

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Evrysdi 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Flasche enthält 60 mg Risdiplam in 2 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Jeder ml der rekonstituierten Lösung enthält 0,75 mg Risdiplam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml enthält 0,38 mg Natriumbenzoat (E211) und 2,97 mg Isomalt (Ph.Eur.) (E953).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. Hellgelbes, gelbes, grau-gelbes, grün-gelbes oder hellgrünes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Evrysdi wird angewendet zur Behandlung der 5q assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Typ 1-, Typ 2- oder Typ 3-SMA oder mit einer bis vier Kopien des SMN2-Gens.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eine Therapie mit Evrysdi sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der SMA eingeleitet werden.

Dosierung

Die empfohlene einmal tägliche Dosis von Evrysdi wird nach Alter und Körpergewicht bestimmt (siehe Tabelle 1). Evrysdi wird einmal täglich nach einer Mahlzeit und immer ungefähr zur gleichen Uhrzeit eingenommen.

Tabelle 1: Dosierungsschema nach Alter und Körpergewicht

<i>Alter* und Körpergewicht</i>	<i>Empfohlene tägliche Dosis</i>
< 2 Monate	0,15 mg/kg
2 Monate bis < 2 Jahre	0,20 mg/kg
≥ 2 Jahre (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 Jahre (≥ 20 kg)	5 mg

* für Frühgeborene gilt das korrigierte Alter

Eine Behandlung mit einer täglichen Dosis von mehr als 5 mg wurde nicht untersucht.

Verspätete oder versäumte Dosen

Wurde eine geplante Dosis versäumt, ist die Einnahme so früh wie möglich nachzuholen, wenn seit dem geplanten Einnahmezeitpunkt nicht mehr als 6 Stunden vergangen sind. Andernfalls ist die versäumte Dosis zu überspringen und die nächste Dosis ist zum regulär geplanten Zeitpunkt am nächsten Tag einzunehmen.

Wenn eine Dosis nicht vollständig geschluckt wurde oder wenn es nach der Einnahme einer Dosis Evrysdi zu Erbrechen kommt, darf keine weitere Dosis eingenommen werden, um die unvollständige Dosis auszugleichen. Die nächste Einnahme ist zum regulär geplanten Zeitpunkt vorzunehmen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist, basierend auf der begrenzten Datenlage zu Personen im Alter ab 65 Jahren, keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Risdiplam wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Es wird nicht erwartet, dass bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurden nicht untersucht. Bei ihnen kann die Risdiplam-Exposition erhöht sein (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Evrysdi bei SMA bei Patienten im Alter von 2 Monaten und jünger wird durch pharmakokinetische und Sicherheitsdaten von pädiatrischen Patienten im Alter von 16 Tagen und älter unterstützt (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2). Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik von Risdiplam bei Patienten im Alter von weniger als 16 Tagen vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Evrysdi muss vor der Abgabe von medizinischem Fachpersonal (z. B. Apotheker) rekonstituiert werden.

Es wird empfohlen, dass medizinisches Fachpersonal vor der ersten Einnahme des Arzneimittels die Vorbereitung der verordneten täglichen Dosis mit dem Patienten oder der Pflegeperson bespricht.

Evrysdi wird einmal täglich, etwa zur gleichen Uhrzeit, nach einer Mahlzeit unter Verwendung der mitgelieferten wiederverwendbaren Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen eingenommen. Bei Säuglingen, die gestillt werden, sollte Evrysdi nach dem Stillen angewendet werden. Evrysdi sollte nicht mit Milch oder Formulamilch gemischt werden.

Evrysdi sollte sofort nach dem Aufziehen in die Applikationsspritze eingenommen werden. Wenn es nicht innerhalb von 5 Minuten eingenommen wird, sollte der Inhalt der Applikationsspritze verworfen

und eine neue Dosis zubereitet werden. Wenn Evrysdi verschüttet wird oder auf die Haut gelangt, sollte der Bereich mit Wasser und Seife gewaschen werden.

Nach der Einnahme von Evrysdi sollte der Patient Wasser trinken, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel vollständig geschluckt wurde. Wenn der Patient nicht schlucken kann und eine Nasogastralsonde oder eine Gastrostomiesonde *in situ* hat, kann Evrysdi über die Sonde verabreicht werden. Nach der Verabreichung von Evrysdi muss die Sonde mit Wasser gespült werden.

Auswahl der Applikationsspritze für die verordnete tägliche Dosis:

<i>Spritzengröße</i>	<i>Dosierungsvolumen</i>	<i>Spritzenmarkierungen</i>
1 ml	0,3 ml bis 1 ml	0,01 ml
6 ml	1 ml bis 6 ml	0,1 ml
12 ml	6,2 ml bis 6,6 ml	0,2 ml

Bei der Berechnung des Dosierungsvolumens müssen die Markierungen der Applikationsspritze berücksichtigt werden. Das Dosierungsvolumen sollte auf den am nächsten liegenden Teilstrich der ausgewählten Applikationsspritze gerundet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Potenzielle embryofetale Toxizität

In tierexperimentellen Studien wurde embryofetale Toxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Patienten im reproduktionsfähigen Alter müssen über die Risiken aufgeklärt werden und müssen während der Behandlung und nach der letzten Einnahme im Fall von weiblichen Patienten mindestens 1 Monat lang und im Fall von männlichen Patienten mindestens 4 Monate lang eine hoch zuverlässige Kontrazeption anwenden. Vor Beginn der Behandlung mit Evrysdi sollte der Schwangerschaftsstatus von fortpflanzungsfähigen Patientinnen geprüft werden (siehe Abschnitt 4.6).

Potenzielle Auswirkungen auf die männliche Fertilität

Aufgrund von Beobachtungen in tierexperimentellen Studien, sollten männliche Patienten während der Behandlung sowie für einen Zeitraum von 4 Monaten nach der letzten Einnahme von Evrysdi keinen Samen spenden. Vor Beginn der Behandlung sollten mit männlichen Patienten im reproduktionsfähigen Alter Strategien zur Erhaltung der Fertilität besprochen werden (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3). Die Auswirkungen von Evrysdi auf die männliche Fertilität wurde bei Menschen nicht untersucht.

Retinotoxizität

Die in den nicht-klinischen Studien zur Sicherheit beobachteten Auswirkungen von Evrysdi auf die Netzhautstruktur wurden in klinischen Studien mit SMA-Patienten nicht beobachtet. Allerdings sind die Langzeitdaten noch begrenzt. Die klinische Relevanz dieser nicht-klinischen Befunde bei Langzeitanwendung ist daher noch nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

Sonstige Bestandteile

Isomalt

Evrysdi enthält Isomalt (2,97 mg pro ml). Patienten mit einer seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 0,375 mg Natriumbenzoat pro ml Lösung. Natriumbenzoat kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Risdiplam wird hauptsächlich von den Leberenzymen Flavin-Monooxygenase 1 und 3 (FMO1 und 3) sowie von den Cytochrom-P450-Enzymen (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 und 3A7 metabolisiert. Risdiplam ist kein Substrat des humanen Multidrug-Resistance-Proteins 1 (MDR1).

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Risdiplam

Die gleichzeitige, zweimal tägliche Einnahme von 200 mg Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, mit einer oralen Einzeldosis von 6 mg Risdiplam zeigte keine klinisch relevante Wirkung auf die pharmakokinetischen Parameter von Risdiplam (11 % Zunahme der AUC, 9 % Abnahme der C_{max}). Bei gleichzeitiger Anwendung von Evrysdi mit einem CYP3A-Inhibitor ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittelwechselwirkungen über den FMO1- und FMO3-Signalweg sind nicht zu erwarten.

Wirkungen von Risdiplam auf andere Arzneimittel

Risdiplam ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A. Bei gesunden erwachsenen Probanden führte die Einnahme von Risdiplam einmal täglich über 2 Wochen zu einer leichten Erhöhung der Exposition gegenüber Midazolam, einem sensitiven CYP3A-Substrat (AUC 11 %; C_{max} 16 %). Das Ausmaß der Wechselwirkung wird nicht als klinisch relevant angesehen, weshalb für CYP3A-Substrate keine Dosisanpassung erforderlich ist.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Risdiplam und sein Hauptmetabolit M1 keine wesentlichen Inhibitoren des humanen MDR1, der Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 1B1 und 1B3 sowie der Organic Anion Transporter 1 und 3 (OAT 1 und 3) sind. Risdiplam und sein Metabolit inhibieren jedoch *in vitro* den Human Organic Cation Transporter 2 (OCT2) und die Multidrug And Toxin Extrusion Transporter 1 und 2-K (MATE1 und MATE2-K). Bei therapeutischen Arzneimittelkonzentrationen ist keine Wechselwirkung mit OCT2-Substraten zu erwarten. Die Wirkung der gleichzeitigen Anwendung von Risdiplam auf die Pharmakokinetik von MATE1- und MATE2-K-Substraten beim Menschen ist nicht bekannt. Basierend auf *In-vitro*-Daten kann Risdiplam die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die über MATE1 oder MATE2-K eliminiert werden, wie z. B. Metformin, erhöhen. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung nicht vermeiden lässt, sollten arzneimittelbezogene Toxizitäten überwacht und bei Bedarf eine Dosisreduzierung des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels in Betracht gezogen werden.

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit oder Sicherheit vor, die die gleichzeitige Anwendung von Risdiplam und Nusinersen stützen.

Das Potenzial für synergistische Effekte bei gleichzeitiger Anwendung von Risdiplam mit retinotoxischen Arzneimitteln wurde nicht untersucht. Daher ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln mit bekannter oder vermuteter Retinotoxizität Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Patienten im reproduktionsfähigen Alter

Kontrazeption bei männlichen und weiblichen Patienten

Männliche und weibliche Patienten im reproduktionsfähigen Alter müssen die folgenden Maßnahmen zur Verhütung ergreifen:

- Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis eine hoch zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Männliche Patienten und deren Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen beide sicherstellen, dass während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine hoch zuverlässige Empfängnisverhütung erfolgt.

Schwangerschaftstest

Vor der Einleitung einer Therapie mit Evrysdi sollte bei Patientinnen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus festgestellt werden. Schwangere Frauen müssen eindeutig auf das mögliche Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Evrysdi bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Evrysdi während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Risdiplam in die menschliche Muttermilch übergeht. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Risdiplam in die Milch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3). Da über eine potenzielle gesundheitsschädigende Wirkung für den gestillten Säugling nichts bekannt ist, wird empfohlen, während der Behandlung nicht zu stillen.

Fertilität

Männliche Patienten

Wie nicht-klinische Befunde zeigen, kann die männliche Fertilität während der Behandlung beeinträchtigt sein. In den Reproduktionsorganen von Ratten und Affen wurden eine Degeneration des Spermas und reduzierte Spermienzahlen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund von Beobachtungen aus tierexperimentellen Studien ist zu erwarten, dass die Auswirkungen auf die Spermien nach Absetzen von Risdiplam reversibel sind.

Männliche Patienten können eine Spermakonservierung vor Beginn der Behandlung oder nach einem behandlungsfreien Zeitraum von mindestens 4 Monaten in Betracht ziehen. Männliche Patienten, die ein Kind zeugen möchten, sollten die Behandlung mindestens 4 Monate lang unterbrechen. Nach der Empfängnis kann die Behandlung wieder aufgenommen werden.

Weibliche Patienten

Basierend auf nicht-klinischen Daten (siehe Abschnitt 5.3) ist eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität durch Risdiplam nicht zu erwarten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Evrysdi hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei Patienten mit infantiler SMA sind die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Evrysdi am häufigsten beobachtet wurden, Pyrexie (54,8 %), Ausschlag (29,0 %) und Diarrhö (19,4 %).

Bei Patienten mit später einsetzender SMA sind die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Evrysdi am häufigsten beobachtet wurden, Pyrexie (21,7 %), Kopfschmerzen (20,0 %), Diarrhö (16,7 %) und Ausschlag (16,7 %).

Die oben genannten Nebenwirkungen traten ohne identifizierbares klinisches Muster oder Zeitmuster auf und klangen trotz fortgesetzter Behandlung bei Patienten mit infantiler und Patienten mit später einsetzender SMA im Allgemeinen wieder ab.

Auf Grundlage der Primäranalyse von RAINBOWFISH stimmt das Sicherheitsprofil von Evrysdi bei präsymptomatischen Patienten mit dem Sicherheitsprofil symptomatischer Patienten mit infantiler SMA und Patienten mit später einsetzender SMA überein. In die Studie RAINBOWFISH waren 26 Patienten mit präsymptomatischer SMA aufgenommen worden, die zum Zeitpunkt der ersten Dosis zwischen 16 und 41 Tage alt waren (Gewichtsspanne 3,1 bis 5,7 kg). Die mediane Expositionsdauer betrug 20,4 Monate (Bereich: 10,6 bis 41,9 Monate). Für Neugeborene im Alter von weniger als 20 Tagen liegen nur begrenzte Daten nach der Markteinführung vor.

Siehe auch Abschnitt 5.3 zu den in nicht-klinischen Studien beobachteten Wirkungen von Evrysdi.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Den jeweiligen Häufigkeitskategorien für die einzelnen unerwünschten Arzneimittelwirkungen liegt folgende Konvention zugrunde: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$). Die in klinischen Studien beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Tabelle 2) sind nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet.

Tabelle 2: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Patienten mit infantiler und später einsetzender SMA auf der Grundlage klinischer Studien zu Evrysdi

Systemorganklasse	Infantile SMA (Typ 1)	Später einsetzende SMA (Typ 2 und 3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhö	Sehr häufig	Sehr häufig
Übelkeit	Nicht zutreffend	Häufig
Mundgeschwüre und aphthöse Geschwüre	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Ausschlag*	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	Nicht zutreffend	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Pyrexie (einschließlich Hyperpyrexie)	Sehr häufig	Sehr häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Harnwegsinfektionen (einschließlich Zystitis)	Häufig	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Arthralgie	Nicht zutreffend	Häufig

*Umfasst Dermatitis, akneiforme Dermatitis, allergische Dermatitis, Erythem, Follikulitis, Ausschlag, erythematösen Ausschlag, makulopapulösen Ausschlag, papulösen Ausschlag

Sicherheitsprofil bei Patienten, die zuvor mit anderen SMA-modifizierenden Therapien behandelt wurden

Basierend auf der primären Analyse der JEWELFISH-Studie stimmt das Sicherheitsprofil von Evrysdi bei vorbehandelten SMA-Patienten, die Evrysdi bis zu 59 Monate lang erhielten (einschließlich derjenigen, die zuvor mit Nusinersen [n = 76] oder mit Onasemnogen-Abeparvovec [n = 14] behandelt wurden), mit dem Sicherheitsprofil bei nicht vorbehandelten SMA-Patienten überein, die in den Studien FIREFISH, SUNFISH und RAINBOWFISH mit Evrysdi behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Erfahrungen nach der Markteinführung

Nach der Markteinführung wurde über eine kutane Vaskulitis berichtet. Nach dauerhaftem Absetzen von Evrysdi klangen die Symptome ab. Die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Antidot bei Überdosierung mit Evrysdi. Im Falle einer Überdosierung muss der Patient engmaschig überwacht und es müssen unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems, ATC-Code: M09AX10

Wirkmechanismus

Risdiplam ist ein Spleiß-Modifikator der „Survival of Motor Neuron 2“-(*SMN2*-)Prä-mRNA zur Behandlung von SMA, die durch Mutationen im *SMN1*-Gen im Chromosom 5q verursacht wird, welche zu einem Mangel an SMN-Protein führen. Eine funktionelle SMN-Defizienz ist direkt mit der SMA-Pathophysiologie verbunden, die einen fortschreitenden Verlust von Motoneuronen und Muskelschwäche zur Folge hat. Risdiplam korrigiert das Spleißen von *SMN2*, um das Gleichgewicht vom Exon-7-Ausschluss hin zu dessen Einschluss in das mRNA-Transkript zu verschieben. Dies führt zu einer erhöhten Produktion von funktionellem und stabilem SMN-Protein. Risdiplam wirkt daher bei SMA über eine Erhöhung und Aufrechterhaltung von funktionellen SMN-Protein-Spiegeln.

Pharmakodynamische Wirkungen

In den Studien FIREFISH (Patienten im Alter von 2 bis 7 Monaten bei Aufnahme in die Studie), SUNFISH (Patienten im Alter von 2 bis 25 Jahren bei Aufnahme in die Studie) und JEWELFISH (Patienten im Alter von einem bis 60 Jahren bei Aufnahme in die Studie) bei Patienten mit infantiler und Patienten mit später einsetzender SMA führte Risdiplam bei allen untersuchten SMA-Typen zu einem Anstieg des SMN-Proteins im Blut, mit einer mehr als 2-fachen medianen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert innerhalb von 4 Wochen nach Behandlungsbeginn. Dieser Anstieg blieb während der gesamten Behandlungszeit (von mindestens 24 Monaten) erhalten.

Kardiale Elektrophysiologie

Die Wirkung von Risdiplam auf das QTc-Intervall wurde in einer Studie mit 47 gesunden erwachsenen Probanden untersucht. Bei therapeutischer Exposition verlängerte Risdiplam das QTc-Intervall nicht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Evrysdi bei der Behandlung von SMA-Patienten mit infantiler (SMA Typ 1) und später einsetzender SMA (SMA Typ 2 und 3) wurde in 2 klinischen Zulassungsstudien, FIREFISH und SUNFISH, untersucht. Wirksamkeitsdaten von Evrysdi bei der Behandlung von präsymptomatischen SMA-Patienten wurden in der klinischen Studie RAINBOWFISH untersucht. Patienten mit der klinischen Diagnose einer SMA Typ 4 wurden nicht in klinischen Studien untersucht.

Infantile SMA

Die Studie BP39056 (FIREFISH) ist eine offene, zweiteilige Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Evrysdi bei symptomatischen Patienten mit SMA Typ 1. (Bei allen Patienten lag eine genetisch bestätigte Erkrankung mit 2 Kopien des *SMN2*-Gens vor.) Teil 1 von FIREFISH war als Dosisfindungsphase der Studie konzipiert. Im konfirmatorischen Teil 2 von FIREFISH wurde die Wirksamkeit von Evrysdi beurteilt. Die Patienten von Teil 1 nahmen an Teil 2 nicht teil.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Fähigkeit, nach 12 Behandlungsmonaten mindestens 5 Sekunden lang ohne Unterstützung zu sitzen, gemessen anhand von Testelement 22 der Grobmotorik-Skala der Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (BSID-III).

FIREFISH Teil 2

In die Studie FIREFISH Teil 2 wurden 41 Patienten mit SMA Typ 1 eingeschlossen. Das mediane Alter bei Einsetzen der klinischen Anzeichen und Symptome der SMA Typ 1 betrug 1,5 Monate (Bereich: 1,0 – 3,0 Monate); 54 % der Patienten waren weiblich, 54 % kaukasischer und 34 % asiatischer Herkunft. Das mediane Alter bei Aufnahme in die Studie betrug 5,3 Monate (Bereich: 2,2 – 6,9 Monate) und der mediane Zeitraum zwischen dem Einsetzen der Symptome und der ersten Dosis betrug 3,4 Monate (Bereich: 1,0 – 6,0 Monate). Zum Ausgangszeitpunkt lag die mediane Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease- (CHOP-INTEND-) Punktzahl bei 22,0 Punkten (Bereich: 8,0 – 37,0) und die mediane Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2-(HINE-2-)Punktzahl bei 1,0 (Bereich: 0,0 – 5,0).

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten mit der Fähigkeit, nach 12 Behandlungsmonaten mindestens 5 Sekunden lang ohne Unterstützung zu sitzen (BSID-III-Grobmotorik-Skala, Punkt 22). Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse der mit Evrysdi behandelten Patienten sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Zusammenfassung der wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse nach 12 und 24 Monaten (FIREFISH Teil 2)

Wirksamkeitsergebnisse	Anteil der Patienten n = 41 (90-%-KI)	
	<u>Monat 12</u>	<u>Monat 24</u>
<u>Motorische Funktion und Entwicklungsmeilensteine</u>		
BSID-III: Sitzen ohne Unterstützung für mindestens 5 Sekunden	29,3 % (17,8 %; 43,1 %) p < 0,0001 ^a	61,0 % (46,9 %; 73,8 %)
CHOP-INTEND: Gesamtpunktzahl von mindestens 40	56,1 % (42,1 %; 69,4 %)	75,6 % (62,2 %; 86,1 %)
CHOP-INTEND: Erhöhung um ≥ 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert	90,2 % (79,1 %; 96,6 %)	90,2 % (79,1 %; 96,6 %)
HINE-2: Motorik-Meilenstein Responder ^b	78,0 % (64,8 %; 88,0 %)	85,4 % (73,2 %; 93,4 %)
HINE-2: Sitzen ohne Unterstützung ^c	24,4 % (13,9 %; 37,9 %)	53,7 % (39,8 %; 67,1 %)
<u>Überleben und ereignisfreies Überleben</u>		
Ereignisfreies Überleben ^d	85,4 % (73,4 %; 92,2 %)	82,9 % (70,5 %; 90,4 %)
Am Leben	92,7 % (82,2 %; 97,1 %)	92,7 % (82,2 %; 97,1 %)
<u>Schlucken und Nahrungsaufnahme</u>		
Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme ^e	82,9 % (70,3 %; 91,7 %)	85,4 % (73,2 %; 93,4 %)

Abkürzungen: CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2 = Module 2 of the Hammersmith Infant Neurological Examination.

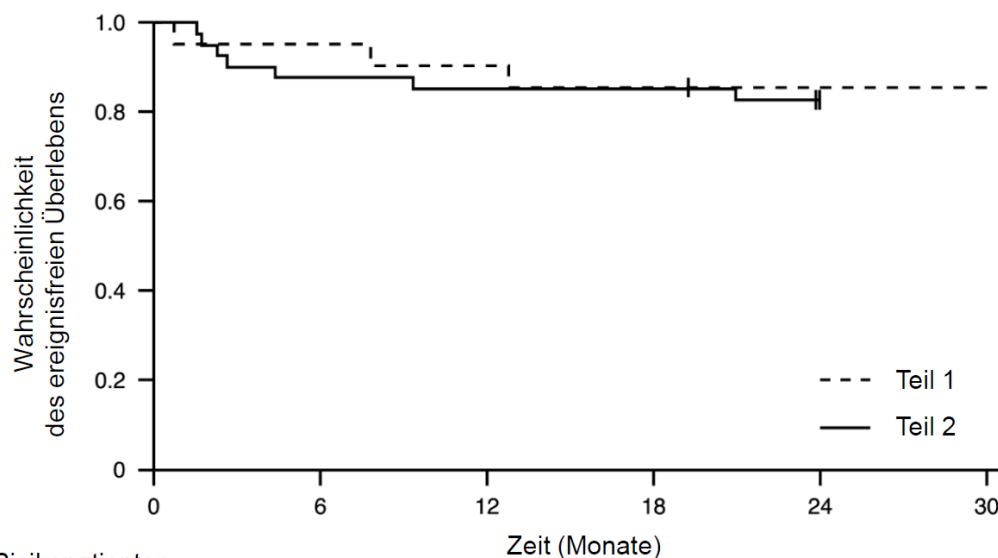
- ^a Der p-Wert wurde mit einem einseitigen, exakten Binomialtest ermittelt. Das Ergebnis wird mit einem Grenzwert von 5 % verglichen.
- ^b Gemäß HINE-2: Ein Anstieg um ≥ 2 Punkte [oder die höchste Punktzahl] bei der Fähigkeit zu treten ODER ein Anstieg um ≥ 1 Punkt bei den motorischen Meilensteinen Kopfkontrolle, Auf-die-Seite-Rollen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen UND Verbesserungen in mehr Kategorien von motorischen Meilensteinen als Verschlechterungen ist für die Zwecke dieser Analyse als Ansprechen definiert.
- ^c Sitzen ohne Unterstützung beinhaltet Patienten, die „stabiles Sitzen“ (24 %, 10/41) und „Schwenken (Drehen)“ (29 %, 12/41) erreicht haben, wie anhand von HINE-2 in Monat 24 beurteilt.

- ^d Ein Ereignis erfüllt die Kriterien des Endpunkts „dauerhafte Beatmung“, definiert als Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden nicht-invasive Beatmung pro Tag oder Intubation an > 21 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit von oder im Anschluss an das Abklingen eines akuten reversiblen Ereignisses. Drei Patienten verstarben innerhalb der ersten 3 Monate nach Studieneinschluss und 4 Patienten erreichten den Endpunkt „dauerhafte Beatmung“ vor Monat 24. Bei diesen 4 Patienten war die CHOP-INTEND-Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 4 Punkte angestiegen.
- ^e Schließt Patienten ein, die in Monat 24 ausschließlich oral ernährt wurden (insgesamt 29 Patienten) sowie diejenigen, die oral in Kombination mit einer Ernährungssonde ernährt wurden (insgesamt 6 Patienten).

Im Monat 24 konnten 44 % der Patienten 30 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen (BSID-III, Item 26). Die Patienten erreichten weiterhin zusätzliche motorische Meilensteine, die mit dem HINE-2 gemessen wurden. 80,5 % konnten sich rollen und 27 % der Patienten erreichten einen Stehversuch (12 % konnten ihr Gewicht tragen und 15 % standen mit Unterstützung).

Unbehandelte Patienten mit infantiler SMA wären nie in der Lage, ohne Unterstützung zu sitzen, und bei nur 25 % wäre ein Überleben ohne dauerhafte Beatmung über ein Alter von 14 Monaten hinaus zu erwarten.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens (FIREFISH Teil 1 und Teil 2)

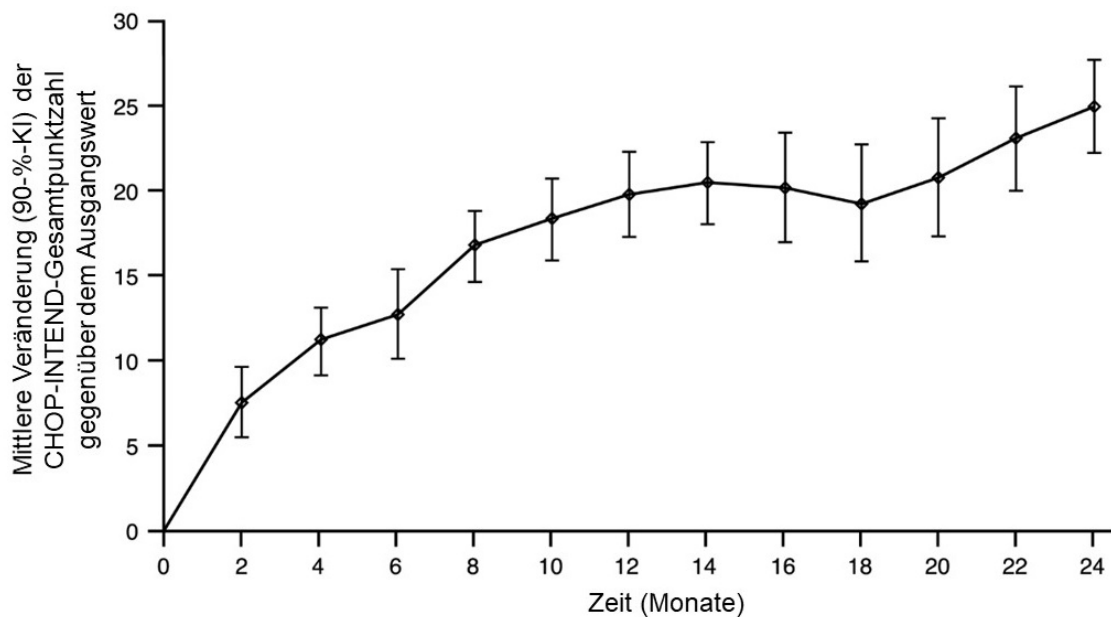


Anzahl der Risikopatienten

Alle Patienten, Teil 1	21	20	19	18	17	17
Alle Patienten, Teil 2	41	36	35	35	32	

+ Zensiert: Zwei Patienten in Teil 2 wurden wegen zu frühem Erscheinen zum Termin in Monat 24 zensiert. Ein Patient in Teil 1 wurde zensiert, nachdem er die Behandlung abgebrochen hatte, und verstarb 3,5 Monate später.

Abbildung 2: Mittlere Veränderung der CHOP-INTEND-Gesamtpunktzahl gegenüber dem Ausgangswert (FIREFISH Teil 2)



FIREFISH Teil 1

Die Wirksamkeit von Evrysdi bei Patienten mit SMA Typ 1 wird auch durch Ergebnisse der Studie FIREFISH Teil 1 unterstützt. Bei den 21 in Teil 1 eingeschlossenen Patienten entsprachen die Basischarakteristika denen symptomatischer Patienten mit SMA Typ 1. Das mediane Alter bei Aufnahme in die Studie betrug 6,7 Monate (Bereich: 3,3 – 6,9 Monate). Der mediane Zeitraum zwischen dem Einsetzen der Symptome und der ersten Behandlung betrug 4,0 Monate (Bereich: 2,0 – 5,8 Monate).

Insgesamt 17 Patienten erhielten die therapeutische Dosis von Evrysdi (für Teil 2 ausgewählte Dosis). Nach 12 Monaten Behandlung waren 41 % (7/17) dieser Patienten in der Lage, mindestens 5 Sekunden lang selbstständig zu sitzen (BSID-III, Punkt 22). Nach 24 Monaten Behandlung waren 3 weitere Patienten, die die therapeutische Dosis erhielten, in der Lage, mindestens 5 Sekunden lang selbstständig zu sitzen, sodass insgesamt 10 Patienten (59 %) diesen motorischen Meilenstein erreichten.

Nach 12 Monaten Behandlung waren 90 % (19/21) der Patienten am Leben und ereignisfrei (ohne dauerhafte Beatmung) und erreichten ein Alter von 15 Monaten oder mehr. Nach mindestens 33 Monaten Behandlung waren 81 % (17/21) der Patienten am Leben und ereignisfrei und erreichten ein Alter von 37 Monaten oder mehr (Median 41 Monate; Bereich 37 - 53 Monate), siehe Abbildung 1. Drei Patienten starben während der Behandlung und ein Patient starb 3,5 Monate nach Absetzen der Behandlung.

Später einsetzende SMA

Die Studie BP39055 (SUNFISH) ist eine zweiteilige, multizentrische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Evrysdi bei Patienten mit SMA Typ 2 oder Typ 3 im Alter von 2 – 25 Jahren. Teil 1 war die explorative Dosisfindungsphase und Teil 2 die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Bestätigungsphase. Die Patienten von Teil 1 nahmen an Teil 2 nicht teil.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Motor Function Measure-32-Gesamtpunktzahl (MFM-32) gegenüber dem Ausgangswert in Monat 12. Die Skala MFM-32 bietet die Möglichkeit, eine Vielzahl unterschiedlicher motorischer Funktionen bei einem breiten Spektrum von SMA-Patienten zu beurteilen. Die MFM-32-Gesamtpunktzahl wird ausgedrückt als der Prozentsatz (Bereich: 0 – 100) der höchstmöglichen Punktzahl, wobei höhere Punktzahlen eine bessere motorische Funktion anzeigen.

SUNFISH Teil 2

SUNFISH Teil 2 ist die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase der Studie SUNFISH mit 180 nicht gehfähigen Patienten mit SMA Typ 2 (71 %) oder Typ 3 (29 %). Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 entweder der therapeutischen Dosis von Evrysdi (siehe Abschnitt 4.2) oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte nach Altersgruppen stratifiziert (2 bis 5, 6 bis 11, 12 bis 17, 18 bis 25 Jahre alt).

Das mediane Alter der Patienten zu Beginn der Behandlung betrug 9,0 Jahre (Bereich 2 – 25 Jahre), der mediane Zeitraum zwischen dem Einsetzen der SMA-Symptome und der ersten Behandlung betrug 102,6 (1 – 275) Monate. Insgesamt waren 30 % bei Aufnahme in die Studie 2 bis 5 Jahre alt, 32 % waren 6 bis 11 Jahre alt, 26 % waren 12 bis 17 Jahre alt und 12 % waren 18 bis 25 Jahre alt. Von den 180 in die Studie aufgenommenen Patienten waren 51 % weiblich, 67 % kaukasischer und 19 % asiatischer Herkunft. Zum Ausgangszeitpunkt litten 67 % der Patienten an Skoliose (32 % an schwerer Skoliose). Die Patienten hatten zum Ausgangszeitpunkt eine mittlere MFM-32-Punktzahl von 46,1 und eine Punktzahl von 20,1 im Revised Upper Limb Module (RULM). Die demographischen Charakteristika bei Studienbeginn waren zwischen dem Arm mit Evrysdi und dem Placebo-Arm ausgeglichen, mit Ausnahme von Skoliose (63 % der Patienten im Arm mit Evrysdi und 73 % der Patienten im Placebo-Kontrollarm).

Die Primäranalyse von SUNFISH Teil 2 ergab hinsichtlich der Änderung der MFM-32-Gesamtpunktzahl in Monat 12 gegenüber dem Ausgangswert einen klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Unterschied zwischen den mit Evrysdi und den mit Placebo behandelten Patienten. Die Ergebnisse der Primäranalyse und wichtige sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4, Abbildung 3 und Abbildung 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Wirksamkeitsdaten für Patienten mit später einsetzender SMA in Behandlungsmonat 12 (SUNFISH Teil 2)

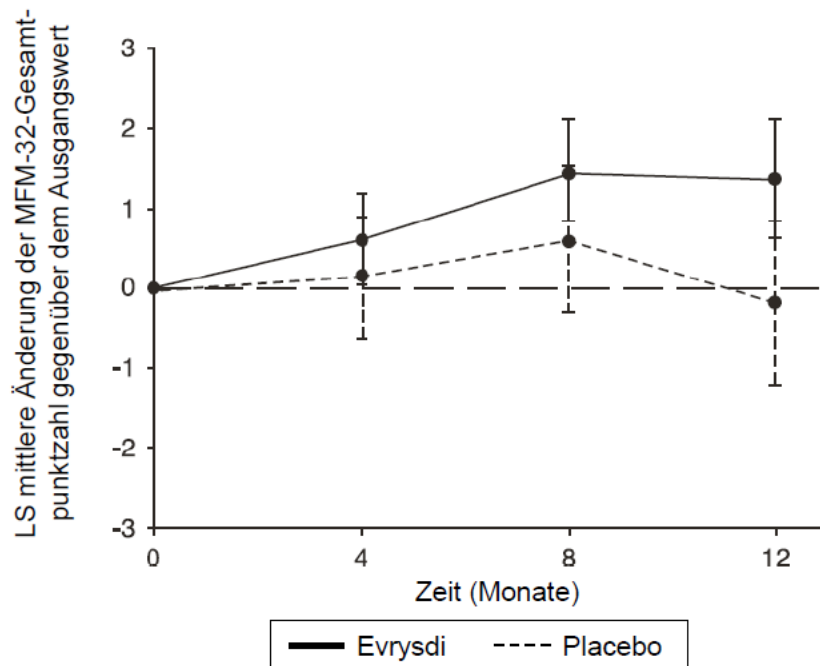
Endpunkt	Evrysdi (n = 120)	Placebo (n = 60)
Primärer Endpunkt:		
Änderung der MFM-32-Gesamtpunktzahl ¹ in Monat 12 gegenüber dem Ausgangswert LS-Mittelwert (95%-KI)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
Unterschied gegenüber Placebo Schätzung (95%-KI) p-Wert ²	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
Sekundäre Endpunkte:		
Anteil der Patienten mit einer Änderung der MFM-32-Gesamtpunktzahl ¹ von mindestens 3 Punkten gegenüber dem Ausgangswert (95%-KI) in Monat 12 ¹	38,3 % (28,9; 47,6)	23,7 % (12,0; 35,4)
Odds-Ratio für Gesamtansprechen (95%-KI) Bereinigter (nicht bereinigter) p-Wert ^{3,4}	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Änderung der RULM-Gesamtpunktzahl ⁵ in Monat 12 gegenüber dem Ausgangswert LS-Mittelwert (95%-KI)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
Unterschied gegenüber Placebo, Schätzwert (95%-KI) Bereinigter (nicht bereinigter) p-Wert ^{2,4}	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

LS: Least Squares (kleinste Fehlerquadrate)

- ¹. Entsprechend der Regel zu fehlenden Daten für MFM-32 wurden 6 Patienten von der Analyse ausgeschlossen (n = 115 für Evrysdi; n = 59 für Placebo).
- ². Die Daten wurden mithilfe eines gemischten Modells für wiederholte Messungen analysiert. Bestimmt wurden Gesamtpunktzahl bei Studienbeginn, Behandlungsarm, Visite, Alterskategorie, Behandlungsarm nach Visite (Treatment-by-Visit) und Ausgangswert nach Visite (Baseline-by-Visit).
- ³. Die Daten wurden mittels logistischer Regression mit den Zielvariablen Gesamtpunktzahl zum Ausgangszeitpunkt, Behandlung und Altersgruppe analysiert.
- ⁴. Der bereinigte p-Wert wurde für die in die hierarchischen Tests einbezogenen Endpunkte ermittelt und auf der Grundlage aller p-Werte von Endpunkten in der Reihenfolge der Hierarchie bis zum aktuellen Endpunkt abgeleitet.
- ⁵. Entsprechend der Regel zu fehlenden Daten für RULM wurden 3 Patienten von der Analyse ausgeschlossen (n = 119 für Evrysdi; n = 58 für Placebo).

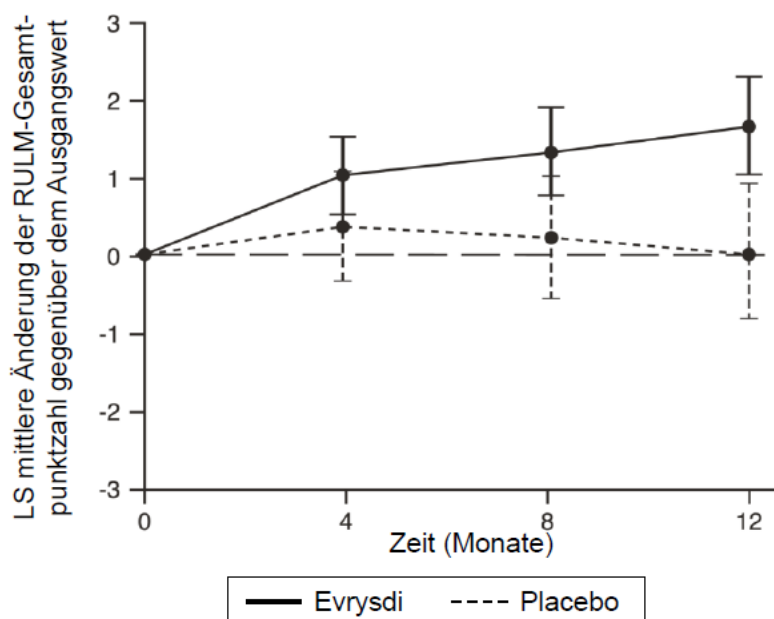
Nach Abschluss der 12-monatigen Behandlung erhielten 117 Patienten weiterhin Evrysdi. Zum Zeitpunkt der 24-Monats-Analyse zeigten diese Patienten, die 24 Monate lang mit Evrysdi behandelt wurden, insgesamt eine anhaltende Verbesserung der motorischen Funktion zwischen Monat 12 und Monat 24. Die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für MFM-32 betrug 1,83 (95%-KI: 0,74; 2,92) und für RULM 2,79 (95%-KI: 1,94; 3,64).

Abbildung 3: Mittlere Änderung der MFM-32-Gesamtpunktzahl gegenüber dem Ausgangswert im Verlauf von 12 Monaten in der Studie SUNFISH Teil 2¹



¹ Differenz der Mittelwerte der kleinsten Fehlerquadrate (LS) für die Änderung der MFM-32-Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI].

Abbildung 4: Mittlere Änderung der RULM-Gesamtpunktzahl gegenüber dem Ausgangswert im Verlauf von 12 Monaten in der Studie SUNFISH Teil 2¹



¹ Differenz der Mittelwerte der kleinsten Fehlerquadrate (LS) für die Änderung der RULM-Punktzahl gegenüber dem Ausgangswert [95%-KI]

SUNFISH Teil 1

Die Wirksamkeit bei Patienten mit später einsetzender SMA wird außerdem durch die Ergebnisse von Teil 1, der Dosisfindungsphase der Studie SUNFISH, untermauert. In Teil 1 wurden 51 Patienten mit SMA Typ 2 und Typ 3 (einschließlich 7 gehfähige Patienten) im Alter von 2 – 25 Jahren aufgenommen. Nach einem Jahr Behandlung zeigte die anhand von MFM-32 gemessene motorische Funktion eine klinisch bedeutsame Verbesserung. Die mittlere Änderung gegenüber dem Ausgangswert betrug 2,7 Punkte (95-%-KI: 1,5; 3,8). Die Verbesserung der MFM-32-Punktzahl blieb unter Behandlung bis zu 2 Jahre erhalten (mittlere Änderung um 2,7 Punkte [95-%-KI: 1,2; 4,2]).

Anwendung bei Patienten, die zuvor mit anderen SMA-modifizierenden Therapien behandelt wurden (JEWELFISH)

Bei der Studie BP39054 (JEWELFISH, n = 174) handelt es sich um eine einarmige, offene Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, PK und PD von Evrysdi bei Patienten mit infantiler und später einsetzender SMA (Durchschnittsalter 14 Jahre [Spanne 1 – 60 Jahre]), die zuvor mit anderen zugelassenen (Nusinersen n = 76, Onasemnogen-Abeparvovec n = 14) oder in der Erprobung befindlichen SMA-modifizierenden Therapien behandelt wurden. Bei Studienbeginn hatten von den 168 Patienten im Alter von 2 bis 60 Jahren 83 % eine Skoliose und 63 % einen Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) Score < 10 Punkte.

Bei der Analyse im Monat 24 der Behandlung zeigte sich bei den Patienten im Alter von 2 bis 60 Jahren eine allgemeine Stabilisierung der motorischen Funktion im MFM-32 und RULM (n = 137 bzw. n = 133). Patienten unter 2 Jahren (n = 6) konnten motorische Meilensteine wie Kopfkontrolle, Rollen und selbstständiges Sitzen beibehalten oder verbessern. Alle ambulanten Patienten (im Alter von 5 bis 46 Jahren, n = 15) behielten ihre Gehfähigkeit.

Präsymptomatische SMA (RAINBOWFISH)

Die Studie BN40703 (RAINBOWFISH) ist eine unverblindete, einarmige, multizentrische klinische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Evrysdi bei Säuglingen von der Geburt bis zum Alter von 6 Wochen (bei der ersten Dosis), bei denen genetisch eine SMA diagnostiziert wurde, die aber noch keine Symptome aufweisen.

Die Wirksamkeit bei präsymptomatischen SMA-Patienten wurde in Monat 12 bei 26 Patienten [Intention-to-treat (ITT)-Population] untersucht, die mit Evrysdi behandelt worden waren: Acht Patienten, 13 Patienten und 5 Patienten hatten jeweils 2, 3 und ≥ 4 Kopien des SMN2-Gens. Bei diesen Patienten lag das mediane Alter bei Gabe der ersten Dosis bei 25 Tagen (Bereich: 16 bis 41 Tage), 62 % waren weiblich und 85 % waren kaukasischer Herkunft. Bei Studienbeginn betrug die mediane CHOP-INTEND-Punktzahl 51,5 (Bereich: 35,0 bis 62,0), die mediane HINE-2-Punktzahl 2,5 (Bereich: 0 bis 6,0) und die mediane Amplitude des zusammengesetzten Muskelaktionspotentials (compound muscle action potential – CMAP) des Nervus ulnaris 3,6 mV (Bereich: 0,5 bis 6,7 mV).

Die primäre Wirksamkeitspopulation (n = 5) umfasste Patienten mit 2 SMN2-Kopien und einer CMAP-Amplitude von $\geq 1,5$ mV bei Studienbeginn. Bei diesen Patienten betrug die mediane CHOP-INTEND-Punktzahl 48,0 (Bereich: 36,0 bis 52,0), die mediane HINE-2-Punktzahl 2,0 (Bereich: 1,0 bis 3,0) und die mediane CMAP-Amplitude 2,6 mV (Bereich: 1,6 bis 3,8 mV) bei Studienbeginn.

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten in der primären Wirksamkeitspopulation, die nach 12 Monaten mindestens 5 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen konnten (BSID-III Grobmotorik-Skala, Testelement 22); im Vergleich zum vorgegebenen Leistungskriterium von 5 %, erreichte ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Anteil der Patienten diesen Meilenstein.

Die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte der mit Evrysdi behandelten Patienten sind in den Tabellen 5 und 6 sowie in Abbildung 5 dargestellt.

Tabelle 5: Sitzfähigkeit gemäß BSID-III-Testelement 22 für präsymptomatische Patienten in Monat 12

Wirksamkeitsendpunkt	Population		
	Primäre Wirksamkeit (n = 5)	Patienten mit 2 SMN2-Kopien ^a (n = 8)	ITT (N = 26)
Anteil der Patienten, die mindestens 5 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen (BSID-III, Testelement 22); (90%-KI)	80 % (34,3 %; 99,0 %) p < 0,0001 ^b	87,5 % (52,9 %; 99,4 %)	96,2 % (83,0 %; 99,8 %)

Abkürzungen: BSID-III = Bayley Scales of Infant and Toddler Development – 3. Edition; KI = Konfidenzintervall; ITT = *Intention-to-Treat*.

^a Patienten mit 2 SMN2-Kopien hatten bei Studienbeginn eine mediane CMAP-Amplitude von 2,0 (Bereich 0,5 - 3,8).

^b Der p-Wert wurde mit einem einseitigen, exakten Binomialtest ermittelt. Das Ergebnis wird mit einem Grenzwert von 5 % verglichen.

Zusätzlich erreichten 80 % (4/5) der primären Wirksamkeitspopulation, 87,5 % (7/8) der Patienten mit 2 SMN2-Kopien und 80,8 % (21/26) der Patienten in der ITT-Population für eine Dauer von 30 Sekunden das Sitzen ohne Unterstützung (BSID-III, Testelement 26).

Die Patienten in der ITT-Population erreichten auch motorische Meilensteine, gemessen mit dem HINE-2 in Monat 12 (n = 25). In dieser Population konnten 96,0 % der Patienten sitzen [1 Patient (1/8 Patienten mit 2 SMN2-Kopien) konnte stabil sitzen und 23 Patienten (6/8, 13/13, 4/4 der Patienten mit 2, 3 bzw. ≥ 4 SMN2-Kopien) konnten sich drehen/wenden]. Darüber hinaus konnten 84 % der Patienten stehen; 32 % (n = 8) der Patienten konnten mit Unterstützung stehen (3/8, 3/13 bzw. 2/4 Patienten mit 2, 3 bzw. ≥ 4 SMN2-Kopien) und 52 % (n = 13) der Patienten konnten ohne Unterstützung stehen (1/8, 10/13 bzw. 2/4 der Patienten mit 2, 3 bzw. ≥ 4 SMN2-Kopien). Desweiteren konnten 72 % der Patienten hüpfen, mit Unterstützung gehen oder laufen; 8 % (n = 2) der Patienten konnten hüpfen (2/8 Patienten mit 2 SMN2-Kopien), 16 % (n = 4) konnten mit Unterstützung gehen (3/13 bzw. 1/4 Patienten mit 3 bzw. ≥ 4 SMN2-Kopien) und 48 % (n = 12) konnten eigenständig laufen (1/8, 9/13 bzw. 2/4 Patienten mit 2, 3 bzw. ≥ 4 SMN2-Kopien). Sieben Patienten wurden in Monat 12 nicht auf Gehfähigkeit getestet.

Tabelle 6: Zusammenfassung der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte für präsymptomatische Patienten in Monat 12

Wirksamkeitsendpunkte	ITT-Population (N = 26)
<u>Motorische Funktion</u>	
Anteil der Patienten, die im CHOP-INTEND eine Gesamtpunktzahl von 50 oder mehr erreichen (90-%-KI)	92 % ^a (76,9 %; 98,6 %)
Anteil der Patienten, die im CHOP-INTEND eine Gesamtpunktzahl von 60 oder mehr erreichen (90-%-KI)	80 % ^a (62,5 %; 91,8 %)
<u>Nahrungsaufnahme</u>	
Anteil der Patienten mit der Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme (90-%-KI)	96,2 % ^b (83,0 %; 99,8 %)
<u>In Anspruchnahme einer Pflegeperson</u>	
Anteil der Patienten ohne Krankenhausaufenthalte ^c (90-KI-%)	92,3 % (77,7 %; 98,6 %)
<u>Ereignisfreies Überleben^d</u>	
Anteil der Patienten mit ereignisfreiem Überleben (90-%-KI)	100 % (100 %; 100 %)

Abkürzungen: CHOP-INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; KI = Konfidenzintervall

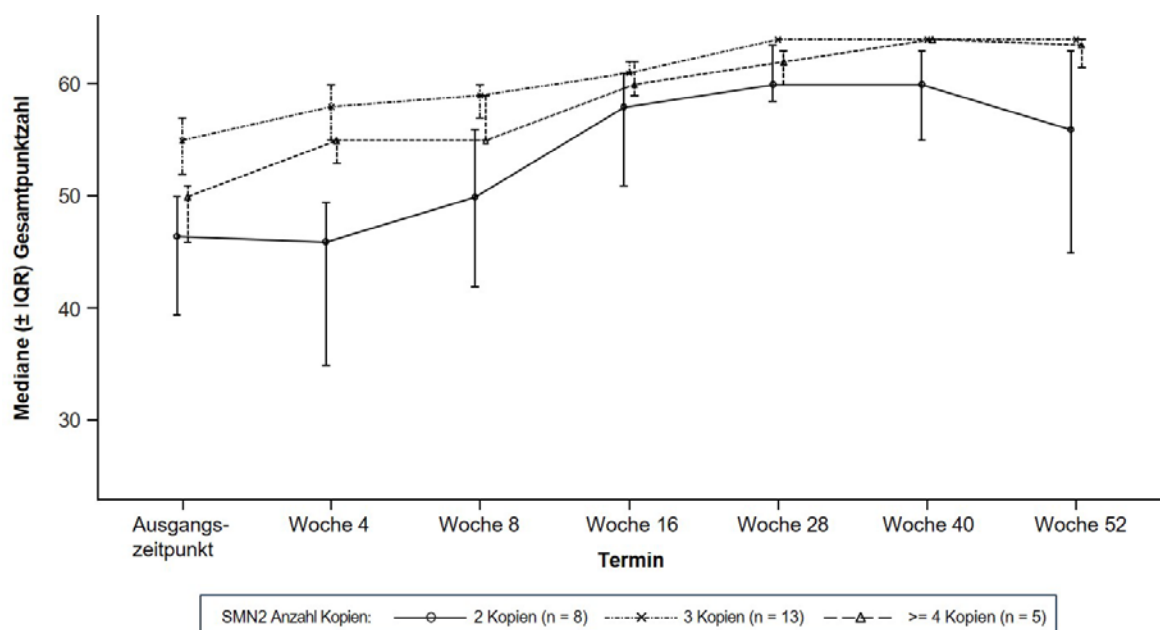
^a Basierend auf n = 25

^b Ein Patient wurde nicht untersucht.

^c Krankenhausaufenthalte umfassen alle Krankenhausaufenthalte, die mindestens zwei Tage dauerten und nicht auf Anforderungen der Studie zurückzuführen sind.

^d Ein Ereignis bezieht sich auf Tod oder „dauerhafte Beatmung“; dauerhafte Beatmung ist definiert als Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden nicht-invasive Beatmung pro Tag oder Intubation an > 21 aufeinanderfolgenden Tagen in Abwesenheit von oder im Anschluss an das Abklingen eines akuten reversiblen Ereignisses.

Abbildung 5: Mediane CHOP-INTEND-Gesamtpunktzahl pro Untersuchung und Anzahl der SMN2-Kopien (ITT-Population)



Abkürzungen: IQR = Interquartilsabstand (*interquartile range*); SMN2 = Survival of Motor Neuron 2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter wurden bei gesunden erwachsenen Probanden und bei Patienten mit SMA bestimmt.

Nach Anwendung des Arzneimittels in Form einer Lösung zum Einnehmen war die Pharmakokinetik von Risdiplam zwischen 0,6 und 18 mg annähernd dosislinear. Die Pharmakokinetik von Risdiplam ließ sich am besten durch ein Populations-Pharmakokinetik-Modell mit Resorption in drei Transitkompartimenten, Disposition in zwei Kompartimenten und Elimination mit einer Kinetik erster Ordnung beschreiben. Es konnte gezeigt werden, dass Körpergewicht und Alter einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik haben.

Die geschätzte Exposition (mittlere AUC_{0-24h}) bei Patienten mit infantiler SMA (Alter 2 – 7 Monate zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses) betrug 1 930 ng • h/ml bei der therapeutischen Dosis von 0,2 mg/kg einmal täglich. Die geschätzte mittlere Exposition bei präsymptomatischen Säuglingen (im Alter von 16 Tagen bis < 2 Monaten) in der Studie RAINBOWFISH betrug 2 020 ng • h/ml bei 0,15 mg/kg nach zweiwöchiger einmal täglicher Gabe. Die geschätzte Exposition bei Patienten mit später einsetzender SMA (Alter 2 - 25 Jahre zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses) in der Studie SUNFISH (Teil 2) betrug 2 070 ng • h/ml bei der therapeutischen Dosis (0,25 mg/kg einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht < 20 kg; 5 mg einmal täglich bei Patienten mit einem Körpergewicht von \geq 20 kg). Die geschätzte Exposition (mittlere AUC_{0-24h}) für vorbehandelte SMA-Patienten (Alter 1 – 60 Jahre bei Studieneinschluss) betrug 1 700 ng • h/ml bei der therapeutischen Dosis von 0,25 mg/kg oder 5 mg. Die beobachtete maximale Konzentration (mittlere C_{max}) betrug 194 ng/ml bei 0,2 mg/kg in der Studie FIREFISH, 120 ng/ml in der Studie SUNFISH Teil 2, 129 ng/ml in der Studie JEWELFISH, und die geschätzte maximale Konzentration bei 0,15 mg/kg in der Studie RAINBOWFISH lag bei 111 ng/ml.

Resorption

Risdiplam wurde im nüchternen Zustand schnell resorbiert, wobei die Plasma- t_{max} nach der Einnahme zwischen 1 bis 4 Stunden lag. Auf der Basis einer begrenzten Datenlage (n = 3) hatte Nahrung (kalorienreiches Frühstück mit hohem Fettgehalt) keinen wesentlichen Einfluss auf die Exposition gegenüber Risdiplam. In den klinischen Studien wurde Risdiplam mit einer Morgenmahlzeit oder nach dem Stillen verabreicht.

Verteilung

Risdiplam wird durch Überwinden der Blut-Hirn-Schranke gleichmäßig in allen Körperteilen verteilt, einschließlich des Zentralnervensystems (ZNS), und führt somit zu erhöhten SMN-Protein-Spiegeln im ZNS und im gesamten Körper. Die Konzentration von Risdiplam im Plasma und von SMN-Protein im Blut spiegelt die Verteilung von Risdiplam und dessen pharmakodynamische Wirkungen in Geweben wie dem Gehirn und den Muskeln wider.

Die geschätzten Parameter der Populations-Pharmakokinetik waren 98 l für das scheinbare Verteilungsvolumen im zentralen Kompartiment, 93 l für das periphere Volumen und 0,68 l/h für die Interkompartiment-Clearance.

Risdiplam bindet überwiegend an Serumalbumin, nicht dagegen an saures Alpha-1-Glykoprotein. Der ungebundene Anteil beträgt 11 %.

Biotransformation

Risdiplam wird hauptsächlich von FMO1 und FMO3 sowie auch von CYP 1A1, 2J2, 3A4 und 3A7 metabolisiert.

Die gleichzeitige, zweimal tägliche Anwendung von 200 mg Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, mit einer oralen Einzeldosis von 6 mg Risdiplam zeigte keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Risdiplam (11 % Zunahme der AUC, 9 % Abnahme der C_{max}).

Elimination

In populationspharmakokinetischen Analysen wurde die scheinbare Clearance (CL/F) für Risdiplam auf 2,6 l/h geschätzt.

Die effektive Halbwertszeit von Risdiplam bei SMA-Patienten betrug etwa 50 Stunden.

Risdiplam ist kein Substrat des humanen Multidrug Resistance Proteins 1 (MDR1).

Etwa 53 % der Dosis (14 % unverändertes Risdiplam) wurden über den Stuhl und 28 % (8 % unverändertes Risdiplam) über den Urin ausgeschieden. Die Ausgangssubstanz war die Hauptkomponente im Plasma und machte 83 % der Stoffwechselprodukte des Arzneimittels im Kreislauf aus. Der pharmakologisch inaktive Metabolit M1 wurde als der wichtigste zirkulierende Metabolit identifiziert.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Körpergewicht und Alter wurden bei der populationspharmakokinetischen Analyse als Kovariate identifiziert. Auf der Basis dieses Modells, wird die Dosis daher entsprechend dem Alter (jünger und älter als 2 Monate bzw. 2 Jahre) und Körpergewicht (bis 20 kg) angepasst, um über den gesamten Alters- und Körpergewichtsbereich eine ähnliche Exposition zu erzielen. Für Patienten im Alter von unter 20 Tagen liegen nur begrenzte Daten zur Pharmakokinetik vor, da nur ein 16 Tage altes Neugeborenes in klinischen Studien Risdiplam in einer niedrigeren Dosis (0,04 mg/kg) erhielt.

Ältere Patienten

Spezielle Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik bei Patienten mit SMA im Alter über 60 Jahre wurden nicht durchgeführt. Probanden ohne SMA im Alter bis 69 Jahre waren in die klinischen Pharmakokinetik-Studien eingeschlossen. Diese zeigten, dass für Patienten im Alter bis 69 Jahre keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Risdiplam bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Die Elimination von Risdiplam durch renale Ausscheidung der unveränderten Substanz ist gering (8 %).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Leichte und mäßige Leberfunktionsstörungen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Risdiplam. Nach Einnahme einer einzelnen oralen Dosis von 5 mg Risdiplam betrug der mittlere Quotient für C_{max} und AUC 0,95 bzw. 0,80 bei Probanden mit leichten ($n = 8$) und 1,20 bzw. 1,08 bei Probanden mit mäßig schweren Leberfunktionsstörungen ($n = 8$) gegenüber einer gesunden Kontrollgruppe ($n = 10$). Die Sicherheit und Pharmakokinetik wurden bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht.

Ethnizität

Die Pharmakokinetik von Risdiplam unterscheidet sich bei japanischen und kaukasischen Probanden nicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Ratten und Affen wurde ein Zusammenhang der Behandlung mit Risdiplam mit dem Arrest der männlichen Keimzellen beobachtet, ohne dass eine Sicherheitsspanne auf der Grundlage von

systemischen Expositionen beim No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) bestand. Dieser Effekt führte zu degenerierten Spermatozyten, Degeneration/Nekrose des seminiferösen Epithels und Oligospermie/Aspermie in den Nebenhoden. Effekte von Risdiplam auf Samenzellen gehen wahrscheinlich auf eine Störung des Zellzyklus sich teilender Zellen durch Risdiplam zurück und sind stadienspezifisch und voraussichtlich reversibel. Effekte auf die weiblichen Reproduktionsorgane bei Ratten und Affen nach Behandlung mit Risdiplam wurden nicht beobachtet.

Es wurden keine Studien zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung bei gleichzeitiger Verabreichung von Risdiplam durchgeführt, da bereits bei der Behandlung von Ratten und Affen in anderen Toxizitätsstudien ein Spermienstillstand und ein embryotoxisches Potenzial unter der Behandlung festgestellt wurde. In zwei Studien, in denen Ratten gepaart wurden, wurde keine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität beobachtet. Die Auswertung erfolgte entweder nach Abschluss einer 13-wöchigen Behandlungsperiode, die mit dem Absetzen begann, oder 8 Wochen nach Abschluss einer 4-wöchigen Behandlungsperiode, die im Alter von 4 Tagen begann.

Wirkung auf die Struktur der Retina

Die chronische Behandlung von Affen mit Risdiplam ergab Hinweise auf einen Effekt auf die Retina in Form einer Degeneration der Photorezeptoren, die an der Peripherie der Retina beginnt. Nach Beendigung der Behandlung waren die Effekte im Retinogramm teilweise reversibel, die Degeneration der Photorezeptoren ging jedoch nicht zurück. Die Effekte wurden durch optische Kohärenztomographie (OCT) und Elektroretinographie (ERG) überwacht. Die Effekte wurden bei Expositionen beobachtet, die mehr als das Doppelte der Exposition beim Menschen bei Einnahme einer therapeutischen Dosis betragen, ohne Sicherheitsspanne auf der Grundlage von systemischen Expositionen beim NOAEL. Keine derartigen Befunde wurden bei Albino- oder pigmentierten Ratten beobachtet, wenn diese chronisch mit Risdiplam bei Expositionen, die über denen des Affen lagen, dosiert wurden.

Wirkung auf Epithelgewebe

Bei mit Risdiplam behandelten Ratten und Affen waren Auswirkungen auf die Histologie der Haut, des Kehlkopfs und des Augenlids sowie auf den Gastrointestinaltrakt erkennbar. Die Veränderungen waren erstmals nach 2 oder mehr Behandlungswochen mit hohen Dosen erkennbar. Bei chronischer Behandlung von Affen über 39 Wochen lag der NOAEL bei einer Exposition, die mehr als dem Zweifachen der durchschnittlichen Exposition bei Menschen bei Einnahme einer therapeutischen Dosis entsprach.

Wirkung auf hämatologische Parameter

Beim akuten Knochenmark-Mikronukleus-Test an Ratten wurde bei hoher Dosisstufe (Exposition, die mehr als 15-fach höher war als die durchschnittliche Exposition beim Menschen unter der therapeutischen Dosis) eine Verringerung des Verhältnisses von polychromatischen (jungen) zu normochromatischen (reifen) Erythrozyten um mehr als 50 % beobachtet. Dies deutet auf eine erhebliche Knochenmarkstoxizität hin. Bei längerer Behandlung von Ratten über 26 Wochen lagen die Expositionsgrenzen zum NOAEL etwa beim 4-Fachen der durchschnittlichen Exposition beim Menschen in der therapeutischen Dosis.

Genotoxizität

Risdiplam zeigt bei einem Rückmutationstest an Bakterien keine Mutagenität. Bei Säugetierzellen *in vitro* und im Knochenmark von Ratten erhöht Risdiplam die Häufigkeit von Zellen mit Mikronuklei. In verschiedenen Toxizitätsstudien an Ratten (adulte und juvenile Tiere) wurde eine Mikronukleus-Induktion im Knochenmark beobachtet. Der NOAEL ist bei sämtlichen Studien mit einer Exposition assoziiert, die etwa dem 1,5-Fachen der Exposition von Menschen bei der therapeutischen Dosis entspricht. Daten zeigen, dass dieser Effekt indirekt ist und eine Folge der Störung des Zellzyklus sich teilender Zellen durch Risdiplam darstellt. Eine direkte Schädigung der DNA durch Risdiplam erfolgt nicht.

Reproduktionstoxizität

In Studien an trächtigen Ratten, die mit Risdiplam behandelt wurden, zeigte sich embryofötale Toxizität durch ein geringeres Gewicht und eine verzögerte Entwicklung der Föten. Der NOAEL für diesen Effekt war etwa doppelt so hoch wie die Expositionsniveaus, die mit der therapeutischen Dosis von Risdiplam bei Patienten erreicht werden. In Studien an trächtigen Kaninchen wurden dysmorphogene Effekte bei Expositionen beobachtet, die auch mit maternaler Toxizität verbunden waren. Dabei handelte es sich um vier Föten (4 %) aus vier Würfen (22 %) mit Hydrozephalus. Der NOAEL für diesen Effekt war etwa viermal so hoch wie die Expositionsniveaus, die mit der therapeutischen Dosis von Risdiplam bei Patienten erreicht werden. In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten, die täglich mit Risdiplam behandelt wurden, verursachte Risdiplam eine leichte Verlängerung der Trächtigkeitsdauer. Untersuchungen an trächtigen und säugenden Ratten zeigten, dass Risdiplam die Plazenta passiert und in die Muttermilch übergeht.

Karzinogenität

In einer Studie an transgenen rasH2-Mäusen mit 6-monatiger Behandlungsdauer und in einer 2-jährigen Studie an Ratten mit Expositionen, die denen der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen (maximum recommended human dose, MRHD) entsprachen, ergaben sich keine Hinweise auf ein karzinogenes Potenzial von Risdiplam. Eine signifikante Zunahme von Tumoren der Präputialdrüse bei männlichen Ratten und der Klitorisdrüse bei weiblichen Ratten, die bei der 4-fachen MRHD-Exposition beobachtet wurde, hat keine Relevanz für den Menschen, da es sich bei beiden um nagerspezifische Organe handelt.

Studien mit Jungtieren

Daten von Jungtieren lassen keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.) (E421)
Isomalt (Ph.Eur.) (E953)
Erdbeer-Aroma
Weinsäure (Ph.Eur.) (E334)
Natriumbenzoat (E211)
Macrogol 6000
Sucralose
Ascorbinsäure (E300)
Natriumedetat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2 Jahre

Rekonstituierte Lösung zum Einnehmen

64 Tage bei Lagerung im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C).

Falls erforderlich, kann der Patient oder seine Pflegeperson die Lösung zum Einnehmen bei Raumtemperatur (unter 40 °C) aufbewahren, jedoch nicht länger als insgesamt 120 Stunden (5 Tage). Die Lösung zum Einnehmen soll wieder in den Kühlschrank gestellt werden, wenn es nicht mehr notwendig ist, die Flasche bei Raumtemperatur aufzubewahren. Die Gesamtdauer der Aufbewahrung außerhalb des Kühlschranks (unter 40 °C) soll überwacht werden.

Die Lösung zum Einnehmen soll verworfen werden, wenn sie länger als insgesamt 120 Stunden (5 Tage) bei Raumtemperatur (unter 40 °C) oder über einen beliebigen Zeitraum bei über 40 °C gelagert wurde.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

In der Original-Braunglas-Flasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Rekonstituierte Lösung zum Einnehmen

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Die Lösung zum Einnehmen in der Original-Braunglas-Flasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Die Flasche stets aufrecht mit fest verschlossenem Schraubdeckel lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglas-Flasche Typ III, mit fälschungssicherem, kindergesichertem Schraubdeckel.

Jeder Umkarton enthält 1 Flasche, 1 Einpress-Flaschenadapter, je zwei braune, wiederverwendbare Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen mit Graduierung zu 1 ml und 6 ml sowie eine zu 12 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Evrysdi Pulver muss vor der Abgabe an den Patienten von einem Angehörigen der Gesundheitsberufe (z. B. Apotheker) zu einer Lösung zum Einnehmen rekonstituiert werden.

Vorbereitung

Evrysdi Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen ist mit Vorsicht zu handhaben (siehe Abschnitt 4.4). Inhalation und direkter Kontakt mit der Haut und den Schleimhäuten mit dem Trockenpulver und der rekonstituierten Lösung sind zu vermeiden.

Während der Rekonstitution und beim Abwischen der Außenfläche der Flasche und des Deckels sowie beim Reinigen der Arbeitsfläche nach der Rekonstitution sind Einmalhandschuhe zu tragen. Bei Kontakt gründlich mit Wasser und Seife waschen; Augen mit Wasser spülen.

Anleitung zur Rekonstitution:

1. Klopfen Sie vorsichtig gegen den Flaschenboden, um das Pulver zu lösen.
2. Nehmen Sie den Deckel ab. Werfen Sie den Deckel nicht weg.
3. Füllen Sie vorsichtig 79 ml gereinigtes Wasser oder Wasser für Injektionszwecke in die Evrysdi Flasche, um die Lösung zum Einnehmen mit 0,75 mg/ml zu erhalten.

4. Halten Sie die Arzneimittelflasche mit einer Hand auf einer ebenen Oberfläche fest. Setzen Sie den Flaschenadapter in die Öffnung ein, indem Sie ihn mit der anderen Hand hineindrücken. Achten Sie darauf, dass der Adapter vollständig in die Flasche eingedrückt ist.
5. Setzen Sie den Deckel wieder auf die Flasche und verschließen Sie die Flasche fest. Stellen Sie sicher, dass die Flasche vollständig geschlossen ist und schütteln Sie sie dann kräftig 15 Sekunden lang. Warten Sie 10 Minuten. Die Lösung sollte nun klar sein. Anschließend die Flasche erneut kräftig 15 Sekunden lang schütteln.
6. Schreiben Sie das Haltbarkeitsdatum der Lösung zum Einnehmen auf das Flaschenetikett und den Umkarton. (Das Haltbarkeitsdatum wird als 64 Tage nach der Rekonstitution berechnet, wobei der Tag der Rekonstitution als Tag 0 gezählt wird.) Stellen Sie die Flasche wieder zurück in den Originalkarton mit den Applikationsspritzen (einzeln verpackt), der Packungsbeilage und der Broschüre „Hinweise zur Anwendung“. Lagern Sie den Originalkarton im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C).

Nicht verbrauchte Lösung ist 64 Tage nach der Rekonstitution zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1531/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. März 2021

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

**A HERSTELLER DER (DIE) FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

**B BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR
DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

**C SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

**D BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR
DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s)

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen,
Deutschland

B BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Postauthorisation efficacy study (PAES)]: Eine langfristige, prospektive Beobachtungsstudie zur weiteren Evaluierung des Krankheitsverlaufs bei SMA-Patienten (sowohl präsymptomatisch als auch symptomatisch) mit 1 bis 4 <i>SMN2</i> -Kopien, die mit Risdiplam behandelt werden, im Vergleich zu Daten zum natürlichen Verlauf bei unbehandelten Patienten.	2030

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Evrysdi 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Risdiplam

2. WIRKSTOFF(E)

1 Flasche enthält 60 mg Risdiplam in 2,0 g Pulver.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Natriumbenzoat (E 211) und Isomalt (Ph.Eur.) (E 953).
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
1 Flasche

Enthält auch 1 Einpress-Flaschenadapter, 5 wiederverwendbare Applikationsspritzen (zwei zu 1 ml, zwei zu 6 ml und eine zu 12 ml).

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zum Einnehmen nach Rekonstitution

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Pulver nicht einatmen
Hautkontakt mit dem Pulver und der rekonstituierten Lösung vermeiden.

8. VERFALLDATUM

Pulver: verwendbar bis

Lösung zum Einnehmen:
Nicht mehr verwenden nach dem (TT.MM.JJJJ)

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Rekonstituierte Lösung zum Einnehmen: Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
Die Original-Flasche fest verschlossen halten und immer aufrecht lagern

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1531/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

evryydi

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Evrysdi 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen
Risdiplam

2. WIRKSTOFF(E)

1 Flasche enthält 60 mg Risdiplam in 2,0 g Pulver.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Natriumbenzoat (E 211) und Isomalt (Ph.Eur.) (E 953).
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Hautkontakt vermeiden

8. VERFALLDATUM

Pulver: verw. bis

Lösung zum Einnehmen: Nicht mehr verwenden nach dem

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Lösung zum Einnehmen: Bei 2 °C - 8 °C lagern.
Die Original-Flasche fest verschlossen halten und immer aufrecht lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1531/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Evrysdi 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen Risdiplam

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie oder Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Evrysdi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Evrysdi beachten?
3. Wie ist Evrysdi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Evrysdi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Evrysdi und wofür wird es angewendet?

Was ist Evrysdi?

Evrysdi ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Risdiplam enthält.

Wofür wird Evrysdi angewendet?

Evrysdi wird zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA), einer Erbkrankheit, angewendet.

Was ist eine spinale Muskelatrophie?

Eine SMA entsteht, wenn im Körper ein Mangel an einem Protein mit dem Namen Survival-Motor-Neuron(SMN)-Protein herrscht. Ein Mangel an SMN-Protein kann einen Verlust von Motoneuronen verursachen. Motoneurone sind Nervenzellen, die Muskeln steuern. Dies führt zu Muskelschwäche und Muskelschwund, die alltägliche Bewegungen beeinträchtigen können, wie die Kontrolle von Kopf und Hals, Sitzen, Krabbeln und Gehen. Auch die Atem- und die Schluckmuskulatur können schwächer werden.

Wie wirkt Evrysdi?

Risdiplam, der Wirkstoff von Evrysdi, wirkt, indem es den Körper dabei unterstützt, mehr SMN-Protein herzustellen. Das bedeutet, dass weniger Motoneurone verloren gehen, sodass sich die Funktionsfähigkeit der Muskeln bei Patienten mit SMA verbessern kann.

Bei Säuglingen mit SMA Typ 1, die in klinischen Studien 1 Jahr lang behandelt wurden, half Evrysdi

- die Lebenserwartung zu erhöhen und die Notwendigkeit von künstlicher Beatmung im Vergleich zu unbehandelten Säuglingen mit SMA zu verringern (nur 25 % der unbehandelten Säuglinge würden voraussichtlich ohne die Notwendigkeit einer dauerhaften Beatmung älter als 14 Monate, verglichen mit 85 % der Patienten nach 1 Jahr Behandlung mit Evrysdi),
- bei 83 % der Patienten die Fähigkeit zu erhalten, über den Mund gefüttert zu werden.

Bei Kindern (Kleinkindern bis Jugendlichen) und Erwachsenen mit SMA Typ 2 und 3 kann Evrysdi die Muskelkontrolle erhalten oder verbessern.

2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Evrysdi beachten?

Evrysdi darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie oder Ihr Kind allergisch gegen Risdiplam oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie oder Ihr Kind Evrysdi einnehmen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker, bevor Sie oder Ihr Kind Evrysdi einnehmen.

Die Behandlung mit Evrysdi kann Ihrem ungeborenen Baby schaden oder die männliche Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen. Weitere Informationen siehe „**Schwangerschaft, Verhütung, Stillzeit und männliche Fortpflanzungsfähigkeit**“.

Einnahme von Evrysdi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder Ihr Kind andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Insbesondere müssen Sie Ihren Arzt, Ihren Apotheker oder das medizinische Fachpersonal informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen oder in der Vergangenheit eingenommen haben:

- Metformin - ein Arzneimittel zur Behandlung von Typ-II-Diabetes
- Arzneimittel zur Behandlung der SMA.

Schwangerschaft, Verhütung, Stillzeit und männliche Fortpflanzungsfähigkeit

Schwangerschaft

- Nehmen Sie Evrysdi nicht ein, wenn Sie schwanger sind. Der Grund dafür ist, dass die Einnahme dieses Arzneimittels während Ihrer Schwangerschaft Ihrem ungeborenen Baby schaden kann.
- Bevor Sie die Behandlung mit Evrysdi beginnen, sollte Ihr Arzt einen Schwangerschaftstest durchführen, da Evrysdi Ihrem ungeborenen Baby schaden kann.
- Wenn Sie während der Behandlung mit Evrysdi schwanger werden, teilen Sie dies umgehend Ihrem Arzt mit.

Sie und Ihr Arzt werden entscheiden, was für Sie und Ihr ungeborenes Baby das Beste ist.

Verhütung

Bei Frauen

Vermeiden Sie eine Schwangerschaft:

- während Ihrer Behandlung mit Evrysdi und
- für die Dauer eines Monats nachdem Sie die Einnahme von Evrysdi beendet haben.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über zuverlässige Verhütungsmethoden, die während der Behandlung und für die Dauer eines Monats nach dem Ende Ihrer Behandlung angewendet werden sollten.

Bei Männern

Wenn Ihre Partnerin im gebärfähigen Alter ist, müssen Sie eine Schwangerschaft vermeiden.

Verwenden Sie zuverlässige Verhütungsmethoden (z. B. Kondome):

- während Ihrer Behandlung mit Evrysdi und
- für die Dauer von 4 Monaten nach dem Ende der Behandlung.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über zuverlässige Verhütungsmethoden, die angewendet werden sollten.

Stillzeit

Stillen Sie nicht, solange Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Der Grund ist, dass Evrysdi in die Muttermilch übergehen und daher Ihrem Baby schaden kann.

Besprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Sie das Stillen unterbrechen oder auf die Einnahme von Evrysdi verzichten sollten.

Männliche Fortpflanzungsfähigkeit

Basierend auf Erkenntnissen bei Tieren kann Evrysdi während Ihrer Behandlung und für die Dauer von bis zu 4 Monaten nach der letzten Einnahme die männliche Fortpflanzungsfähigkeit verringern.

Wenn Sie beabsichtigen ein Kind zu bekommen, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Spenden Sie während Ihrer Behandlung mit Evrysdi und für die Dauer von 4 Monaten nach der letzten Einnahme keinen Samen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Evrysdi Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

Evrysdi enthält Natrium

Evrysdi enthält eine kleine Menge Natrium (Salz), und zwar weniger als 1 mmol (23 mg), selbst bei der höchsten Tagesdosis von 5 mg (6,6 ml der Lösung zum Einnehmen zu 0,75 mg/ml). Das heißt es ist nahezu „natriumfrei“ und kann von Personen eingenommen werden, die eine natriumarme Diät einhalten.

Evrysdi enthält 0,375 mg Natriumbenzoat pro ml. Natriumbenzoat kann Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

Evrysdi enthält Isomalt

Evrysdi enthält 2,97 mg Isomalt (Ph.Eur.) pro ml. Bitte nehmen Sie Evrysdi erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie oder Ihr Kind unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Evrysdi einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie sollten Evrysdi als Flüssigkeit in einer Flasche erhalten. Wenden Sie das Arzneimittel nicht an, wenn es in der Flasche als Pulver vorliegt; wenden Sie sich in diesem Fall an Ihren Apotheker.

Sie müssen außerdem die beigelegte **Broschüre „Hinweise zur Anwendung“** über die Einnahme oder Gabe von Evrysdi genau lesen und befolgen.

Wie viel Evrysdi ist einzunehmen?

- **Jugendliche und Erwachsene:** Die tägliche Dosis Evrysdi beträgt 5 mg (6,6 ml der Lösung zum Einnehmen).
- **Säuglinge und Kinder:** Ihr Arzt bestimmt je nach Alter und Gewicht Ihres Kindes die tägliche Dosis Evrysdi.

Sie oder Ihr Kind müssen Ihre tägliche Dosis nach Anweisung Ihres Arztes einnehmen. Ändern Sie die Dosis nicht, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Wie und wann ist Evrysdi einzunehmen?

- Evrysdi ist eine Flüssigkeit, die von Ihrem Apotheker zubereitet (rekonstituiert) wird und in dieser Packungsbeilage als „Lösung“ oder „Arzneimittel“ bezeichnet wird.
- Nehmen Sie Evrysdi einmal täglich nach einer Mahlzeit und immer ungefähr zur gleichen Uhrzeit ein. Das hilft Ihnen, daran zu denken, wann Sie Ihr Arzneimittel einnehmen müssen.
- Trinken Sie nach der Einnahme des Arzneimittels Wasser. Mischen Sie das Arzneimittel nicht mit Milch oder Formulamilch.
- Nehmen oder geben Sie Evrysdi sofort, nachdem es in die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen aufgezogen wurde. Wenn Evrysdi nicht innerhalb von 5 Minuten eingenommen wurde, werfen Sie den Inhalt der Applikationsspritze und ziehen Sie eine neue Dosis auf.
- Wenn Evrysdi mit Ihrer oder der Haut Ihres Kindes in Berührung kommt, waschen Sie die Stelle mit Wasser und Seife.

Lesen Sie die Broschüre „Hinweise zur Anwendung“

Die Packung enthält eine Broschüre mit „**Hinweisen zur Anwendung**“. Diese erklärt Ihnen, wie Sie Ihre Dosis mit der mitgelieferten, wiederverwendbaren Applikationsspritze entnehmen. Sie (oder Ihr Kind) können das Arzneimittel

- über den Mund oder
- durch eine Gastrostomiesonde oder
- durch eine Nasogastralsonde einnehmen.

Wie lange ist Evrysdi einzunehmen?

Ihr Arzt teilt Ihnen mit, wie lange Sie oder Ihr Kind Evrysdi einnehmen müssen. Brechen Sie die Behandlung mit Evrysdi nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie dazu an.

Wenn Sie oder Ihr Kind eine größere Menge von Evrysdi eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie oder Ihr Kind eine größere Menge von Evrysdi eingenommen haben, als Sie oder Ihr Kind sollten, sprechen Sie sofort mit einem Arzt oder begeben Sie sich sofort in ein Krankenhaus. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung und diese Packungsbeilage mit.

Wenn Sie oder Ihr Kind die Einnahme von Evrysdi vergessen haben oder wenn Sie oder Ihr Kind nach einer Dosis erbrechen

- Wenn seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt von Evrysdi nicht mehr als 6 Stunden vergangen sind, holen Sie die vergessene Einnahme so früh wie möglich nach, sobald Sie sich daran erinnern.
- Wenn seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt von Evrysdi mehr als 6 Stunden vergangen sind, überspringen Sie die vergessene Einnahme und nehmen Sie Evrysdi das nächste Mal wieder zur üblichen Zeit ein. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Einnahme oder Anwendung vergessen haben.
- Wenn Sie oder Ihr Kind nach Einnahme einer Dosis Evrysdi erbrechen, wenden Sie nicht eine zusätzliche Dosis an. Wenden Sie stattdessen die nächste Dosis am nächsten Tag zur üblichen Zeit an.

Wenn Sie Evrysdi verschütten

Wenn Sie Evrysdi verschüttet haben, trocknen Sie den Bereich mit einem trockenen Papiertuch und reinigen Sie ihn dann mit Wasser und Seife. Werfen Sie das Papiertuch in den Abfall und waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Durchfall
- Ausschlag
- Kopfschmerzen
- Fieber

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Übelkeit
- Wunde Stellen im Mund
- Blasenentzündung
- Gelenkschmerzen

Die nachfolgende Nebenwirkung wurde nach der Markteinführung von Evrysdi berichtet, jedoch ist die Häufigkeit, mit der sie auftritt, nicht bekannt:

- Entzündung von kleinen Blutgefäßen, die hauptsächlich die Haut betrifft (kutane Vaskulitis).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie oder Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Evrysdi aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

- Die Lösung zum Einnehmen im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Falls erforderlich, können Sie oder Ihre Pflegeperson die Lösung zum Einnehmen bei Raumtemperatur (unter 40 °C) aufbewahren, jedoch nicht länger als insgesamt 120 Stunden (5 Tage). Stellen Sie die Lösung zum Einnehmen wieder in den Kühlschrank, wenn es nicht mehr notwendig ist, die Flasche bei Raumtemperatur aufzubewahren.
- Überwachen Sie die Gesamtdauer der Aufbewahrung außerhalb des Kühlschranks (unter 40 °C). Wie oben angegeben darf die Gesamtzahl der Zeitabschnitte außerhalb des Kühlschranks 120 Stunden nicht überschreiten.
- Die Lösung zum Einnehmen ist nach der Zubereitung durch den Apotheker 64 Tage stabil, wenn sie im Kühlschrank bei 2 °C - 8 °C gelagert wird. Der Apotheker schreibt das Haltbarkeitsdatum der Lösung zum Einnehmen auf das Flaschenetikett und auf den Umkarton nach „Nicht mehr verwenden nach dem“. Sie dürfen die Lösung nach dem Haltbarkeitsdatum, das nach „Nicht mehr verwenden nach dem“ angegeben ist, nicht mehr verwenden. Verwenden Sie das Arzneimittel nicht mehr, wenn die Flasche länger als insgesamt 120 Stunden (5 Tage) bei Raumtemperatur (unter 40 °C) gelagert wurde.
- Verwenden Sie das Arzneimittel nicht mehr, wenn die Flasche über einen beliebigen Zeitraum bei über 40 °C gelagert wurde.
- In der Original-Flasche aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Die Flasche stets aufrecht mit fest verschlossenem Schraubdeckel lagern.
- Wenden Sie Evrysdi sofort nach dem Aufziehen in die Applikationsspritze an. Lagern Sie Evrysdi nicht in der Applikationsspritze.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Evrysdi enthält

- Der Wirkstoff ist Risdiplam.
- Jeder ml der Lösung zum Einnehmen enthält 0,75 mg Risdiplam.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph.Eur.) (E421), Isomalt (Ph.Eur.) (E953), Erdbeer-Aroma, Weinsäure (Ph.Eur.) (E334), Natriumbenzoat (E211), Macrogol 6000, Sucralose, Ascorbinsäure (E300), Natriumedetat (Ph.Eur.) (siehe Abschnitt 2 „Evrysdi enthält Natrium“ und „Evrysdi enthält Isomalt“).

Wie Evrysdi aussieht und Inhalt der Packung

- Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen. Das Arzneimittel wird nach Zubereitung durch den Apotheker als Lösung zum Einnehmen ausgehändigt.
- Die Lösung zum Einnehmen ist grünlich-gelb bis gelb und hat einen Erdbeergeschmack. Das Lösungsvolumen beträgt 80 ml.
- Ein Umkarton enthält 1 Flasche, 1 Einpress-Flaschenadapter, je zwei wiederverwendbare, braune Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen zu 1 ml und 6 ml sowie eine zu 12 ml. Die Spritzen haben Markierungen, damit Sie die richtige Dosis entnehmen können.

Pharmazeutischer Unternehmer

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Hersteller

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(see Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Hinweise zur Anwendung

Evrysdi 0,75 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Risdiplam

Lesen Sie die **Hinweise zur Anwendung** vor der ersten Anwendung von Evrysdi aufmerksam durch. Diese Anleitung erklärt Ihnen, wie Sie Evrysdi mit einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen über eine Gastrostomiesonde (G-Sonde) oder eine Nasogastralsonde (NG-Sonde) anwenden.

Wenn Sie Fragen zur Anwendung von Evrysdi haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

Sie sollten Evrysdi als Flüssigkeit in einer Flasche erhalten. Evrysdi wird von einem Apotheker als Lösung zum Einnehmen vorbereitet. **Wenden Sie** das Arzneimittel **nicht an**, wenn es in der Flasche als Pulver vorliegt; wenden Sie sich in diesem Fall an Ihren Apotheker.

Wichtige Informationen zu Evrysdi

- Bitten Sie Ihren Arzt oder Apotheker, Ihnen zu zeigen, welche Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen Sie verwenden sollen und wie Sie Ihre tägliche Dosis abmessen.
- Verwenden Sie zum Abmessen Ihrer täglichen Dosis stets die wiederverwendbaren Applikationsspritzen, die in der Packung enthalten sind.
- Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Ihre Applikationsspritze(n) verloren geht/gehen oder beschädigt ist/sind. Diese werden Sie beraten, wie Sie Ihr Arzneimittel weiterhin anwenden sollen.
- Weitere Informationen finden Sie unter „**Wie Sie die richtige Applikationsspritze für Ihre Dosis Evrysdi auswählen**“. Wenn Sie Fragen zur Auswahl der richtigen Applikationsspritze haben, wenden Sie sich an Ihren Apotheker.
- **Wenden Sie Evrysdi nicht an**, wenn sich der Flaschenadapter nicht in der Flasche befindet. Wenden Sie sich an Ihren Apotheker.
- Die Lösung zum Einnehmen kann bis zu insgesamt 120 Stunden (5 Tage) bei Raumtemperatur (unter 40 °C) aufbewahrt werden. Überwachen Sie die Gesamtdauer der Aufbewahrung außerhalb des Kühlschranks (unter 40 °C).
- **Wenden Sie Evrysdi nicht an**, wenn das auf dem Flaschenetikett angegebene **Haltbarkeitsdatum** der Lösung zum Einnehmen überschritten wurde oder wenn Sie oder Ihre Pflegeperson die Flasche länger als insgesamt 120 Stunden (5 Tage) bei Raumtemperatur (unter 40 °C) gelagert haben. Fragen Sie Ihren Apotheker, wenn das **Haltbarkeitsdatum** nicht auf dem Flaschenetikett steht.
- Verwenden Sie das Arzneimittel nicht mehr, wenn die Flasche über einen beliebigen Zeitraum bei über 40 °C gelagert wurde.
- **Mischen Sie Evrysdi nicht** mit Milch oder Formulamilch.
- **Wenden Sie Evrysdi nicht an**, wenn die Flasche oder die Applikationsspritzen beschädigt sind.
- **Vermeiden Sie** Hautkontakt mit Evrysdi. Wenn Evrysdi mit Ihrer Haut in Berührung kommt, waschen Sie die betroffene Stelle mit Wasser und Seife.
- Wenn Sie Evrysdi verschütten, trocknen Sie den Bereich mit einem trockenen Papiertuch ab und reinigen Sie ihn danach mit Wasser und Seife. Entsorgen Sie das Papiertuch im Hausmüll und waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Wenn nicht mehr genug Evrysdi für Ihre Dosis in der Flasche ist, entsorgen Sie die Flasche mit dem verbleibenden Evrysdi und den gebrauchten Applikationsspritzen entsprechend den nationalen Anforderungen. Entnehmen Sie die volle Dosis dann aus einer neuen Flasche Evrysdi. **Sie dürfen** Evrysdi aus der neuen Flasche **nicht** mit Evrysdi aus der bisher verwendeten Flasche **mischen**.

**Jeder Umkarton Evrysdi enthält
(siehe Abbildung A):**

1. 1 Flasche Evrysdi mit Flaschenadapter und Schraubdeckel
2. Eine 12-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (verpackt)
3. Zwei 6-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (einzeln verpackt)
4. Zwei 1-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (einzeln verpackt)
5. 1 Broschüre „Hinweise zur Anwendung“ (nicht abgebildet)
6. 1 Packungsbeilage (nicht abgebildet)

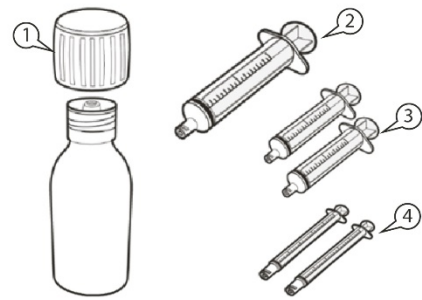


Abbildung A

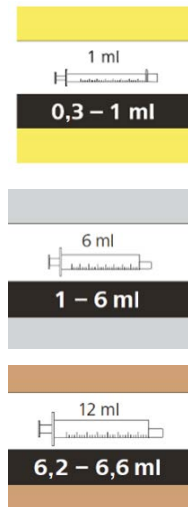
Wie ist Evrysdi aufzubewahren?

Weitere Informationen hierzu finden Sie in der Packungsbeilage, Abschnitt 5 „*Wie ist Evrysdi aufzubewahren?*“.

A) Aufziehen der Dosis

Wie Sie die richtige Applikationsspritze für Ihre Dosis Evrysdi auswählen

- Wenn Ihre tägliche Dosis Evrysdi zwischen 0,3 ml und 1 ml liegt, verwenden Sie eine 1-ml-Applikationsspritze (gelbes Etikett).
- Wenn Ihre tägliche Dosis Evrysdi zwischen 1 ml und 6 ml liegt, verwenden Sie eine 6-ml-Applikationsspritze (graues Etikett).
- Wenn Ihre tägliche Dosis Evrysdi mehr als 6 ml beträgt, verwenden Sie eine 12-ml-Applikationsspritze (braunes Etikett).



Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, ob Sie Ihre tägliche Dosis oder die Ihres Kindes auf die am nächsten liegende Markierung auf- oder abrunden sollen.

Wie Sie Ihre Dosis Evrysdi entnehmen

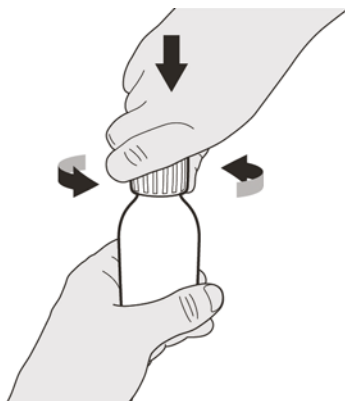


Abbildung B

Schritt A1

Nehmen Sie den Schraubdeckel ab, indem Sie ihn hineindrücken und dann nach links (gegen den Uhrzeigersinn) drehen (siehe Abbildung B). Werfen Sie den Schraubdeckel nicht weg.

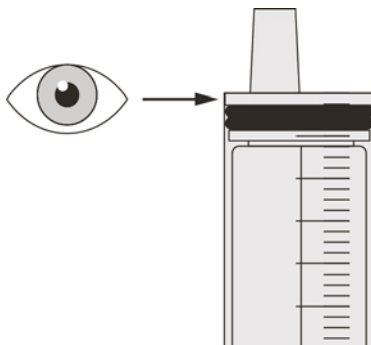


Abbildung C

Schritt A2

Drücken Sie den Kolben der Applikationsspritze bis zum Anschlag hinein, um die gesamte Luft aus der Spritze herauszudrücken (siehe Abbildung C).

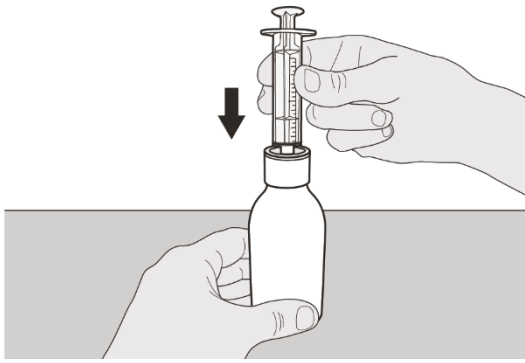


Abbildung D

Schritt A3

Halten Sie die Flasche aufrecht und führen Sie die Spitze der Spritze in den Flaschenadapter ein (siehe Abbildung D).

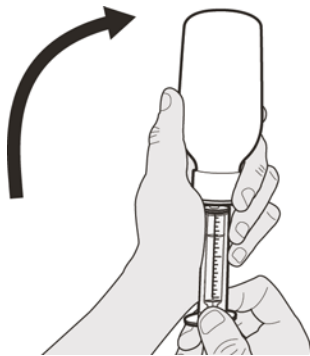


Abbildung E

Schritt A4

Drehen Sie die Flasche vorsichtig auf den Kopf. Die Spitze der Spritze muss dabei fest in den Flaschenadapter eingesetzt sein (siehe Abbildung E).

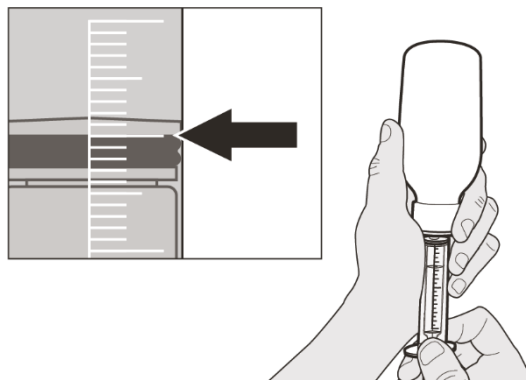


Abbildung F

Schritt A5

Ziehen Sie den Kolben langsam zurück, um Ihre Dosis Evrysdi aufzuziehen. Die Oberseite des schwarzen Kolbenstopfens muss auf der ml-Markierung der Spritze genau an Ihrer täglichen Dosis stehen (siehe Abbildung F).

Nachdem Sie die korrekte Dosis aufgezogen haben, **halten Sie den Kolben in genau dieser Stellung, ohne ihn zu bewegen.**

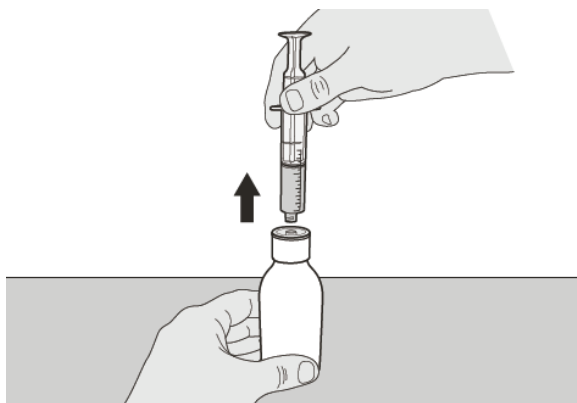


Abbildung G

Schritt A6

Halten Sie den Kolben weiterhin in genau dieser Stellung, ohne ihn zu bewegen. Halten Sie die Spritze weiterhin im Flaschenadapter und drehen Sie die Flasche in eine aufrechte Stellung. Stellen Sie die Flasche auf eine ebene Oberfläche. Entfernen Sie die Spritze aus dem Flaschenadapter, indem Sie die Spritze mit einer geraden, nach oben gerichteten Bewegung herausziehen (siehe Abbildung G).

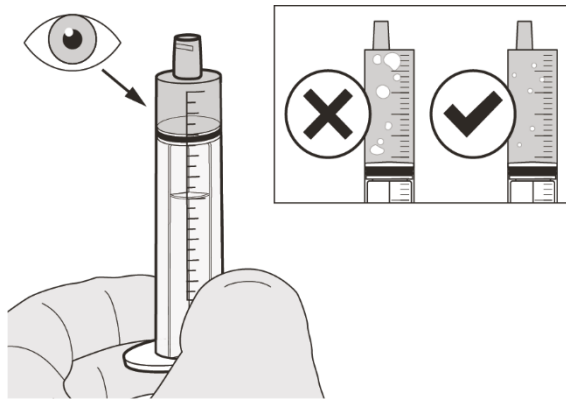


Abbildung H

Schritt A7

Halten Sie die Spritze so, dass die Spitze nach oben zeigt. Überprüfen Sie das Arzneimittel in der Spritze. **Wenn** sich große Luftblasen in der Spritze befinden (siehe Abbildung H) **oder wenn** Sie die falsche Dosis von Evrysdi aufgezogen haben, führen Sie die Spitze der Spritze fest in den Flaschenadapter ein. Drücken Sie den Kolben bis zum Anschlag in die Spritze hinein, sodass das Arzneimittel wieder zurück in die Flasche fließt und wiederholen Sie dann die Schritte A4 bis A7.

Nehmen oder verabreichen Sie Evrysdi sofort, nachdem das Arzneimittel in die Spritze aufgezogen wurde.

Wenn die Einnahme nicht **innerhalb von 5 Minuten** erfolgt, entsorgen Sie das Arzneimittel aus der Spritze und entnehmen Sie eine neue Dosis.

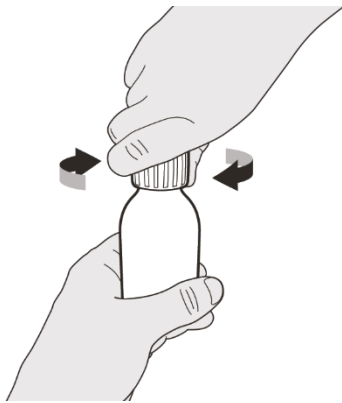


Abbildung I

Schritt A8

Setzen Sie den Schraubdeckel wieder auf die Flasche. Drehen Sie den Schraubdeckel nach rechts (im Uhrzeigersinn), um die Flasche fest zu verschließen (siehe Abbildung I). Entfernen Sie den Flaschenadapter nicht aus der Flasche.

Wenn Sie die Dosis Evrysdi einnehmen, befolgen Sie die Anweisungen unter **„B) Wie eine Dosis Evrysdi eingenommen wird“**.

Wenn Sie die Dosis Evrysdi über eine Gastrostomiesonde verabreichen, befolgen Sie die Anweisungen unter **„C) Wie Sie eine Dosis Evrysdi über eine Gastrostomiesonde verabreichen (G-Sonde)“**.

Wenn Sie die Dosis Evrysdi über eine Nasogastralsonde verabreichen, befolgen Sie die Anweisungen unter **„D) Wie Sie eine Dosis Evrysdi über eine Nasogastralsonde verabreichen (NG-Sonde)“**.

Die oralen Spritzen von Evrysdi sind speziell für die Kompatibilität mit dem ENFit®-System konzipiert. Wenn Ihre Ernährungssonde nicht ENFit®-kompatibel ist, benötigen Sie möglicherweise einen ENFit®-Übergangsadapter, um die Evrysdi Spritze mit Ihrer G- oder NG-Sonde zu verbinden.

B) Wie eine Dosis Evrysdi eingenommen wird

Sitzen Sie oder Ihr Kind aufrecht, wenn die Dosis Evrysdi eingenommen wird.



Abbildung J

Schritt B1

Führen Sie die Applikationsspritze in den Mund ein, sodass die Spitze an einer Wange anliegt.

Drücken Sie den Kolben **langsam** bis zum Anschlag hinein, um die gesamte Dosis Evrysdi zu verabreichen (siehe Abbildung J).

Wird Evrysdi in den hinteren Rachenraum oder zu schnell verabreicht, kann dies dazu führen, dass man sich verschluckt.

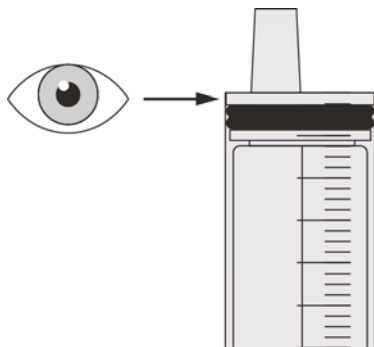


Abbildung K

Schritt B2

Kontrollieren Sie, dass sich kein Arzneimittel mehr in der Spritze befindet (siehe Abbildung K).



Abbildung L

Schritt B3

Direkt nach der Einnahme der Dosis Evrysdi sollte **etwas Wasser getrunken werden** (siehe Abbildung L).

Gehen Sie zu Schritt E, um die Spritze zu reinigen.

C) Wie Sie eine Dosis Evrysdi über eine Gastrostomiesonde verabreichen

Wenn Sie Evrysdi über eine Gastrostomiesonde verabreichen, lassen Sie sich vor der Gabe von Evrysdi von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal zeigen, wie die Gastrostomiesonde überprüft wird.

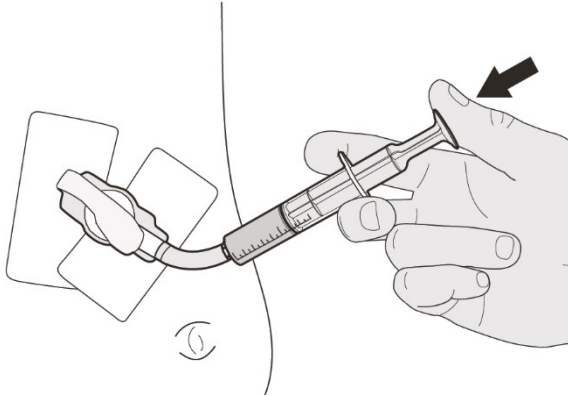


Abbildung M

Schritt C1

Setzen Sie die Spitze der Spritze in die Gastrostomiesonde ein. Drücken Sie den Kolben langsam bis zum Anschlag hinein, um die gesamte Dosis Evrysdi zu verabreichen (siehe Abbildung M).

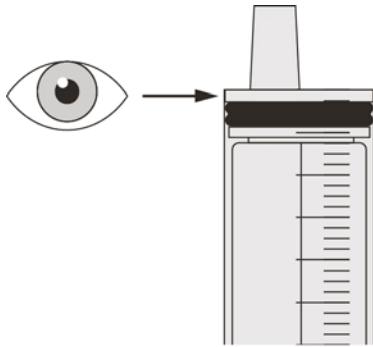


Abbildung N

Schritt C2

Kontrollieren Sie, dass sich kein Arzneimittel mehr in der Spritze befindet (siehe Abbildung N).

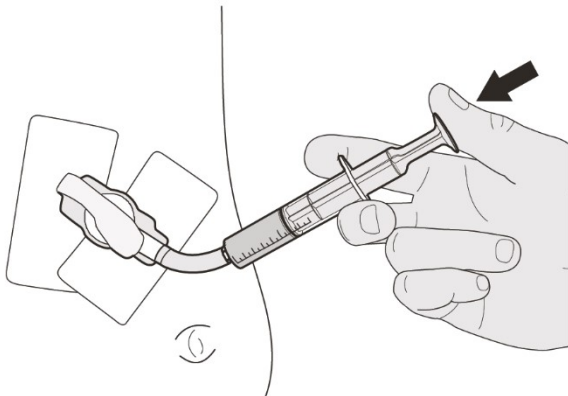


Abbildung O

Schritt C3

Spülen Sie die Gastrostomiesonde unmittelbar nach der Verabreichung der Dosis Evrysdi mit 10 - 20 ml Wasser (siehe Abbildung O).

Gehen Sie zu Schritt E, um die Spritze zu reinigen.

D) Wie Sie eine Dosis Evrysdi über eine Nasogastralsonde verabreichen

Wenn Sie Evrysdi über eine Nasogastralsonde verabreichen, lassen Sie sich vor der Gabe von Evrysdi von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal zeigen, wie die Nasogastralsonde überprüft wird.

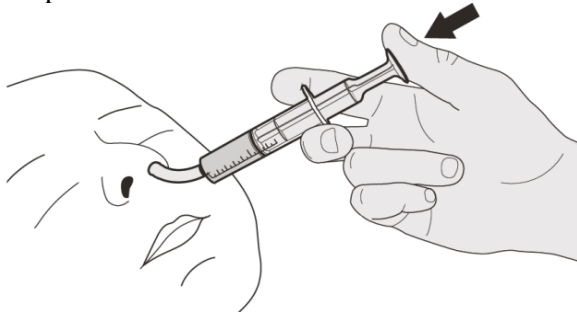


Abbildung P

Schritt D1

Führen Sie die Spitze der Spritze in die Nasogastralsonde ein. Drücken Sie den Kolben langsam bis zum Anschlag hinein, um die gesamte Dosis Evrysdi zu verabreichen (siehe Abbildung P).

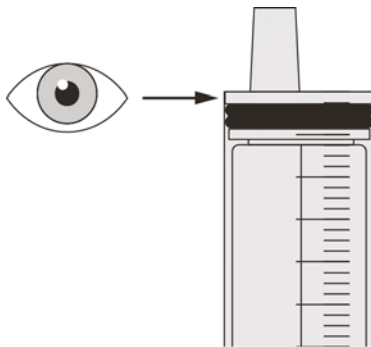


Abbildung Q

Schritt D2

Kontrollieren Sie, dass sich kein Arzneimittel mehr in der Spritze befindet (siehe Abbildung Q).

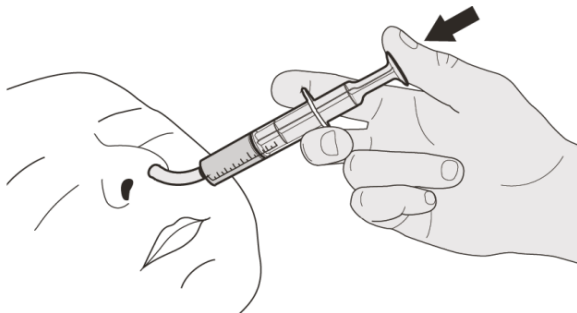


Abbildung R

Schritt D3

Spülen Sie die Nasogastralsonde unmittelbar nach der Verabreichung der Dosis Evrysdi mit 10 - 20 ml Wasser (siehe Abbildung R).

Gehen Sie zu Schritt E, um die Spritze zu reinigen.

E) Wie Sie die Applikationsspritze nach dem Gebrauch spülen

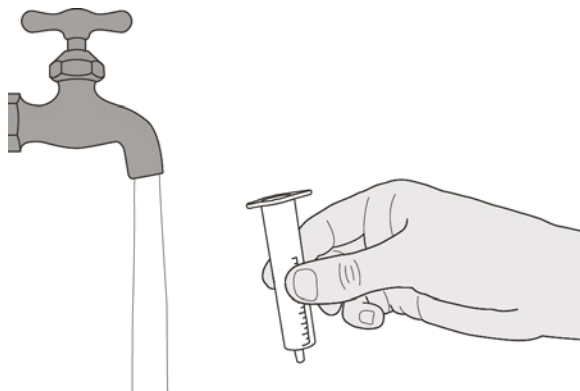


Abbildung S

Schritt E1

Entfernen Sie den Kolben aus der Spritze.

Spülen Sie den Zylinder der Spritze gründlich unter fließendem Wasser aus (siehe Abbildung S).

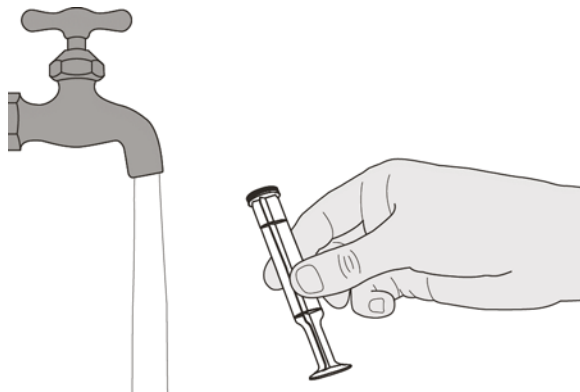


Abbildung T

Schritt E2

Spülen Sie den Kolben der Spritze gründlich unter fließendem Wasser ab (siehe Abbildung T).

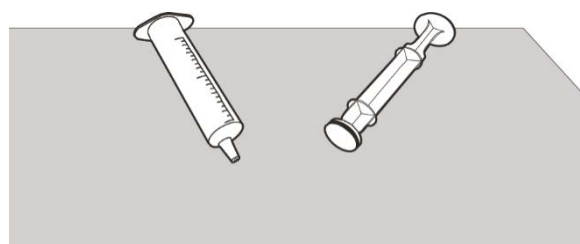


Abbildung U

Schritt E3

Kontrollieren Sie, dass Zylinder und Kolben der Spritze sauber sind.

Legen Sie Zylinder und Kolben der Spritze an einem sicheren Ort auf eine saubere Oberfläche zum Trocknen (siehe Abbildung U).

Waschen Sie sich die Hände.

Setzen Sie den Kolben nach dem Trocknen wieder in den Zylinder der Spritze ein und bewahren Sie die Spritze zusammen mit dem Arzneimittel auf.

Anleitung zur Rekonstitution

Evrysdi 0,75 mg/ml

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Risdiplam

Anleitung zur Rekonstitution

(NUR FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL [Z. B. APOTHEKER])

Jeder Umkarton Evrysdi enthält

(siehe Abbildung A):

- 1.** 1 Schraubdeckel
- 2.** 1 Flasche Evrysdi
- 3.** Eine 12-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (einzeln verpackt)
- 4.** Zwei 6-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (einzeln verpackt)
- 5.** Zwei 1-ml-Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen (einzeln verpackt)
- 6.** 1 Flaschenadapter zum Eindrücken
- 7.** 1 Packungsbeilage (nicht abgebildet)
- 8.** 1 Anleitung zur Rekonstitution (nicht abgebildet)
- 9.** 1 Broschüre „Hinweise zur Anwendung“ (nicht abgebildet)

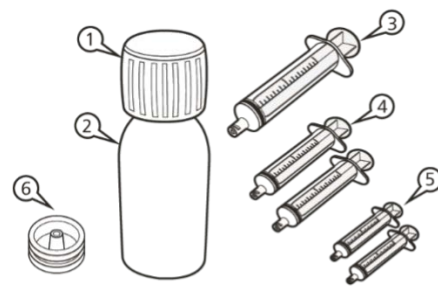


Abbildung A

Wichtige Informationen zu Evrysdi

- **Vermeiden Sie das Einatmen von Evrysdi Pulver.**
- **Benutzen Sie Handschuhe.**
- **Verwenden Sie das Pulver nicht**, wenn das Haltbarkeitsdatum abgelaufen ist. Das Haltbarkeitsdatum des Pulvers ist auf dem Etikett der Flasche aufgedruckt.
- **Verwenden Sie die rekonstituierte Lösung nicht**, wenn das Haltbarkeitsdatum der Lösung zum Einnehmen das ursprüngliche Haltbarkeitsdatum des Pulvers überschreitet.
- **Vermeiden Sie Hautkontakt mit dem Arzneimittel.** Wenn das Arzneimittel mit Ihrer Haut in Berührung kommt, waschen Sie die betroffene Stelle mit Wasser und Seife.
- **Verwenden Sie das Arzneimittel nicht**, wenn mitgelieferte Materialien beschädigt sind oder fehlen.
- Verwenden Sie zur Rekonstitution des Arzneimittels gereinigtes Wasser oder Wasser für Injektionszwecke.
- Fügen Sie keine anderen Applikationsspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen hinzu als die in der Packung mitgelieferten.

Wie ist Evrysdi aufzubewahren?

- Bewahren Sie das Pulver (nicht rekonstituiertes Arzneimittel) bei Raumtemperatur im Umkarton auf.
- Bewahren Sie die Lösung (das rekonstituierte Arzneimittel) im Kühlschrank bei 2 °C - 8 °C aufrechtstehend im Umkarton auf.
- Bewahren Sie die Lösung zum Einnehmen in der Original-Flasche auf und lagern Sie die Flasche immer aufrecht mit fest verschlossenem Schraubdeckel.

Rekonstitution

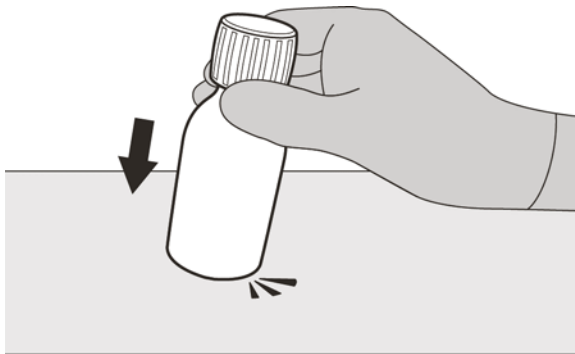


Abbildung B

Schritt 1

Klopfen Sie vorsichtig gegen den Flaschenboden, um das Pulver zu lösen (siehe Abbildung B).

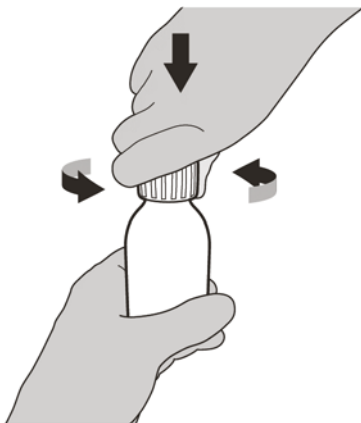


Abbildung C

Schritt 2

Nehmen Sie den Schraubdeckel ab, indem Sie ihn nach unten drücken und dann nach links (gegen den Uhrzeigersinn) drehen (siehe Abbildung C). Werfen Sie den Schraubdeckel nicht weg.



Abbildung D

Schritt 3

Füllen Sie vorsichtig 79 ml gereinigtes Wasser oder Wasser für Injektionszwecke in die Arzneimittelflasche (siehe Abbildung D).

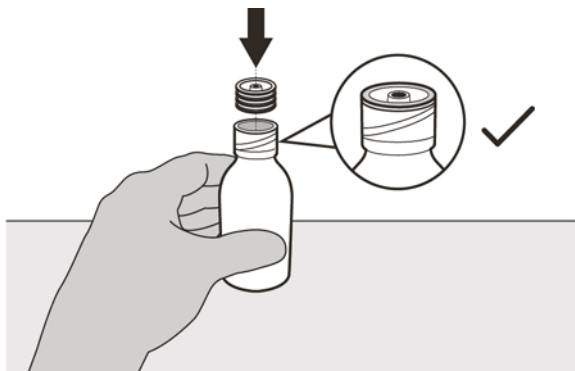


Abbildung E

Schritt 4

Halten Sie die Arzneimittelflasche mit einer Hand auf einer ebenen Oberfläche fest.

Setzen Sie den Flaschenadapter in die Öffnung ein, indem Sie ihn mit der anderen Hand hineindrücken. Achten Sie darauf, dass der Adapter vollständig in die Flasche eingedrückt ist (siehe Abbildung E).

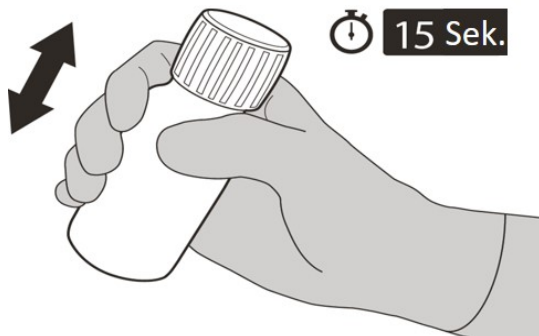


Abbildung F

Schritt 5

Setzen Sie den Schraubdeckel wieder auf die Flasche. Drehen Sie den Schraubdeckel nach rechts (im Uhrzeigersinn), um die Flasche zu verschließen.

Stellen Sie sicher, dass die Flasche vollständig geschlossen ist und schütteln Sie sie dann kräftig 15 Sekunden lang (siehe Abbildung F).

Warten Sie 10 Minuten. Die **Lösung** sollte nun **klar sein**.

Schütteln Sie die Flasche danach erneut kräftig 15 Sekunden lang.



Abbildung G

Schritt 6

Berechnen Sie das Haltbarkeitsdatum der Lösung zum Einnehmen so, dass dieses **64 Tage** nach der Rekonstitution liegt (Hinweis: Der Tag der Rekonstitution wird als Tag 0 gezählt. Wenn die Rekonstitution z. B. am 1. April erfolgt, dann ist das Haltbarkeitsdatum der Lösung zum Einnehmen der 4. Juni).

Schreiben Sie das Haltbarkeitsdatum der Lösung zum Einnehmen auf das Flaschenetikett (siehe Abbildung G) und den Umkarton.

Stellen Sie die Flasche wieder zurück in den Originalkarton mit den Spritzen (einzeln verpackt), der Packungsbeilage und der Broschüre „Hinweise zur Anwendung“. Bewahren Sie den Umkarton im Kühlschrank auf (2 °C - 8 °C).