

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Evrysdi 0,75 mg/ml prašak za oralnu otopinu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 60 mg risdiplama u 2 g praška za oralnu otopinu.

Jedan ml rekonstituirane otopine sadrži 0,75 mg risdiplama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml sadrži 0,38 mg natrijeva benzoata (E 211) i 2,97 mg izomalta (E 953).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu otopinu. Svjetložuti, žuti, sivkastožuti, zelenkastožuti ili svjetlozeleni prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Evrysdi je indiciran za liječenje spinalne mišićne atrofije (SMA) uzrokovane mutacijom na kromosomu 5q u bolesnika koji imaju kliničku dijagnozu SMA tipa 1, tipa 2 ili tipa 3 ili jednu do četiri kopije gena *SMN2*.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Evrysdi mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju SMA-e.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Evrysdi za primjenu jedanput na dan određuje se prema dobi i tjelesnoj težini (vidjeti Tablicu 1).

Tablica 1. Režim doziranja Evrysdi praška za oralnu otopinu prema dobi i tjelesnoj težini

<i>Dob* i tjelesna težina</i>	<i>Preporučena dnevna doza</i>
< 2 mjeseca	0,15 mg/kg
2 mjeseca do < 2 godine	0,20 mg/kg
≥ 2 godine (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 godine (≥ 20 kg)	5 mg

* na temelju korigirane dobi za nedonošćad

Za doziranje u bolesnika u dobi od ≥ 2 godine i tjelesne težine ≥ 20 kg dostupan je i drugi farmaceutski oblik, tj. filmom obložene tablete. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Evrysdi filmom obložene tablete. Tableta ili mješavina tablete s vodom (disperzija) ne smije se primijeniti putem nazogastrične (NG) ili gastrostomske (G) sonde, ali se prašak za oralnu otopinu može primijeniti putem nazogastrične ili gastrostomske sonde. Liječnik treba propisati odgovarajući farmaceutski oblik u skladu s potrebnom dozom i potrebama bolesnika, uzimajući u obzir i bolesnikovu sposobnost gutanja. Bolesnicima koji ne mogu progutati cijelu tabletu, tableta se može dispergirati ili se može propisati prašak za oralnu otopinu.

Nije se ispitivalo liječenje dnevnom dozom većom od 5 mg.

Odgođene ili propuštene doze

Ako se planirana doza propusti, treba je primijeniti što je prije moguće, pod uvjetom da je od predviđenog vremena primjene prošlo manje od 6 sati. U protivnom treba preskočiti propuštenu dozu i primijeniti sljedeću dozu sutradan, u vrijeme predviđeno uobičajenim rasporedom.

Ako bolesnik ne proguta cijelu dozu ili povрати nakon uzimanja doze lijeka Evrysdi, ne smije se primijeniti još jedna doza da bi se nadoknadila nepotpuna doza. Sljedeću dozu treba primijeniti u vrijeme predviđeno uobičajenim rasporedom.

Starije osobe

Na temelju ograničenih podataka o primjeni u osoba u dobi od 65 ili više godina, nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Risdiplam se nije ispitivao u toj populaciji. Ne očekuje se da će biti potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Bolesnici s teškim oštećenjem jetrene funkcije nisu se ispitivali, a mogli bi imati povećanu izloženost risdiplamu (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Primjena lijeka Evrysdi za liječenje SMA-e u bolesnika u dobi od 2 mjeseca i mlađih potkrijepljena je farmakokinetičkim podacima i podacima o sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 16 dana i starijih (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2). Nema dostupnih podataka o farmakokinetici risdiplama u bolesnika mlađih od 16 dana.

Način primjene

Peroralna primjena.

Prije izdavanja, zdravstveni radnik (npr. ljekarnik) mora rekonstituirati Evrysdi prašak za oralnu otopinu. Preporučuje se da zdravstveni radnik prije primjene prve doze razgovara s bolesnikom ili njegovateljem o tome kako treba pripremiti propisanu dnevnu dozu.

Evrysdi se uzima peroralno jedanput na dan s hranom ili bez nje, svaki dan u približno isto vrijeme, uporabom priložene štrcaljke za usta namijenjene za višekratnu uporabu. Evrysdi se ne smije miješati s mlijekom ni adaptiranim mlijekom.

Evrysdi treba uzeti odmah nakon uvlačenja u štrcaljku za usta. Ako se ne uzme unutar 5 minuta, treba baciti dozu u štrcaljki za usta i pripremiti novu dozu. Ako se Evrysdi prolije ili dospije na kožu, zahvaćeno područje treba oprati sapunom i vodom.

Nakon primjene lijeka Evrysdi bolesnik treba popiti vode kako bi se osiguralo da je progutao sav lijek. Ako bolesnik ne može gutati i ima nazogastričnu ili gastrostomsku sondu *in situ*, Evrysdi prašak za

oralnu otopinu može se primijeniti kroz sondu. Nakon primjene lijeka Evrysdi sondu treba isprati vodom.

Odabir štrcaljke za usta za primjenu propisane dnevne doze:

<i>Veličina štrcaljke</i>	<i>Volumen doze</i>	<i>Oznake na štrcaljki</i>
1 ml	0,3 ml – 1 ml	0,01 ml
6 ml	1 ml – 6 ml	0,1 ml
12 ml	6,2 ml – 6,6 ml	0,2 ml

Pri izračunu volumena doze treba uzeti u obzir oznake na štrcaljki. Volumen doze treba zaokružiti na najbližu graduacijsku oznaku na odabranoj štrcaljki za usta.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potencijalna embriofetalna toksičnost

U ispitivanjima na životinjama opažena je embriofetalna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Bolesnike reproduktivne dobi treba upozoriti na rizike te da se mora koristiti visokoučinkovita kontracepcija tijekom liječenja i još najmanje 1 mjesec nakon posljednje doze u žena odnosno 4 mjeseca nakon posljednje doze u muškaraca. Prije uvođenja lijeka Evrysdi u bolesnica reproduktivne dobi treba potvrditi status trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Mogući učinci na plodnost muškaraca

N temelju opažanja iz ispitivanja na životinjama, bolesnici ne smiju donirati spermu tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Evrysdi. Prije uvođenja liječenja s bolesnicima reproduktivne dobi treba razgovarati o strategijama očuvanja plodnosti (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Učinci lijeka Evrysdi na plodnost muškaraca nisu se ispitivali u ljudi.

Pomoćne tvari

Izomalt

Evrysdi sadrži izomalt (2,97 mg po ml). Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Evrysdi sadrži 0,375 mg natrijeva benzoata po ml. Natrijev benzoat može pojačati žuticu (žutilo kože i oči) u novorođenčadi (do 4 tjedna starosti).

Evrysdi sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 5 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Risdiplam se prvenstveno metabolizira djelovanjem jetrenih enzima flavinskih monooksigenaza 1 i 3 (FMO1 i FMO3) te enzima citokroma P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 i 3A7. Risdiplam nije supstrat ljudskog proteina koji uzrokuje rezistenciju na više lijekova 1 (engl. *multidrug resistance protein 1*, MDR1).

Učinci drugih lijekova na risdiplam

Istodobna primjena 200 mg itrakonazola, snažnog inhibitora CYP3A, dvaput na dan s jednom peroralnom dozom risdiplama od 6 mg nije imala klinički značajnog učinka na farmakokinetičke parametre risdiplama (povećanje AUC-a za 11%, smanjenje C_{max} za 9%). Nije potrebno prilagođavati dozu kada se Evrysdi primjenjuje istodobno s inhibitorom CYP3A.

Ne očekuju se interakcije s drugim lijekovima posredovane enzimima FMO1 i FMO3.

Učinci risdiplama na druge lijekove

Risdiplam je slabi inhibitor CYP3A. Peroralna primjena risdiplama jedanput na dan tijekom 2 tjedna u zdravih odraslih ispitanika blago je povećala izloženost midazolamu, osjetljivom supstratu CYP3A (povećanje AUC-a za 11%; povećanje C_{max} za 16%). Budući da se opseg te interakcije ne smatra klinički relevantnim, nije potrebno prilagođavati dozu supstrata CYP3A.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da risdiplam i njegov glavni ljudski metabolit M1 nisu značajni inhibitori ljudskog MDR1, polipeptidnog prijenosnika organskih aniona 1B1 (engl. *organic anion-transporting polypeptide* (OATP) 1B1), OATP1B3, prijenosnika organskih aniona 1 (engl. *organic anion transporter* (OAT) 1) ni OAT3. Međutim, risdiplam i njegov metabolit *in vitro* inhibiraju ljudski prijenosnik organskih kationa 2 (engl. *organic cation transporter* 2, OCT2), prijenosnik za izlučivanje više lijekova i toksina 1 (engl. *multidrug and toxin extrusion protein* 1, MATE1) i MATE2-K. Pri terapijskim koncentracijama lijeka ne očekuje se interakcija sa supstratima prijenosnika OCT2. Učinak istodobne primjene risdiplama na farmakokinetiku supstrata prijenosnika MATE1 i MATE2-K u ljudi nije poznat. Prema podacima *in vitro*, risdiplam bi mogao povišati plazmatske koncentracije lijekova koji se eliminiraju putem prijenosnika MATE1 ili MATE2-K, kao što je metformin. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, treba pratiti toksičnosti povezane s lijekom i po potrebi razmotriti smanjenje doze istodobno primijenjenog lijeka.

Nema podataka o djelotvornosti i sigurnosti kojima bi se poduprla istodobna primjena risdiplama i nusinersena.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Bolesnici reproduktivne dobi

Kontracepcija u muškaraca i žena

Bolesnici i bolesnice reproduktivne dobi moraju se pridržavati sljedećih zahtjeva za kontracepciju:

- Bolesnice reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 1 mjesec nakon posljednje doze.
- I bolesnici muškog spola i njihove partnerice reproduktivne dobi moraju osigurati primjenu visokoučinkovite kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze.

Testiranje na trudnoću

Prije uvođenja lijeka Evrysdi bolesnicama reproduktivne dobi treba provjeriti njihov status trudnoće. Trudnice treba jasno upozoriti na mogući rizik za plod.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Evrysdi u trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Evrysdi se ne preporučuje za primjenu tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se risdiplam u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na štakorima pokazala su da se risdiplam izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Budući da mogući rizik za dojenče nije poznat, preporučuje se ne dojitij tijekom liječenja.

Plodnost

Muškarci

Prema nalazima iz nekliničkih ispitivanja, plodnost muškaraca mogla bi biti smanjena tijekom liječenja. U reproduktivnim organima štakora i majmuna opaženi su degeneracija sperme i smanjen broj spermija (vidjeti dio 5.3). S obzirom na opažanja iz ispitivanja na životinjama, očekuje se da će učinci na spermije biti reverzibilni nakon prekida liječenja risdiplamom.

Bolesnici mogu razmotriti pohranu sperme prije uvođenja liječenja ili nakon razdoblja bez liječenja u trajanju od najmanje 4 mjeseca. Bolesnici muškog spola koji žele začeti dijete trebaju prekinuti liječenje na najmanje 4 mjeseca. Liječenje se može ponovno uvesti nakon začeća.

Žene

Na temelju nekliničkih podataka (vidjeti dio 5.3) ne očekuje se utjecaj risdiplama na plodnost žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Evrysdi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U bolesnika sa SMA-om s nastupom u dojenačkoj dobi najčešće nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima lijeka Evrysdi bile su vrućica (54,8%), osip (29,0%) i proljev (19,4%).

U bolesnika sa SMA-om s nastupom u kasnijoj dobi najčešće nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima lijeka Evrysdi bile su vrućica (21,7%), glavobolja (20,0%), proljev (16,7%) i osip (16,7%).

Navedene nuspojave javljale su se bez prepoznatljivog kliničkog ili vremenskog obrasca te su se općenito povlačile unatoč nastavku liječenja i u bolesnika koji su imali SMA s nastupom u dojenačkoj dobi i u onih oboljelih od SMA-e s nastupom u kasnijoj dobi.

Na temelju primarne analize podataka iz ispitivanja RAINBOWFISH, sigurnosni profil lijeka Evrysdi u predoimptomatskih bolesnika odgovara sigurnosnom profilu tog lijeka u simptomatskih bolesnika koji imaju SMA s nastupom u dojenačkoj odnosno kasnijoj dobi. U ispitivanje RAINBOWFISH bilo je uključeno ukupno 26 predoimptomatskih bolesnika sa SMA-om u dobi od 16 do 41 dana pri primjeni prve doze (raspon tjelesne težine od 3,1 do 5,7 kg). Medijan trajanja izloženosti iznosio je 20,4 mjeseca (raspon: od 10,6 do 41,9 mjeseci). Dostupni su ograničeni podaci iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet vezano uz primjenu u novorođenčadi < 20 dana starosti.

Vidjeti i dio 5.3 za učinke lijeka Evrysdi opažene u nekliničkim ispitivanjima.

Tablični prikaz nuspojava

Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$),

vrlo rijetko (< 1/10 000). Nuspojave iz kliničkih ispitivanja (Tablica 2) navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava.

Tablica 2. Nuspojave koje su se javile u kliničkim ispitivanjima lijeka Evrysdi u bolesnika sa SMA-om s nastupom u dojenačkoj dobi i SMA-om s nastupom u kasnijoj dobi

Klasifikacija organskih sustava	SMA s nastupom u dojenačkoj dobi (tip 1)	SMA s nastupom u kasnijoj dobi (tip 2 i 3)
Poremećaji probavnog sustava		
proljev	vrlo često	vrlo često
mučnina	nije primjenjivo	često
ulceracije i afte u ustima	često	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
osip*	vrlo često	vrlo često
Poremećaji živčanog sustava		
glavobolja	nije primjenjivo	vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
pireksija (uključujući hiperpireksiju)	vrlo često	vrlo često
Infekcije i infestacije		
infekcija mokraćnog sustava (uključujući cistitis)	često	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
artralgija	nije primjenjivo	često

*Uključuje dermatitis, akneiformni dermatitis, alergijski dermatitis, eritem, folikulitis, osip, eritemski osip, makulopapularni osip, papularni osip

Sigurnosni profil u bolesnika prethodno liječenih drugim terapijama koje modificiraju tijekom SMA-e

Na temelju primarne analize podataka iz ispitivanja JEWELFISH, sigurnosni profil lijeka Evrysdi u bolesnika prethodno liječenih terapijama za SMA koji su primali Evrysdi tijekom razdoblja do 59 mjeseci (uključujući bolesnike prethodno liječene nusinersenom [n = 76] ili onasemnogen abeparvovekom [n = 14]) odgovara sigurnosnom profilu opaženom u bolesnika koji prethodno nisu primali terapiju za SMA-u liječenih lijekom Evrysdi u sklopu ispitivanja FIREFISH, SUNFISH i RAINBOWFISH (vidjeti dio 5.1).

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je kožni vaskulitis. Simptomi su se povukli nakon trajnog prekida primjene lijeka Evrysdi. Učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema poznatog protulijeka za predoziranje lijekom Evrysdi. U slučaju predoziranja potrebno je pažljivo nadzirati bolesnika i uvesti potpunu skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za liječenje bolesti mišićno-koštanog sustava, ATK oznaka: M09AX10

Mehanizam djelovanja

Risdiplam je modifikator prekranja prekursorske glasničke ribonukleinske kiseline (pre-mRNA) gena za preživljenje motoričkih neurona 2 (engl. *survival motor neuron 2*, *SMN2*), dizajniran za liječenje spinalne mišićne atrofije (SMA) uzrokovane mutacijama gena *SMN1* na kromosomu 5q koje dovode do nedostatka SMN proteina. Nedostatak funkcionalnog SMN proteina izravno je povezan s patofiziologijom SMA-e, koja uključuje progresivan gubitak motoričkih neurona i mišićnu slabost. Risdiplam ispravlja prekranje gena *SMN2* kako bi spriječio isključivanje i pospješio uključivanje egzona 7 u transkript mRNA te tako povećao proizvodnju funkcionalnog i stabilnog SMN proteina. Dakle, risdiplam liječi SMA-u povećavajući i održavajući razine funkcionalnog SMN proteina.

Farmakodinamički učinci

U ispitivanjima FIREFISH (bolesnici u dobi od 2 do 7 mjeseci u trenutku uključivanja u ispitivanje), SUNFISH (bolesnici u dobi od 2 do 25 godina u trenutku uključivanja u ispitivanje) i JEWELFISH (bolesnici u dobi od 1 do 60 godina u trenutku uključivanja u ispitivanje) provedenima u bolesnika oboljelih od SMA s nastupom u dojenačkoj dobi i SMA s kasnijim nastupom, risdiplam je doveo do porasta razina SMN proteina u krvi, pri čemu je kod svih ispitivanih tipova SMA unutar 4 tjedna od uvođenja liječenja zabilježen medijan promjene tih razina za više od 2 puta u odnosu na početnu vrijednost. To se povećanje održalo tijekom cijelog razdoblja liječenja (u trajanju od najmanje 24 mjeseca).

Elektrofiziologija srca

Učinak risdiplama na QTc interval ocjenjivao se u ispitivanju provedenom u 47 zdravih, odraslih ispitanika. Pri terapijskim razinama izloženosti, risdiplam nije produljio QTc interval.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Evrysdi za liječenje bolesnika oboljelih od SMA-e s nastupom u dojenačkoj dobi (SMA tipa 1) i SMA-e s kasnijim nastupom (SMA tipa 2 i 3) ocjenjivala se u dvama pivotalnim kliničkim ispitivanjima nazvanima FIREFISH i SUNFISH. Podaci o djelotvornosti lijeka Evrysdi za liječenje preasimptomatskih bolesnika sa SMA-om ocjenjivali su se u kliničkom ispitivanju RAINBOWFISH. Bolesnici s kliničkom dijagnozom SMA tipa 4 nisu se ispitivali u kliničkim ispitivanjima.

SMA s nastupom u dojenačkoj dobi

Ispitivanje BP39056 (FIREFISH) otvoreno je dvodijelno ispitivanje u kojem se ispituju djelotvornost, sigurnost, farmakokinetika i farmakodinamika lijeka Evrysdi u bolesnika koji imaju simptomatski SMA tipa 1 (svi su bolesnici imali genetički potvrđenu bolest i 2 kopije gena *SMN2*). Prvi dio ispitivanja FIREFISH bio je dizajniran kao dio za utvrđivanje doze. U drugom, potvrđnom dijelu ispitivanja FIREFISH ocjenjivala se djelotvornost lijeka Evrysdi. Bolesnici iz prvog dijela nisu sudjelovali u drugom dijelu.

Ključna mjera ishoda za djelotvornost bila je sposobnost sjedenja bez potpore tijekom najmanje 5 sekundi nakon 12 mjeseci liječenja, a mjerila se 22. stavkom podljestvice za ocjenu grube motoričke funkcije, koja je dio trećeg izdanja Bayleyevih ljestvica za ocjenu razvoja dojenčadi i male djece (engl. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition*, BSID-III).

FIREFISH – 2. dio

U drugi dio ispitivanja FIREFISH uključen je 41 bolesnik koji je imao SMA tipa 1. Medijan dobi pri nastupu kliničkih znakova i simptoma SMA tipa 1 iznosio je 1,5 mjeseci (raspon: 1,0 – 3,0 mjeseca), 54% ispitanika bilo je ženskog spola, 54% njih bili su bijelci, a 34% Azijci. Medijan dobi u trenutku uključivanja u ispitivanje iznosio je 5,3 mjeseca (raspon: 2,2 – 6,9 mjeseci), a medijan vremena između nastupa simptoma i primjene prve doze 3,4 mjeseca (raspon: 1,0 – 6,0 mjeseci). Na početku je medijan rezultata na testu za dojenčad s neuromišićnim poremećajima Dječje bolnice u Philadelphiji (engl. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*, CHOP-INTEND) iznosio 22,0 boda (raspon: 8,0 – 37,0), dok je medijan rezultata za modul 2 Hammersmithskog neurološkog testa za dojenčad (engl. *Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2*, HINE-2) iznosio 1,0 bod (raspon: 0,0 – 5,0).

Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji su nakon 12 mjeseci liječenja bili sposobni sjediti bez potpore tijekom najmanje 5 sekundi (22. stavka BSID-III podljestvice za ocjenu grube motoričke funkcije). Ključne mjere ishoda za djelotvornost u bolesnika liječenih lijekovima prikazane su u Tablici 3.

Tablica 3. Sažetak ključnih rezultata za djelotvornost u 12. i 24. mjesecu (FIREFISH, 2. dio)

Mjere ishoda za djelotvornost	Udio bolesnika N = 41 (90% CI)	
	12. mjesec	24. mjesec
<u>Motorička funkcija i ključne točke motoričkog razvoja</u>		
BSID-III: sjedenje bez potpore tijekom najmanje 5 sekundi	29,3% (17,8%; 43,1%) $p < 0,0001^a$	61,0% (46,9%; 73,8%)
CHOP-INTEND: 40 ili više bodova	56,1% (42,1%; 69,4%)	75,6% (62,2%; 86,1%)
CHOP-INTEND: povećanje početnog rezultata za ≥ 4 boda	90,2% (79,1%; 96,6%)	90,2% (79,1%; 96,6%)
HINE-2: bolesnici koji su postigli ključne točke motoričkog razvoja ^b	78,0% (64,8%; 88,0%)	85,4% (73,2%; 93,4%)
HINE-2: sjedenje bez potpore ^c	24,4% (13,9%; 37,9%)	53,7% (39,8%; 67,1%)
<u>Preživljenje i preživljenje bez događaja</u>		
Preživljenje bez događaja ^d	85,4% (73,4%; 92,2%)	82,9% (70,5%; 90,4%)
Živi ispitanici	92,7% (82,2%; 97,1%)	92,7% (82,2%; 97,1%)

Mjere ishoda za djelotvornost	Udio bolesnika N = 41 (90% CI)	
	12. mjesec	24. mjesec
<u>Hranjenje</u>		
Sposobnost hranjenja kroz usta ^e	82,9% (70,3%; 91,7%)	85,4% (73,2%; 93,4%)

Kratice: CHOP-INTEND = test za dojenčad s neuromišićnim poremećajima Dječje bolnice u Philadelphiji;

HINE-2 = modul 2 Hammersmithskog neurološkog testa za dojenčad.

^a p-vrijednost temelji se na jednostranom egzaktnom binomnom testu. Rezultat se uspoređuje s pragom od 5%.

^b Prema testu HINE-2: u ovoj se analizi odgovor definirao kao povećanje rezultata za sposobnost udaranja nogama za ≥ 2 boda (ili maksimalan rezultat) ILI povećanje rezultata za dosezanje ključnih točaka motoričkog razvoja koji se odnose na kontrolu glave, prevrtanje, sjedenje, puzanje, stajanje ili hodanje za ≥ 1 bod I veći broj kategorija ključnih točaka motoričkog razvoja u kojima je nastupilo poboljšanje nego onih u kojima je došlo do pogoršanja.

^c Sjedenje bez potpore uključuje bolesnike koji su stekli sposobnost „stabilnog sjedenja” (24%, 10/41) i „okretanja oko svoje osi” (29%, 12/41) prema testu HINE-2 u 24. mjesecu.

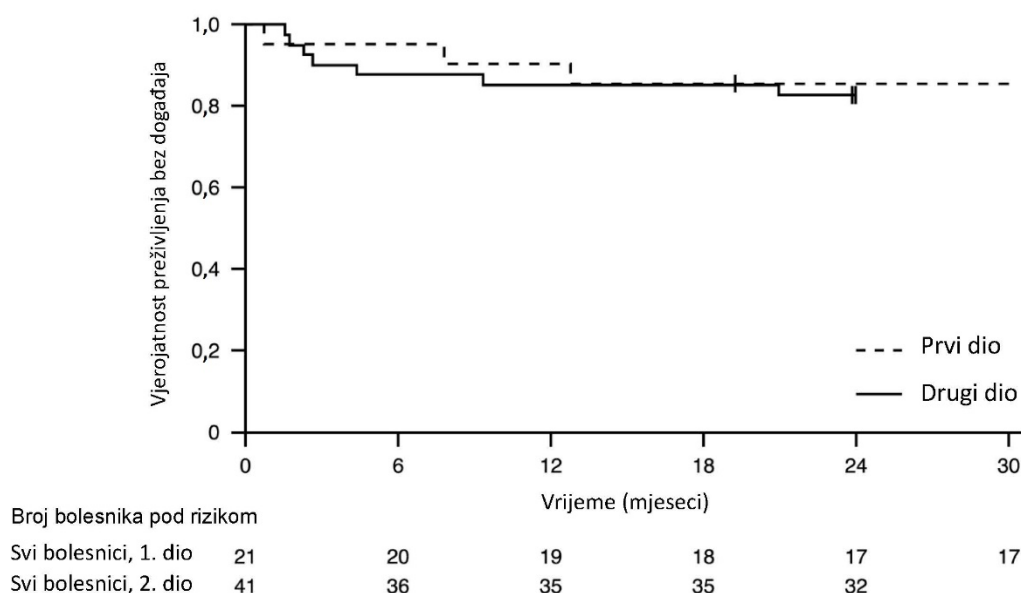
^d Događaj se odnosi na postizanje mjere ishoda trajne ventilacije, koja se definirala kao traheostomija ili neinvazivna ventilacija u trajanju od ≥ 16 sati na dan ili intubacija tijekom > 21 uzastopnog dana u odsutnosti akutnog reverzibilnog događaja ili nakon njegova povlačenja. Tri su bolesnika umrla u prva 3 mjeseca nakon uključivanja u ispitivanje, a četiri su bolesnika postigla mjeru ishoda trajne ventilacije prije 24. mjeseca. Kod ta se 4 bolesnika CHOP-INTEND rezultat povećao za najmanje 4 boda u odnosu na početnu vrijednost.

^e Uključuje bolesnike koje se u 24. mjesecu hranilo isključivo peroralno (ukupno 29 bolesnika) te one koje se hranilo peroralno u kombinaciji sa sondom za hranjenje (ukupno 6 bolesnika).

U 24. mjesecu je 44% bolesnika steklo sposobnost sjedenja bez potpore tijekom 30 sekundi (26. stavka BSID-III ljestvice). Bolesnici su nastavili postizati dodatne ključne točke motoričkog razvoja prema rezultatima testa HINE-2: 80,5% moglo se prevrtati, dok je 27% bolesnika ispunilo mjerilo za stajanje (12% ih je podržavalo vlastitu težinu, a 15% stajalo uz potporu).

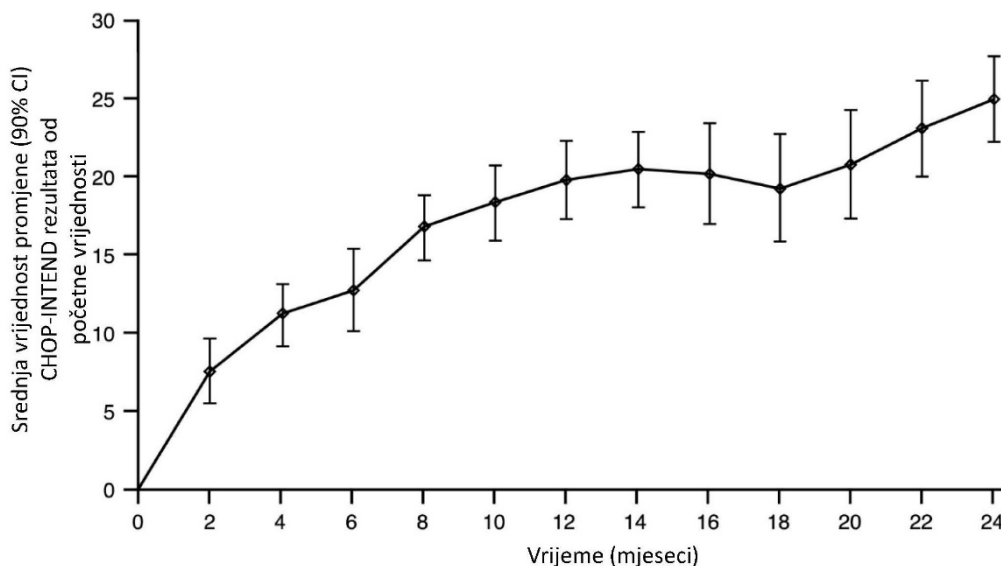
Neliječeni bolesnici sa SMA-om s nastupom u dojenačkoj dobi nikad ne bi stekli sposobnost sjedenja bez potpore, a očekuje se da bi svega njih 25% preživjelo dulje od 14 mjeseci bez trajne ventilacije.

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez događaja (FIREFISH 1. i 2. dio)



+ Cenzurirano: dva su bolesnika u drugom dijelu cenzurirana zbog prijevremenog dolaska na posjet predviđen za 24. mjesec, dok je jedan bolesnik u prvom dijelu cenzuriran nakon prekida liječenja (taj je bolesnik preminuo 3,5 mjeseci kasnije)

Slika 2. Srednja vrijednost promjene ukupnog CHOP-INTEND rezultata od početne vrijednosti (FIREFISH, 2.dio)



FIREFISH – 1. dio

Djelotvornost lijeka Evrysdi u bolesnika oboljelih od SMA tipa 1 podupiru i podaci iz prvog dijela ispitivanja FIREFISH. Početne značajke 21 bolesnika iz prvog dijela bile su u skladu sa značajkama simptomatskih bolesnika sa SMA-om tipa 1. Medijan dobi u trenutku uključivanja u ispitivanje iznosio je 6,7 mjeseci (raspon: 3,3 – 6,9 mjeseci), a medijan vremena između nastupa simptoma i primjene prve doze 4,0 mjeseci (raspon: 2,0 – 5,8 mjeseci).

Ukupno je 17 bolesnika primalo terapijsku dozu lijeka Evrysdi (dozu odabranu za drugi dio ispitivanja). Nakon 12 mjeseci liječenja, 41% (7/17) tih bolesnika bilo je sposobno samostalno sjediti najmanje 5 sekundi (BSID-III, 22. stavka). Nakon 24 mjeseca liječenja, još su 3 bolesnika liječena terapijskom dozom stekla sposobnost samostalnog sjedenja tijekom najmanje 5 sekundi, što znači da je tu ključnu točku motoričkog razvoja postiglo ukupno 10 bolesnika (59%).

Nakon 12 mjeseci liječenja, 90% (19/21) bolesnika bilo je živo i bez događaja (bez trajne ventilacije) te je doseglo dob od 15 mjeseci ili veću. Nakon najmanje 33 mjeseca liječenja, 81% (17/21) bolesnika bilo je živo i bez događaja te je doseglo dob od 37 mjeseci ili veću (medijan 41 mjesec; raspon: 37 – 53 mjeseca), vidjeti Sliku 1. Tri su bolesnika preminula tijekom liječenja, a jedan je bolesnik preminuo 3,5 mjeseci nakon prekida liječenja.

SMA s kasnijim nastupom

Ispitivanje BP39055 (SUNFISH) dvodijelno je multicentrično ispitivanje u kojem se ispituju djelotvornost, sigurnost, farmakokinetika i farmakodinamika lijeka Evrysdi u bolesnika u dobi od 2 do 25 godina koji imaju SMA tipa 2 ili tipa 3. Prvi dio ispitivanja bio je eksploracijski i usmjeren na utvrđivanje doze, dok je drugi dio bio randomiziran, dvostruko slijep, placebom kontroliran potvrdni dio. Bolesnici iz prvog dijela nisu sudjelovali u drugom dijelu.

Primarna mjera ishoda bila je promjena rezultata na ljestvici za mjerenje motoričke funkcije od 32 stavke (engl. *Motor Function Measure-32*, MFM32) nakon 12 mjeseci u odnosu na početnu vrijednost. MFM32 omogućuje ocjenjivanje širokog raspona motoričke funkcije kod bolesnika s različitim kliničkim slikama SMA. Ukupan MFM32 rezultat izražava se kao postotak (raspon: 0 – 100) maksimalnog mogućeg rezultata, pri čemu viši rezultati ukazuju na bolju motoričku funkciju.

SUNFISH – 2. dio

Drugi dio ispitivanja SUNFISH randomiziran je, dvostruko slijepi, placebo kontrolirani dio koji se provodi u 180 nepokretnih osoba oboljelih od SMA tipa 2 (71%) ili tipa 3 (29%). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 za primanje lijeka Evrysdi u terapijskoj dozi (vidjeti dio 4.2) ili placebo. Randomizacija je bila stratificirana prema dobnoj skupini (2 – 5, 6 – 11, 12 – 17, 18 – 25 godina).

Medijan dobi bolesnika na početku liječenja iznosio je 9,0 godina (raspon: 2 – 25 godina), dok je medijan vremena između nastupa prvih simptoma SMA i prvog liječenja iznosio 102,6 (1 – 275) mjeseci. Sveukupno je u trenutku uključivanja u ispitivanje 30% ispitanika bilo u dobi od 2 do 5 godina, njih 32% bilo je u dobi od 6 do 11 godina, 26% bilo je u dobi od 12 do 17 godina, a 12% ispitanika bilo je u dobi od 18 do 25 godina. Od 180 bolesnika uključenih u ispitivanje, njih 51% bilo je ženskog spola, 67% bili su bijelci, a 19% Azijci. Na početku je 67% bolesnika imalo skoliozu (32% bolesnika imalo je tešku skoliozu). Bolesnicima je srednja vrijednost početnog MFM32 rezultata iznosila 46,1, dok im je rezultat prema Revidiranom modulu za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (engl. *Revised Upper Limb Module*, RULM) iznosio 20,1. Početne demografske značajke bile su ujednačene između skupine liječene lijekom Evrysdi i one koja je primala placebo, uz izuzetak skolioze (koju je imalo 63% bolesnika u skupini liječenoj lijekom Evrysdi i 73% onih u skupini koja je primala placebo).

Primarna analiza za drugi dio ispitivanja SUNFISH – analiza promjene ukupnog MFM32 rezultata nakon 12 mjeseci u odnosu na početnu vrijednost – pokazala je klinički važnu i statistički značajnu razliku između bolesnika liječenih lijekom Evrysdi i onih koji su primali placebo. Rezultati primarne analize i rezultati za ključne sekundarne mjere ishoda navedeni su u Tablici 4 te na Slici 3 i Slici 4.

Tablica 4. Sažetak rezultata za djelotvornost u bolesnika sa SMA-om s kasnijim nastupom nakon 12 mjeseci liječenja (SUNFISH, 2. dio)

Mjera ishoda	Evrysdi (N = 120)	Placebo (N = 60)
Primarna mjera ishoda:		
Promjena ukupnog MFM32 rezultata ¹ nakon 12 mjeseci u odnosu na početnu vrijednost Srednja LS vrijednost (95% CI)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
Razlika u odnosu na placebo Procjena (95% CI) p-vrijednost ²	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
Sekundarne mjere ishoda:		
Udio bolesnika kojima se ukupan MFM32 rezultat ¹ promijenio za 3 ili više bodova nakon 12 mjeseci u odnosu na početnu vrijednost (95% CI) ¹	38,3% (28,9; 47,6)	23,7% (12,0; 35,4)
Omjer izgleda za ukupan odgovor (95% CI) Prilagođena (neprilagođena) p-vrijednost ^{3,4}	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Promjena ukupnog RULM rezultata ⁵ nakon 12 mjeseci u odnosu na početnu vrijednost Srednja LS vrijednost (95% CI)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
Razlika u odnosu na placebo, procjena (95% CI) Prilagođena (neprilagođena) p-vrijednost ^{2,4}	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

LS (engl. *least squares*) = metoda najmanjih kvadrata

¹ Prema pravilu o nedostajućim podacima za MFM32, 6 bolesnika bilo je isključeno iz analize (Evrysdi n = 115; placebo n = 59).

² Podaci analizirani miješanim modelom s ponovljenim mjerenjima, u kojem su varijable bile početni ukupan rezultat, liječenje, posjet, dobna skupina, liječenje prema posjetu i početna vrijednost prema posjetu.

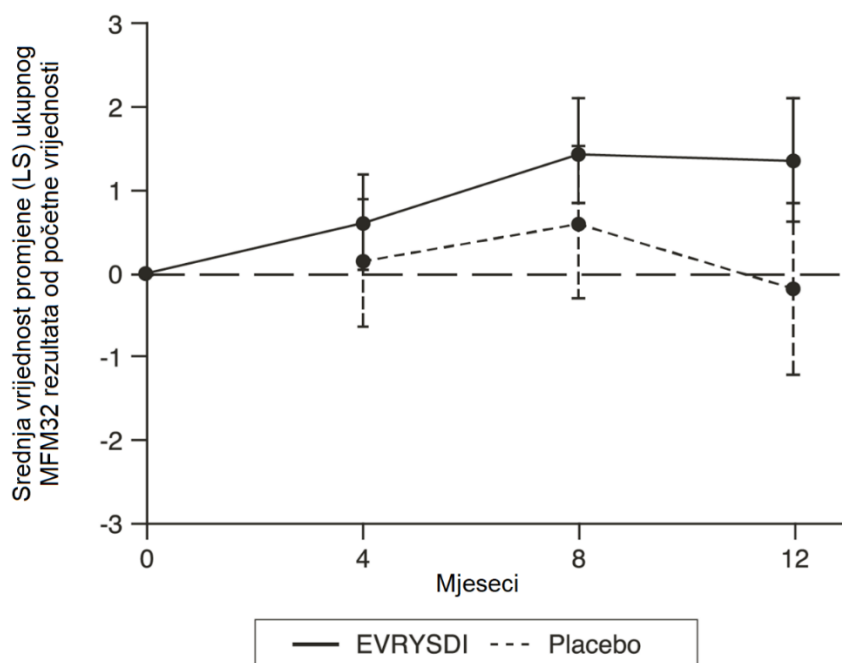
³ Podaci analizirani logističkom regresijom, uz početni ukupan rezultat, liječenje i dobnu skupinu.

⁴ Prilagođena p-vrijednost određena je za mjere ishoda obuhvaćene hijerarhijskim testiranjem, a dobivena je na temelju svih p-vrijednosti za mjere ishoda koje su hijerarhijski prethodile mjeri ishoda na koju se odnosi.

5. Prema pravilu o nedostajućim podacima za RULM, 3 bolesnika bila su isključena iz analize (Evrysdi n = 119; placebo n = 58).

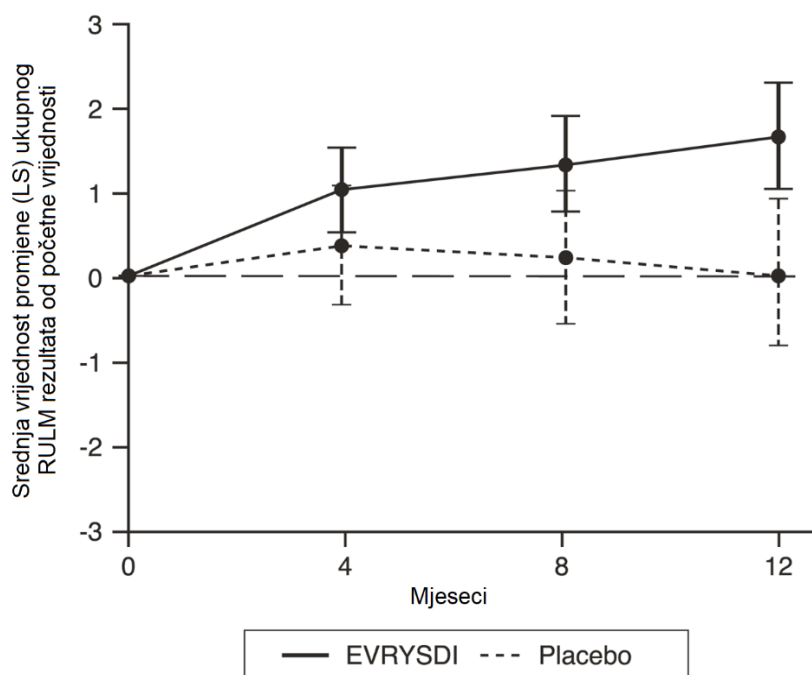
Nakon završetka 12-mjesečnog razdoblja liječenja 117 bolesnika nastavilo je primati Evrysdi. U trenutku provedbe 24-mjesečne analize, u tih bolesnika koji su primali Evrysdi tijekom 24 mjeseca sveukupno je zabilježeno održano poboljšanje motoričke funkcije između 12. i 24. mjeseca. Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti iznosila je 1,83 (95% CI: 0,74; 2,92) za MFM32 te 2,79 (95% CI: 1,94; 3,64) za RULM.

Slika 3. Srednja vrijednost promjene početnog ukupnog MFM32 rezultata tijekom 12 mjeseci u drugom dijelu ispitivanja SUNFISH¹



¹Srednja vrijednost razlike prema metodi najmanjih kvadrata (LS) za promjenu MFM32 rezultata u odnosu na početnu vrijednost [95% CI]

Slika 4. Srednja vrijednost promjene početnog ukupnog RULM rezultata tijekom 12 mjeseci u drugom dijelu ispitivanja SUNFISH¹



¹Srednja vrijednost razlike prema metodi najmanjih kvadrata (LS) za promjenu RULM rezultata u odnosu na početnu vrijednost [95% CI]

SUNFISH – 1. dio

Djelotvornost u bolesnika oboljelih od SMA s kasnijim nastupom podupiru i rezultati iz prvog dijela ispitivanja SUNFISH, u kojem se utvrđivala doza. U prvi je dio uključen 51 bolesnik u dobi od 2 do 25 godina sa SMA-om tipa 2 ili 3 (uključujući 7 pokretnih bolesnika). Nakon 1 godine liječenja zabilježeno je klinički važno poboljšanje motoričke funkcije mjerene ljestvicom MFM32, uz srednju vrijednost promjene od 2,7 bodova u odnosu na početnu vrijednost (95% CI: 1,5; 3,8). Poboljšanje MFM32 rezultata uz liječenje održalo se tijekom razdoblja do 2 godine (srednja vrijednost promjene od 2,7 bodova [95% CI: 1,2; 4,2]).

Primjena u bolesnika prethodno liječenih drugim terapijama koje modificiraju tijek SMA (JEWELFISH)

Ispitivanje BP39054 (JEWELFISH, n = 174) otvoreno je ispitivanje sa samo jednom skupinom u kojem se ispituju sigurnost, podnošljivost, farmakokinetika i farmakodinamika lijeka Evrysdi u bolesnika oboljelih od SMA s nastupom u dojenačkoj dobi odnosno SMA s nastupom u kasnijoj dobi (medijan dobi: 14 godina [raspon: 1 – 60 godina]) koji su prethodno bili liječeni drugim odobrenim (nusinersen, n = 76; onasemnogen abeparvovek, n = 14) ili eksperimentalnim terapijama koje modificiraju tijek SMA-e. Na početku ispitivanja, od 168 bolesnika u dobi od 2 do 60 godina, njih 83% imalo je skoliozu, a 63% rezultat < 10 bodova na Hammersmithskoj proširenoj ljestvici za ocjenu motoričke funkcije (engl. *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, HFMSE).

U trenutku provedbe analize nakon 24 mjeseca liječenja, u bolesnika u dobi od 2 do 60 godina opažena je sveukupna stabilizacija motoričke funkcije prema MFM32 i RULM rezultatu (n = 137 odnosno n = 133). Bolesnici mlađi od 2 godine (n = 6) održali su ili postigli ključne točke motoričkog razvoja, kao što su kontrola glave te samostalno prevrtanje i sjedenje. U svih je pokretnih bolesnika (u dobi od 5 do 46 godina, n = 15) sposobnost hodanja ostala održana.

Predsimptomatski SMA (RAINBOWFISH)

Ispitivanje BN40703 (RAINBOWFISH) otvoreno je multicentrično kliničko ispitivanje sa samo jednom ispitivanom skupinom u kojem se ispituju djelotvornost, sigurnost, farmakokinetika i farmakodinamika lijeka Evrysdi u dojenčadi od rođenja do 6 tjedana života (pri primjeni prve doze) kojima je SMA dijagnosticiran genskim testiranjem, ali u kojih se još nisu javili simptomi.

Djelotvornost u predsimptomatskih bolesnika sa SMA-om ocjenjivala se nakon 12 mjeseci u 26 bolesnika (populacija predviđena za liječenje [ITT populacija]) koji su primali Evrysdi: 8 bolesnika imalo je 2 kopije gena *SMN2*, 13 bolesnika imalo je 3 kopije gena *SMN2*, a 5 bolesnika imalo je ≥ 4 kopije gena *SMN2*. Medijan dobi tih bolesnika u trenutku primjene prve doze iznosio je 25 dana (raspon: 16 – 41 dan), 62% njih bilo je ženskog spola, a 85% njih bili su bijelci. Medijan CHOP-INTEND rezultata na početku ispitivanja iznosio je 51,5 (raspon: 35,0 – 62,0), medijan HINE-2 rezultata 2,5 (raspon: 0 – 6,0), a medijan amplitude složenog mišićnog akcijskog potencijala (engl. *compound muscle action potential*, CMAP) lakatnog živca 3,6 mV (raspon: 0,5 – 6,7 mV).

Populacija za primarnu ocjenu djelotvornosti (N = 5) uključivala je bolesnike s 2 kopije gena *SMN2* i početnom amplitudom CMAP-a $\geq 1,5$ mV. Na početku ispitivanja tim je bolesnicima medijan CHOP-INTEND rezultata iznosio 48,0 (raspon: 36,0 – 52,0), medijan HINE-2 rezultata 2,0 (raspon: 1,0 – 3,0), a medijan amplitude CMAP-a 2,6 mV (raspon: 1,6 – 3,8 mV).

Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika u populaciji za primarnu ocjenu djelotvornosti koji su nakon 12 mjeseci bili sposobni sjediti bez potpore tijekom najmanje 5 sekundi (22. stavka BSID-III podljestvice za ocjenu grube motoričke funkcije); u usporedbi s unaprijed definiranim kriterijem uspješnosti od 5%, tu je ključnu razvojnu točku postigao statistički značajan i klinički važan udio bolesnika.

Ključne mjere ishoda za djelotvornost u bolesnika liječenih lijekom Evrysdi prikazane su u Tablicama 5 i 6 te na Slici 5.

Tablica 5. Sposobnost sjedenja definirana 22. stavkom BSID-III podljestvice u predsimptomatskih bolesnika nakon 12 mjeseci

Mjera ishoda za djelotvornost	Populacija		
	Primarna ocjena djelotvornosti (N = 5)	Bolesnici s 2 kopije gena <i>SMN2</i> ^a (N = 8)	ITT populacija (N = 26)
Udio bolesnika koji sjede bez potpore tijekom najmanje 5 sekundi (22. stavka BSID-III podljestvice); (90% CI)	80% (34,3%; 99,0%) $p < 0,0001^b$	87,5% (52,9%; 99,4%)	96,2% (83,0%; 99,8%)

Kratice: BSID-III = treće izdanje Bayleyevih ljestvica za ocjenu razvoja dojenčadi i male djece; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; ITT (engl. *intent-to-treat*) = populacija predviđena za liječenje.

^a Bolesnicima s 2 kopije gena *SMN2* medijan amplitude CMAP-a na početku ispitivanja iznosio je 2,0 (raspon: 0,5 – 3,8).

^b p-vrijednost temelji se na jednostranom egzaktnom binomnom testu. Rezultat se uspoređuje s pragom od 5%.

Osim toga, 80% (4/5) populacije za primarnu ocjenu djelotvornosti, 87,5% (7/8) bolesnika s 2 kopije gena *SMN2* i 80,8% (21/26) bolesnika iz ITT populacije steklo je sposobnost sjedenja bez potpore tijekom 30 sekundi (26. stavka BSID-III ljestvice).

Bolesnici u ITT populaciji postigli su i ključne točke motoričkog razvoja prema rezultatima testa HINE-2 u 12. mjesecu (N = 25). U toj je populaciji 96,0% bolesnika moglo sjediti (1 bolesnik [1/8 bolesnika s 2 kopije gena *SMN2*] stekao je sposobnost stabilnog sjedenja, a 23 bolesnika [6/8 bolesnika s 2 kopije gena *SMN2*, 13/13 bolesnika s 3 kopije gena *SMN2* te 4/4 bolesnika s ≥ 4 kopije gena *SMN2*] mogla su se okretati oko svoje osi). Osim toga, 84% bolesnika moglo je stajati;

32% (N = 8) bolesnika moglo je stajati uz potporu (3/8 bolesnika s 2 kopije gena *SMN2*, 3/13 bolesnika s 3 kopije gena *SMN2* te 2/4 bolesnika s ≥ 4 kopije gena *SMN2*), a 52% (N = 13) bolesnika moglo je stajati bez pomoći (1/8 bolesnika s 2 kopije gena *SMN2*, 10/13 bolesnika s 3 kopije gena *SMN2* te 2/4 bolesnika s ≥ 4 kopije gena *SMN2*). Nadalje, 72% bolesnika moglo je poskakivati, hodati uz pridržavanje ili samostalno hodati; 8% (N = 2) bolesnika moglo je poskakivati (2/8 bolesnika s 2 kopije gena *SMN2*), 16% (N = 4) moglo je hodati uz pridržavanje (3/13 bolesnika s 3 kopije gena *SMN2* i 1/4 bolesnika s ≥ 4 kopije gena *SMN2*), a 48% (N = 12) njih moglo je samostalno hodati (1/8 bolesnika s 2 kopije gena *SMN2*, 9/13 bolesnika s 3 kopije gena *SMN2* te 2/4 bolesnika s ≥ 4 kopije gena *SMN2*). U sedam se bolesnika nije testiralo hodanje nakon 12 mjeseci.

Tablica 6. Sažetak ključnih mjera ishoda za djelotvornost u predsimptomatskih bolesnika nakon 12 mjeseci

Mjere ishoda za djelotvornost	ITT populacija (N = 26)
<u>Motorička funkcija</u>	
Udio bolesnika s ukupnim CHOP-INTEND rezultatom od 50 ili više bodova (90 CI%)	92% ^a (76,9%; 98,6%)
Udio bolesnika s ukupnim CHOP-INTEND rezultatom od 60 ili više bodova (90 CI%)	80% ^a (62,5%; 91,8%)
<u>Hranjenje</u>	
Udio bolesnika sa sposobnošću hranjenja kroz usta (90 CI%)	96,2% ^b (83,0%; 99,8%)
<u>Potrošnja zdravstvenih resursa</u>	
Udio bolesnika bez hospitalizacija ^c (90 CI%)	92,3% (77,7%; 98,6%)
<u>Preživljenje bez događaja^d</u>	
Udio bolesnika s preživljenjem bez događaja (90 CI%)	100% (100%; 100%)

Kratice: CHOP-INTEND = test za dojenčad s neuromišićnim poremećajima Dječje bolnice u Philadelphiji;

CI = interval pouzdanosti

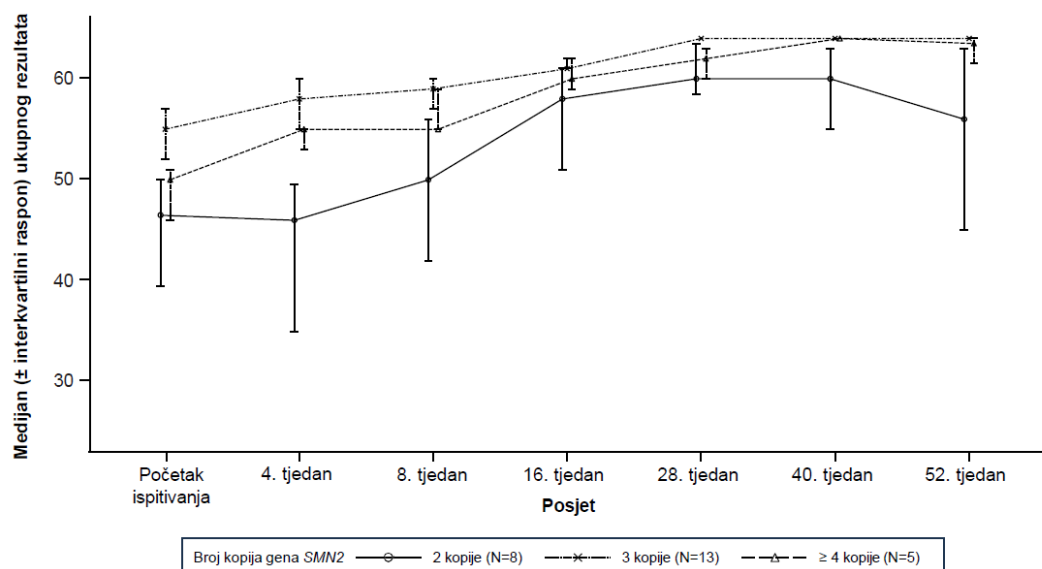
^a Na temelju N = 25.

^b Jedan bolesnik nije bio ocijenjen.

^c Hospitalizacije uključuju sve prijeme u bolnicu u trajanju od najmanje dva dana koji nisu provedeni za potrebe ispitivanja.

^d Događaj se odnosi na smrt ili trajnu ventilaciju; trajna ventilacija definira se kao traheostomija ili neinvazivna ventilacija u trajanju od ≥ 16 sati na dan ili intubacija tijekom > 21 uzastopnog dana u odsutnosti akutnog reverzibilnog događaja ili nakon njegova povlačenja.

Slika 5. Medijan ukupnog CHOP-INTEND rezultata prema posjetu i broju kopija gena *SMN2* (ITT populacija)



Kratice: *SMN2* = gen za preživljenje motoričkih neurona 2.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri okarakterizirani su u zdravih odraslih ispitanika i osoba oboljelih od SMA-e.

Nakon primjene lijeka u obliku oralne otopine farmakokinetika risdiplama bila je približno linearna pri dozama od 0,6 do 18 mg. Farmakokinetika risdiplama najbolje je opisana populacijskim farmakokinetičkim modelom prolaska kroz tri odjeljka prije apsorpcije, dispozicije u dva odjeljka i eliminacije prvog reda. Utvrđeno je da tjelesna težina i dob značajno utječu na farmakokinetiku.

Procijenjena izloženost (srednja vrijednost AUC_{0-24h}) u bolesnika sa SMA-om s nastupom u dojenačkoj dobi (dob od 2 do 7 mjeseci u trenutku uključivanja u ispitivanje) kod primjene terapijske doze od 0,2 mg/kg jedanput na dan iznosila je 1930 ng.h/ml. Procijenjena srednja vrijednost izloženosti u predsimptomatske dojenčadi (u dobi od 16 dana do < 2 mjeseca) nakon 2 tjedna primjene doze od 0,15 mg/kg jedanput na dan u sklopu ispitivanja RAINBOWFISH iznosi 2020 ng.h/ml. Procijenjena izloženost u bolesnika sa SMA-om s nastupom u kasnijoj dobi (dob od 2 do 25 godina u trenutku uključivanja u ispitivanje) u drugom dijelu ispitivanja SUNFISH kod primjene terapijske doze (0,25 mg/kg jedanput na dan za bolesnike tjelesne težine < 20 kg odnosno 5 mg jedanput na dan za bolesnike tjelesne težine ≥ 20 kg) iznosila je 2070 ng.h/ml nakon 1 godine liječenja i 1940 ng.h/ml nakon 5 godina liječenja. Procijenjena izloženost (srednja vrijednost AUC_{0-24h}) u bolesnika prethodno liječenih terapijama za SMA-u (dob od 1 do 60 godina u trenutku uključivanja u ispitivanje) kod primjene terapijske doze od 0,25 mg/kg ili 5 mg iznosila je 1700 ng.h/ml. Opažena maksimalna koncentracija (srednja vrijednost C_{max}) iznosila je 194 ng/ml pri dozi od 0,2 mg/kg u ispitivanju FIREFISH, 140 ng/ml u drugom dijelu ispitivanja SUNFISH, 129 ng/ml u ispitivanju JEWELFISH, dok procijenjena maksimalna koncentracija pri dozi od 0,15 mg/kg u ispitivanju RAINBOWFISH iznosi 111 ng/ml.

Apsorpcija

Risdiplam se apsorbirao brzo nakon primjene rekonstituiranog praška za oralnu otopinu natašte, uz plazmatski t_{max} u rasponu od 1 do 5 sati. Prema podacima dobivenim u 47 zdravih ispitanika, hrana (visokokaloričan doručak s visokim udjelom masti) nije značajno utjecala na izloženost risdiplamu. U kliničkim se ispitivanjima risdiplam primjenjivao uz jutarnji obrok ili nakon dojenja.

Distribucija

Risdiplam se ravnomjerno distribuira u sve dijelove tijela, uključujući u središnji živčani sustav (SŽS) prolaskom kroz krvno-moždanu barijeru, čime povećava količinu SMN proteina u SŽS-u i cijelom tijelu. Koncentracije risdiplama u plazmi i SMN proteina u krvi odražavaju njegovu distribuciju i farmakodinamičke učinke u tkivima kao što su mozak i mišić.

Populacijske procijenjene vrijednosti farmakokinetičkih parametara iznosile su 98 l za prividni središnji volumen distribucije, 93 l za periferni volumen te 0,68 l/h za klirens između odjeljka.

Risdiplam se pretežno vezuje za serumski albumin, bez vezivanja za alfa-1 kiseli glikoprotein, a nevezan udio iznosi 11%.

Biotransformacija

Risdiplam se prvenstveno metabolizira djelovanjem FMO1 i FMO3, kao i enzimima CYP 1A1, 2J2, 3A4 i 3A7.

Istodobna primjena 200 mg itrakonazola (snažnog inhibitora CYP3A) dvaput na dan s jednom peroralnom dozom risdiplama od 6 mg nije klinički značajno utjecala na farmakokinetiku risdiplama (povećanje AUC-a za 11%, smanjenje C_{max} za 9%).

Eliminacija

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, prividni klirens (CF/F) risdiplama procjenjuje se na 2,6 l/h.

Efektivni poluvijek risdiplama u bolesnika oboljelih od SMA-e iznosio je približno 50 sati.

Risdiplam nije supstrat ljudskog proteina koji uzrokuje rezistenciju na više lijekova 1 (MDR1).

Približno 53% doze (14% u obliku neizmijenjenog risdiplama) izlučilo se fecesom, a 28% urinom (8% u obliku neizmijenjenog risdiplama). Ishodišni spoj bio je glavna sastavnica pronađena u plazmi, koja je činila 83% materijala povezanog s lijekom u cirkulaciji. Farmakološki neaktivan metabolit M1 utvrđen je kao glavni cirkulirajući metabolit.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Pedijatrijska populacija

Tjelesna težina i dob utvrđeni su kao kovarijate u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi. Na osnovi takvog modela, doza se prilagođava temeljem dobi (ispod ili iznad 2 mjeseca odnosno 2 godine) i tjelesne težine (do 20 kg) kako bi se postigla slična izloženost u čitavom rasponu dobi i tjelesne težine. Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci o primjeni u bolesnika mlađih od 20 dana, s obzirom da je samo jedno novorođenče staro 16 dana primilo risdiplam u nižoj dozi (0,04 mg/kg) u kliničkim ispitivanjima.

Starije osobe

Nisu provedena posebna ispitivanja kojima bi se istražila farmakokinetika u bolesnika sa SMA-om starijih od 60 godina. U klinička farmakokinetička ispitivanja bili su uključeni ispitanici bez SMA-e u dobi do 69 godina, što ukazuje na to da nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi do 69 godina.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenila farmakokinetika risdiplama u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Kroz bubrege se izlučuje mala količina risdiplama u neizmijenjenom obliku (8%).

Oštećenje jetrene funkcije

Blago i umjereno oštećenje jetrene funkcije nije značajno utjecalo na farmakokinetiku risdiplama. Nakon peroralne primjene jedne doze risdiplama od 5 mg, srednja vrijednost omjera za C_{max} i AUC u odnosu na uparene zdrave kontrolne ispitanike ($n = 10$) iznosila je 0,95 odnosno 0,80 u ispitanika s blagim oštećenjem jetrene funkcije ($n = 8$) te 1,20 odnosno 1,08 u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije ($n = 8$). Sigurnost i farmakokinetika u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije nisu se ispitivale.

Etničko podrijetlo

Farmakokinetika risdiplama nije se razlikovala između japanskih ispitanika i bijelaca.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Poremećaj plodnosti

Liječenje risdiplamom bilo je povezano sa zaustavljanjem staničnog ciklusa zametnih stanica u mužjaka štakora i majmuna, bez sigurnosnih granica temeljem razina sistemske izloženosti pri kojima se ne bilježe štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL). Ti su učinci doveli do degeneracije spermatocita, degeneracije/nekroze epitela sjemenih kanalića te oligospermije/aspermije u pasjemeniku. Učinci risdiplama na spermije vjerojatno su povezani s interferencijom risdiplama u stanični ciklus stanica u diobi, što je specifično za taj stadij i očekuje se da je reverzibilno. Nisu primijećeni učinci na reproduktivne organe ženki štakora i majmuna nakon liječenja risdiplamom.

Nisu provedena ispitivanja plodnosti i ranog embrionalnog razvoja uz istodobnu primjenu risdiplama s obzirom na to da su zaustavljanje staničnog ciklusa spermija i embriotoksičan potencijal tijekom liječenja već ustanovljeni kod primjene risdiplama štakorima i majmunima u drugim ispitivanjima toksičnosti. Nije opažen poremećaj plodnosti mužjaka ni ženki u dvama ispitivanjima u kojima su se štakori parili, bilo nakon završetka 13-tjednog razdoblja primjene lijeka s početkom nakon prestanka sisanja ili 8 tjedana nakon završetka 4-tjednog razdoblja primjene lijeka koje je počelo u dobi od 4 dana.

Učinak na strukturu mrežnice

Kod kronične primjene risdiplama u majmuna pronađeni su dokazi učinka na mrežnicu u smislu degeneracije fotoreceptora koja počinje u perifernom dijelu mrežnice. Nakon prekida primjene učinci na retinogramu bili su djelomično reverzibilni, ali degeneracija fotoreceptora nije se povukla. Učinci su se pratili optičkom koherentnom tomografijom (engl. *optical coherence tomography*, OCT) i elektroretinografijom (ERG). Učinci su primijećeni pri razinama izloženosti koje su bile više nego dvostruko veće od izloženosti koja se postiže u ljudi primjenom terapijske doze, bez sigurnosnih granica temeljem sistemske izloženosti pri kojoj se bilježi NOAEL. Takvi nalazi nisu opaženi u albino ili pigmentiranih štakora koji su kronično primali doze risdiplama kojima se postiže izloženost veća od one u majmuna. Takvi nalazi nisu opaženi u kliničkim ispitivanjima u bolesnika sa SMA-om tijekom redovitog oftalmološkog praćenja (uključujući optičku koherentnu tomografiju spektralne domene [engl. *Spectral Domain Optical Coherence Tomography*, SD-OCT] i procjenu vidne funkcije).

Učinak na epitelna tkiva

U štakora i majmuna koji su primali risdiplam opaženi su učinci na histološke značajke kože, larinksa i vjeđa te na probavni trakt. Promjene su se počele opažati kod primjene visokih doza tijekom 2 tjedna ili dulje. Kod kronične 39-tjedne primjene u majmuna NOAEL je zabilježen pri izloženosti koja je bila više nego dvostruko veća od prosječne izloženosti koja se postiže u ljudi primjenom terapijske doze.

Učinak na hematološke parametre

U mikronukleusnom testu na koštanoj srži štakora nakon akutne primjene visokih doza, kojima se postiže izloženost više od 15 puta veća od prosječne izloženosti u ljudi kod primjene terapijske doze, opaženo je smanjenje omjera polikromatskih (mladih) i normokromatskih (odraslih) eritrocita za više

od 50%, što ukazuje na značajnu toksičnost za koštanu srž. Pri duljoj primjeni u štakora, u trajanju od 26 tjedana, NOAEL je bio približno 4 puta veći od prosječne izloženosti koja se postiže u ljudi primjenom terapijske doze.

Genotoksičnost

Risdiplam se nije pokazao mutagenim u bakterijskom testu reverzne mutacije. U stanicama sisavaca *in vitro* i u koštanoj srži štakora risdiplam je povećao učestalost mikronukleusnih stanica. Indukcija mikronukleusa u koštanoj srži opažena je u nekoliko ispitivanja toksičnosti na štakorima (odrasle i juvenilne životinje). NOAEL je u tim ispitivanjima bio povezan s izloženosti približno 1,5 puta većom od one koja se postiže u ljudi primjenom terapijske doze. Podaci su ukazivali na to da je taj učinak neizravan i da je posljedica interferencije risdiplama na stanični ciklus stanica u diobi. Risdiplam ne može izravno oštetiti DNA.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima na gravidnim ženjkama štakora koje su primale risdiplam primijećena je embriofetalna toksičnost uz smanjenu tjelesnu težinu fetusa i zastoj u razvoju. NOAEL za taj učinak bio je približno dvostruko veći od razina izloženosti koje se postižu u bolesnika primjenom terapijske doze risdiplama. U ispitivanjima na gravidnim ženjkama kunića opaženi su poremećaji morfogeneze pri razinama izloženosti koje su bile povezane i s toksičnošću za majku. Radilo se o četiri ploda (4%) s hidrocefalijom iz 4 legla (22%). NOAEL je bio približno 4 puta veći od razina izloženosti koje se postižu u bolesnika primjenom terapijske doze risdiplama. U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima koji su svakodnevno primali risdiplam, on je uzrokovao neznatno produljenje gestacijskog razdoblja. Ispitivanja na gravidnim ženjkama štakora i onima u laktaciji pokazala su da risdiplam prolazi kroz posteljичnu barijeru i izlučuje se u mlijeko.

Kancerogenost

Risdiplam nije pokazao kancerogeni potencijal u transgeničnih rasH2 miševa tijekom 6 mjeseci niti u 2-godišnjem ispitivanju na štakorima pri izloženostima jednakim onima u ljudi koji su primali maksimalnu preporučenu dozu za ljude. Značajno povećani tumori prepucijske žlijezde u mužjaka štakora i klitoralne žlijezde u ženki štakora pri izloženosti 4 puta većoj od izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude nisu značajni za ljude jer su oba organa specifična za glodavce.

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

Podaci prikupljeni u juvenilnih životinja ne ukazuju ni na kakav poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E 421)
izomalt (E 953)
aroma jagode
tartaratna kiselina (E 334)
natrijev benzoat (E 211)
makrogol 6000 (E 1521)
sukraloza
askorbatna kiselina (E 300)
dinatrijev edetat dihidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Prašak za oralnu otopinu

2 godine

Rekonstituirana oralna otopina

64 dana kad se čuva u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Prema potrebi, bolesnik ili njegov njegovatelj mogu čuvati oralnu otopinu na sobnoj temperaturi (ispod 40 °C), pri čemu ukupno (kumulativno) razdoblje čuvanja na toj temperaturi ne smije biti dulje od 120 sati (5 dana). Oralnu otopinu potrebno je vratiti u hladnjak čim više nije potrebno da bočica stoji na sobnoj temperaturi. Potrebno je pratiti ukupno vrijeme čuvanja izvan hladnjaka (ispod 40 °C).

Oralnu otopinu potrebno je baciti ako je ukupno (kumulativno) razdoblje čuvanja na sobnoj temperaturi (ispod 40 °C) bilo dulje od 120 sati (5 dana) ili ako je u bilo kojem vremenskom razdoblju bila čuvana na temperaturi iznad 40 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prašak za oralnu otopinu

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Rekonstituirana oralna otopina

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Čuvati oralnu otopinu u originalnoj smeđoj staklenoj bočici radi zaštite od svjetlosti, a bočicu uvijek držati u ispravnom položaju, čvrsto zatvorenu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena bočica (staklo tipa III) zatvorena navojnim zatvaračem s evidencijom otvaranja sigurnim za djecu.

Jedno pakiranje sadrži: jednu bočicu, jedan utisni nastavak za bočicu, dvije smeđe graduirane štrcaljke za usta za višekratnu uporabu od 1 ml, dvije smeđe graduirane štrcaljke za usta za višekratnu uporabu od 6 ml i jednu smeđu graduiranu štrcaljku za usta za višekratnu uporabu od 12 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Zdravstveni radnik (npr. ljekarnik) mora rekonstituirati Evrysdi prašak u oralnu otopinu prije izdavanja lijeka.

Priprema

Potreban je oprez pri rukovanju Evrysdi praškom za oralnu otopinu (vidjeti dio 4.4). Izbjegavajte udisanje i izravan doticaj suhog praška i rekonstituirane otopine s kožom ili sluznicama.

Nosite jednokratne rukavice tijekom rekonstitucije lijeka te pri brisanju vanjske površine bočice/zatvarača i čišćenju radne površine nakon rekonstitucije. Ako dođe do kontakta s lijekom, temeljito operite zahvaćeno područje sapunom i vodom; oči isperite vodom.

Upute za rekonstituciju:

1. Nježno lupnite o dno zatvorene staklene bočice da biste razrhlili prašak.
2. Skinite zatvarač. Nemojte ga baciti.
3. Pažljivo ulijte 79 ml pročišćene vode ili vode za injekcije u bočicu s Evrysdi praškom da biste dobili oralnu otopinu koncentracije 0,75 mg/ml.
4. Jednom rukom držite bočicu na stolu. Drugom rukom stavite utisni nastavak za bočicu u grlo bočice i pritisnite ga prema dolje. Uvjerite se da je potpuno utisnut u grlo bočice.
5. Vratite zatvarač na bočicu i čvrsto je zatvorite. Uvjerite se da je bočica dobro zatvorena i zatim je dobro tresite 15 sekundi. Pričekajte 10 minuta. Trebali biste dobiti bistru otopinu. Nakon toga ponovno dobro tresite bočicu još 15 sekundi.
6. Na naljepnicu bočice i kutiju zapišite datum nakon kojega otopinu treba baciti („Baciti nakon”). (Otopinu treba baciti 64 dana nakon rekonstitucije; dan rekonstitucije smatra se 0. danom). Vratite bočicu u originalno pakiranje, zajedno sa štrcaljkama (u zaštitnim vrećicama), uputom o lijeku i knjižicom s uputama za uporabu. Kutiju čuvajte u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Neiskorištenu otopinu bacite 64 dana nakon rekonstitucije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1531/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. ožujka 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Evrysdi 5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg risdiplama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Blijedožuta filmom obložena tableta, okrugla i zaobljena, promjera približno 6,5 mm, s utisnutom oznakom „EVR” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Evrysdi je indiciran za liječenje spinalne mišićne atrofije (SMA) uzrokovane mutacijom na kromosomu 5q u bolesnika koji imaju kliničku dijagnozu SMA tipa 1, tipa 2 ili tipa 3 ili jednu do četiri kopije gena *SMN2*.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Evrysdi mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju SMA-e.

Doziranje

Preporučena doza Evrysdi filmom obložene tablete za primjenu jedanput na dan u bolesnika u dobi ≥ 2 godine i tjelesne težine ≥ 20 kg iznosi 5 mg.

Za bolesnike svih dobnih skupina ili za one kojima je potrebna primjena nazogastrične ili gastrostomske sonde, dostupna je oralna otopina. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za Evrysdi prašak za oralnu otopinu. Liječnik treba propisati odgovarajući farmaceutski oblik u skladu s potrebnom dozom i potrebama bolesnika, uzimajući u obzir i bolesnikovu sposobnost gutanja. Bolesnicima koji ne mogu progutati cijelu tabletu, tableta se može dispergirati ili se može propisati prašak za oralnu otopinu.

Nije se ispitalo liječenje dnevnom dozom većom od 5 mg.

Odgođene ili propuštene doze

Ako se planirana doza propusti, treba je primijeniti što je prije moguće, pod uvjetom da je od predviđenog vremena primjene prošlo manje od 6 sati. U protivnom treba preskočiti propuštenu dozu i primijeniti sljedeću dozu sutradan, u vrijeme predviđeno uobičajenim rasporedom.

Ako bolesnik ne proguta cijelu dozu ili povрати nakon uzimanja doze lijeka Evrysdi, ne smije se primijeniti još jedna doza da bi se nadoknadila nepotpuna doza. Sljedeću dozu treba primijeniti u vrijeme predviđeno uobičajenim rasporedom.

Starije osobe

Na temelju ograničenih podataka o primjeni u osoba u dobi od 65 ili više godina, nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Risdiplam se nije ispitivao u toj populaciji. Ne očekuje se da će biti potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Bolesnici s teškim oštećenjem jetrene funkcije nisu se ispitivali, a mogli bi imati povećanu izloženost risdiplamu (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Evrysdi filmom obloženih tableta u djece u dobi < 2 godine i tjelesne težine < 20 kg.

Način primjene

Peroralna primjena.

Preporučuje se da zdravstveni radnik prije primjene prve doze razgovara s bolesnikom ili njegovateljem o tome kako treba pripremiti propisanu dnevnu dozu.

Evrysdi se uzima peroralno jedanput na dan s hranom ili bez nje, svaki dan u približno isto vrijeme.

Filmom obložene tablete treba progutati cijele ili dispergirati u maloj količini vode sobne temperature (vidjeti dio 6.6). Nemojte žvakati, rezati ni drobiti tablete.

Ako se Evrysdi dispergira u vodi, disperziju treba odmah popiti. Evrysdi se ne smije dispergirati u drugim tekućinama osim vode. Pripremljenu mješavinu treba baciti ako se ne upotrijebi u roku od 10 minuta od dodavanja vode. Pripremljena mješavina se ne smije izlagati sunčevoj svjetlosti.

Ako se pripremljena mješavina lijeka Evrysdi prolije ili dospije na kožu, zahvaćeno područje treba oprati sapunom i vodom.

Pripremljena mješavina se ne smije primijeniti putem nazogastrične ili gastrostomske sonde. Ako je potrebna primjena kroz nazogastričnu ili gastrostomsku sondu, treba upotrijebiti Evrysdi prašak za oralnu otopinu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potencijalna embriofetalna toksičnost

U ispitivanjima na životinjama opažena je embriofetalna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Bolesnike reproduktivne dobi treba upozoriti na rizike te da se mora koristiti visokoučinkovita kontracepcija tijekom liječenja i još najmanje 1 mjesec nakon posljednje doze u žena odnosno 4 mjeseca nakon posljednje doze u muškaraca. Prije uvođenja lijeka Evrysdi u bolesnica reproduktivne dobi treba potvrditi status trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Mogući učinci na plodnost muškaraca

Na temelju opažanja iz ispitivanja na životinjama, bolesnici ne smiju donirati spermu tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Evrysdi. Prije uvođenja liječenja s bolesnicima reproduktivne dobi treba razgovarati o strategijama očuvanja plodnosti (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3). Učinci lijeka Evrysdi na plodnost muškaraca nisu se ispitivali u ljudi.

Pomoćne tvari

Natrij

Evrysdi sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 5 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Risdiplam se prvenstveno metabolizira djelovanjem jetrenih enzima flavinskih monooksigenaza 1 i 3 (FMO1 i FMO3) te enzima citokroma P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 i 3A7. Risdiplam nije supstrat ljudskog proteina koji uzrokuje rezistenciju na više lijekova 1 (engl. *multidrug resistance protein 1*, MDR1).

Učinci drugih lijekova na risdiplam

Omeprazol nije imao utjecaj na farmakokinetiku risdiplama primijenjenog u obliku tablete. Stoga se tableta risdiplama može primjenjivati istodobno s lijekovima koji povećavaju želučani pH (inhibitori protonске pumpe, antagonisti H₂ receptora i antacidi).

Istodobna primjena 200 mg itrakonazola, snažnog inhibitora CYP3A, dvaput na dan s jednom peroralnom dozom risdiplama od 6 mg nije imala klinički značajnog učinka na farmakokinetičke parametre risdiplama (povećanje AUC-a za 11%, smanjenje C_{max} za 9%). Nije potrebno prilagođavati dozu kada se Evrysdi primjenjuje istodobno s inhibitorom CYP3A.

Ne očekuju se interakcije s drugim lijekovima posredovane enzimima FMO1 i FMO3.

Učinci risdiplama na druge lijekove

Risdiplam je slabi inhibitor CYP3A. Peroralna primjena risdiplama jedanput na dan tijekom 2 tjedna u zdravih odraslih ispitanika blago je povećala izloženost midazolamu, osjetljivom supstratu CYP3A (povećanje AUC-a za 11%, povećanje C_{max} za 16%). Budući da se opseg te interakcije ne smatra klinički relevantnim, nije potrebno prilagođavati dozu supstrata CYP3A.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da risdiplam i njegov glavni ljudski metabolit M1 nisu značajni inhibitori ljudskog MDR1, polipeptidnog prijenosnika organskih aniona 1B1 (engl. *organic anion-transporting polypeptide* (OATP) 1B1), OATP1B3, prijenosnika organskih aniona 1 (engl. *organic anion transporter*, (OAT) 1) ni OAT3. Međutim, risdiplam i njegov metabolit *in vitro* inhibiraju ljudski prijenosnik organskih kationa 2 (engl. *organic cation transporter 2*, OCT2), prijenosnik za izlučivanje više lijekova i toksina 1 (engl. *multidrug and toxin extrusion protein 1*, MATE1) i MATE2-K. Pri terapijskim koncentracijama lijeka ne očekuje se interakcija sa supstratima prijenosnika OCT2. Učinak istodobne primjene risdiplama na farmakokinetiku supstrata prijenosnika MATE1 i MATE2-K u ljudi nije poznat. Prema podacima *in vitro*, risdiplam bi mogao povišati plazmatske koncentracije lijekova koji se eliminiraju putem prijenosnika MATE1 ili MATE2-K, kao što je metformin. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, treba pratiti toksičnosti povezane s lijekom i po potrebi razmotriti smanjenje doze istodobno primijenjenog lijeka.

Nema podataka o djelotvornosti i sigurnosti kojima bi se poduprla istodobna primjena risdiplama i nusinersena.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Bolesnici reproduktivne dobi

Kontracepcija u muškaraca i žena

Bolesnici i bolesnice reproduktivne dobi moraju se pridržavati sljedećih zahtjeva za kontracepciju:

- Bolesnice reproduktivne dobi moraju koristiti visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje 1 mjesec nakon posljednje doze.
- I bolesnici muškog spola i njihove partnerice reproduktivne dobi moraju osigurati primjenu visokoučinkovite kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze.

Testiranje na trudnoću

Prije uvođenja lijeka Evrysdi bolesnicama reproduktivne dobi treba provjeriti njihov status trudnoće. Trudnice treba jasno upozoriti na mogući rizik za plod.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka Evrysdi u trudnica. Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Evrysdi se ne preporučuje za primjenu tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju (vidjeti dio 4.4).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se risdiplam u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na štakorima pokazala su da se risdiplam izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Budući da mogući rizik za dojenče nije poznat, preporučuje se ne dojiti tijekom liječenja.

Plodnost

Muškarci

Prema nalazima iz nekliničkih ispitivanja, plodnost muškaraca mogla bi biti smanjena tijekom liječenja. U reproduktivnim organima štakora i majmuna opaženi su degeneracija sperme i smanjen broj spermija (vidjeti dio 5.3). S obzirom na opažanja iz ispitivanja na životinjama, očekuje se da će učinci na spermije biti reverzibilni nakon prekida liječenja risdiplamom.

Bolesnici mogu razmotriti pohranu sperme prije uvođenja liječenja ili nakon razdoblja bez liječenja u trajanju od najmanje 4 mjeseca. Bolesnici muškog spola koji žele začeti dijete trebaju prekinuti liječenje na najmanje 4 mjeseca. Liječenje se može ponovno uvesti nakon začeća.

Žene

Na temelju nekliničkih podataka (vidjeti dio 5.3) ne očekuje se utjecaj risdiplama na plodnost žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Evrysdi ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U bolesnika sa SMA-om s nastupom u dojenačkoj dobi najčešće nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima lijeka Evrysdi bile su vrućica (54,8%), osip (29,0%) i proljev (19,4%).

U bolesnika sa SMA-om s nastupom u kasnijoj dobi najčešće nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima lijeka Evrysdi bile su vrućica (21,7%), glavobolja (20,0%), proljev (16,7%) i osip (16,7%).

Navedene nuspojave javljale su se bez prepoznatljivog kliničkog ili vremenskog obrasca te su se općenito povlačile unatoč nastavku liječenja i u bolesnika koji su imali SMA s nastupom u dojenačkoj dobi i u onih oboljelih od SMA-e s nastupom u kasnijoj dobi.

Na temelju primarne analize podataka iz ispitivanja RAINBOWFISH, sigurnosni profil lijeka Evrysdi u predsuptomatskih bolesnika odgovara sigurnosnom profilu tog lijeka u simptomatskih bolesnika koji imaju SMA s nastupom u dojenačkoj odnosno kasnijoj dobi. U ispitivanje RAINBOWFISH bilo je uključeno ukupno 26 predsuptomatskih bolesnika sa SMA-om u dobi od 16 do 41 dana pri primjeni prve doze (raspon tjelesne težine od 3,1 do 5,7 kg). Medijan trajanja izloženosti iznosio je 20,4 mjeseca (raspon: od 10,6 do 41,9 mjeseci). Dostupni su ograničeni podaci iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet vezano uz primjenu u novorođenčadi < 20 dana starosti.

Vidjeti i dio 5.3 za učinke lijeka Evrysdi opažene u nekliničkim ispitivanjima.

Tablični prikaz nuspojava

Odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$). Nuspojave iz kliničkih ispitivanja (Tablica 1) navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava.

Tablica 1. Nuspojave koje su se javile u kliničkim ispitivanjima lijeka Evrysdi u bolesnika sa SMA-om s nastupom u dojenačkoj dobi i SMA-om s nastupom u kasnijoj dobi

Klasifikacija organskih sustava	SMA s nastupom u dojenačkoj dobi (tip 1)	SMA s nastupom u kasnijoj dobi (tip 2 i 3)
Poremećaji probavnog sustava		
proljev	vrlo često	vrlo često
mučnina	nije primjenjivo	često
ulceracije i afte u ustima	često	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
osip*	vrlo često	vrlo često
Poremećaji živčanog sustava		
glavobolja	nije primjenjivo	vrlo često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
pireksija (uključujući hiperpireksiju)	vrlo često	vrlo često
Infekcije i infestacije		
infekcija mokraćnog sustava (uključujući cistitis)	često	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
artralgija	nije primjenjivo	često

*Uključuje dermatitis, akneiformni dermatitis, alergijski dermatitis, eritem, folikulitis, osip, eritemski osip, makulopapularni osip, papularni osip.

Sigurnosni profil u bolesnika prethodno liječenih drugim terapijama koje modificiraju tijekom SMA-e

Na temelju primarne analize podataka iz ispitivanja JEWELFISH, sigurnosni profil lijeka Evrysdi u bolesnika prethodno liječenih terapijama za SMA koji su primali Evrysdi tijekom razdoblja do 59 mjeseci (uključujući bolesnike prethodno liječene nusinersenom [n = 76] ili onasemnogen abeparvovekom [n = 14]) odgovara sigurnosnom profilu opaženom u bolesnika koji prethodno nisu primali terapiju za SMA-u liječenih lijekom Evrysdi u sklopu ispitivanja FIREFISH, SUNFISH i RAINBOWFISH (vidjeti dio 5.1).

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je kožni vaskulitis. Simptomi su se povukli nakon trajnog prekida primjene lijeka Evrysdi. Učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema poznatog protulijeka za predoziranje lijekom Evrysdi. U slučaju predoziranja potrebno je pažljivo nadzirati bolesnika i uvesti potpunu skrb.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za liječenje bolesti mišićno-koštanog sustava,
ATK oznaka: M09AX10

Mehanizam djelovanja

Risdiplam je modifikator prekrajavanja prekursorske glasničke ribonukleinske kiseline (pre-mRNA) gena za preživljenje motoričkih neurona 2 (engl. *survival motor neuron 2*, *SMN2*), dizajniran za liječenje spinalne mišićne atrofije (SMA) uzrokovane mutacijama gena *SMN1* na kromosomu 5q koje dovode do nedostatka SMN proteina. Nedostatak funkcionalnog SMN proteina izravno je povezan s patofiziologijom SMA-e, koja uključuje progresivan gubitak motoričkih neurona i mišićnu slabost. Risdiplam ispravlja prekrajavanje gena *SMN2* kako bi spriječio isključivanje i pospješio uključivanje egzona 7 u transkript mRNA te tako povećao proizvodnju funkcionalnog i stabilnog SMN proteina. Dakle, risdiplam liječi SMA-u povećavajući i održavajući razine funkcionalnog SMN proteina.

Farmakodinamički učinci

U ispitivanjima FIREFISH (bolesnici u dobi od 2 do 7 mjeseci u trenutku uključivanja u ispitivanje), SUNFISH (bolesnici u dobi od 2 do 25 godina u trenutku uključivanja u ispitivanje) i JEWELFISH (bolesnici u dobi od 1 do 60 godina u trenutku uključivanja u ispitivanje) provedenima u bolesnika oboljelih od SMA s nastupom u dojenačkoj dobi i SMA s kasnijim nastupom, risdiplam je doveo do porasta razina SMN proteina u krvi, pri čemu je kod svih ispitivanih tipova SMA unutar 4 tjedna od uvođenja liječenja zabilježen medijan promjene tih razina za više od 2 puta u odnosu na početnu vrijednost. To se povećanje održalo tijekom cijelog razdoblja liječenja (u trajanju od najmanje 24 mjeseca).

Elektrofiziologija srca

Učinak risdiplama na QTc interval ocjenjivao se u ispitivanju provedenom u 47 zdravih, odraslih ispitanika. Pri terapijskim razinama izloženosti, risdiplam nije produljio QTc interval.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Evrysdi za liječenje bolesnika oboljelih od SMA-e s nastupom u dojenačkoj dobi (SMA tipa 1) i SMA-e s kasnijim nastupom (SMA tipa 2 i 3) ocjenjivala se u dvama pivotalnim kliničkim ispitivanjima nazvanima FIREFISH i SUNFISH. Podaci o djelotvornosti lijeka Evrysdi za liječenje preasimptomatskih bolesnika sa SMA-om ocjenjivali su se u kliničkom ispitivanju RAINBOWFISH. Bolesnici s kliničkom dijagnozom SMA tipa 4 nisu se ispitivali u kliničkim ispitivanjima.

SMA s nastupom u dojenačkoj dobi

Ispitivanje BP39056 (FIREFISH) otvoreno je dvodijelno ispitivanje u kojem se ispituju djelotvornost, sigurnost, farmakokinetika i farmakodinamika lijeka Evrysdi u bolesnika koji imaju simptomatski SMA tipa 1 (svi su bolesnici imali genetički potvrđenu bolest i 2 kopije gena *SMN2*). Prvi dio ispitivanja FIREFISH bio je dizajniran kao dio za utvrđivanje doze. U drugom, potvrđnom dijelu ispitivanja FIREFISH ocjenjivala se djelotvornost lijeka Evrysdi. Bolesnici iz prvog dijela nisu sudjelovali u drugom dijelu.

Ključna mjera ishoda za djelotvornost bila je sposobnost sjedenja bez potpore tijekom najmanje 5 sekundi nakon 12 mjeseci liječenja, a mjerila se 22. stavkom podljestvice za ocjenu grube motoričke

funkcije, koja je dio trećeg izdanja Bayleyevih ljestvica za ocjenu razvoja dojenčadi i male djece (engl. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition*, BSID-III).

FIREFISH – 2. dio

U drugi dio ispitivanja FIREFISH uključen je 41 bolesnik koji je imao SMA tipa 1. Medijan dobi pri nastupu kliničkih znakova i simptoma SMA tipa 1 iznosio je 1,5 mjeseci (raspon: 1,0 – 3,0 mjeseca), 54% ispitanika bilo je ženskog spola, 54% njih bili su bijelci, a 34% Azijci. Medijan dobi u trenutku uključivanja u ispitivanje iznosio je 5,3 mjeseca (raspon: 2,2 – 6,9 mjeseci), a medijan vremena između nastupa simptoma i primjene prve doze 3,4 mjeseca (raspon: 1,0 – 6,0 mjeseci). Na početku je medijan rezultata na testu za dojenčad s neuromišićnim poremećajima Dječje bolnice u Philadelphiji (engl. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*, CHOP-INTEND) iznosio 22,0 boda (raspon: 8,0 – 37,0), dok je medijan rezultata za modul 2 Hammersmithskog neurološkog testa za dojenčad (engl. *Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2*, HINE-2) iznosio 1,0 bod (raspon: 0,0 – 5,0).

Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji su nakon 12 mjeseci liječenja bili sposobni sjediti bez potpore u trajanju od najmanje 5 sekundi (22. stavka BSID III podljestvice za ocjenu grube motoričke funkcije). Ključne mjere ishoda za djelotvornost u bolesnika liječenih lijekom Evrysdi prikazane su u Tablici 2.

Tablica 2. Sažetak ključnih rezultata za djelotvornost u 12. i 24. mjesecu (FIREFISH, 2. dio)

Mjere ishoda za djelotvornost	Udio bolesnika N = 41 (90% CI)	
	12. mjesec	24. mjesec
<u>Motorička funkcija i ključne točke motoričkog razvoja</u>		
BSID-III: sjedenje bez potpore tijekom najmanje 5 sekundi	29,3% (17,8%; 43,1%) $p < 0,0001^a$	61,0% (46,9%; 73,8%)
CHOP-INTEND: 40 ili više bodova	56,1% (42,1%; 69,4%)	75,6% (62,2%; 86,1%)
CHOP-INTEND: povećanje početnog rezultata za ≥ 4 boda	90,2% (79,1%; 96,6%)	90,2% (79,1%; 96,6%)
HINE-2: bolesnici koji su postigli ključne točke motoričkog razvoja ^b	78,0% (64,8%; 88,0%)	85,4% (73,2%; 93,4%)
HINE-2: sjedenje bez potpore ^c	24,4% (13,9%; 37,9%)	53,7% (39,8%; 67,1%)
<u>Preživljenje i preživljenje bez događaja</u>		
Preživljenje bez događaja ^d	85,4% (73,4%; 92,2%)	82,9% (70,5%; 90,4%)
Živi ispitanici	92,7% (82,2%; 97,1%)	92,7% (82,2%; 97,1%)
<u>Hranjenje</u>		
Sposobnost hranjenja kroz usta ^e	82,9% (70,3%; 91,7%)	85,4% (73,2%; 93,4%)

Kratice: CHOP-INTEND = test za dojenčad s neuromišićnim poremećajima Dječje bolnice u Philadelphiji;

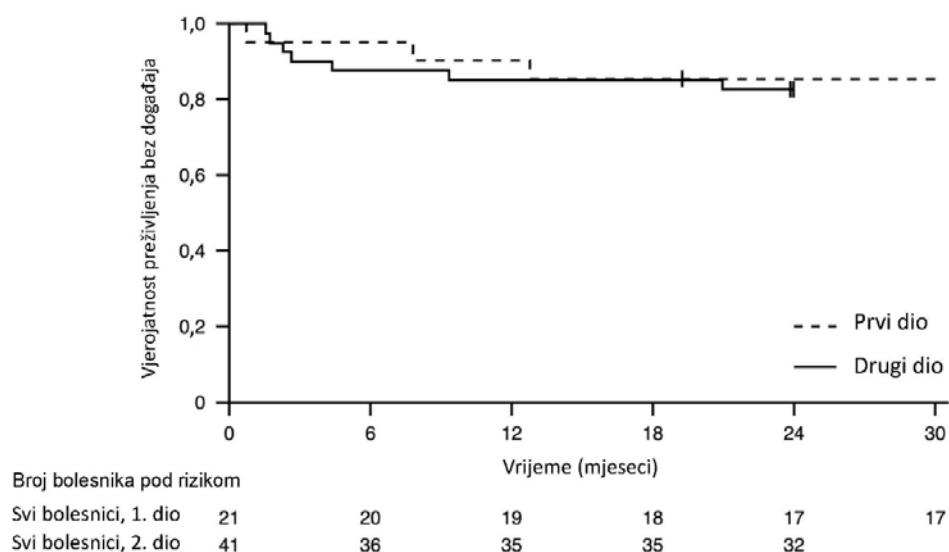
HINE-2 = modul 2 Hammersmithskog neurološkog testa za dojenčad

- ^a p-vrijednost temelji se na jednostranom egzaktnom binomnom testu. Rezultat se uspoređuje s pragom od 5%.
- ^b Prema testu HINE-2: u ovoj se analizi odgovor definirao kao povećanje rezultata za sposobnost udaranja nogama za ≥ 2 boda (ili maksimalan rezultat) ILI povećanje rezultata za dosezanje ključnih točaka motoričkog razvoja koji se odnose na kontrolu glave, prevrtanje, sjedenje, puzanje, stajanje ili hodanje za ≥ 1 bod I veći broj kategorija ključnih točaka motoričkog razvoja u kojima je nastupilo poboljšanje nego onih u kojima je došlo do pogoršanja.
- ^c Sjedenje bez potpore uključuje bolesnike koji su stekli sposobnost „stabilnog sjedenja” (24%, 10/41) i „okretanja oko svoje osi” (29%, 12/41) prema testu HINE-2 u 24. mjesecu.
- ^d Događaj se odnosi na postizanje mjere ishoda trajne ventilacije, koja se definirala kao traheostomija ili neinvazivna ventilacija u trajanju od ≥ 16 sati na dan ili intubacija tijekom > 21 uzastopnog dana u odsutnosti akutnog reverzibilnog događaja ili nakon njegova povlačenja. Tri su bolesnika umrla u prva 3 mjeseca nakon uključivanja u ispitivanje, a četiri su bolesnika postigla mjeru ishoda trajne ventilacije prije 24. mjeseca. Kod ta se 4 bolesnika CHOP-INTEND rezultat povećao za najmanje 4 boda u odnosu na početnu vrijednost.
- ^e Uključuje bolesnike koje se u 24. mjesecu hranilo isključivo peroralno (ukupno 29 bolesnika) te one koje se hranilo peroralno u kombinaciji sa sondom za hranjenje (ukupno 6 bolesnika).

U 24. mjesecu je 44% bolesnika steklo sposobnost sjedenja bez potpore tijekom 30 sekundi (26. stavka BSID-III ljestvice). Bolesnici su nastavili postizati dodatne ključne točke motoričkog razvoja prema rezultatima testa HINE-2: 80,5% moglo se prevrtati, dok je 27% bolesnika ispunilo mjerilo za stajanje (12% ih je podržavalo vlastitu težinu, a 15% stajalo uz potporu).

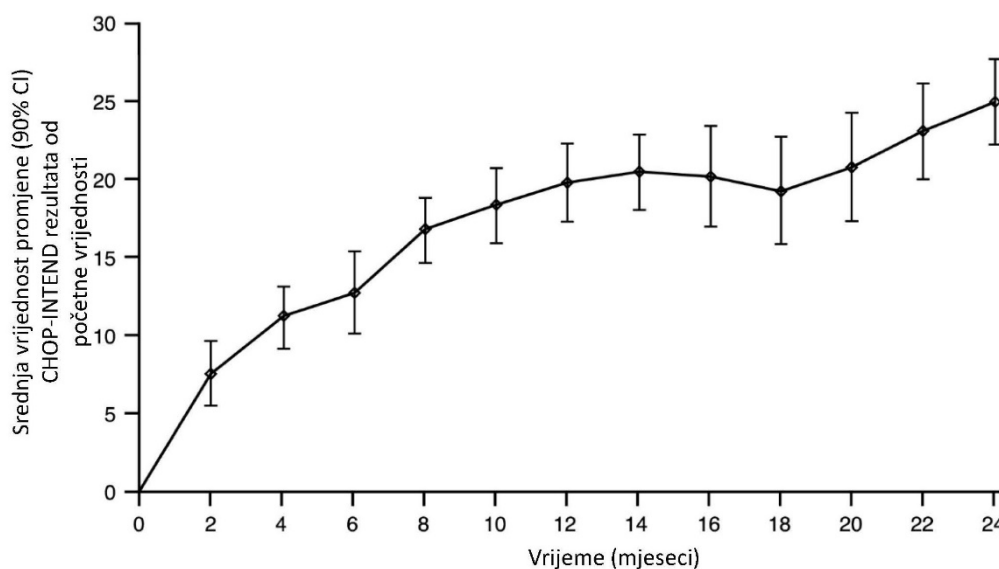
Neliječeni bolesnici sa SMA-om s nastupom u dojenačkoj dobi nikad ne bi stekli sposobnost sjedenja bez potpore, a očekuje se da bi svega njih 25% preživjelo dulje od 14 mjeseci bez trajne ventilacije.

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez događaja (FIREFISH 1. i 2. dio)



+ Cenzurirano: dva su bolesnika u drugom dijelu cenzurirana zbog prijevremenog dolaska na posjet predviđen za 24. mjesec, dok je jedan bolesnik u prvom dijelu cenzuriran nakon prekida liječenja (taj je bolesnik preminuo 3,5 mjeseci kasnije).

Slika 2. Srednja vrijednost promjene ukupnog CHOP- INTEND rezultata od početne vrijednosti (FIREFISH, 2. dio)



FIREFISH – 1. dio

Djelotvornost lijeka Evrysdi u bolesnika oboljelih od SMA tipa 1 podupiru i podaci iz prvog dijela ispitivanja FIREFISH. Početne značajke 21 bolesnika iz prvog dijela bile su u skladu sa značajkama simptomatskih bolesnika sa SMA-om tipa 1. Medijan dobi u trenutku uključivanja u ispitivanje iznosio je 6,7 mjeseci (raspon: 3,3 – 6,9 mjeseci), a medijan vremena između nastupa simptoma i primjene prve doze 4,0 mjeseci (raspon: 2,0 – 5,8 mjeseci).

Ukupno je 17 bolesnika primalo terapijsku dozu lijeka Evrysdi (dozu odabranu za drugi dio ispitivanja). Nakon 12 mjeseci liječenja, 41% (7/17) tih bolesnika bilo je sposobno samostalno sjediti najmanje 5 sekundi (BSID-III, 22. stavka). Nakon 24 mjeseca liječenja, još su 3 bolesnika liječena terapijskom dozom stekla sposobnost samostalnog sjedenja tijekom najmanje 5 sekundi, što znači da je tu ključnu točku motoričkog razvoja postiglo ukupno 10 bolesnika (59%).

Nakon 12 mjeseci liječenja, 90% (19/21) bolesnika bilo je živo i bez događaja (bez trajne ventilacije) te je doseglo dob od 15 mjeseci ili veću. Nakon najmanje 33 mjeseca liječenja, 81% (17/21) bolesnika bilo je živo i bez događaja te je doseglo dob od 37 mjeseci ili veću (medijan 41 mjesec; raspon: 37 – 53 mjeseca), vidjeti Sliku 1. Tri su bolesnika preminula tijekom liječenja, a jedan je bolesnik preminuo 3,5 mjeseci nakon prekida liječenja.

SMA s kasnijim nastupom

Ispitivanje BP39055 (SUNFISH) dvodijelno je multicentrično ispitivanje u kojem se ispituju djelotvornost, sigurnost, farmakokinetika i farmakodinamika lijeka Evrysdi u bolesnika u dobi od 2 do 25 godina koji imaju SMA tipa 2 ili tipa 3. Prvi dio ispitivanja bio je eksploracijski i usmjeren na utvrđivanje doze, dok je drugi dio bio randomiziran, dvostruko slijep, placebom kontroliran potvrdni dio. Bolesnici iz prvog dijela nisu sudjelovali u drugom dijelu.

Primarna mjera ishoda bila je promjena rezultata na ljestvici za mjerenje motoričke funkcije od 32 stavke (engl. *Motor Function Measure-32*, MFM32) nakon 12 mjeseci u odnosu na početnu vrijednost. MFM32 omogućuje ocjenjivanje širokog raspona motoričke funkcije kod bolesnika s različitim kliničkim slikama SMA. Ukupan MFM32 rezultat izražava se kao postotak (raspon: 0 – 100) maksimalnog mogućeg rezultata, pri čemu viši rezultati ukazuju na bolju motoričku funkciju.

SUNFISH – 2. dio

Drugi dio ispitivanja SUNFISH randomiziran je, dvostruko slijepi, placebom kontrolirani dio koji se provodi u 180 nepokretnih osoba oboljelih od SMA tipa 2 (71%) ili tipa 3 (29%). Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 za primanje lijeka Evrysdi u terapijskoj dozi (vidjeti dio 4.2) ili placeba. Randomizacija je bila stratificirana prema dobnoj skupini (2 – 5, 6 – 11, 12 – 17, 18 – 25 godina).

Medijan dobi bolesnika na početku liječenja iznosio je 9,0 godina (raspon: 2 – 25 godina), dok je medijan vremena između nastupa prvih simptoma SMA i prvog liječenja iznosio 102,6 (1 – 275) mjeseci. Sveukupno je u trenutku uključivanja u ispitivanje 30% ispitanika bilo u dobi od 2 do 5 godina, njih 32% bilo je u dobi od 6 do 11 godina, 26% bilo je u dobi od 12 do 17 godina, a 12% ispitanika bilo je u dobi od 18 do 25 godina. Od 180 bolesnika uključenih u ispitivanje, njih 51% bilo je ženskog spola, 67% bili su bijelci, a 19% Azijci. Na početku je 67% bolesnika imalo skoliozu (32% bolesnika imalo je tešku skoliozu). Bolesnicima je srednja vrijednost početnog MFM32 rezultata iznosila 46,1, dok im je rezultat prema Revidiranom modulu za ocjenu funkcije gornjih ekstremiteta (engl. *Revised Upper Limb Module*, RULM) iznosio 20,1. Početne demografske značajke bile su ujednačene između skupine liječene lijekom Evrysdi i one koja je primala placebo, uz izuzetak skolioze (koju je imalo 63% bolesnika u skupini liječenoj lijekom Evrysdi i 73% onih u skupini koja je primala placebo).

Primarna analiza za drugi dio ispitivanja SUNFISH – analiza promjene ukupnog MFM32 rezultata nakon 12. mjeseci u odnosu na početnu vrijednost – pokazala je klinički važnu i statistički značajnu razliku između bolesnika liječenih lijekom Evrysdi i onih koji su primali placebo. Rezultati primarne

analize i rezultati za ključne sekundarne mjere ishoda navedeni su u Tablici 3 te na Slici 3 i Slici 4.

Tablica 3. Sažetak rezultata za djelotvornost u bolesnika sa SMA-om s kasnijim nastupom nakon 12. mjeseci liječenja (SUNFISH, 2. dio)

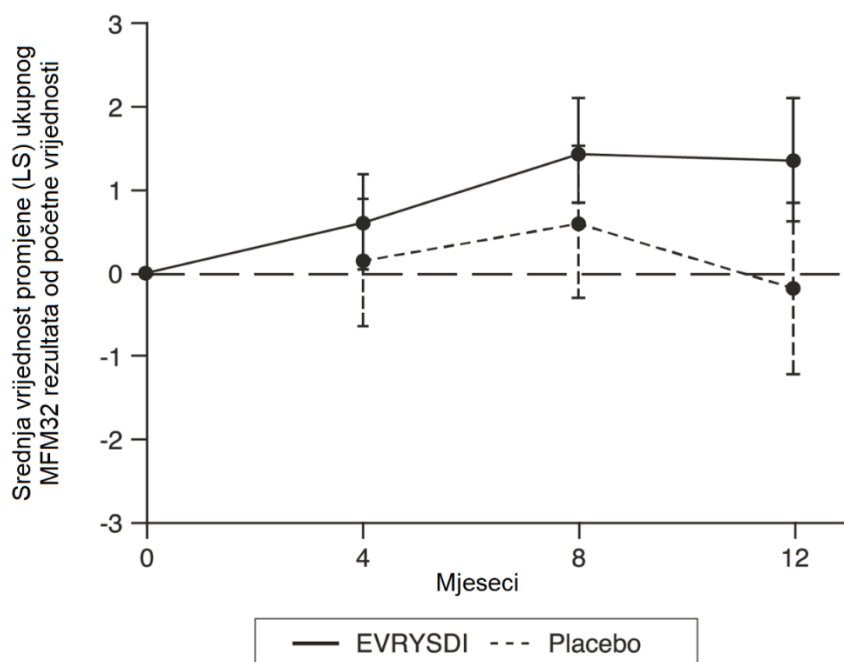
Mjera ishoda	Evrysdi (N = 120)	Placebo (N = 60)
Primarna mjera ishoda:		
Promjena ukupnog MFM32 rezultata ¹ nakon 12 mjeseci u odnosu na početnu vrijednost Srednja LS vrijednost (95% CI)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
Razlika u odnosu na placebo Procjena (95% CI) p-vrijednost ²	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
Sekundarne mjere ishoda:		
Udio bolesnika kojima se ukupan MFM32 rezultat ¹ promijenio za 3 ili više bodova nakon 12 mjeseci u odnosu na početnu vrijednost (95% CI) ¹	38,3% (28,9; 47,6)	23,7% (12,0; 35,4)
Omjer izgleda za ukupan odgovor (95% CI) Prilagođena (neprilagođena) p-vrijednost ^{3,4}	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Promjena ukupnog RULM rezultata ⁵ nakon 12 mjeseci u odnosu na početnu vrijednost Srednja LS vrijednost (95% CI)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
Razlika u odnosu na placebo, procjena (95% CI) Prilagođena (neprilagođena) p-vrijednost ^{2,4}	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

LS (engl. *least squares*) = metoda najmanjih kvadrata

1. Prema pravilu o nedostajućim podacima za MFM32, 6 bolesnika bilo je isključeno iz analize (Evrysdi n = 115; placebo n = 59).
2. Podaci analizirani miješanim modelom s ponovljenim mjerenjima, u kojem su varijable bile početni ukupan rezultat, liječenje, posjet, dobna skupina, liječenje prema posjetu i početna vrijednost prema posjetu.
3. Podaci analizirani logističkom regresijom, uz početni ukupan rezultat, liječenje i dobnu skupinu.
4. Prilagođena p-vrijednost određena je za mjere ishoda obuhvaćene hijerarhijskim testiranjem, a dobivena je na temelju svih p-vrijednosti za mjere ishoda koje su hijerarhijski prethodile mjeri ishoda na koju se odnosi.
5. Prema pravilu o nedostajućim podacima za RULM, 3 bolesnika bila su isključena iz analize (Evrysdi n = 119; placebo n = 58).

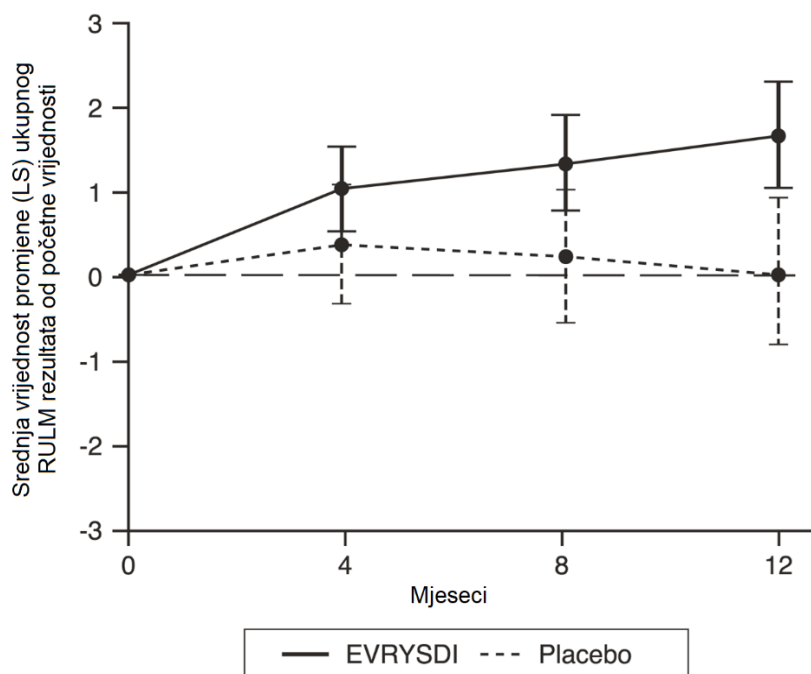
Nakon završetka 12-mjesečnog razdoblja liječenja 117 bolesnika nastavilo je primati Evrysdi. U trenutku provedbe 24-mjesečne analize, u tih bolesnika koji su primali Evrysdi tijekom 24 mjeseca sveukupno je zabilježeno održano poboljšanje motoričke funkcije između 12. i 24. mjeseca. Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti iznosila je 1,83 (95% CI: 0,74; 2,92) za MFM32 te 2,79 (95% CI: 1,94; 3,64) za RULM.

Slika 3. Srednja vrijednost promjene početnog ukupnog MFM32 rezultata tijekom 12 mjeseci u drugom dijelu ispitivanja SUNFISH¹



¹Srednja vrijednost razlike prema metodi najmanjih kvadrata (LS) za promjenu MFM32 rezultata u odnosu na početnu vrijednost [95% CI]

Slika 4. Srednja vrijednost promjene početnog ukupnog RULM rezultata tijekom 12 mjeseci u drugom dijelu ispitivanja SUNFISH¹



¹Srednja vrijednost razlike prema metodi najmanjih kvadrata (LS) za promjenu RULM rezultata u odnosu na početnu vrijednost [95% CI]

SUNFISH – 1. dio

Djelotvornost u bolesnika oboljelih od SMA s kasnijim nastupom podupiru i rezultati iz prvog dijela ispitivanja SUNFISH, u kojem se utvrđivala doza. U prvi je dio uključen 51 bolesnik u dobi od 2 do 25 godina sa SMA-om tipa 2 ili 3 (uključujući 7 pokretnih bolesnika). Nakon 1 godine liječenja zabilježeno je klinički važno poboljšanje motoričke funkcije mjerene ljestvicom MFM32, uz srednju vrijednost promjene od 2,7 bodova u odnosu na početnu vrijednost (95% CI: 1,5; 3,8). Poboljšanje MFM32 rezultata uz liječenje održalo se tijekom razdoblja do 2 godine (srednja vrijednost promjene od 2,7 bodova [95% CI: 1,2; 4,2]).

Primjena u bolesnika prethodno liječenih drugim terapijama koje modificiraju tijek SMA-e (JEWELFISH)

Ispitivanje BP39054 (JEWELFISH, n = 174) otvoreno je ispitivanje sa samo jednom skupinom u kojem se ispituju sigurnost, podnošljivost, farmakokinetika i farmakodinamika lijeka Evrysdi u bolesnika oboljelih od SMA s nastupom u dojenačkoj dobi odnosno SMA s nastupom u kasnijoj dobi (medijan dobi: 14 godina [raspon: 1 – 60 godina]) koji su prethodno bili liječeni drugim odobrenim (nusinersen, n = 76; onasemnogen abeparvovek, n = 14) ili eksperimentalnim terapijama koje modificiraju tijek SMA-e. Na početku ispitivanja, od 168 bolesnika u dobi od 2 do 60 godina, njih 83% imalo je skoliozu, a 63% rezultat < 10 bodova na Hammersmithskoj proširenoj ljestvici za ocjenu motoričke funkcije (engl. *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, HFMSE).

U trenutku provedbe analize nakon 24 mjeseca liječenja, u bolesnika u dobi od 2 do 60 godina opažena je sveukupna stabilizacija motoričke funkcije prema MFM-32 i RULM rezultatu (n = 137 odnosno n = 133). Bolesnici mlađi od 2 godine (n = 6) održali su ili postigli ključne točke motoričkog razvoja, kao što su kontrola glave te samostalno prevrtanje i sjedenje. U svih je pokretnih bolesnika (u dobi od 5 do 46 godina, n = 15) sposobnost hodanja ostala održana.

Predsimptomatski SMA (RAINBOWFISH)

Ispitivanje BN40703 (RAINBOWFISH) otvoreno je multicentrično kliničko ispitivanje sa samo jednom ispitivanom skupinom u kojem se ispituju djelotvornost, sigurnost, farmakokinetika i farmakodinamika lijeka Evrysdi u dojenčadi od rođenja do 6 tjedana života (pri primjeni prve doze) kojima je SMA dijagnosticiran genskim testiranjem, ali u kojih se još nisu javili simptomi.

Djelotvornost u predsimptomatskih bolesnika sa SMA-om ocjenjivala se nakon 12 mjeseci u 26 bolesnika (populacija predviđena za liječenje [ITT populacija]) koji su primali Evrysdi: 8 bolesnika imalo je 2 kopije gena *SMN2*, 13 bolesnika imalo je 3 kopije gena *SMN2*, a 5 bolesnika imalo je ≥ 4 kopije gena *SMN2*. Medijan dobi tih bolesnika u trenutku primjene prve doze iznosio je 25 dana (raspon: 16 – 41 dan), 62% njih bilo je ženskog spola, a 85% njih bili su bijelci. Medijan CHOP-INTEND rezultata na početku ispitivanja iznosio je 51,5 (raspon: 35,0 – 62,0), medijan HINE-2 rezultata 2,5 (raspon: 0 – 6,0), a medijan amplitude složenog mišićnog akcijskog potencijala (engl. *compound muscle action potential*, CMAP) lakatnog živca 3,6 mV (raspon: 0,5 – 6,7 mV).

Populacija za primarnu ocjenu djelotvornosti (N = 5) uključivala je bolesnike s 2 kopije *SMN2* i početnom amplitudom CMAP-a $\geq 1,5$ mV. Na početku ispitivanja tim je bolesnicima medijan CHOP-INTEND rezultata iznosio 48,0 (raspon: 36,0 – 52,0), medijan HINE-2 rezultata 2,0 (raspon: 1,0 – 3,0), a medijan amplitude CMAP-a 2,6 mV (raspon: 1,6 – 3,8 mV).

Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika u populaciji za primarnu ocjenu djelotvornosti koji su nakon 12 mjeseci bili sposobni sjediti bez potpore tijekom najmanje 5 sekundi (22. stavka BSID-III podljestvice za ocjenu grube motoričke funkcije); u usporedbi s unaprijed definiranim kriterijem uspješnosti od 5%, tu je ključnu razvojnu točku postigao statistički značajan i klinički važan udio bolesnika.

Ključne mjere ishoda za djelotvornost u bolesnika liječenih lijekom Evrysdi prikazane su u Tablicama 4 i 5 te na Slici 5.

Tablica 4. Sposobnost sjedenja definirana 22. stavkom BSID-III podljestvice u preasimptomatskih bolesnika nakon 12 mjeseci

Mjera ishoda za djelotvornost	Populacija		
	Primarna ocjena djelotvornosti (N = 5)	Bolesnici s 2 kopije gena <i>SMN2</i> ^a (N = 8)	ITT populacija (N = 26)
Udio bolesnika koji sjede bez potpore tijekom najmanje 5 sekundi (22. stavka BSID-III podljestvice); (90% CI)	80% (34,3%; 99,0%) $p < 0,0001^b$	87,5% (52,9%, 99,4%)	96,2% (83,0%; 99,8%)

Kratice: BSID-III = treće izdanje Bayleyevih ljestvica za ocjenu razvoja dojenčadi i male djece; CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; ITT (engl. *intent-to-treat*) = populacija predviđena za liječenje.

^a Bolesnicima s 2 kopije gena *SMN2* medijan amplitude CMAP-a na početku ispitivanja iznosio je 2,0 (raspon: 0,5 – 3,8).

^b p-vrijednost temelji se na jednostranom egzaktnom binomnom testu. Rezultat se uspoređuje s pragom od 5%.

Osim toga, 80% (4/5) populacije za primarnu ocjenu djelotvornosti, 87,5% (7/8) bolesnika s 2 kopije gena *SMN2* i 80,8% (21/26) bolesnika iz ITT populacije steklo je sposobnost sjedenja bez potpore tijekom 30 sekundi (26. stavka BSID-III ljestvice).

Bolesnici u ITT populaciji postigli su i ključne točke motoričkog razvoja prema rezultatima testa HINE-2 u 12. mjesecu (N = 25). U toj je populaciji 96,0% bolesnika moglo sjediti (1 bolesnik [1/8 bolesnika s 2 kopije gena *SMN2*] stekao je sposobnost stabilnog sjedenja, a 23 bolesnika [6/8 bolesnika s 2 kopije gena *SMN2*, 13/13 bolesnika s 3 kopije gena *SMN2* te 4/4 bolesnika s ≥ 4 kopije gena *SMN2*] mogla su se okretati oko svoje osi). Osim toga, 84% bolesnika moglo je stajati; 32% (N = 8) bolesnika moglo je stajati uz potporu (3/8 bolesnika s 2 kopije gena *SMN2*, 3/13 bolesnika s 3 kopije gena *SMN2* te 2/4 bolesnika s ≥ 4 kopije gena *SMN2*), a 52% (N = 13) bolesnika moglo je stajati bez pomoći (1/8 bolesnika s 2 kopije gena *SMN2*, 10/13 bolesnika s 3 kopije gena *SMN2* te 2/4 bolesnika s ≥ 4 kopije gena *SMN2*). Nadalje, 72% bolesnika moglo je poskakivati, hodati uz pridržavanje ili samostalno hodati; 8% (N = 2) bolesnika moglo je poskakivati (2/8 bolesnika s 2 kopije gena *SMN2*), 16% (N = 4) moglo je hodati uz pridržavanje (3/13 bolesnika s 3 kopije gena *SMN2* i 1/4 bolesnika s ≥ 4 kopije gena *SMN2*), a 48% (N = 12) njih moglo je samostalno hodati (1/8 bolesnika s 2 kopije gena *SMN2*, 9/13 bolesnika s 3 kopije gena *SMN2* te 2/4 bolesnika s ≥ 4 kopije gena *SMN2*). U sedam se bolesnika nije testiralo hodanje nakon 12 mjeseci.

Tablica 5. Sažetak ključnih mjera ishoda za djelotvornost u predsimptomatskih bolesnika nakon 12 mjeseci

Mjere ishoda za djelotvornost	ITT populacija (N = 26)
<u>Motorička funkcija</u>	
Udio bolesnika s ukupnim CHOP-INTEND rezultatom od 50 ili više bodova (90 CI%)	92% ^a (76,9%; 98,6%)
Udio bolesnika s ukupnim CHOP-INTEND rezultatom od 60 ili više bodova (90 CI%)	80% ^a (62,5%; 91,8%)
<u>Hranjenje</u>	
Udio bolesnika sa sposobnošću hranjenja kroz usta (90 CI%)	96,2% ^b (83,0%; 99,8%)
<u>Potrošnja zdravstvenih resursa</u>	
Udio bolesnika bez hospitalizacija ^c (90 CI%)	92,3% (77,7%; 98,6%)
<u>Preživljenje bez događaja^d</u>	
Udio bolesnika s preživljenjem bez događaja (90 CI%)	100% (100%; 100%)

Kratice: CHOP-INTEND = test za dojenčad s neuromišićnim poremećajima Dječje bolnice u Philadelphiji;
CI = interval pouzdanosti

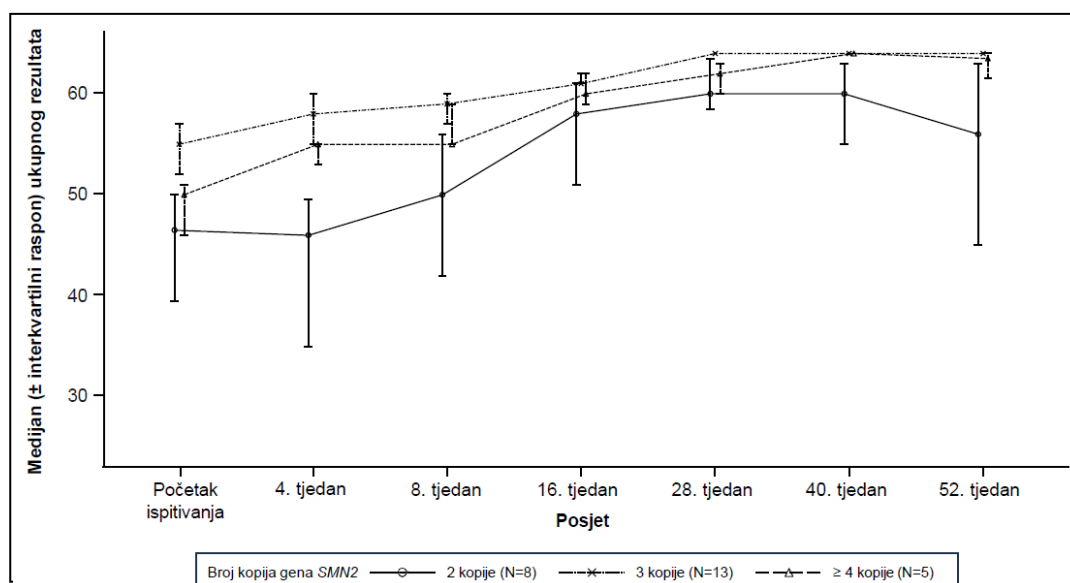
^a Na temelju N = 25

^b Jedan bolesnik nije bio ocijenjen.

^c Hospitalizacije uključuju sve prijeme u bolnicu u trajanju od najmanje dva dana koji nisu provedeni za potrebe ispitivanja.

^d Događaj se odnosi na smrt ili trajnu ventilaciju; trajna ventilacija definira se kao traheostomija ili neinvazivna ventilacija u trajanju od ≥ 16 sati na dan ili intubacija tijekom > 21 uzastopnog dana u odsutnosti akutnog reverzibilnog događaja ili nakon njegova povlačenja.

Slika 5. Medijan ukupnog CHOP - INTEND rezultata prema posjetu i broju kopija gena SMN2 (ITT populacija)



Kratice: SMN2 = gen za preživljenje motoričkih neurona 2.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički parametri okarakterizirani su u zdravih odraslih ispitanika i osoba oboljelih od SMA-e.

Nakon primjene lijeka u obliku oralne otopine farmakokinetika risdiplama bila je približno linearna pri dozama od 0,6 do 18 mg. Farmakokinetika risdiplama najbolje je opisana populacijskim farmakokinetičkim modelom prolaska kroz tri odjeljka prije apsorpcije, dispozicije u dva odjeljka i eliminacije prvog reda. Utvrđeno je da tjelesna težina i dob značajno utječu na farmakokinetiku.

Procijenjena izloženost (srednja vrijednost AUC_{0-24h}) u bolesnika sa SMA-om s nastupom u dojenačkoj dobi (dob od 2 do 7 mjeseci u trenutku uključivanja u ispitivanje) kod primjene terapijske doze od 0,2 mg/kg jedanput na dan iznosila je 1930 ng.h/ml. Procijenjena srednja vrijednost izloženosti u predsimptomatske dojenčadi (u dobi od 16 dana do < 2 mjeseca) nakon 2 tjedna primjene doze od 0,15 mg/kg jedanput na dan u sklopu ispitivanja RAINBOWFISH iznosi 2020 ng.h/ml. Procijenjena izloženost u bolesnika sa SMA-om s nastupom u kasnijoj dobi (dob od 2 do 25 godina u trenutku uključivanja u ispitivanje) u drugom dijelu ispitivanja SUNFISH kod primjene terapijske doze (0,25 mg/kg jedanput na dan za bolesnike tjelesne težine < 20 kg odnosno 5 mg jedanput na dan za bolesnike tjelesne težine ≥ 20 kg) iznosila je 2070 ng.h/ml nakon 1 godine liječenja i 1940 ng.h/ml nakon 5 godina liječenja. Procijenjena izloženost (srednja vrijednost AUC_{0-24h}) u bolesnika prethodno liječenih terapijama za SMA-u (dob od 1 do 60 godina u trenutku uključivanja u ispitivanje) kod primjene terapijske doze od 0,25 mg/kg ili 5 mg iznosila je 1700 ng.h/ml. Opažena maksimalna koncentracija (srednja vrijednost C_{max}) iznosila je 194 ng/ml pri dozi od 0,2 mg/kg u ispitivanju FIREFISH, 140 ng/ml u drugom dijelu ispitivanja SUNFISH, 129 ng/ml u ispitivanju JEWELFISH, dok procijenjena maksimalna koncentracija pri dozi od 0,15 mg/kg u ispitivanju RAINBOWFISH iznosi 111 ng/ml.

Apsorpcija

Risdiplam se apsorbirao brzo nakon peroralne primjene filmom obložene tablete natašte, progutane cijele ili dispergirane u vodi, uz plazmatski t_{max} u rasponu od 2 do 4,5 sati. Izloženost risdiplamu nakon primjene filmom obložene tablete progutane cijele ili dispergirane u vodi bila je bioekvivalentna izloženosti nakon primjene praška za oralnu otopinu. Hrana (visokokaloričan doručak s visokim udjelom masti) nije značajno utjecala na izloženost risdiplamu. U kliničkim se ispitivanjima risdiplam primjenjivao uz jutarnji obrok ili nakon dojenja.

Distribucija

Risdiplam se ravnomjerno distribuira u sve dijelove tijela, uključujući u središnji živčani sustav (SŽS) prolaskom kroz krvno-moždanu barijeru, čime povećava količinu SMN proteina u SŽS-u i cijelom tijelu. Koncentracije risdiplama u plazmi i SMN proteina u krvi odražavaju njegovu distribuciju i farmakodinamičke učinke u tkivima kao što su mozak i mišić.

Populacijske procijenjene vrijednosti farmakokinetičkih parametara iznosile su 98 l za prividni središnji volumen distribucije, 93 l za periferni volumen te 0,68 l/h za klirens između odjeljka.

Risdiplam se pretežno vezuje za serumski albumin, bez vezivanja za alfa-1 kiseli glikoprotein, a nevezan udio iznosi 11%.

Biotransformacija

Risdiplam se prvenstveno metabolizira djelovanjem FMO1 i FMO3, kao i enzimima CYP 1A1, 2J2, 3A4 i 3A7.

Istodobna primjena 200 mg itrakonazola (snažnog inhibitora CYP3A) dvaput na dan s jednom peroralnom dozom risdiplama od 6 mg nije klinički značajno utjecala na farmakokinetiku risdiplama (povećanje AUC-a za 11%, smanjenje C_{max} za 9%).

Eliminacija

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, prividni klirens (CF/F) risdiplama procjenjuje se na 2,6 l/h.

Efektivni poluvijek risdiplama u bolesnika oboljelih od SMA-e iznosio je približno 50 sati.

Risdiplam nije supstrat ljudskog proteina koji uzrokuje rezistenciju na više lijekova 1 (MDR1).

Približno 53% doze (14% u obliku neizmijenjenog risdiplama) izlučilo se fecesom, a 28% urinom (8% u obliku neizmijenjenog risdiplama). Ishodišni spoj bio je glavna sastavnica pronađena u plazmi, koja je činila 83% materijala povezanog s lijekom u cirkulaciji. Farmakološki neaktivan metabolit M1 utvrđen je kao glavni cirkulirajući metabolit.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Pedijatrijska populacija

Tjelesna težina i dob utvrđeni su kao kovarijate u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi. Na osnovi takvog modela, doza se prilagođava temeljem dobi (ispod ili iznad 2 mjeseca odnosno 2 godine) i tjelesne težine (do 20 kg) kako bi se postigla slična izloženost u čitavom rasponu dobi i tjelesne težine. Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci o primjeni u bolesnika mlađih od 20 dana, s obzirom da je samo jedno novorođenče staro 16 dana primilo risdiplam u nižoj dozi (0,04 mg/kg) u kliničkim ispitivanjima.

Starije osobe

Nisu provedena posebna ispitivanja kojima bi se istražila farmakokinetika u bolesnika sa SMA-om starijih od 60 godina. U klinička farmakokinetička ispitivanja bili su uključeni ispitanici bez SMA-e u dobi do 69 godina, što ukazuje na to da nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi do 69 godina.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se ocijenila farmakokinetika risdiplama u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije. Kroz bubrege se izlučuje mala količina risdiplama u neizmijenjenom obliku (8%).

Oštećenje jetrene funkcije

Blago i umjereno oštećenje jetrene funkcije nije značajno utjecalo na farmakokinetiku risdiplama. Nakon peroralne primjene jedne doze risdiplama od 5 mg, srednja vrijednost omjera za C_{max} i AUC u odnosu na uparene zdrave kontrolne ispitanike ($n = 10$) iznosila je 0,95 odnosno 0,80 u ispitanika s blagim oštećenjem jetrene funkcije ($n = 8$) te 1,20 odnosno 1,08 u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije ($n = 8$). Sigurnost i farmakokinetika u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije nisu se ispitivale.

Etničko podrijetlo

Farmakokinetika risdiplama nije se razlikovala između japanskih ispitanika i bijelaca.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Poremećaj plodnosti

Liječenje risdiplomom bilo je povezano sa zaustavljanjem staničnog ciklusa zametnih stanica u mužjaka štakora i majmuna, bez sigurnosnih granica temeljem razina sistemske izloženosti pri kojima se ne bilježe štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL). Ti su učinci doveli do degeneracije spermatocita, degeneracije/nekroze epitela sjemenih kanalića te oligospermije/aspermije u pasjemeniku. Učinci risdiplama na spermije vjerojatno su povezani s interferencijom risdiplama u stanični ciklus stanica u diobi, što je specifično za taj stadij i očekuje se da je reverzibilno. Nisu primijećeni učinci na reproduktivne organe ženki štakora i majmuna nakon liječenja risdiplomom.

Nisu provedena ispitivanja plodnosti i ranog embrionalnog razvoja uz istodobnu primjenu risdiplama s obzirom na to da su zaustavljanje staničnog ciklusa spermija i embriotoksičan potencijal tijekom liječenja već ustanovljeni kod primjene risdiplama štakorima i majmunima u drugim ispitivanjima toksičnosti. Nije opažen poremećaj plodnosti mužjaka ni ženki u dvama ispitivanjima u kojima su se štakori parili, bilo nakon završetka 13-tjednog razdoblja primjene lijeka s početkom nakon prestanka sisanja ili 8 tjedana nakon završetka 4-tjednog razdoblja primjene lijeka koje je počelo u dobi od 4 dana.

Učinak na strukturu mrežnice

Kod kronične primjene risdiplama u majmuna pronađeni su dokazi učinka na mrežnicu u smislu degeneracije fotoreceptora koja počinje u perifernom dijelu mrežnice. Nakon prekida primjene učinci na retinogramu bili su djelomično reverzibilni, ali degeneracija fotoreceptora nije se povukla. Učinci su se pratili optičkom koherentnom tomografijom (engl. *optical coherence tomography*, OCT) i elektroretinografijom (ERG). Učinci su primijećeni pri razinama izloženosti koje su bile više nego dvostruko veće od izloženosti koja se postiže u ljudi primjenom terapijske doze, bez sigurnosnih granica temeljem sistemske izloženosti pri kojoj se bilježi NOAEL. Takvi nalazi nisu opaženi u albino ili pigmentiranih štakora kada su kronično primali doze risdiplama kojima se postiže izloženost veća od one u majmuna. Takvi nalazi nisu opaženi u kliničkim ispitivanjima u bolesnika sa SMA-om tijekom redovitog oftalmološkog praćenja (uključujući optičku koherentnu tomografiju spektralne domene [engl. *Spectral Domain Optical Coherence Tomography*, SD-OCT] i procjenu vidne funkcije).

Učinak na epitelna tkiva

U štakora i majmuna koji su primali risdiplam opaženi su učinci na histološke značajke kože, larinksa i vjeđa te na probavni trakt. Promjene su se počele opažati kod primjene visokih doza tijekom 2 tjedna ili dulje. Kod kronične 39-tjedne primjene u majmuna NOAEL je zabilježen pri izloženosti koja je bila više nego dvostruko veća od prosječne izloženosti koja se postiže u ljudi primjenom terapijske doze.

Učinak na hematološke parametre

U mikronukleusnom testu na koštanoj srži štakora nakon akutne primjene visokih doza, kojima se postiže izloženost više od 15 puta veća od prosječne izloženosti u ljudi kod primjene terapijske doze, opaženo je smanjenje omjera polikromatskih (mladih) i normokromatskih (odraslih) eritrocita za više od 50%, što ukazuje na značajnu toksičnost za koštanu srž. Pri duljoj primjeni u štakora, u trajanju od 26 tjedana, NOAEL je bio približno 4 puta veći od prosječne izloženosti koja se postiže u ljudi primjenom terapijske doze.

Genotoksičnost

Risdiplam se nije pokazao mutagenim u bakterijskom testu reverzne mutacije. U stanicama sisavaca *in vitro* i u koštanoj srži štakora risdiplam je povećao učestalost mikronukleusnih stanica. Indukcija mikronukleusa u koštanoj srži opažena je u nekoliko ispitivanja toksičnosti na štakorima (odrasle i juvenilne životinje). NOAEL je u tim ispitivanjima bio povezan s izloženošću približno 1,5 puta

većom od one koja se postiže u ljudi primjenom terapijske doze. Podaci su ukazivali na to da je taj učinak neizravan i da je posljedica interferencije risdiplama na stanični ciklus stanica u diobi. Risdiplam ne može izravno oštetiti DNA.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima na gravidnim ženka štakora koje su primale risdiplam primijećena je embriofetalna toksičnost uz smanjenu tjelesnu težinu fetusa i zastoje u razvoju. NOAEL za taj učinak bio je približno dvostruko veći od razina izloženosti koje se postižu u bolesnika primjenom terapijske doze risdiplama. U ispitivanjima na gravidnim ženka kunića opaženi su poremećaji morfogeneze pri razinama izloženosti koje su bile povezane i s toksičnošću za majku. Radilo se o četiri ploda (4%) s hidrocefalijom iz 4 legla (22%). NOAEL je bio približno 4 puta veći od razina izloženosti koje se postižu u bolesnika primjenom terapijske doze risdiplama.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja na štakorima koji su svakodnevno primali risdiplam, on je uzrokovao neznatno produljenje gestacijskog razdoblja. Ispitivanja na gravidnim ženka štakora i onima u laktaciji pokazala su da risdiplam prolazi kroz posteljicu barijeru i izlučuje se u mlijeko.

Kancerogenost

Risdiplam nije pokazao kancerogeni potencijal u transgeničnih rasH2 miševa tijekom 6 mjeseci niti u 2-godišnjem ispitivanju na štakorima pri izloženostima jednakima onima u ljudi koji su primali maksimalnu preporučenu dozu za ljude. Značajno povećani tumori prepucijske žlijezde u mužjaka štakora i klitoralne žlijezde u ženki štakora pri izloženosti 4 puta većoj od izloženosti pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude nisu značajni za ljude jer su oba organa specifična za glodavce.

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

Podaci prikupljeni u juvenilnih životinja ne ukazuju ni na kakav poseban rizik za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

tartaratna kiselina (E 334)
manitol (E 421)
celuloza, mikrokristalična (E 460)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E 551)
krospovidon
natrijev stearilfumarat
aroma jagode

Film-ovojnica

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E 171)
makrogol 3350 (E 1521)
talk (E 553b)
željezov oksid, žuti (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Filmom obložene tablete

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Evrysdi filmom obložene tablete dostupne su u aluminijskim/aluminijskim perforiranim blisterima s jediničnom dozom koji sadrže 7 filmom obloženih tableta. Pakiranje sadrži 28 x 1 filmom obloženu tabletu (4 blistera sa 7 x 1 tableta).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Pročitajte upute za uporabu na kraju upute o lijeku za sve pojedinosti o pripremi i primjeni Evrysdi filmom obloženih tableta.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1531/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. ožujka 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedenu mjeru:

Opis	Do datuma
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): dugoročno, prospektivno, opservacijsko ispitivanje kako bi se dodatno ocijenila progresija bolesti u bolesnika sa SMA-om (i preasimptomatskih i simptomatskih) i 1 do 4 kopije gena SMN2 liječenih risdiplamom u usporedbi s podacima o prirodnom tijeku bolesti u neliječenih bolesnika.	2030.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Evrysdi 0,75 mg/ml prašak za oralnu otopinu
risdiplam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 60 mg risdiplama u 2,0 g praška.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i natrijev benzoat (E 211) te izomalt (E 953).
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za oralnu otopinu

1 bočica

Pakiranje sadrži i 1 utisni nastavak za bočicu te 5 štrcaljki za višekratnu uporabu (dvije od 1 ml, dvije od 6 ml i jednu od 12 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta nakon rekonstitucije

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Ne udisati prašak. Izbjegavati doticaj praška i rekonstituirane otopine s kožom

8. ROK VALJANOSTI

Prašak EXP

Oralna otopina. Baciti nakon (dd-mm-gggg)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Prašak za oralnu otopinu: Čuvati na temperaturi ispod 25 °C . Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage

Rekonstituirana oralna otopina: Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Čuvati u čvrsto zatvorenoj originalnoj bočici i uvijek u uspravnom položaju

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1531/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

evrysdi 0,75 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Evrysdi 0,75 mg/ml prašak za oralnu otopinu
risdiplam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 bočica sadrži 60 mg risdiplama u 2,0 g praška.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži i natrijev benzoat (E 211) te izomalt (E 953).
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za oralnu otopinu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Izbjegavati doticaj s kožom

8. ROK VALJANOSTI

Prašak: EXP

Oralna otopina. Baciti nakon (dd-mm-gggg)

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Prašak: Čuvati na temperaturi ispod 25 °C

Rekonstituirana oralna otopina: Čuvati na temperaturi 2 °C – 8 °C. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenom i u uspravnom položaju

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1531/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Evrysdi 5 mg filmom obložene tablete
risdiplam

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg risdiplama.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/21/1531/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

evrysdi 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

PERFORIRANI BLISTER S JEDINIČNOM DOZOM

1. NAZIV LIJEKA

Evrysdi 5 mg tablete
risdiplam

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH Roche Logo

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon. Uto. Sri. Čet. Pet. Sub. Ned.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Evrysdi 0,75 mg/ml prašak za oralnu otopinu risdiplam

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako kod sebe ili svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Informacije u ovoj uputi namijenjene su Vama, Vašem njegovatelju ili Vašem djetetu – ali u uputi o lijeku jednostavno piše „Vi”.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Evrysdi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Evrysdi
3. Kako uzimati Evrysdi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Evrysdi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Evrysdi i za što se koristi

Što je Evrysdi i za što se koristi

Evrysdi sadrži djelatnu tvar risdiplam. Pripada skupini lijekova poznatih kao „*modifikatori prekrajanja prekursorske glasničke ribonukleinske kiseline (pre-mRNA)*”.

Evrysdi se koristi za liječenje spinalne mišićne atrofije (SMA) u odraslih osoba i djece.

- SMA je bolest koja se prenosi u obitelji – genetska bolest.
- Nastaje kad u tijelu nema dovoljno proteina koji se naziva „protein za preživljenje motoričkog neurona” (engl. *survival motor neuron*, SMN).

Ako nemate dovoljno SMN proteina, gubite motoričke neurone. Motorički neuroni su živčane stanice koje kontroliraju mišiće.

- To uzrokuje slabost mišića i njihovo propadanje.
- To može otežati svakodnevne pokrete, kao što su kontrola glave i vrata, sjedenje, puzanje i hodanje.
- Mogu oslabjeti i mišići koji se koriste za disanje i gutanje.

Kako Evrysdi djeluje

Evrysdi djeluje tako da pomaže tijelu proizvesti više SMN proteina.

- To znači da ćete izgubiti manje motoričkih neurona – time se može poboljšati rad mišića u osoba oboljelih od SMA.

U dojenčadi oboljele od SMA tipa 1 Evrysdi može:

- produljiti život
- smanjiti potrebu za respiratorom radi potpore disanju
- pomoći dojenčadi da se nastave hraniti kroz usta.

U djece (od male djece do adolescenata) i odraslih oboljelih od SMA tipa 2 i 3, Evrysdi može:

- zaustaviti pogoršanje kontrole mišića
- poboljšati kontrolu mišića.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Evrysdi

Nemojte uzimati Evrysdi:

- ako ste alergični na risdiplam ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Evrysdi.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Evrysdi.

Liječenje lijekom Evrysdi može naškoditi nerođenom djetetu ili utjecati na plodnost muškaraca. Za više informacija pogledajte odlomke „**Trudnoća**”, „**Kontracepcija**” i „**Plodnost muškaraca**”.

Drugi lijekovi i Evrysdi

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito recite liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako uzimate ili ste ikada prije uzimali bilo koji od sljedećih lijekova:

- metformin – lijek koji se koristi za liječenje šećerne bolesti tipa 2
- lijekove za liječenje SMA.

Trudnoća

Prije početka liječenja ovim lijekom liječnik treba provesti test na trudnoću. Naime, Evrysdi može naškoditi Vašem nerođenom djetetu.

- Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni.
- Nemojte zatrudnjeti:
 - tijekom liječenja lijekom Evrysdi
 - još mjesec dana nakon prestanka liječenja lijekom Evrysdi.

Ako ipak zatrudnite za vrijeme liječenja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vi i Vaš liječnik odlučit ćete što je najbolje za Vas i Vaše nerođeno dijete.

Kontracepcija

Za žene

Morate primjenjivati visokoučinkovitu metodu kontracepcije (zaštita od trudnoće):

- dok uzimate ovaj lijek i
- još mjesec dana nakon prestanka liječenja ovim lijekom.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o visokoučinkovitim metodama kontracepcije koje Vi i Vaš partner možete primjenjivati.

Za muškarce

Ako Vaša partnerica može imati djecu, ne smije zatrudnjeti.

Koristite kondome:

- dok uzimate ovaj lijek i
- još 4 mjeseca nakon prestanka uzimanja ovog lijeka.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o visokoučinkovitim metodama kontracepcije koje Vi i Vaša partnerica možete primjenjivati.

Dojenje

Nemojte dojit dok uzimate ovaj lijek. Ovaj lijek može prijeći u majčino mlijeko i naškoditi Vašem djetetu.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome trebate li prestati dojit ili prekinuti liječenje lijekom Evrysdi.

Plodnost muškaraca

Evrysdi može smanjiti plodnost muškaraca tijekom liječenja i do 4 mjeseca nakon uzimanja zadnje doze.

- Ako planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet.
- Nemojte donirati spermu tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon zadnje doze ovoga lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Evrysdi sadrži natrij

Evrysdi sadrži malu količinu natrija (soli) – sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija. To znači da sadrži zanemarive količine natrija i da ga mogu uzimati osobe na dijeti s ograničenim unosom natrija.

Evrysdi prašak za oralnu otopinu sadrži 0,375 mg natrijeva benzoata po ml. Natrijev benzoat može pojačati žuticu (žutilo kože i očiju) u novorođenčadi (do 4 tjedna starosti).

Evrysdi sadrži izomalt

Evrysdi prašak za oralnu otopinu sadrži 2,97 mg izomalta po ml. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Evrysdi

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Ako dobijete Evrysdi prašak za oralnu otopinu, lijek treba biti u obliku tekućine u bočici. Evrysdi je tekućina koju priprema ljekarnik, a u ovoj je se uputi naziva „oralnom otopinom” ili „lijekom”. Nemojte upotrijebiti lijek ako se u bočici nalazi prašak i obratite se svom ljekarniku.

Evrysdi je dostupan i u obliku filmom obloženih tableta. Liječnik će Vam pomoći odabrati što je odgovarajuće za Vas.

Koliko lijeka Evrysdi uzeti

Liječnik će odabrati točnu dozu lijeka Evrysdi na temelju dobi i tjelesne težine bolesnika.

Dnevnu dozu morate uzeti u skladu s uputama liječnika.

- Nemojte mijenjati dozu bez razgovora sa svojim liječnikom.

Kada i kako uzimati Evrysdi

U pakiranju se nalazi knjižica naslovljena „**Upute za uporabu**”. U njoj je prikazano kako ćete izvući dozu uz pomoć štrcaljke za usta za višekratnu uporabu koju ste dobili. Lijek možete uzimati:

- kroz usta, ili
- kroz cjevčicu (sondu) za hranjenje.

Morate pažljivo pročitati i slijediti priložene „**Upute za uporabu**” u kojima se objašnjava kako se uzima ili daje lijek Evrysdi.

Evrysdi uzimajte:

- jedanput na dan, u približno isto vrijeme – tako ćete se lakše sjetiti kada trebate uzeti lijek.
- s hranom ili bez nje
- odmah nakon što ga uvučete u štrcaljku za usta. Ako se lijek ne uzme unutar 5 minuta, treba baciti lijek koji se nalazi u štrcaljki za usta i uvući novu dozu.

Nakon uzimanja lijeka popijte vodu. Nemojte miješati lijek s mlijekom ni adaptiranim mlijekom.

Ako Vam Evrysdi dospije na kožu, operite zahvaćeno područje sapunom i vodom.

Koliko dugo uzimati Evrysdi

Liječnik će Vam reći koliko dugo trebate uzimati Evrysdi. Nemojte prekinuti liječenje lijekom Evrysdi ako Vam to ne kaže Vaš liječnik.

Ako uzmete više lijeka Evrysdi nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Evrysdi nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili otiđite u bolnicu.

- Ponesite pakiranje lijeka i ovu uputu sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Evrysdi ili ste povratili nakon uzimanja doze

Ako ste zaboravili uzeti dozu:

- ako je od vremena kada obično uzimate Evrysdi prošlo manje od 6 sati, uzmite propuštenu dozu čim se sjetite.

- ako je od vremena kada obično uzimate Evrysdi prošlo više od 6 sati, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka Evrysdi:

- nemojte uzeti još jednu dozu. Umjesto toga, uzmite sljedeću dozu sutradan u uobičajeno vrijeme.

Ako prolijete Evrysdi

Ako prolijete ovaj lijek, obrišite zahvaćeno područje suhim papirnatim ručnikom, a zatim ga očistite sapunom i vodom. Bacite papirnati ručnik u smeće i dobro operite ruke sapunom i vodom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- proljev
- osip
- glavobolja
- vrućica

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- mučnina
- bolne promjene sluznice usta
- infekcija mokraćnog mjehura
- bol u zglobovima

Nepoznato: nije poznato koliko se često ove nuspojave javljaju

- upaljene male krvne žile uglavnom u koži (kožni vaskulitis)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Evrysdi

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvajte oralnu otopinu u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ako je to potrebno, oralnu otopinu možete čuvati na sobnoj temperaturi (ispod 40 °C), pri čemu ukupno (kumulativno) razdoblje čuvanja na toj temperaturi ne smije biti dulje od 120 sati (5 dana). Oralnu otopinu vratite u hladnjak čim više nije potrebno da bočica stoji na sobnoj temperaturi.
- Pratite ukupno vrijeme čuvanja izvan hladnjaka (ispod 40 °C). Kao što je već spomenuto, zbroj razdoblja čuvanja izvan hladnjaka ne smije biti dulji od 120 sati.
- Oralna otopina stabilna je tijekom 64 dana nakon što je ljekarnik pripremi kad se čuva u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Ljekarnik će zapisati datum isteka roka valjanosti na naljepnici bočice i originalnoj kutiji iza oznake „Baciti nakon”. Nemojte koristiti otopinu nakon

datumu kad je treba baciti odnosno bacite lijek ako se bočica čuvala na sobnoj temperaturi (ispod 40 °C) dulje od ukupnog razdoblja od 120 sati (5 dana).

- Bacite lijek ako je u bilo kojem vremenskom razdoblju bočica čuvana na temperaturi iznad 40 °C.
- Čuvajte lijek u originalnoj bočici radi zaštite od svjetlosti.
- Držite bočicu s lijekom u uspravnom položaju i čvrsto zatvorenom.
- Nakon izvlačenja lijeka u štrcaljku za usta Evrysdi se mora odmah primijeniti. Otopina lijeka Evrysdi ne smije se čuvati u štrcaljki.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Evrysdi sadrži

- Djelatna tvar u oralnoj otopini je risdiplam.
- Jedan ml oralne otopine sadrži 0,75 mg risdiplama.
- Drugi sastojci su manitol (E 421), izomalt (E 953), aroma jagode, tartaralna kiselina (E 334), natrijev benzoat (E 211), makrogol 6000 (E 1521), sukraloza, askorbatna kiselina (E 300) i dinatrijev edetat dihidrat (pogledajte dio 2. „Evrysdi sadrži natrij” i „Evrysdi sadrži izomalt”).

Kako Evrysdi izgleda i sadržaj pakiranja

- Evrysdi prašak za oralnu otopinu, izdaje se u obliku oralne otopine nakon što je pripremi ljekarnik.
- Otopina je zelenkastožute do žute boje i ima aromu jagode, a njezin je volumen 80 ml.
- Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu, jedan utisni nastavak za bočicu, dvije smeđe štrcaljke za usta za višekratnu uporabu od 1 ml, dvije smeđe štrcaljke za usta za višekratnu uporabu od 6 ml i jednu smeđu štrcaljku za usta za višekratnu uporabu od 12 ml. Štrcaljke imaju oznake koje će Vam pomoći da izvučete točnu dozu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
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, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika

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

Ísland

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

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu – Primjena

Evrysdi 0,75 mg/ml prašak za oralnu otopinu

risdiplam

Prije nego što počnete uzimati Evrysdi, svakako s razumijevanjem pročitajte **Upute za uporabu**. U njima je opisano kako trebate pripremiti i primijeniti Evrysdi štrcaljkom za usta ili kroz gastrostomsku sondu (G-sondu) odnosno nazogastričnu sondu (NG-sondu).

Ako imate bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom lijeka Evrysdi, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

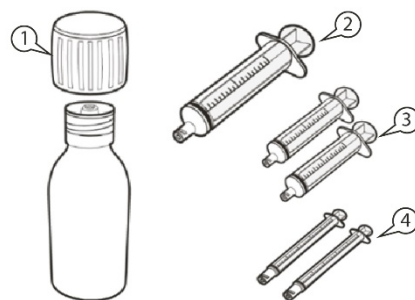
Evrysdi biste trebali dobiti u obliku tekućine u bočici. Oralnu otopinu lijeka Evrysdi priprema ljekarnik. **Nemojte** primijeniti lijek ako se u bočici nalazi prašak, već se obratite svom ljekarniku.

Važne informacije o lijeku Evrysdi

- Zamolite svog liječnika ili ljekarnika da Vam pokažu koju štrcaljku trebate koristiti i kako odmjeriti dnevnu dozu.
- Za odmjeravanje dnevne doze uvijek koristite štrcaljke za usta za višekratnu uporabu koje su priložene u pakiranju.
- Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako se Vaša(e) štrcaljka(e) za usta izgubi(e) ili ošteti(e). Oni će Vam savjetovati kako da nastavite uzimati lijek.
- Pogledajte dio „**Kako odabrati odgovarajuću štrcaljku za usta za svoju dozu lijeka Evrysdi**”. Obratite se svom ljekarniku ako imate pitanja o tome kako odabrati pravu štrcaljku za usta.
- Ako se na bočici ne nalazi nastavak za bočicu, **nemojte** primijeniti Evrysdi i obratite se svom ljekarniku.
- Oralnu otopinu možete čuvati na sobnoj temperaturi (ispod 40 °C), pri čemu ukupno (kumulativno) razdoblje čuvanja na toj temperaturi ne smije biti dulje od 120 sati (5 dana). Pratite ukupno vrijeme čuvanja izvan hladnjaka (ispod 40 °C).
- **Nemojte** koristiti Evrysdi nakon datuma kad ga trebate baciti („**Baciti nakon**”) zapisanog na naljepnici bočice ili ako ste Vi ili Vaš njegovatelj čuvali bočicu na sobnoj temperaturi (ispod 40 °C) dulje od ukupnog razdoblja od 120 sati (5 dana). Pitajte svog ljekarnika kada trebate baciti lijek ako taj datum nije zapisan na naljepnici bočice.
- Bacite lijek ako je u bilo kojem vremenskom razdoblju bočica čuvana na temperaturi iznad 40 °C.
- **Nemojte** miješati Evrysdi s mlijekom ni adaptiranim mlijekom.
- **Nemojte** primijeniti Evrysdi ako su bočica ili štrcaljke za usta oštećeni.
- **Izbjegavajte** da Evrysdi dođe u doticaj s kožom. Ako Vam Evrysdi dospije na kožu, operite zahvaćeno područje sapunom i vodom.
- Ako prolijete Evrysdi, osušite zahvaćeno područje suhim papirnatim ručnikom i zatim ga operite sapunom i vodom. Bacite papirnatu ručnik u smeće i dobro operite ruke sapunom i vodom.
- Ako u bočici nije preostalo dovoljno lijeka Evrysdi za Vašu dozu, bacite bočicu s ostatkom lijeka Evrysdi i upotrijebljene štrcaljke za usta u skladu s nacionalnim propisima te uzmite novu bočicu lijeka Evrysdi da biste primijenili cijelu dozu. **Nemojte miješati** Evrysdi iz nove bočice s onim iz bočice koju trenutno koristite.

Jedno pakiranje lijeka EVRYSDI sadrži (pogledajte sliku A):

1. 1 bočicu lijeka Evrysdi s nastavkom za bočicu i zatvaračem
2. 1 štrcaljku za usta od 12 ml (u zaštitnoj vrećici)
3. 2 štrcaljke za usta od 6 ml (u zaštitnim vrećicama)
4. 2 štrcaljke za usta od 1 ml (u zaštitnim vrećicama)
5. 1 knjižicu s uputama za uporabu (nije prikazana)
6. 1 uputu o lijeku (nije prikazana)



Slika A

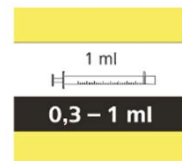
Kako čuvati Evrysdi

Za cjelovite informacije pogledajte dio 5. „*Kako čuvati Evrysdi*” u uputi o lijeku.

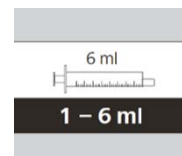
A) Izvlačenje doze

Kako odabrati odgovarajuću štrcaljku za usta za svoju dozu lijeka Evrysdi

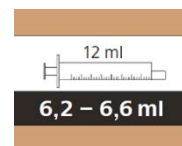
- Ako Vaša dnevna doza lijeka Evrysdi iznosi između 0,3 ml i 1 ml, upotrijebite štrcaljku za usta od 1 ml (žuta naljepnica).



- Ako Vaša dnevna doza lijeka Evrysdi iznosi između 1 ml i 6 ml, upotrijebite štrcaljku za usta od 6 ml (siva naljepnica).

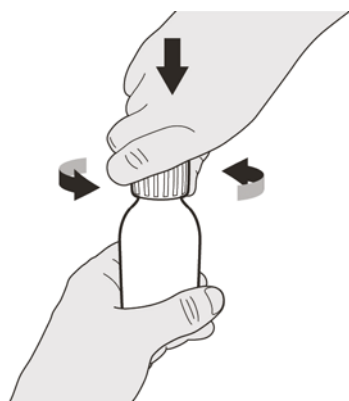


- Ako Vaša dnevna doza lijeka Evrysdi iznosi više od 6 ml, upotrijebite štrcaljku za usta od 12 ml (smeđa naljepnica).



Pitajte svog liječnika ili ljekarnika kako ćete zaokružiti svoju ili djetetovu dnevnu dozu na najbližu oznaku na štrcaljki.

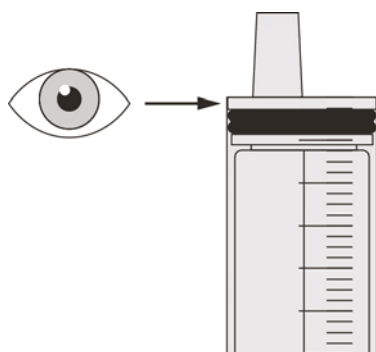
Kako izvući dozu lijeka Evrysdi u štrcaljku



Slika B

Korak A1

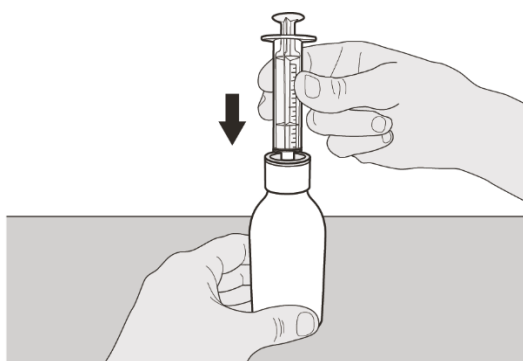
Pritisnite zatvarač prema dolje i zakrenite ga ulijevo (suprotno od smjera kazaljke na satu) da ga skinete (pogledajte Sliku B). Nemojte baciti zatvarač.



Slika C

Korak A2

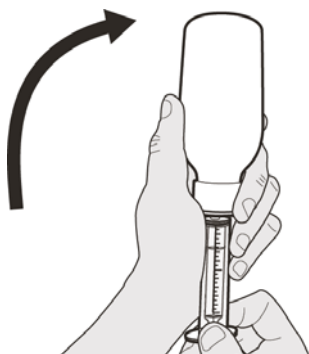
Pritisnite klip štrcaljke za usta do kraja da biste iz nje izbacili sav zrak (pogledajte Sliku C).



Slika D

Korak A3

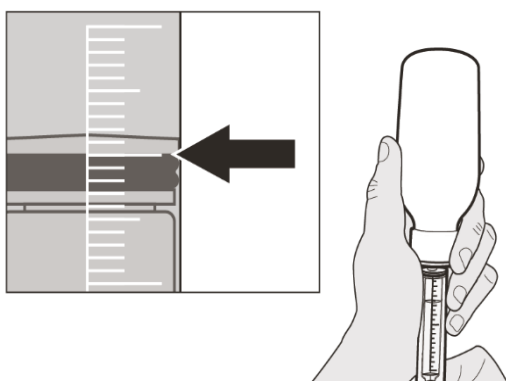
Držeći bočicu uspravnom, uvedite vrh štrcaljke u nastavak za bočicu (pogledajte Sliku D).



Slika E

Korak A4

Pažljivo preokrenite bočicu sa štrcaljkom čvrsto uglavljenom u nastavak za bočicu (pogledajte Sliku E).

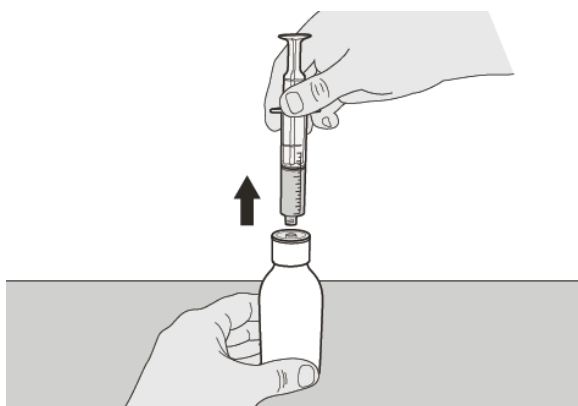


Slika F

Korak A5

Polako povucite klip unatrag da biste u štrcaljku uvukli svoju dozu lijeka Evrysdi. Vrh crnog čepa klipa mora biti poravnat s oznakom mililitara na štrcaljki za usta koja odgovara Vašoj dnevnoj dozi (pogledajte Sliku F).

Nakon što u štrcaljku uvučete točnu dozu, **držite klip na mjestu da biste spriječili njegovo pomicanje.**

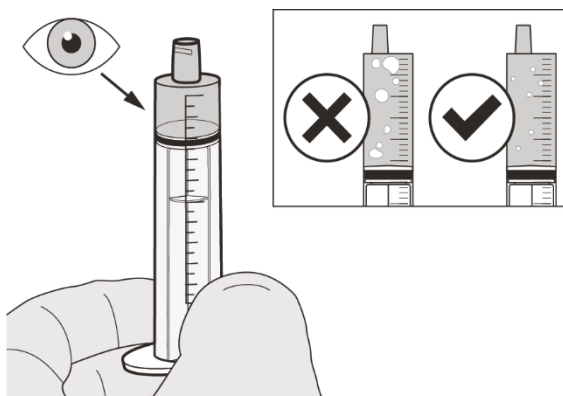


Slika G

Korak A6

Nastavite držati klip na mjestu da biste spriječili njegovo pomicanje.

Ostavite štrcaljku za usta u nastavku za bočicu i preokrenite bočicu u uspravan položaj. Položite bočicu na ravnu površinu. Izvucite štrcaljku za usta iz nastavka za bočicu nježno je povlačeći ravno prema gore (pogledajte Sliku G).



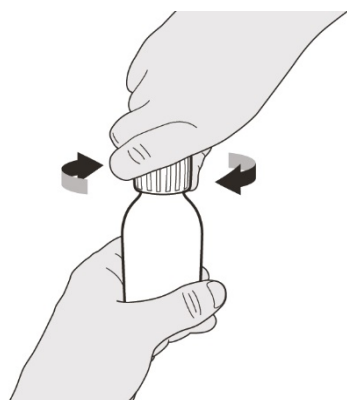
Slika H

Korak A7

Držite štrcaljku za usta s vrhom okrenutim prema gore. Pregledajte lijek u štrcaljki za usta. **Ako** se u štrcaljki za usta nalaze veliki zračni mjehurići (pogledajte Sliku H) **ili ako** ste izvukli pogrešnu dozu lijeka Evrysdi, uvedite vrh štrcaljke u nastavak za bočicu i čvrsto ga uglavite. Pritisnite klip do kraja tako da lijek istekne natrag u bočicu te ponovite korake od A4 do A7.

Uzmite ili dajte Evrysdi odmah nakon što ga uvučete u štrcaljku za usta.

Ako se lijek ne uzme **unutar 5 minuta**, bacite lijek koji se nalazi u štrcaljki za usta i uvucite novu dozu.



Slika I

Korak A8

Vratite zatvarač na bočicu. Zakrenite zatvarač udesno (u smjeru kazaljke na satu) da biste čvrsto zatvorili bočicu (pogledajte Sliku I). Nemojte vaditi nastavak za bočicu iz bočice.

Ako dozu lijeka Evrysdi uzimate kroz usta, slijedite upute u dijelu „**B) Kako uzeti dozu lijeka Evrysdi kroz usta**”.

Ako dozu lijeka Evrysdi uzimate kroz gastrostomsku sondu, slijedite upute u dijelu „**C) Kako primijeniti dozu lijeka Evrysdi kroz gastrostomsku sondu (G-sondu)**”.

Ako dozu lijeka Evrysdi uzimate kroz nazogastričnu sondu, slijedite upute u dijelu „**D) Kako primijeniti dozu lijeka Evrysdi kroz nazogastričnu sondu (NG-sondu)**”.

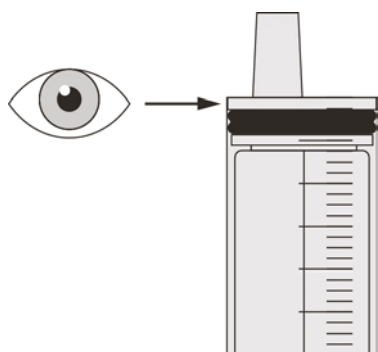
Štrcaljke za usta priložene uz lijek Evrysdi dizajnirane su da budu kompatibilne sa sustavom ENFit®. Ako Vaša sonda za hranjenje nije kompatibilna sa sustavom ENFit®, možda će Vam biti potreban prijelazni priključak za ENFit® da spojite štrcaljku za usta na G-sondu ili NG-sondu.

B) Kako uzeti dozu lijeka Evrysdi kroz usta

Sjednite uspravno kad uzimate dozu lijeka Evrysdi kroz usta.



Slika J



Slika K



Slika L

Korak B1

Stavite štrcaljku za usta u usta i **pristonite njezin vrh uz bilo koji obraz.**

Polako pritisnite klip do kraja da biste primijenili cijelu dozu lijeka Evrysdi (pogledajte Sliku J).

Primjena lijeka Evrysdi u grlo ili prebrza primjena može dovesti do gušenja.

Korak B2

Uvjerite se da u štrcaljki za usta nije ostalo nimalo lijeka (pogledajte Sliku K).

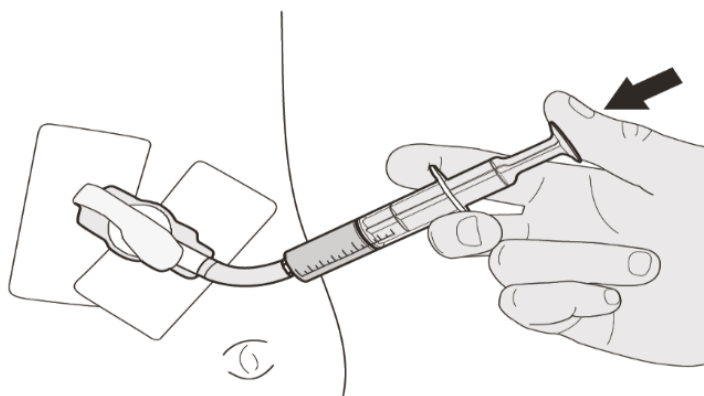
Korak B3

Popijte malo vode odmah nakon uzimanja doze lijeka Evrysdi (pogledajte Sliku L).

Za čišćenje štrcaljke prijedite na korak E.

C) Kako primijeniti dozu lijeka Evrysdi kroz gastrostomsku sondu

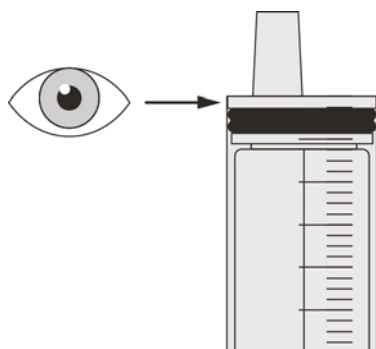
Ako Evrysdi primjenjujete kroz gastrostomsku sondu, zamolite liječnika ili medicinsku sestru da Vam pokažu kako trebate pregledati gastrostomsku sondu prije primjene lijeka Evrysdi.



Slika M

Korak C1

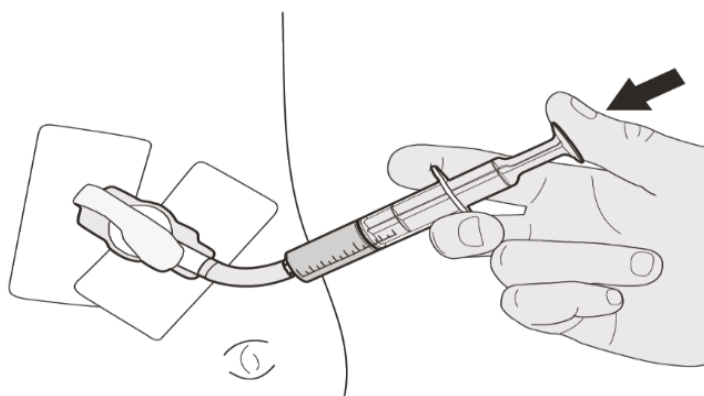
Uvedite vrh štrcaljke za usta u gastrostomsku sondu. Polako pritisnite klip do kraja da biste primijenili cijelu dozu lijeka Evrysdi (pogledajte Sliku M).



Slika N

Korak C2

Uvjerite se da u štrcaljki za usta nije ostalo nimalo lijeka (pogledajte Sliku N).



Slika O

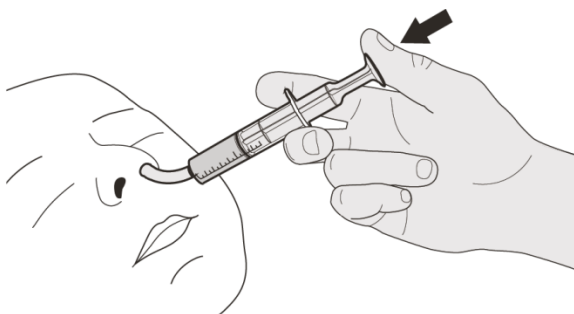
Korak C3

Odmah nakon primjene doze lijeka Evrysdi isperite gastrostomsku sondu s 10 - 20 ml vode (pogledajte Sliku O).

Za čišćenje štrcaljke prijedite na korak E.

D) Kako primijeniti dozu lijeka Evrysdi kroz nazogastričnu sondu

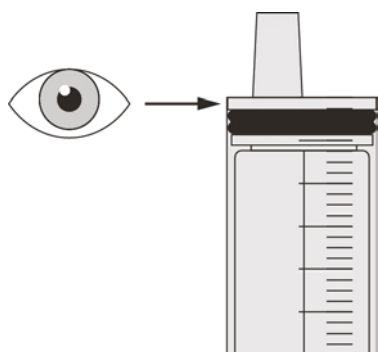
Ako Evrysdi primjenjujete kroz nazogastričnu sondu, zamolite svog liječnika medicinsku sestru da Vam pokažu kako trebate pregledati nazogastričnu sondu prije primjene lijeka Evrysdi.



Slika P

Korak D1

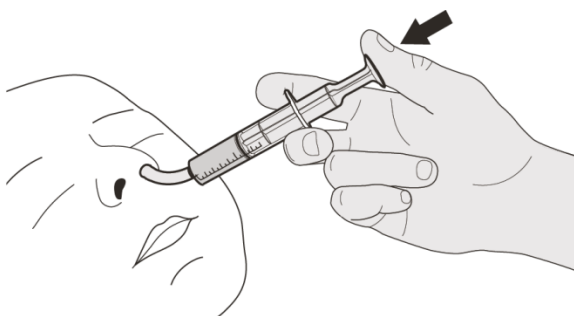
Uvedite vrh štrcaljke za usta u nazogastričnu sondu. Polako pritisnite klip do kraja da biste primijenili cijelu dozu lijeka Evrysdi (pogledajte Sliku P).



Slika Q

Korak D2

Uvjerite se da u štrcaljki za usta nije ostalo nimalo lijeka (pogledajte Sliku Q).



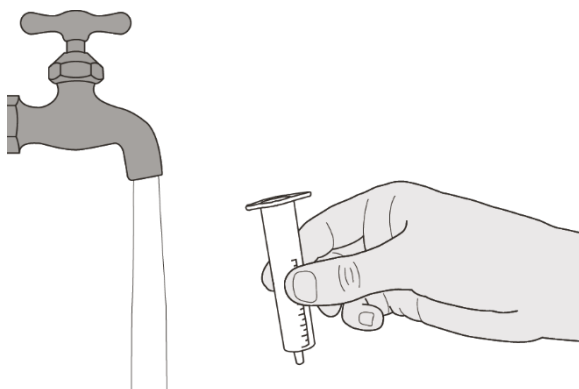
Slika R

Korak D3

Odmah nakon primjene doze lijeka Evrysdi isperite nazogastričnu sondu s 10 - 20 ml vode (pogledajte Sliku R).

Za čišćenje štrcaljke prijedite na korak E.

E) Kako očistiti štrcaljku za usta nakon uporabe

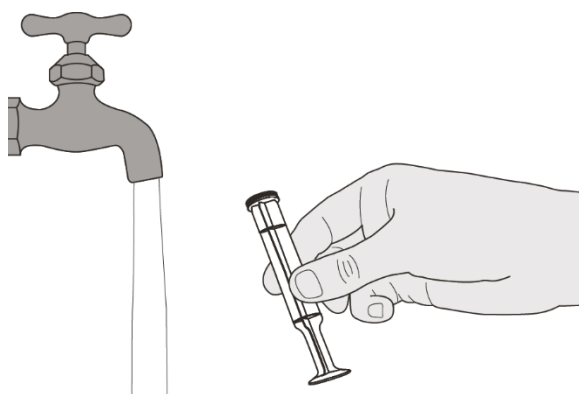


Slika S

Korak E1

Izvadite klip iz štrcaljke za usta.

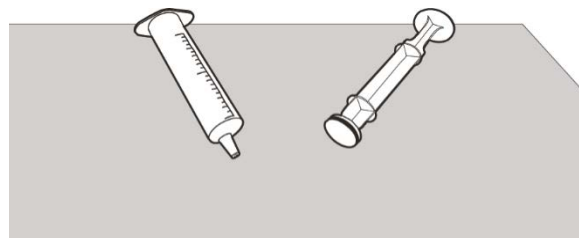
Dobro isperite tijelo štrcaljke za usta pod mlazom čiste vode (pogledajte Sliku S).



Slika T

Korak E2

Dobro isperite klip pod mlazom čiste vode (pogledajte Sliku T).



Slika U

Korak E3

Provjerite jesu li tijelo štrcaljke za usta i klip čisti.

Položite tijelo štrcaljke za usta i klip na čistu površinu na sigurnom mjestu da se osuše (pogledajte Sliku U).

Operite ruke.

Nakon što se osuše, vratite klip u tijelo štrcaljke za usta i spremite štrcaljku zajedno s lijekom.

Upute za rekonstituciju

Evrysdi 0,75 mg/ml

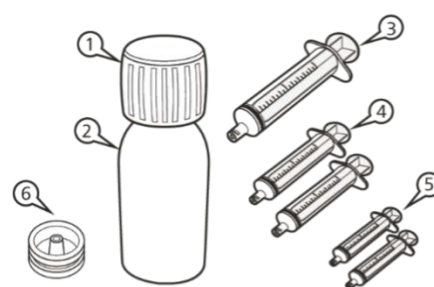
prašak za oralnu otopinu
risdiplam

Upute za rekonstituciju

(SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE [NPR. LJEKARNIKE])

Jedno pakiranje lijeka Evrysdi sadrži (pogledajte sliku A):

1. 1 zatvarač
2. 1 bočicu lijeka Evrysdi
3. 1 štrcaljku za usta od 12 ml (u zaštitnoj vrećici)
4. 2 štrcaljke za usta od 6 ml (u zaštitnim vrećicama)
5. 2 štrcaljke za usta od 1 ml (u zaštitnim vrećicama)
6. 1 utisni nastavak za bočicu
7. 1 uputu o lijeku (nije prikazana)
8. 1 upute za rekonstituciju (nisu prikazane)
9. 1 upute za uporabu (nisu prikazane)



Slika A

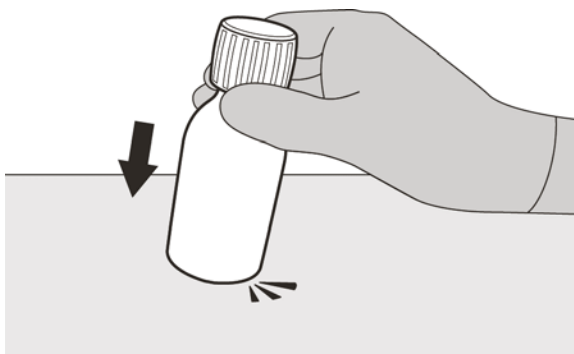
Važne informacije o lijeku Evrysdi

- **Izbjegavajte udisanje** Evrysdi praška.
- **Nosite rukavice.**
- **Nemojte** upotrijebiti prašak ako mu je istekao rok valjanosti. Rok valjanosti praška otisnut je na naljepnici bočice.
- **Nemojte** izdati rekonstituiranu otopinu ako datum kada bi je trebalo baciti premašuje originalni datum isteka roka valjanosti praška.
- **Izbjegavajte doticaj** lijeka s kožom. Ako Vam lijek dospije na kožu, operite zahvaćeno područje sapunom i vodom.
- **Nemojte** upotrijebiti lijek ako je bilo koja od sastavnica pakiranja oštećena ili nedostaje.
- Za rekonstituciju lijeka upotrijebite pročišćenu vodu ili vodu za injekcije.
- Nemojte dodavati štrcaljke za usta osim onih koje su priložene pakiranju.

Kako čuvati Evrysdi

- Čuvajte prašak (nerekonstituirani lijek) na sobnoj temperaturi ($<25\text{ }^{\circ}\text{C}$) i držite ga u kutiji s bočicom čvrsto zatvorenom radi zaštite od vlage.
- Čuvajte otopinu (rekonstituirani lijek) u hladnjaku ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$) i držite je u kutiji, u uspravnom položaju.
- Čuvajte oralnu otopinu u originalnoj bočici i uvijek držite bočicu u uspravnom položaju, čvrsto zatvorenom.

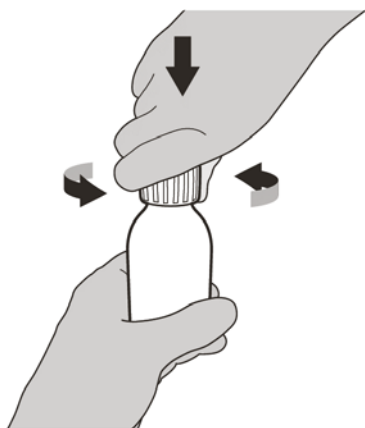
Rekonstitucija



Slika B

1. korak

Nježno lupnite o dno bočice da biste razrahlili prašak (vidjeti Sliku B).



Slika C

2. korak

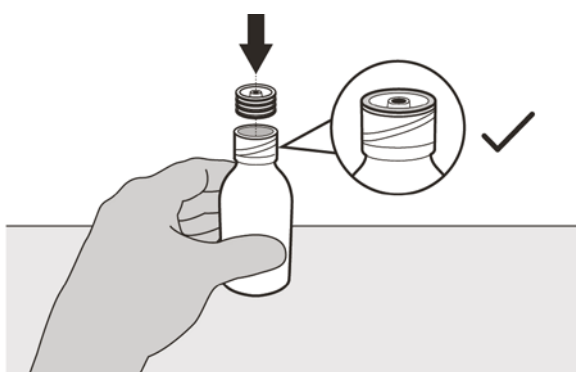
Pritisnite zatvarač prema dolje i zakrenite ga ulijevo (suprotno od smjera kazaljke na satu) da ga skinete (vidjeti Sliku C). Nemojte baciti zatvarač.



Slika D

3. korak

Pažljivo ulijte 79 ml pročišćene vode ili vode za injekcije u bočicu s lijekom (vidjeti Sliku D).

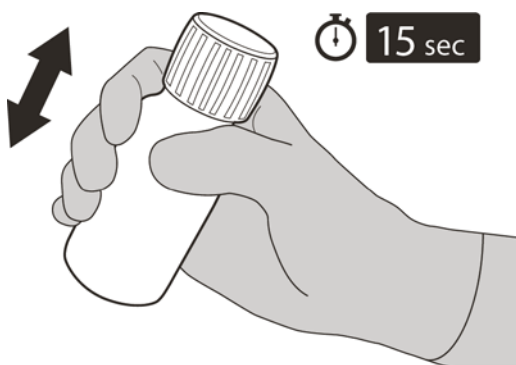


Slika E

4. korak

Jednom rukom držite bočicu na stolu.

Drugom rukom stavite utisni nastavak za bočicu u grlo bočice i pritisnite ga prema dolje. Uvjerite se da je potpuno utisnut u grlo bočice (vidjeti Sliku E).



Slika F

5. korak

Vratite zatvarač na bočicu. Zakrenite zatvarač udesno (u smjeru kazaljke na satu) da biste zatvorili bočicu.

Uvjerite se da je bočica dobro zatvorena i zatim je dobro tresite 15 sekundi (vidjeti Sliku F).

Pričekajte 10 minuta. Trebali biste dobiti **bistru otopinu**.

Nakon toga ponovno dobro tresite bočicu još 15 sekundi.



Slika G

6. korak

Izračunajte datum nakon kojega otopinu treba baciti kao **64 dana** nakon rekonstitucije (Napomena: dan rekonstitucije smatra se 0 danom. Primjerice, ako je lijek rekonstituiran 1. travnja, datum nakon kojega treba baciti otopinu bit će 4. lipnja).

Na naljepnicu bočice (vidjeti Sliku G) i kutiju **zapišite datum nakon kojega otopinu treba baciti („Baciti nakon“)**.

Vratite bočicu u originalnu kutiju, zajedno sa štrcaljkama (u zaštitnim vrećicama), uputom o lijeku i knjižicom s uputama za uporabu.

Kutiju čuvajte u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Evrysdi 5 mg filmom obložene tablete risdiplam

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako kod sebe ili svog djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Informacije u ovoj uputi namijenjene su Vama, Vašem njegovatelju ili Vašem djetetu – ali u uputi o lijeku jednostavno piše „Vi”.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Evrysdi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Evrysdi
3. Kako uzimati Evrysdi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Evrysdi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Evrysdi i za što se koristi

Evrysdi sadrži djelatnu tvar risdiplam. Pripada skupini lijekova poznatih kao „*modifikatori prekrajanja prekursorske glasničke ribonukleinske kiseline (pre-mRNA)*”.

Evrysdi se koristi za liječenje spinalne mišićne atrofije (SMA) u odraslih osoba i djece.

- SMA je bolest koja se prenosi u obitelji – genetska bolest.
- Nastaje kad u tijelu nema dovoljno proteina koji se naziva „protein za preživljenje motoričkog neurona” (engl. *survival motor neuron*, SMN).

Ako nemate dovoljno SMN proteina, gubite motoričke neurone. Motorički neuroni su živčane stanice koje kontroliraju mišiće.

- To uzrokuje slabost mišića i njihovo propadanje.
- To može otežati svakodnevne pokrete, kao što su kontrola glave i vrata, sjedenje, puzanje i hodanje.
- Mogu oslabjeti i mišići koji se koriste za disanje i gutanje.

Kako Evrysdi djeluje

Evrysdi djeluje tako da pomaže tijelu proizvesti više SMN proteina.

- To znači da ćete izgubiti manje motoričkih neurona – time se može poboljšati rad mišića u osoba oboljelih od SMA.

U dojenčadi oboljele od SMA tipa 1, Evrysdi može:

- produljiti život
- smanjiti potrebu za respiratorom radi potpore disanju
- pomoći dojenčadi da se nastave hraniti kroz usta.

U djece (od male djece do adolescenata) i odraslih oboljelih od SMA tipa 2 i 3, Evrysdi može:

- zaustaviti pogoršanje kontrole mišića
- poboljšati kontrolu mišića.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Evrysdi

Nemojte uzimati Evrysdi:

- ako ste alergični na risdiplam ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Evrysdi.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Evrysdi.

Liječenje lijekom Evrysdi može naškoditi nerođenom djetetu ili utjecati na plodnost muškaraca. Za više informacija pogledajte odlomke „**Trudnoća**”, „**Kontracepcija**” i „**Plodnost muškaraca**”.

Drugi lijekovi i Evrysdi

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito recite liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako uzimate ili ste ikada prije uzimali bilo koji od sljedećih lijekova:

- metformin – lijek koji se koristi za liječenje šećerne bolesti tipa 2
- lijekove za liječenje SMA.

Trudnoća

Prije početka liječenja ovim lijekom liječnik treba provesti test na trudnoću. Naime, Evrysdi može naškoditi Vašem nerođenom djetetu.

- Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni.
- Nemojte zatrudnjeti:
 - tijekom liječenja lijekom Evrysdi
 - još mjesec dana nakon prestanka liječenja lijekom Evrysdi.

Ako ipak zatrudnite za vrijeme liječenja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Vi i Vaš liječnik odlučit ćete što je najbolje za Vas i Vaše nerođeno dijete.

Kontracepcija

Za žene

Morate primjenjivati visokoučinkovitu metodu kontracepcije (zaštita od trudnoće):

- dok uzimate ovaj lijek i
- još mjesec dana nakon prestanka liječenja ovim lijekom.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o visokoučinkovitim metodama kontracepcije koje Vi i Vaš partner možete primjenjivati.

Za muškarce

Ako Vaša partnerica može imati djecu, ne smije zatrudnjeti.

Koristite kondome:

- dok uzimate ovaj lijek i
- još 4 mjeseca nakon prestanka uzimanja ovog lijeka.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o visokoučinkovitim metodama kontracepcije koje Vi i Vaša partnerica možete primjenjivati.

Dojenje

Nemojte dojit dok uzimate ovaj lijek. Ovaj lijek može prijeći u majčino mlijeko i naškoditi Vašem djetetu.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome trebate li prestati dojit ili prekinuti liječenje lijekom Evrysdi.

Plodnost muškaraca

Evrysdi može smanjiti plodnost muškaraca tijekom liječenja i do 4 mjeseca nakon uzimanja zadnje doze.

- Ako planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet.
- Nemojte donirati spermu tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon zadnje doze ovoga lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će ovaj lijek utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Evrysdi sadrži natrij

Evrysdi sadrži malu količinu natrija (soli) – sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija. To znači da sadrži zanemarive količine natrija i da ga mogu uzimati osobe na prehrani s ograničenim unosom natrija.

3. Kako uzimati Evrysdi

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Dobit ćete pakiranja s blisterima lijeka Evrysdi u obliku filmom obloženih tableta, koje se u ovoj uputi nazivaju „tabletom”. Ovaj je lijek dostupan i u obliku oralne otopine. Liječnik će Vam pomoći odabrati što je odgovarajuće za Vas.

Koliko lijeka Evrysdi uzeti

Ako dobijete Evrysdi filmom obložene tablete, doza je 5 mg (jedna tableta) jedanput na dan.

Dnevnu dozu morate uzeti u skladu s uputama liječnika.

- Nemojte mijenjati dozu bez razgovora sa svojim liječnikom.

Kada i kako uzimati Evrysdi

Pročitajte „**Upute za uporabu**” na kraju ove upute. Pažljivo slijedite upute. U njima je prikazano kako točno pripremiti i uzeti Evrysdi u obliku mješavine.

Evrysdi uzimajte:

- jedanput na dan, u približno isto vrijeme – tako ćete se lakše sjetiti kada trebate uzeti lijek
- s hranom ili bez nje.

Postoje dva načina na koja Vam liječnik može reći da uzimate Evrysdi filmom obložene tablete:

- Evrysdi uzimajte kroz usta. Tabletu progutajte cijelu s malo vode.
 - Nemojte rezati, drobiti ni žvakati tablete.

ili

- Evrysdi uzimajte kroz usta nakon što tabletu pomiješate s malom količinom vode sobne temperature tako da se dispergira (rasprši) u vodi.
 - Evrysdi se ne smije miješati s drugim tekućinama osim vode.
 - Tablet u lijeka Evrysdi uzmite odmah nakon što je pomiješate s vodom. Ako je ne uzmete u roku od 10 minuta od dodavanja vode, bacite tu mješavinu i pripremite novu dozu.
 - Nemojte pripremljenu mješavinu izlagati sunčevoj svjetlosti.
 - Nemojte da pripremljena mješavina dođe u dodir s kožom ili očima. Ako Vam pripremljena mješavina dospije na kožu, operite zahvaćeno područje sapunom i vodom. Ako Vam pripremljena mješavina dospije u oči, isperite oči vodom.
 - Pripremljenu mješavinu ne smijete primijeniti putem cjevčice (sonde) za hranjenje.

Koliko dugo uzimati Evrysdi

Liječnik će Vam reći koliko dugo trebate uzimati Evrysdi. Nemojte prekinuti liječenje lijekom Evrysdi ako Vam to ne kaže Vaš liječnik.

Ako uzmete više lijeka Evrysdi nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Evrysdi nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu.

- Ponesite pakiranje lijeka i ovu uputu sa sobom.

Ako ste zaboravili uzeti Evrysdi ili ste povratili nakon uzimanja doze

Ako ste zaboravili uzeti dozu:

- ako je od vremena kada obično uzimate Evrysdi prošlo manje od 6 sati, uzmite propuštenu dozu čim se sjetite.
- ako je od vremena kada obično uzimate Evrysdi prošlo više od 6 sati, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka Evrysdi:

- nemojte uzeti još jednu dozu. Umjesto toga, uzmite sljedeću dozu sutradan u uobičajeno vrijeme.

Ako prolijete Evrysdi

Ako prolijete mješavinu tablete lijeka Evrysdi i vode, obrišite zahvaćeno područje suhim papirnatim ručnikom, a zatim ga očistite sapunom i vodom. Bacite papirnatu ručnik u smeće i dobro operite ruke sapunom i vodom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- proljev
- osip
- glavobolja
- vrućica

Česte: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- mučnina
- bolne promjene sluznice usta
- infekcija mokraćnog mjehura
- bol u zglobovima

Nepoznato: nije poznato koliko se često ove nuspojave javljaju

- upaljene male krvne žile, uglavnom u koži (kožni vaskulitis)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati Evrysdi**

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

Što Evrysdi sadrži

- Djelatna tvar u filmom obloženoj tableti je risdiplam.
- Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg risdiplama.

- Drugi sastojci su tartaratna kiselina (E 334), manitol (E 421), mikrokristalična celuloza, silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E 551), krosipovidon, aroma jagode te natrijev stearilfumarat, poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E 171), makrogol 3350 (E 1521), talk (E 553b) i žuti željezov oksid (E 172).

Kako Evrysdi izgleda i sadržaj pakiranja

- Evrysdi tablete su blijedožute filmom obložene tablete, okrugle i zaobljene, s utisnutom oznakom „EVR” na jednoj strani.
- Evrysdi dolazi u pakiranjima koja sadrže 28 x 1 filmom obloženu tabletu. Pakiranje sadrži 4 aluminijska perforirana blistera s jediničnom dozom, svaki sa 7 tableta.
 - Svaka blister traka označena je skraćenicama imena dana u tjednu kao podsjetnikom da uzmete dnevnu dozu:

Pon. Uto. Sri. Čet. Pet. Sub. Ned.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

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

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

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

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

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

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

Italia

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu – primjena

Evrysdi filmom obložene tablete

Ove upute za uporabu sadrže informacije o tome kako se priprema i uzima Evrysdi.

- Informacije u ovim uputama odnose se na uzimanje ili davanje ovoga lijeka – ali ovdje jednostavno kažemo „uzeti”.

PRIJE nego što počnete

Pročitajte ove upute za uporabu prije nego što prvi put uzmete Evrysdi filmom obložene tablete i svaki put kada dobijete novo pakiranje. Upute mogu sadržavati nove informacije.

Evrysdi filmom obložene tablete možete progutati cijele ili pomiješati s malom količinom vode sobne temperature i uzeti kroz usta.

Evrysdi filmom obložene tablete nemojte davati putem cjevčice (sonde) za hranjenje.

Važne informacije

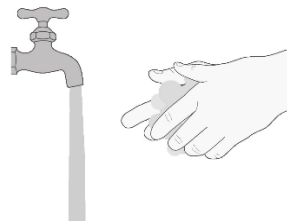
- Liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako se pripremaju i uzimaju Evrysdi tablete. Uvijek uzmite Evrysdi tablete točno onako kako Vam je rekao zdravstveni radnik.
- Nemojte uzimati ni davati ovaj lijek dok Vam se ne pokaže kako pravilno pripremiti i uzimati Evrysdi.
- Operite ruke prije i nakon pripreme ili uzimanja lijeka Evrysdi.
- Prije uporabe provjerite rok valjanosti i uvjerite se da lijek nije oštećen. Nemojte upotrijebiti lijek ako mu je istekao rok valjanosti ili ako je oštećen.
- Nemojte da pripremljena mješavina Evrysdi tablete i vode dođe u dodir s kožom ili očima. Ako Vam pripremljena mješavina dospije na kožu, operite zahvaćeno područje sapunom i vodom. Ako Vam pripremljena mješavina dospije u oči, isperite oči vodom.
- Držite pripremljenu mješavinu podalje od sunčeve svjetlosti.
- Ako prolijete pripremljenu mješavinu, osušite zahvaćeno područje suhim papirnatim ručnikom i zatim ga operite sapunom i vodom. Bacite papirnatu ručnik u smeće i operite ruke sapunom i vodom.

KAKO uzimati Evrysdi tablete

- Ako uzimate Evrysdi tablete, dnevna doza je 1 tableta.
- Tabletu uzmite cijelu, s vodom ili kao tekućinu koju dobijete miješanjem 1 tablete s najmanje 1 čajnom žličicom (5 ml) vode sobne temperature.
- **Nemojte** žvakati, rezati ni drobiti tabletu.
- **Nemojte** miješati Evrysdi ni s jednom drugom tekućinom osim s vodom.
- **Nemojte** uzeti mješavinu tablete lijeka Evrysdi i vode ako je od dodavanja tablete u vodu prošlo više od 10 minuta. Bacite takvu mješavinu sukladno nacionalnim propisima i pripremite novu dozu.
- **Nemojte** uzeti dodatnu dozu ako povratite nakon uzimanja lijeka Evrysdi.

Pripremite se za uzimanje Evrysdi tablete

1. korak Operite ruke (slika A).



Slika A

2. korak Izvadite 1 tabletu lijeka Evrysdi iz blistera (slika B).



Slika B

Mogućnost A: Progutajte cijelu tabletu lijeka Evrysdi**Korak A1**

Tabletu progutajte cijelu, s malo vode.

Nemojte žvakati, rezati ni drobiti tabletu.

Nemojte je progutati s drugim tekućinama osim vode.

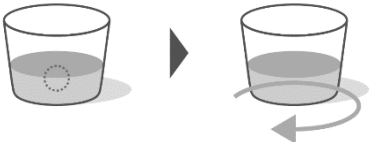
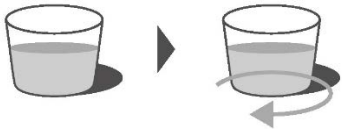
Korak A2

Operite ruke sapunom i vodom.

Mogućnost B: Uzmite Evrysdi tabletu pomiješanu s vodom

Što je potrebno za miješanje lijeka Evrysdi s vodom:

- 1 tableta lijeka Evrysdi
- mala, čista prazna čaša
- barem 1 čajna žličica (5 ml) vode sobne temperature za miješanje
- barem 1 jušna žlica (15 ml) vode za ispiranje

Korak B1 Stavite u čašu barem 1 čajnu žličicu (5 ml) vode – i dodajte 1 tabletu. • Nemojte upotrijebiti nikakvu drugu tekućinu osim vode, • Držite mješavinu podalje od sunčeve svjetlosti.	 Slika C
Korak B2 Pažljivo vrtite čašu dok sadržaj ne bude potpuno izmiješan – to može potrajati do 3 minute (slika C).	
Korak B3 Odmah popijte u roku od 10 minuta od dodavanja tablete u vodu (slika D).	 Slika D
Korak B4 Ponovno napunite čašu s najmanje 1 jušnom žlicom (15 ml) vode i zavrtite čašu kako biste pokupili sav lijek preostao u čaši (slika E).	 Slika E
Korak B5 Odmah popijte (slika F).	 Slika F
Korak B6 Operite ruke sapunom i vodom.	

Čuvanje lijeka EVRYSDI

- Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
- Evrysdi i sve druge lijekove čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.