主要的循環代謝產物。

特殊族群之藥物動力學

小兒

體重和年齡在群體藥物動力學分析中被鑑定為共變數。因此，劑量是依據年齡 (低於或高於 2 個月和 2 歲) 和體重 (至多 20 kg) 作調整，以在對應的年齡和體重範圍內獲得類似的暴露量。尚無年齡小於 16 天以下的病人數據。

老年人

沒有特定的臨床試驗用以研究 EVRYSDI 在 60 歲以上 SMA 病人的藥物動力學。JEWELFISH 試驗納入了 60 歲以下的 SMA 受試者。臨床藥物動力學研究，收納 69 歲以下非 SMA 的受試者，試驗顯示 69 歲以下的病人無需調整劑量。

腎功能不全

尚未在腎功能不全病人進行任何 risdiplam 的藥物動力學研究。只有很少數 (8%) 通過腎臟排除的 risdiplam 是未改變的藥物原型。

肝功能不全

輕度和中度肝功能不全對 risdiplam 的藥物動力學沒有影響。給予 5 mg risdiplam 後，輕度 (n=8) 肝功能不全受試者的 C_{max} 和 AUC 的平均比率分別為 0.95 和 0.80，中度肝功能不全的受試者 (n=8) 的 C_{max} 和 AUC 的平均比率則分別為 1.20 和 1.08，此參數也與健康對照組受試者 (n=10) 的數據。針對重度肝功能不全病人的安全性和藥物動力學尚未被研究。

種族

Risdiplam 的藥物動力學在日本人和高加索人中沒有差異。

藥物交互作用

合併投予每日兩次 200 mg itraconazole (一種強效 CYP3A 抑制劑)，以及單劑量口服投予 6 mg risdiplam，結果顯示對 risdiplam 的藥物動力學沒有臨床上的顯著影響 (AUC 增加 11%，C_{max} 減少 9%)。

12. 臨床試驗資料

臨床/療效研究

EVRYSDI 治療嬰兒發病型 (第一型) 和晚發型 (第二、三型) SMA 受試者的療效，在兩個樞紐試驗 FIREFISH 和 SUNFISH 中評估。EVRYSDI 治療尚未發病型 SMA 受試者的療效，在 RAINBOWFISH 試驗中評估。

嬰兒發病型 (Infantile-onset) SMA

BP39056 試驗 (FIREFISH) 是一個開放性、包含兩部分的臨床試驗，目的是研究 EVRYSDI 對有症狀的第 1 型 SMA 受試者之療效、安全性、藥物動力學 (pharmacokinetics) 和藥效學 (pharmacodynamics) (所有受試者均透過基因檢測確診具有 2 套 SMN2 基因)。FIREFISH 第 1 部分主要目的為劑量探索，第 2 部分則是依據第 1 部分試驗結果決定合適的治療劑量，以確認 EVRYSDI 的療效。納入第 1 部分試驗的受試者並未納入第 2 部分試驗中。

主要療效指標是治療 12 個月後在不須支撐的情況下能夠獨自坐著至少 5 秒鐘的能力，是依據貝萊氏嬰幼兒發展評估量表第三版 (Bayley Scales of Infant and Toddler Development-Third Edition，BSID-III) 測量大動作功能的第22 項來評估。

FIREFISH 第 2 部分

FIREFISH 第 2 部分共納入 41 位第 1 型 SMA 受試者。受試者發病出現臨床表徵或症狀的年齡中位數為 1.5 個月 (範圍: 1.0 - 3.0 個月)，女性佔 54%，高加索人佔 54%，亞洲人佔 34%。納入試驗時的年齡中位數為 5.3 個月(範圍: 2.2-6.9 個月)，從發病到首次給予試驗藥物之間的時間中位數為 3.4 個月 (範圍: 1.0-6.0 個月)。在基期時，受試者之費城兒童醫院嬰兒神經肌肉疾病測試量表(Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders，CHOP-INTEND) 評分，中位數為 22.0 分 (範圍: 8.0-37.0)；受試者之 Hammersmith 嬰兒神經學檢查第二模組(Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2，HINE-2) 評分，中位數為 1.0 (範圍: 0.0-5.0)。

主要療效指標是治療 12 個月後在不須支撐的情況下能夠獨自坐著至少 5 秒鐘的受試者比例 (BSID-III 大動作功能第 22 項)。表 4 為受試者接受 EVRYSDI 治療後之重要療效結果。

表 4. 第 12 個月和第 24 個月的重要療效指標結果 (FIREFISH 第 2 部分試驗)

療效指標	受試者比例 N= 41 (90% CI)	
	第 12 個月	第 24 個月
運動功能與發展里程碑		
BSID-III: 不須支撐可獨自坐著至少 5 秒的受試者	29.3% (17.8%, 43.1%) P<0.0001[a]	61.0% (46.9%, 73.8%)
CHOP-INTEND: 分數≥ 40 的受試者	56.1% (42.1%, 69.4%) P<0.0001[b]	75.6% (62.2%, 86.1%)
CHOP-INTEND: 與基期比較改善 ≥4 分的受試者	90.2% (79.1%, 96.6%) P<0.0001[c]	90.2% (79.1%, 96.6%)
HINE-2: 達到運動功能里程碑者[d]	78.0% (64.8%, 88.0%) P<0.0001[e]	85.4% (73.2%, 93.4%)
BSID-III: 不須支撐可獨自坐著至少 30 秒的受試者	17.1% (8.3%, 29.7%)	43.9% (30.6%, 57.9%) P<0.0001[f]
存活率及無事件存活率		
無事件存活率 Event-Free Survival[g]	85.4% (73.4%, 92.2%) P<0.0001[h]	82.9% (70.5%, 90.4%)
存活	92.7% (82.2%, 97.1%)	92.7% (82.2%, 97.1%)

縮寫: CHOP-INTEND= 費城兒童醫院嬰兒神經肌肉疾病測試量表(Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders); HINE-2= Hammersmith 嬰兒神經學檢查第二模組; (Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2).

[a] p 值是基於單邊精確的二項式檢驗。試驗結果是與歷史性文獻對照組的 5%閾值進行比較。

[b] p 值是基於單邊精確的二項式檢驗。試驗結果是與歷史性文獻對照組的 17%閾值進行比較。

[c] p 值是基於單邊精確的二項式檢驗。試驗結果是與歷史性文獻對照組的 17%閾值進行比較。

[d] 達到運動功能里程碑之定義為: 各個運動里程項目中，改善的項目多於惡化的項目。改善定義為: 踢腳能力增加≥2 分(或達最高分)，或者頭部控制、滾動、坐著、爬行、站立或行走的運動里程碑增加≥1 分; 惡化定義為: 踢腳能力減少≥2 分(或達最低分)，或者頭部控制、滾動、坐著、爬行、站立或行走的運動里程碑減少≥1 分

[e] p 值是基於單邊精確的二項式檢驗。試驗結果是與歷史性文獻對照組的 12%閾值進行比較。

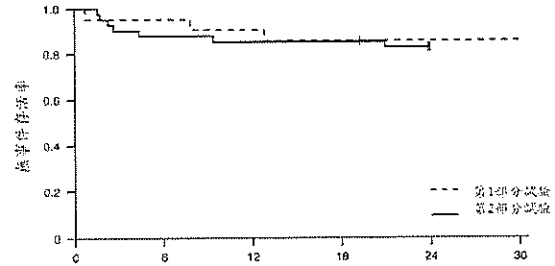
[f] p 值是基於單邊精確的二項式檢驗。試驗結果是與歷史性文獻對照組的 5%閾值進行比較。

[g] 「事件」意指永久使用呼吸器、永久使用呼吸器的定義為接受氣管切開術，或每天使用非侵入式通氣或插管滿 16 小時以上且連續 21 天以上(且並非因於急性可逆事件)，符合以上情況便定義為永久使用呼吸器。

[h] p 值是基於單邊 Z 檢驗。試驗結果是與歷史性文獻對照組的 42%閾值進行比較。

這些試驗結果表示，與未經治療的嬰兒發病型 SMA 病人的自然病程相比具有臨床顯著差異。

圖 1. Kaplan-Meier 的無事件存活率 (FIREFISH 第 1 部分和第 2 部分試驗)



+設限 (Censored): 2 位第 2 部分試驗受試者因為第 24 個月的回診提早而被標示設限，1 位第 1 部分試驗受試者在停止治療後被標示設限並在 3.5 個月後去世

FIREFISH 第 1 部分試驗

FIREFISH 第1 部分試驗的結果也支持了EVRYSDI在第1 型SMA 病人中的療效。對於第 1 部分試驗中的21 位受試者，其基期特徵與有症狀的第1 型SMA病人一致。納入試驗時的年齡中位數為6.7 個月 (範圍: 3.3-6.9 個月)，從發病到首次給藥之間的時間中位數為 4.0 個月 (範圍: 2.0-5.8 個月)。共有17 位受試者接受了治療劑量 (即用於第2 部分試驗的劑量)。接受12 個月治療後，有41% (7/17) 的受試者可以不須支撐獨自坐著至少5 秒 (BSID-III，項目22)。接受 24 個月治療後，另外有 3 位接受治療劑量的受試者能夠獨自坐著至少 5 秒，總計共有 10 位受試者 (59%) 達到此運動功能里程碑。
接受12個月治療後，有90% (19/21) 的受試者存活且無事件發生 (不須永久使用呼吸器)，並且年齡達到15 個月大或以上。在至少 33 個月的治療後，有81% (17/21) 的受試者存活且無事件發生，並且年齡達到 37 個月大或以上 (中位數為 41 個月; 範圍: 37-53 個月)，請參見圖1。有3位受試者在治療期間去世，1位受試者在停止治療後 3.5 個月去世。

晚發型 (Later Onset) SMA

試驗 BP39055 (SUNFISH)是一項包括兩部分的多中心試驗，目的是研究 EVRYSDI 對 2-25 歲的第 2 型或第 3 型 SMA 受試者之療效、安全性、藥物動力學 (pharmacokinetics) 和藥效學 (pharmacodynamics)。試驗的第 1 部分主要目的為劑量探索，第 2 部分則依據第 1 部分試驗結果決定合適的治療劑量，採取隨機、雙盲、安慰劑對照的設計，以確認 EVRYSDI 的療效。參與第 1 部分試驗的受試者並未納入第 2 部分中。

主要療效指標是運動功能評估量表-32 (Motor Function Measure-32，MFM32)，在第 12 個月時相較於基期時的評分變化。MFM32 廣泛地評估運動功能，以 MFM32 量表評估後的原始得分再除以最大可能得分，得到最大可能得分的百分比(範圍 0-100)，即為 MFM32 的評分結果，分數越高表示運動功能越好。

SUNFISH 第 2 部分試驗

SUNFISH 第 2 部分為隨機、雙盲、以安慰劑做對照組的設計，納入 180 位第 2 型 (71%) 或第 3 型 (29%) SMA 且無法走動 (non-ambulant) 的受試者。受試者以 2:1 的比例隨機分

配至 EVRYSDI *(治療劑量見 ~~2.3.1~~ 用法用量)*或安慰劑組，隨機分配並按照年齡進行分層 (2 至 5 歲、6 至 11 歲、12 至 17 歲、18 至 25 歲)。

開始治療時受試者的年齡中位數為 9.0 歲 (範圍: 2-25 歲)，從出現 SMA 症狀到首次接受試驗藥物治療之間的時間中位數為 102.6 (1-275) 個月。整體而言，納入試驗時年齡在 2-5 歲之間佔 30%，6-11 歲之間佔 32%，12-17 歲之間佔 26%，18-25 歲之間佔 12%。試驗中的 180 名受試者，女性佔 51%，高加索人佔 67%，亞洲人佔 19%。受試者在基期的 MFM32 分數平均為 46.1，修正後上肢運動功能量表 (Revised Upper Limb Module，RULM) 分數平均為 20.1。在基期時，有 67%的受試者患有脊椎側彎 (其中 32%受試者是嚴重的脊椎側彎)。EVRYSDI 治療組和安慰劑組之間，脊椎側彎的受試者比例分布不均 (EVRYSDI 治療組為 63.3%，安慰劑對照組為 73.3%)，接受呼吸照護 (cough assist or Bilevel Positive Airway Pressure [BiPAP] support) 的受試者比例分布不均 (EVRYSDI 治療組為 33.3%，安慰劑對照組為 50%)，其餘基期疾病特徵兩組之間大致平均分配。

主要療效指標是比較 EVRYSDI 治療組和安慰劑組的受試者在 12 個月後的 MFM32 總得分相較於基期時的變化。主要療效指標和重要次要療效指標結果列於表 5、圖 2 和圖 3 內。

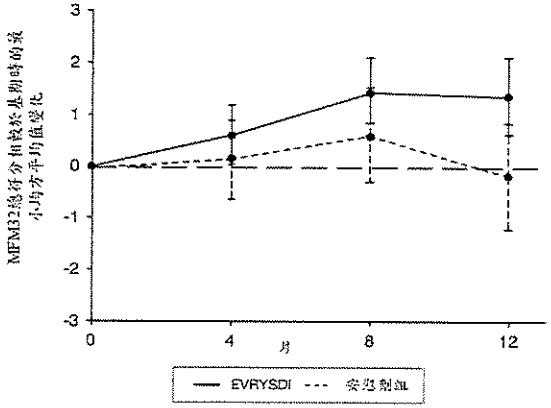
表 5. 晚發型 SMA 受試者接受治療後第 12 個月的主要療效指標和重要次要療效指標結果 (SUNFISH 第 2 部分試驗)

療效指標	EVRYSDI (N = 120)	安慰劑組 (N = 60)
主要療效指標:		
自基期時至 12 個月時的 MFM32 總得分變化，最小均方平均值 (least square mean) (95% CI)[1,2,3]	1.36 (0.61, 2.11)	-0.19 (1.22, 0.84)
EVRYSDI 治療組與安慰劑的差異，估計值(95% CI)[1] p-值	1.55 (0.30, 2.81) 0.0156	
次要療效指標:		
自基期時至 12 個月時 MFM32 總得分≧3 的受試者比例 (95% CI)[1,2,3]	38.3% (28.9, 47.6)	23.7% (12.0, 35.4)
勝算比 (95% CI) 校正[4](未校正) p-值[5]	2.35 (1.01, 5.44) 0.0469 (0.0469)	
自基期時至 12 個月時的 RULM 總得分變化，最小均方平均值 (least square mean) (95% CI)[1,4,5]	1.61 (1.00, 2.22)	0.02 (-0.83, 0.87)
EVRYSDI 治療組與安慰劑的差異，估計值(95% CI) 校正[4](未校正) p-值[1]	1.59 (0.55, 2.62) 0.0469 (0.0028)	

[1] 根據試驗中針對 MFM32 數據缺失的統計處理方法，有 6 位受試者排除於分析之外 (納入分析之受試者人數，EVRYSDI 治療組 n = 115; 安慰劑對照組 n = 59)
[2] 數據使用重複測量混合模型(mixed model repeated measure) 進行分析，分析因子包括基期總得分、治療、就診、年齡組別、每次就診以及基期就診的交互作用。
[3] 使用邏輯回歸分析數據，包括基期總得分、治療和年齡組
[4] 調整後的 p 值是取自階層檢定 (hierarchical testing)中所包含的療效指標端點，並根據階層結構中的順序從上一療效指標端點到當前端點的所有 p 值所得出。未經校正的 p 值在 5%顯著性水平下進行測試。
[5] 根據 RULM 的數據缺失規則，將 3 例受試者排除分析(EVRYSDI 治療組 n = 119；安慰劑對照組 n = 58)

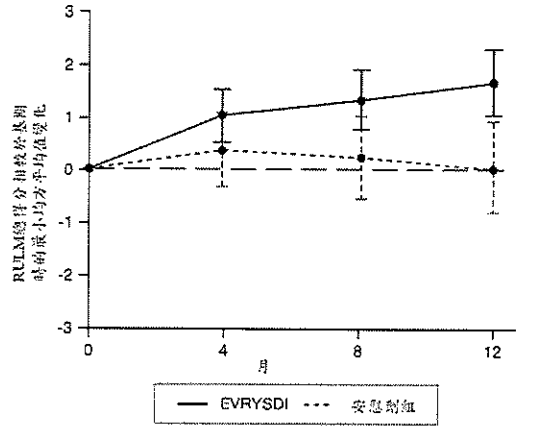
接受 EVRYSDI 治療的受試者在治療 12 個月後，MFM32 量表總得分的進步與安慰劑組相比有統計顯著的差別，RULM 量表總得分的進步與安慰劑組相比也有統計顯著的差別。

圖 2: SUNFISH 第 2 部分試驗中，12 個月後的 MFM32 總得分相對於基期時的平均變化[1]



[1]相較於基期時 MFM32 分數差異的最小均方平均值變化 [95%CI]

圖 3: SUNFISH 第 2 部分試驗中，12 個月後 RULM 總得分相對於基期時的平均變化[1]



[1]相較於基期時 RULM 分數差異的最小均方平均值變化 [95%CI]

117 位受試者在完成 12 個月的治療後仍持續給予 EVRYSDI。在第 24 個月分析時，所有接受 24 個月 EVRYSDI 治療的受試者，運動功能的改善在第 12 個月到第 24 個月之間可以持續維持。在第 24 個月時，MFM32 相對於基期的平均變化為 1.83 (95% CI: 0.74, 2.92)， RULM 為 2.79 (95% CI: 1.94, 3.64)。

尚未發病型 (Pre-symptomatic) SMA

試驗 BN40703 (RAINBOWFISH) 是一項開放性、單臂、多中心的臨床試驗，目的是研究 EVRYSDI 對已基因確診但尚未出現症狀受試者 (首次給藥的年齡介於剛出生至 6 週大之間) 的療效、安全性、藥物動力學和藥效學。

試驗收納 26 位受試者，在接受 Evrysdi 治療後第 12 個月時評估療效，此 26 位受試者為意圖治療族群 (intention-to-treat (ITT) population)。這些受試者 SMN2 為 2 套、3 套和≥4 套分別有 8 位、13 位、5 位。在這些受試者中，首次給藥的年齡中位數為 25 天 (範圍: 16 至 41 天)，62% 為女性，85% 為高加索人。在基期時，CHOP-INTEND 的評分中位數為 51.5 (範圍: 35.0-62.0)、HINE-2 的評分中位數為 2.5 (範圍: 0-6.0)，尺神經複合肌肉動作電位 (compound muscle action potential, CMAP) 的振幅中位數為 3.6 mV (範圍: 0.5-6.7 mV)。

主要療效分析族群 (primary efficacy population 定義為有 2 套 SMN2 且基期 CMAP 振幅≥ 1.5 mV 的受試者，有 5 位受試者屬於 primary efficacy population。在這些受試者中，CHOP-INTEND 的評分中位數為 48.0 (範圍: 36.0-52.0)，HINE-2 的評分中位數為 2.0 (範圍: 1.0-3.0)， CMAP 的振幅中位數為 2.6 mV (範圍: 1.6-3.8 mV)。

主要療效指標為治療 12 個月後能夠不須支撐獨自坐著至少 5 秒鐘的受試者比例 (根據 BSID-III 大動作功能第 22 項)，結果如下表，在主要療效分析族群，達到此指標的受試者比例與預先定義的閾值(5%)相比，具有統計顯著的差異和臨床意義。

Evrysdi 治療病人的重要療效指標如下表 6 、表 7 和圖 4 所示。

表 6. 尚未發病型病人在第 12 個月依據 BSID-III 大動作功能第 22 項定義的坐立能力

療效指標	受試者族群		
	主要療效族群 (N=5)	有 2 套 SMN2 的受試者[a] (N=8)	意圖治療族群 (ITT) (N=26)
不須支撐能夠獨自坐著至少 5 秒鐘的受試者比例 (BSID-III，第 22 項); (90% CI)	80% (34.3%, 99.0%) $p < 0.0001$[b]	87.5% (52.9%, 99.4%)	96.2% (83.0%, 99.8%)

縮寫: BSID-III = 貝萊氏嬰幼兒發展評估量表第三版 (Bayley Scales of Infant and Toddler Development-Third Edition); CI= 信賴區間 (Confidence Interval); ITT= 意圖治療 (Intent-to-treat)
[a]有 2 套 SMN2 的受試者，其 CMAP 基期振幅中位數為 2.0 (範圍: 0.5-3.8)。
[b]p 值是基於單邊精確二項式檢定，結果與 5% 的閾值進行比較。

此外，主要療效分析族群中有 80% (4/5)、SMN2 套數為 2 套的受試者中有 87.5% (7/8)，ITT 族群中有 80.8% (21/26)，可在沒有支撐的情況下坐立 30 秒 (BSID-III，第 26 項)。

ITT 族群在第 12 個月時有 25 位接受 HINE-2 運動里程碑評估，在 25 位受試者中，有 96.0% (24 位)的受試者可以坐著 [有 1 位 SMN2 為 2 套的受試者達到穩定坐姿 (1/8)，其餘 23 位則可以軸轉 (pivot)/ 旋轉 (rotate) (分別占 SMN2 為 2 套、3 套 和≥ 4 套受試者的 6/8、13/13、4/4)]。

此外，有 84% (21 位) 的受試者可以站立: 32% (8 位) 的受試者可以在支撐下站立 (分別占 SMN2 為 2 套、3 套和≥ 4 套受試者的 3/8、3/13、2/4)，和 52% (13 位) 的受試者可以獨自站立 (分別占 SMN2 為 2 套、3 套和≥ 4 套受試者的 1/8、10/13、2/4)。

此外，有 72% (18 位) 的受試者可以彈跳、巡行 (cruise) 或行走: 8% (2 位) 的受試者可以彈跳 (占 SMN2 為 2 套受試者的 2/8)、16% (4 位) 可以巡行 (分別占 SMN2 為 3 套和 ≥4

套受試者的 3/13 和 1/4) 和 48% (12 位) 可以獨立行走 (分別占 SMN2 為 2 套、3 套和≥4 套受試者的 1/8、9/13 和 2/4)。有 7 位受試者在第 12 個月時未接受步行測試。

SMN2 為 4 套的病人，目前尚無追蹤一年以上的療效結果。

表 7. 尚未發病型病人接受治療後第 12 個月的重要療效指標結果摘要

療效指標	ITT 受試者 (N=26)
運動功能	
CHOP-INTEND 總分達 50 分以上的受試者比例 (90 CI%)	92%[a] (76.9%, 98.6%)
CHOP-INTEND 總分達 60 分以上的受試者比例 (90 CI%)	80%[a] (62.5%, 91.8%)
餵食	
可經由口餵食的受試者比例 (90 CI%)	96.2%[b] (83.0%, 99.8%)
無事件存活 (Event-Free Survival)[c] 無事件存活的受試者比例 (90 CI%)	100% (100%, 100%)

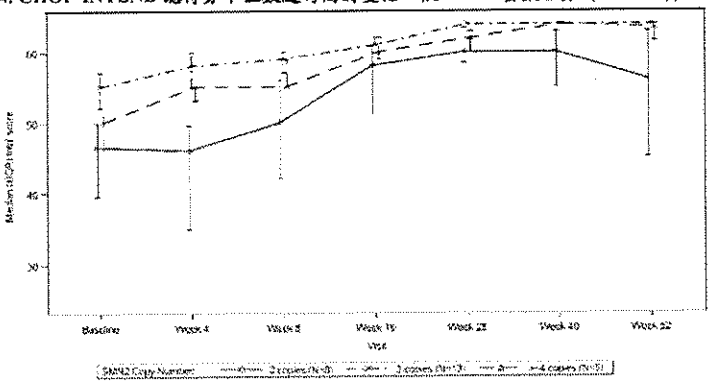
縮寫: CHOP-INTEND= 費城兒童醫院嬰兒神經肌肉疾病測試量表(Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders); CI=信賴區間; ITT= 意圖治療 (Intent-to-treat)

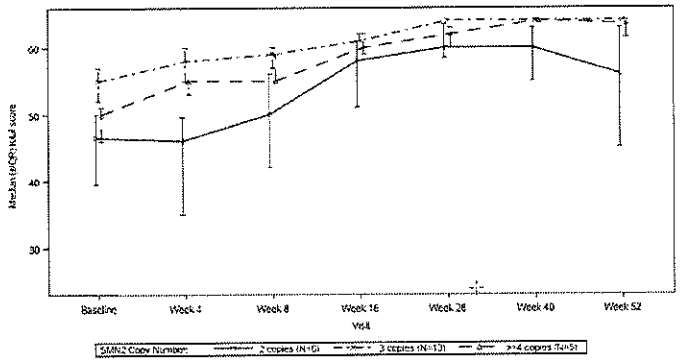
[a] 基於 N=25

[b] 一位受試者未接受評估。

[c] 「事件」意指死亡或永久使用呼吸器，永久使用呼吸器的定義為接受氣管切開術，或每天使用非侵入式通氣或插管滿 16 小時以上且連續 21 天以上，且並非導因於急性可逆事件，符合以上情況便定義為永久使用呼吸器。

圖 4. CHOP-INTEND 總得分中位數隨時間的變化，依 SMN2 套數區分 (ITT 族群)





縮寫: IQR= 四分位數距 (Interquartile range); SMN2= 存活運動神經元 2

用於先前曾接受過其他改善SMA病程療法的病人 (JEWELFISH)

試驗BP39054 (JEWELFISH，n=174) 是一項單臂、開放性試驗，目的在研究嬰兒發病型和晚發型 SMA 病人 (年齡中位數為 14 歲 [範圍: 1-60 歲])的安全性、耐受性、藥物動力學和藥效學，這些病人接受EVRYSDI 治療前曾接受過其他改善SMA病程的治療(包括 nusinersen, n=76 和 onasemnogene abeparvovec, n=14)。

在基期時，168位年齡 2-60 歲的受試者中，有83%患有脊椎側彎，63% 受試者的 Hammersmith 延伸性功能運動量表 (HFMSE) 評分 <10 分。

在接受治療後第 24 個月的分析中，2-60 歲受試者在 MFM-32 和 RULM (分別為 n=137, n=133) 中顯示整體運動功能穩定。小於 2 歲的受試者 (n=6) 顯示可維持或達到運動里程碑的進步，例如: 頭部控制、滾動和獨立坐著。

所有可走動的受試者 (年齡 5-46 歲, n=15) 都保留行走能力。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

Evrysdi 膜衣錠 5 毫克: 2-1000 粒 OPA/ALU/PVC-ALU 鋁箔盒裝。

雙面鋁箔，每片鋁箔 7 錠，每盒 4 片鋁箔共 28 錠。

13.2 效期

架儲期 Shelf life

此藥物在過期後 (EXP) 不得繼續使用，期限如包裝上標示。

13.3 儲存條件

保存在原包裝中以防止受潮。
於室溫 (30˚C) 下保存。

13.4 儲存注意事項

將藥品置於孩童無法取得之處。

14. 病人使用須知

Evrysdi 膜衣錠混合溶液 (dispersion) 的製備

建議在首次用藥前，HCP 應與病人或照護者討論如何準備被處方的每日建議劑量。

有關正確的給藥方案說明，請參閱 3.1 用法用量和給藥方法。

有關 Evrysdi 膜衣錠的給藥以及使用無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 溶解的詳細說明，請參閱以下使用說明書。

Evrysdi 膜衣錠應配水整顆吞服或溶解崩散 (dispersed) 於少量的室溫無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 中投予 *(見 使用說明書)*。請勿咀嚼、切割或壓碎藥錠。

如果 Evrysdi 膜衣錠溶解崩散於無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 內，請立即服用。請勿將 Evrysdi 膜衣錠溶解崩散在無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 以外的任何液體中。如果加水後 10 分鐘內未服用，請將製備好的混合溶液 (dispersion) 丟棄。不要將製備好的混合溶液 (dispersion) 暴露在陽光下。

如果製備好的混合溶液 (dispersion) 溢出或沾到皮膚上，應使用肥皂和水清洗此部位。Evrysdi 膜衣錠不應使用鼻胃管或胃造廔口管給藥。如果需要透過鼻胃管或胃造口管給藥，應使用 Evrysdi 口服溶液用粉劑。

使用說明書-給藥說明 INSTRUCTIONS FOR USE-Administration

Evrysdi 膜衣錠

本使用說明書包含有關如何製備和服用 Evrysdi 膜衣錠的資訊。

- 本使用說明書中的資訊是關於服用或投予該藥物的資訊 – 此處僅說明如何「服用」。

開始服用前

首次服用 Evrysdi 膜衣錠之前以及每次補充劑量時請閱讀本使用說明書是否有新的資訊。

Evrysdi 膜衣錠可以整顆吞服或與少量室溫無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 混合後口服。

請勿使用鼻胃管 (NG-tube) 或胃造廔口管 (G-tube) 投予 Evrysdi 膜衣錠。

重要訊息

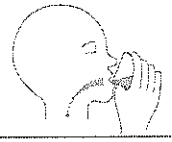
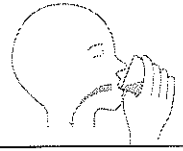
- 您的醫生、藥師或護理師將向您展示如何製備和服用 Evrysdi 膜衣錠。務必嚴格遵循醫療照護人員的指示服用 Evrysdi 膜衣錠。
- 在向您展示如何正確製備和服用 Evrysdi 膜衣錠之前，請勿服用或投予此藥。
- 製備或服用 Evrysdi 膜衣錠前後都要洗手。
- 使用前請檢查有效期限並檢查產品是否有損壞。若過期或損壞，請勿使用。
- 不要將Evrysdi 膜衣錠混合溶液 (dispersion) 接觸皮膚或眼睛。如果 Evrysdi 膜衣錠混合溶液 (dispersion) 沾到皮膚上，請用肥皂和水清洗該區域。如果膜衣錠混合溶液 (dispersion) 進入眼睛，請用水沖洗眼睛。
- Evrysdi 膜衣錠混合溶液 (dispersion) 應避免陽光照射。

- 如果Evrysdi 膜衣錠混合溶液 (dispersion) 溢出，請用乾紙巾擦乾該區域，然後用肥皂和水清潔。將紙巾丟進垃圾桶，並用肥皂和水洗手。

如何服用Evrysdi 膜衣錠

- 如果您正在服用Evrysdi 膜衣錠，每日建議劑量為1錠。
- 將整顆藥錠與水一起吞服，或將 1 顆藥錠與至少 1 茶匙 (5 ml) 的室溫無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 混合，以液體形式服用。
- 請勿咀嚼、切割或壓碎藥錠。
- 請勿將Evrysdi 膜衣錠與無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 以外的任何液體混合。
- 如果 Evrysdi 膜衣錠加水混合後已超過 10 分鐘，請勿服用，根據當地要求丟棄混合溶液 (dispersion) 並配製新的一劑。
- 如果您在服用 Evrysdi 後任何時間感到不適 (嘔吐)，請勿服用額外的劑量。

準備服用 Evrysdi 膜衣錠	
步驟 1. 清洗您的雙手 (圖 A)	**圖 A** 
步驟 2. 從鋁箔包裝片中取出 1 顆 Evrysdi 膜衣錠 (圖 B)	**圖 B** 
選項 A: 吞服整顆 Evrysdi 膜衣錠	
步驟 A1 配水吞服整顆藥錠 請勿咀嚼、切割或壓碎藥錠 請勿使用水以外的任何液體吞服	
步驟 A2 用肥皂和清水洗手	
選項 B: 將 Evrysdi 膜衣錠溶入無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 內	
將 Evrysdi 膜衣錠溶解於無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 內需要什麼: • 1 顆 Evrysdi 膜衣錠 • 一個乾淨的小空杯 • 至少 1 茶匙 (5 ml) 室溫無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 用於溶解混合 • 至少 1 湯匙 (15 ml) 無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 用於沖洗	
步驟 B1	

將至少 1 茶匙 (5 ml) 無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 倒入杯中，然後加入一顆錠片 • **請勿**使用無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 以外的任何液體 • 避免混合溶液 (dispersion) 受到陽光照射	**圖 C** 
步驟 B2 輕輕旋轉杯子直至完全混合 - 這可能需要 3 分鐘 (圖 C)	
步驟 B3 當無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水) 加入藥錠後 10 分鐘內立即飲用 (圖 D)	**圖 D** 
步驟 B4 在杯中重新裝入至少 1 湯匙 (15 ml) 的無氯飲用水 (non-chlorinated drinking water) (如: 瓶裝水)，並旋轉以去除杯中殘餘的藥物 (圖 E)	**圖 E** 
步驟 B5 立即飲用 (圖 F)	**圖 F** 
步驟 B6 用肥皂和清水清洗您的雙手	
儲存 Evrysdi 膜衣錠	
• Evrysdi 膜衣錠應於室溫 (30°C) 下保存。 • 保存在原包裝內，防止受潮 • 將 Evrysdi 膜衣錠和所有藥物放在兒童看不到或拿不到的地方	

15. 其他

未使用/已過期之藥品處置方式

必須盡量減少將藥品釋放到環境中。不可將藥品經由廢水系統丟棄，也應避免當作家庭廢棄物處理。未使用/已過期藥品的處置過程應遵循當地法規要求。

~~CDS 15.0_06.25-EFT-3B01~~
~~2025 年 01 月~~
CDS 16.0_12.25-EFT-3B01
2025 年 07 月

"服脊立"和"EVRYSDI"註冊商標係由瑞士商赫夫門羅氏藥廠股份有限公司授權羅氏大藥廠股份有限公司使用。

製造廠名: F. Hoffmann-La Roche Ltd.
製造廠址: Wurmisweg, CH-4303, Kaiseraugst, Switzerland
藥　商: 羅氏大藥廠股份有限公司
地　址: 臺北市南港區經貿一路 170 號 10 樓、10 樓之 1 至之 3、10 樓之 5 至之 8
電　話: (02)27153111