

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Evrysdi 0,75 mg/ml por belsőleges oldathoz.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

60 mg riszdiplámot tartalmaz 2,0 g por belsőleges oldathoz formájában üvegenként.

0,75 mg riszdiplámot tartalmaz az elkészített oldat milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok

0,38 mg nátrium-benzoátot (E 211) és 2,97 mg izomaltitolt (E 953) tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges oldathoz. Világossárga, sárga, szürkessárga, zöldessárga vagy világos zöld színű por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Evrysdi az 5q spinális muscularis izomatrophia (SMA) kezelésére javallott olyan betegeknél, akiknél 1-es, 2-es vagy 3-as típusú SMA klinikai diagnózist állítottak fel vagy egy–négy *SMN2*-kópia megléte esetén.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Evrysdi-kezelést az SMA kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie.

Adagolás

Az Evrysdi egyszeri napi dózist az SMA-ban szenvedő beteg életkora és testtömege alapján kell meghatározni (lásd 1. táblázat). Az Evrysdit naponta egyszer szájon át kell bevenni, étkezés után, minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban.

1. táblázat. Adagolási útmutató életkor és testtömeg szerint

<i>Életkor* és testtömeg</i>	<i>Ajánlott napi dózis</i>
< 2 hónapos korig	0,15 mg/ttkg
2 hónapos kortól < 2 éves korig	0,20 mg/ttkg
≥ 2 éves kor (< 20 kg)	0,25 mg/ttkg
≥ 2 éves kor (≥ 20 kg)	5 mg

* a koraszülöttek korrigált életkora alapján

Az 5 mg-ot meghaladó napi adagolást nem vizsgálták.

Halasztott vagy kihagyott dózisok

Ha egy tervezett dózis kimarad, és még nem telt el 6 óra a beadás tervezett időpontjától, a dózist a lehető leghamarabb be kell adni. Egyéb esetben hagyja ki az elfelejtett dózist, és adja be a következő dózist a következő napon, a tervezett időpontban.

Ha a dózist a beteg nem nyeli le teljesen vagy az Evrysdi dózisának bevétele után hányás jelentkezik, ne adjon be még egy dózist a hiányos dózis pótlására. A következő dózist a tervezett időpontban adja be.

Idősek

A korlátozottan rendelkezésre álló adatok alapján nem szükséges a dózis módosítása 65 éves és annál idősebb betegeknél. (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Ebben a populációban a riszdiplámot nem vizsgálták. A vesekárosodásban szenvedő betegeknél várhatóan nem szükséges a dózis módosítása (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a riszdiplámot nem vizsgálták (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Evrysdi 2 hónapos és fiatalabb SMA-s betegeknél történő alkalmazását 16 napos és annál idősebb gyermekektől származó farmakokinetikai és gyógyszerbiztonsági adatok támasztják alá (lásd 4.8, 5.1 és 5.2 pont). A riszdiplám farmakokinetikájáról nem állnak rendelkezésre 16 naposnál fiatalabb betegektől származó adatok.

Az alkalmazás módja

Orális alkalmazásra.

A gyógyszer kiadása előtt az Evrysdi-t egészségügyi szakembernek (például gyógyszerésznek) kell elkészítenie.

Az első dózis beadása előtt ajánljuk, hogy a beteg vagy a gondozója beszélje meg egy egészségügyi szakemberrel, hogyan kell elkészíteni a felírt napi dózist.

Az Evrysdit naponta egyszer, szájon át kell beadni a mellékelt újrahasználható szájfecskendő alkalmazásával, minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban, étkezés után. Szoptatott csecsemőknél az Evrysdi-t szoptatást követően kell beadni. Az Evrysdi-t nem szabad tejjel vagy tápszerrel keverni.

Az Evrysdi-t az orális szájfecskendőbe történő felszívás után azonnal be kell adni. Ha ez nem történik meg 5 percen belül, a szájfecskendőből el kell távolítani és egy új dózist kell előkészíteni. Ha az Evrysdi kiömlik vagy a bőrre kerül, szappannal és vízzel le kell mosni a bőrfelületet.

Az Evrysdi bevétele után a beteg igyon vizet, hogy a gyógyszert teljesen lenyelje. Ha a beteg nem tud nyelni, és nazogasztrikus szondája vagy *in situ* gasztrosztómája van, akkor az Evrysdi-t a szondán keresztül kell beadni. Az Evrysdi beadása után a szondát vízzel át kell öblíteni.

A felírt napi dózishoz megfelelő fecskendő kiválasztása:

<i>Fecskendő mérete</i>	<i>Dózis térfogata</i>	<i>Fecskendő beosztása</i>
1 ml	0,3 ml-től 1,0 ml-ig	0,01 ml
6 ml	1,0 ml-től 6,0 ml-ig	0,1 ml
12 ml	6,2 ml-től 6,6 ml-ig	0,2 ml

A dózis térfogatának kiszámításához figyelembe kell venni a fecskendő beosztását. A dózis térfogatát a kiválasztott szájfecskendő legközelebbi beosztásához kell kerekíteni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Potenciális embriofetális toxicitás

Állatokkal végzett vizsgálatokban embriofetális toxicitást figyeltek meg (lásd 5.3. pont). A reprodukív potenciállal rendelkező betegeket tájékoztatni kell a kockázatokról, és ezeknek a betegeknél a kezelés alatt, valamint nők esetében az utolsó dózis bevétele után még legalább 1 hónapig, férfiak esetében az utolsó dózis bevétele után még legalább 4 hónapig nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont).

A férfiak termékenységre gyakorolt potenciális hatások

Állatkísérletek adatai alapján a férfiak az Evrysdi-kezelés alatt és a kezelés után még 4 hónapig nem adhatnak spermát. A kezelés megkezdése előtt a reprodukív potenciállal rendelkező férfi betegeknél meg kell beszélni a termékenység megőrzésére irányuló stratégiát (lásd 4.6 és 5.3 pont.). Az Evrysdi férfiak termékenységére gyakorolt hatását emberen nem vizsgálták.

Retinatotoxicitás

Az Evrysdi nem klinikai biztonságossági vizsgálatokban megfigyelt, a retina szerkezetére gyakorolt hatását az SMA-beteggel végzett klinikai vizsgálatokban nem tapasztalták. Hosszú távú adatok azonban még korlátozottan állnak rendelkezésre. Ezért hosszú távon ennek a nem klinikai eredmények klinikai relevanciája nem állapítható meg (lásd 5.3 pont).

Segédanyagok

Izomaltitol

Az Evrysdi izomaltitolt tartalmaz (2,97 mg/ml). Ritkán előforduló, örökletes fruktóztoleranciában szenvedő betegek a készítményt nem szedhetik.

Nátrium

Az Evrysdi 0,375 mg nátrium-benzoátot tartalmaz ml-ként. A nátrium-benzoát fokozhatja a sárgaságot (a szemfehérje és a bőr sárgás elszíneződése) újszülötteknél (4 hetes kor alatt).

Az Evrysdi kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 5 mg-os dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A riszdiplámot elsősorban a flavin-monooxigenáz 1 és 3 májenzimek (FMO1 és 3), továbbá az 1A1, 2J2, 3A4 és 3A7 citokróm P450 (CYP) enzimek metabolizálják. A riszdiplám nem szubsztrátja a humán multidrug-rezisztenciaprotein 1 (MDR1) transzporternek.

Egyéb gyógyszerek riszdiplámra gyakorolt hatása

A naponta egyszer szájon át adott 6 mg riszdiplámmal együtt alkalmazott naponta kétszeri 200 mg itrakonazol (erős CYP3-gátló) nem fejtett ki klinikailag releváns hatást a riszdiplám farmakokinetikai (PK) paramétereire (az AUC 11%-os emelkedése, a C_{max} 9%-os csökkenése). Az Evrysdi CYP3A-gátlókkal való együttes alkalmazásakor dózismódosítás nem szükséges.

Az FMO1 és az FMO3 útvonalon gyógyszer–gyógyszer-kölcsönhatás nem valószínű.

A riszdiplám egyéb gyógyszerekre gyakorolt hatásai

A riszdiplám gyenge CYP3A-gátló. Egészséges felnőtteknél a riszdiplám 2 héten át naponta egyszer, szájon át adott dózisa enyhén növelte az érzékeny CYP3A-szubsztrát midazolám expozícióját (AUC 11%; C_{max} 16%). Az interakció mértéke nem számít klinikailag relevánsnak, ezért felnőtteknél a CYP3A-szubsztrátok esetében dózismódosítás nem szükséges. Fiziológias alapú farmakokinetikai (physiologically based pharmacokinetic, PBPK) modellezés alapján gyermekeknél és 2 hónapnál idősebb csecsemőknél is hasonló mértékű hatás várható.

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a riszdiplám és fő M1 metabolitja nem gátolja szignifikánsan a humán MDR1-et, az OATP1B1 és az OATP1B3 organikus anion transzporter polipeptidet, valamint az OAT1 és 3 organikus anion transzportert. A riszdiplám és metabolitja *in vitro* azonban gátolja a humán organikus kation transzporter 2-t (organic cation transporter 2, OCT2) és a multdrug és toxin kiválasztó transzportereket (MATE1 és MATE2-K). Terápiás gyógyszerkoncentrációknál az OCT2-szubsztrátokkal való interakció nem várható. A riszdiplám egyidejű alkalmazásának hatása a MATE1- és MATE2-K-szubsztrátok farmakokinetikájára emberek esetén nem ismert. *In vitro* adatok alapján a riszdiplám növelheti a MATE1 és MATE2-K által eliminált gyógyszerek, mint például a metformin plazmakoncentrációját. Ha az együttes alkalmazást nem lehet elkerülni, a gyógyszerrel összefüggő toxicitást monitorozni kell, és amennyiben szükséges, az együtt alkalmazott gyógyszer dózisént csökkenteni kell.

Nincs hatásossági vagy biztonságossági adat a riszdiplám és nusinersen egyidejű alkalmazásának alátámasztására.

A potenciális szinergikus hatást a riszdiplám retinotoxikus gyógyszerekkel történő együttalkalmazásakor nem vizsgálták. Ezért elővigyázatosság ajánlott olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás esetén, amelyek ismertén vagy gyanítottan retinotoxikusak.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Reproduktív potenciállal rendelkező betegek

Fogamzásgátlás férfi- és nőbetegeknél

A reproduktív potenciállal rendelkező férfi és női betegeknek az alábbi fogamzásgátlási feltételeknek kell eleget tenniük:

- Fogamzóképes korú nőbetegeknek a kezelés során és az utolsó dózis beadása után még legalább 1 hónapig nagy hatékonyságú fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.
- Férfi betegeknek, valamint fogamzóképes korú nőpartnereiknek, a kezelés során és az utolsó dózis beadása után még legalább 4 hónapig nagy hatékonyságú fogamzásgátlásról kell gondoskodniuk.

Terhességi tesztek

Fogamzóképes nőbetegeknél az Evrysdi-terápia megkezdése előtt meg kell győződni róla, hogy fennáll-e terhesség. A terhes nőket egyértelműen tájékoztatni kell a magzatot érintő potenciális kockázatról.

Terhesség

Az Evrysdi alkalmazásáról terhes nőkre vonatkozóan klinikai adatok nem állnak rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Az Evrydsi alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a riszdiplám kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A patkányokkal végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a riszdiplám kiválasztódott a tejbe (lásd 5.3 pont). Mivel a szoptatott csecsemőre gyakorolt kockázat nem ismert, a kezelés ideje alatt a szoptatás nem ajánlott.

Termékenység

Férfi betegek

Nem klinikai eredmények alapján a kezelés a férfiak termékenységét veszélyezteti. Patkányok és majmok reproduktív szerveiben a spermiumok degenerációját és a spermiumszám csökkenését figyelték meg (lásd 5.3 pont). Állatkísérletekből származó megfigyelések alapján a spermiumsejtekre gyakorolt hatás a riszdiplám szedésének abbahagyásával visszafordítható.

A férfiak a kezelés megkezdése előtt vagy legalább 4 hónapos kezelésmentes időszak után megfontolhatják spermájuk konzerválását. Azoknak a férfiaknak, akik gyermeket szeretnének, legalább 4 hónapra meg kell szakítaniuk a kezelést. A fogamzás után a kezelés folytatható.

Nőbetegek

Nem klinikai adatok alapján (lásd 5.3 pont) a riszdiplám a nők termékenységét várhatóan nem befolyásolja.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Evrydsi nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Azon csecsemőknél, ahol az SMA csecsemőkorban kezdődik (27,4%) az Evrydsi-vel végzett klinikai vizsgálatokban leggyakrabban előforduló mellékhatás a láz (54,8%), a bőrkiütés (29,0%) és a hasmenés (19,4%) volt.

A később kezdődő SMA-val élő betegeknél az Evrydsi-vel végzett klinikai vizsgálatokban leggyakrabban előforduló mellékhatás a láz (21,7%), a fejfájás (20,0%), a hasmenés (16,7%) és a bőrkiütés (16,7%) volt.

A fent említett mellékhatások azonosítható klinikai vagy időbeli mintázat nélkül fordultak elő és általában megszűntek a csecsemőkorban és a később kezdődő SMA-val élő betegeknél is a folyamatos kezelés ellenére.

A RAINBOWFISH vizsgálat elsődleges elemzéséből származó biztonságossági adatok alapján az Evrydsi biztonságossági profilja a preszimptomás betegeknél összhangban van a szimptomás, csecsemőkorban és később kezdődő SMA-s betegek biztonságossági profiljával. A RAINBOWFISH vizsgálatba 26, az első dózis időpontjában 16 és 41 napos kor közötti, preszimptomás SMA-ban szenvedő beteget vontak be (testtömeg tartomány 3,1 és 5,7 kg között). Az expozíció medián időtartama 20,4 hónap volt (tartomány: 10,6-41,9 hónap). Korlátozottan érhetőek el 20 naposnál fiatalabb újszülöttektől származó, a forgalomba hozatal után szerzett adatok.

Az Evrysdi nem klinikai vizsgálatokban megfigyelt hatásaira vonatkozó információkért lásd 5.3 pontot.

A nemkívánatos reakciók táblázatos összefoglalása

A nemkívánatos mellékhatások gyakoriságának osztályozása az alábbi konvenció alapján történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A klinikai vizsgálatokban megfigyelt nemkívánatos mellékhatásokat (2. táblázat) a MedDRA szervrendszeri kategóriái (SOC) szerint soroljuk fel.

2. táblázat. A csecsemőkorban kezdődő és később kezdődő SMA-ban szenvedő betegeknél az Evrysdi-vel végzett klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Csecsemőkorban kezdődő SMA (1-es típus)	Később kezdődő SMA (2-es és 3-as típus)
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Hasmenés	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Hányinger	Nem értelmezhető	Gyakori
Szájnyálkahártya-fekélyek és aftás fekélyek	Gyakori	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Bőrkiütés*	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Fejfájás	Nem értelmezhető	Nagyon gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Láz (beleértve a hyperpyrexíát)	Nagyon gyakori	Nagyon gyakori
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		
Húgyúti fertőzés (beleértve a cystitist)	Gyakori	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Arthralgia	Nem értelmezhető	Gyakori

*Ideértve a dermatitist, az acneiform dermatitist, az allergiás dermatitist, az erythemát, a folliculitist, a bőrkiütést, az erythemás kiütést, a maculopapularis kiütéseket és a papuláris kiütéseket

Biztonságossági profil más SMA-módosító terápiákkal korábban már kezelt betegeknél

A JEWELFISH vizsgálat elsődleges elemzése alapján az Evrysdi biztonságossági profilja korábban már kezelt (beleértve a nuszinerszennel [n=76] vagy onaszemnogén abeparvovekkel [n=14] kapott kezelést), Evrysdi-t legfeljebb 59 hónapig kapó SMA-s betegek körében konzisztens az SMA elleni kezelésben még nem részesült, a FIREFISH, SUNFISH és RAINBOWFISH vizsgálatokban Evrysdi-vel kezelt betegeknél tapasztalt biztonságossági profillal (lásd 5.1 pont).

A forgalomba hozatalt követő tapasztalatok

A forgalomba hozatalt követően mellékhatásként a bőr vasculitis-es elváltozását jelentették. Az Evrysdi-kezelés tartós megszakítása után a tünetek elmúltak. A mellékhatás előfordulási gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az Evrysdi túladagolásának ismert ellenszere nincs. Túladagolás esetén a beteget gondos felügyelet alatt kell tartani, és szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A váz- és izomrendszer betegségeinek egyéb gyógyszerei, ATC-kód: M09AX10

Hatásmechanizmus

A riszdiplám egy SMN2 (survival of motor neuron 2) pre-mRNS-splicing-módosító, amelyet az 5q kromoszómamutáció által okozott SMN-fehérjehiány által kiváltott SMA kezelésére terveztek. A működő SMN-fehérje hiánya közvetlenül kapcsolódik az SMA patofiziológiai mechanizmusához, beleértve a motoros neuronok progresszív elvesztését és az izomgyengeséget. A riszdiplám az SMN2 splicingját korrigálja úgy, hogy az exon 7 kizárása helyett az exon 7 mRNS transzkripcióba való inklúziója irányába tolja el az egyensúlyt, így megnövekedett a működő és stabil SMN-fehérje termelése. Így a riszdiplám az SMA-t a működő SMN-fehérje szintjének megemelésével és szinten tartásával kezeli.

Farmakodinámiás hatások

A csecsemőkorban és a később kezdődő SMA-s betegeken végzett FIREFISH (2–7 hónapos betegeket beválogató), SUNFISH (2–25 éves betegeket beválogató) és JEWELFISH (1–60 éves betegeket beválogató) vizsgálatokban a riszdiplám az SMN-fehérje-szint konzisztens és tartós emelkedéséhez vezetett, és a kezelés elkezdését követő 4 héten belül a vér SMN-fehérje-szint mediánja a kiinduláshoz képest legalább 2-szeresére emelkedett, függetlenül az SMA típusától. A megemelkedett szint a kezelési periódus (legalább 24 hónap) során végig fennmaradt.

Szív elektrofiziológia

A riszdiplám korrigált QT (QTc) -szakaszra gyakorolt hatását egy 47 egészséges felnőtt alanyon végzett vizsgálatban értékelték. Terápiás expozíció mellett a riszdiplám nem nyújtotta meg a QTc-szakaszt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A csecsemőkorban (1-es típusú) és később kezdődő (2-es és 3-as típusú) SMA-ban szenvedő betegek kezelésére alkalmazott Evrysdi hatásosságát 2 kulcsfontosságú klinikai vizsgálatban, a FIREFISH és a SUNFISH vizsgálatban értékelték. Az Evrysdi preszimptomás SMA-betegek kezelésében mutatott hatásossági adatait a RAINBOWFISH klinikai vizsgálatban értékelték. A klinikai diagnózis szerint 4-es típusú SMA-ban szenvedő betegekkel nem végeztek klinikai vizsgálatokat.

Csecsemőkorban kezdődő SMA

A BP39056 (FIREFISH) vizsgálat egy nyílt, 2 részes vizsgálat, amely az Evrysdi hatásosságát, biztonságosságát, farmakokinetikai és farmakodinámiás tulajdonságait vizsgálja 1. típusú SMA-ban

szenvedő betegeknel (valamennyi beteg az *SMN2* gén 2 kópiájával rendelkező genetikailag igazolt betegségben szenvedett). A FIREFISH vizsgálat 1. része dóziskereső rész volt. A FIREFISH vizsgálat megerősítő, 2. része az 1. rész eredményei alapján kiválasztott terápiás dózissal végzett kezelés hatásosságát értékelte (lásd 4.2 pont). A vizsgálat 1. részében részt vevő betegek nem vettek részt a 2. részben.

A fő hatásossági végpont az volt, hogy a beteg 12 hónapos kezelés után legalább 5 másodpercig támasz nélkül tudjon ülni, a Bayley Csecsemő és Kisgyermek-fejlődési Skálák harmadik kiadása (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, BSID-III) nagymotoros skálájának 22. tétele szerint mérve.

FIREFISH 2. rész

A FIREFISH 2. részébe 41, 1. típusú SMA-ban szenvedő beteget vontak be. Az 1-es típusú SMA klinikai jeleinek és tüneteinek megjelenésekor a betegek medián életkora 1,5 hónap volt (tartomány: 1,0–3,0 hónap), a betegek 54%-a nő, 54%-a kaukázusi és 34%-a ázsiai volt. Bevonáskor a medián életkor 5,3 hónap volt (tartomány: 2,2–6,9 hónap) és a tünetek megjelenése és az első dózis beadása között eltelt medián idő 3,4 hónap volt (tartomány: 1,0–6,0 hónap). Kiinduláskor a medián CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease) pontszám 22,0 pont (tartomány: 8,0–37,0), a medián HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2) pontszám pedig 1,0 pont (tartomány: 0,0–5,0) volt.

Az elsődleges végpont azoknak betegeknek az aránya volt, akik 12 hónapos kezelés után legalább 5 másodpercig tudnak ülni támasz nélkül (BSID-III nagymotoros skála, 22. tétel). Az Evrystdi-vel kezelt betegek hatásossági végpontjait a 3. táblázat mutatja be.

3. táblázat. A kulcsfontosságú hatásossági eredmények összefoglalása a 12. és 24. hónapban (FIREFISH 2. rész)

Hatásossági végpontok	Betegek aránya N=41 (90%-os CI)	
	12. hónap	24. hónap
<u>Motoros funkció és fejlődési mérföldkövek</u>		
BSID-III: támasz nélkül ül, legalább 5 másodpercig	29,3% (17,8%–43,1%) p < 0,0001 ^a	61,0% (46,9%–73,8%)
CHOP-INTEND: 40-es vagy magasabb pontszám	56,1% (42,1%–69,4%)	75,6% (62,2%–86,1%)
CHOP-INTEND: ≥ 4 pontos növekedés a kiindulási értékhez képest	90,2% (79,1%–96,6%)	90,2% (79,1%–96,6%)
HINE-2: motoros mérföldköre vonatkozóan reszponderek ^b	78,0% (64,8%–88,0%)	85,4% (73,2%–93,4%)
HINE-2: támasz nélkül ül ^c	24,4% (13,9%–37,9%)	53,7% (39,8%–67,1%)
<u>Túlélés és eseménymentes túlélés</u>		
Eseménymentes túlélés ^d	85,4% (73,4%–92,2%)	82,9% (70,5%–90,4%)
Életben maradt	92,7% (82,2%–97,1%)	92,7% (82,2%–97,1%)
<u>Táplálás</u>		
Szájon át történő táplálásra alkalmas ^e	82,9% (70,3%–91,7%)	85,4% (73,2%–93,4%)

Rövidítések: CHOP-INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders/a philadelphiai gyermekkorház neuromuscularis rendellenességeket vizsgáló tesztje csecsemők számára; HINE-2 = Module 2 of the Hammersmith Infant Neurological Examination/a Hammersmith-féle csecsemőneurológiai vizsgálat 2. modulja.

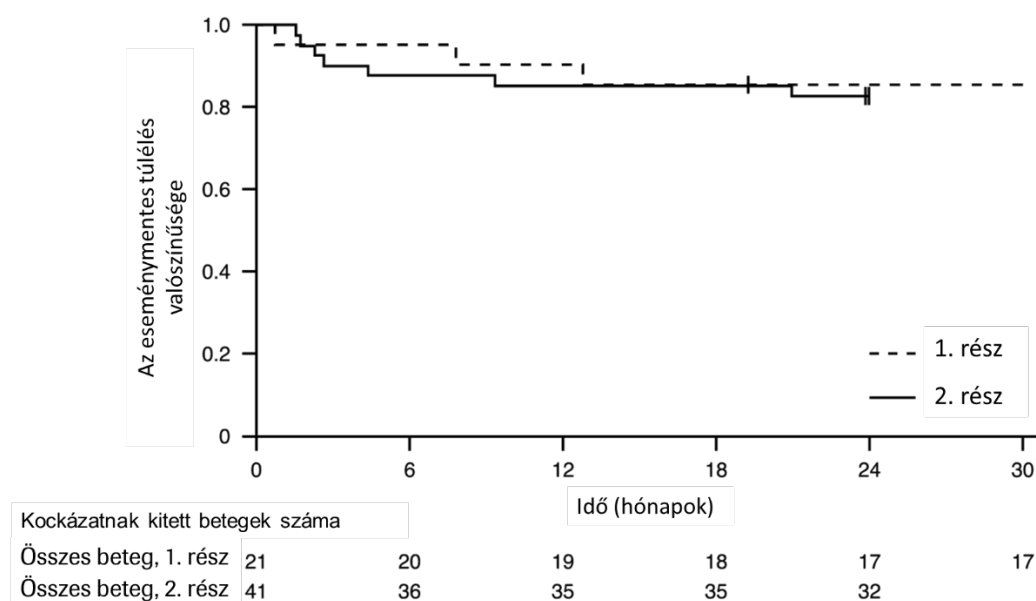
^a A p-érték egy egyoldalas, pontos binomális vizsgálaton alapul. Az eredményt az 5%-os küszöbértékhez hasonlítják.

- ^b Az elemzés szempontjából válaszadónak akkor volt tekinthető a beteg, ha a HINE-2 szerint a rúgásra való képesség ≥ 2 pontos növekedése [vagy maximális pontszám], VAGY a motoros mérőldkövek, azaz a fej kontrollja, gördülés, ülés, mászás, állás vagy járás ≥ 1 pontos növekedése következett be, ÉS a motoros mérőldkövek közül több mérőldkö tekintetében mutatott javulást, mint amennyinél romlást.
- ^c A támasz nélküli ülés csoportba beleértjük azt a beteget, aki „stabilan ül” (24%, 10/41) és forog (gördül) (29%, 12/41) a HINE-2 szerint értékelve a 24. hónapnál.
- ^d Egy esemény akkor érte el a tartós lélegeztetés végpontot, ha a tracheostomiára vagy a napi ≥ 16 óras nem invazív lélegeztetésre vagy > 21 egymást követő napon intubációra került sor, akut visszafordítható esemény hiányában, vagy annak megoldását követően. Három beteg meghalt a vizsgálatba való bevonástól számított 3 hónapon belül, és a 24. hónap előtt 4 beteg érte el a tartós lélegeztetés végpontot. Ez a 4 beteg CHOP-INTEND pontszáma legalább 4 ponttal nőtt a kiindulási értékhez képest.
- ^e Ideértve azokat a betegeket, akiket kizárólag szájon át tápláltak (összesen 29 beteg), valamint azokat is, akiket szájon át, tápláló szondával kombinálva tápláltak (összesen 6 beteg) a 24. hónapban.

A 24. hónapban a betegek 44%-a képes volt támasz nélkül ülni 30 másodpercen át (BSID-III, 26. tétel). A betegek további, HINE-2 szerinti mérőldköveket értek el a motoros funkciókban; 80,5%-a képes volt a gördülésre és a betegek 27%-a képes volt megállni (12%-uk saját testtömegét megtartani és 15%-uk segítséggel állni).

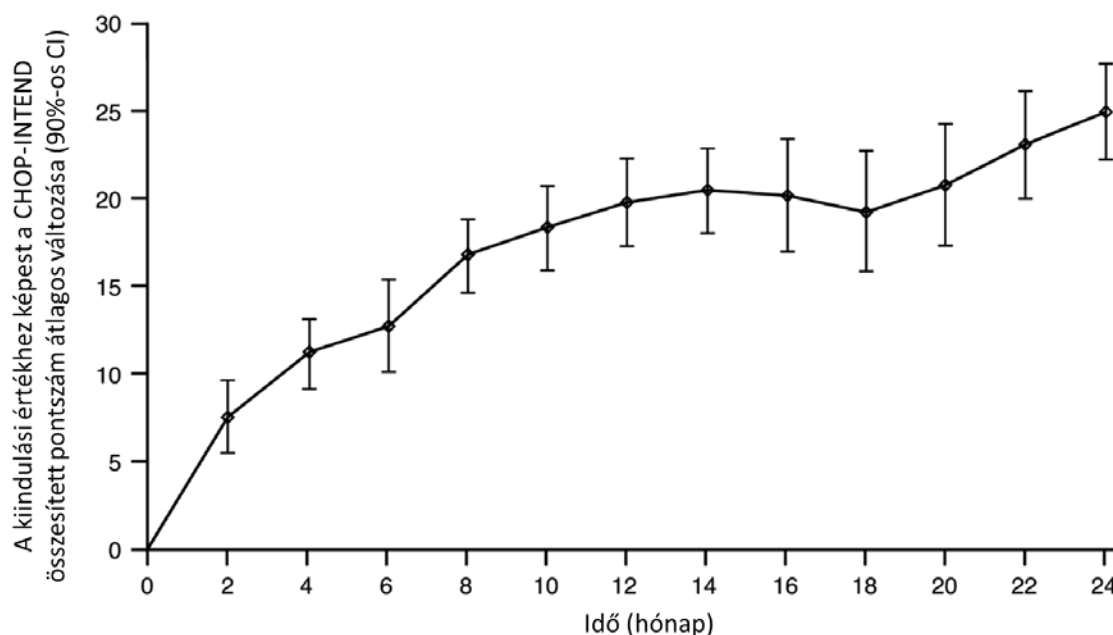
A csecsemőkorban kezdődő SMA-ban szenvedő betegek soha nem lennének képesek támasz nélkül ülni, és tartós lélegeztetés hiányában várhatóan csak 25%-uk lenne életben 14 hónapos kor után.

1. ábra. Az eseménymentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (FIREFISH 1. és 2. rész)



+ Cenzorált: a 2. részben két beteget cenzoráltak, mert a betegek a 24. havi viziten korán jelentek meg, egy beteget az 1. részben cenzoráltak a kezelés megszakítása után, aki 3,5 hónap múlva meghalt.

2. ábra. A kiinduláshoz viszonyított átlagos változás a CHOP-INTEND összesített pontszámában (FIREFISH 2. rész)



FIREFISH 1. rész

Az Evrysdi hatásosságát az 1. típusú SMA-ban szenvedő betegeknél a FIREFISH vizsgálat 1. részének eredményei is alátámasztják. Az 1. részben résztvevő 21 beteg kiindulási jellemzői konzisztensek voltak az 1-es típusú SMA-ban szenvedő, tüneteket mutató betegek jellemzőivel. Bevonáskor a medián életkor 6,7 hónap volt (tartomány: 3,3–6,9 hónap) és a tünetek megjelenése és az első dózis beadása között eltelt medián idő 4,0 hónap volt (tartomány: 2,0–5,8 hónap).

A kezelés első 12 hónapja alatt összesen 17 beteg kapta a terápiás dózist (a 2. részhez kiválasztott dózist). 12 hónap kezelés után a betegek 41%-a (7/17) tudott magától legalább 5 másodpercig ülni (BSID-III, 22. tétel). 24 hónap kezelés után a terápiás dózisban részesülő további 3 beteg volt képes legalább 5 másodpercig magától ülni, melynek értelmében összesen 10 beteg (59%) érte el ezt a motoros mérföldkövet.

12 hónapos kezelés után a betegek 90%-a (19/21) volt életben és volt egyben eseménymentes (tartós lélegeztetés nélkül), valamint elérte a 15 hónapos vagy annál idősebb életkort. Legalább 33 hónapos kezelés után a betegek 81%-a (17/21) volt életben és volt egyben eseménymentes, valamint elérte a 37 hónapos vagy annál idősebb életkort (medián 41 hónap, tartomány 37–53 hónap), lásd 1. ábra. A kezelés során három beteg, egy beteg pedig 3,5 hónappal a kezelés megszakítása után meghalt.

Később kezdődő SMA

A BP39055 (SUNFISH) egy 2 részes, multicentrikus vizsgálat volt, amely az Evrysdi hatásosságát, biztonságosságát, farmakokinetikai és farmakodinámiás tulajdonságait vizsgálta a 2. vagy 3. típusú SMA-ban szenvedő 2-25 év közötti betegeknél. Az 1. rész a feltáró dóziskereső rész, a 2. rész pedig a randomizált, kettős vak, placebokontrollos megerősítő rész volt. A 1. részbe bevont betegek a 2. részben nem vettek részt.

Az elsődleges végpont a kiindulási pontszámhoz képest bekövetkező változás volt a 12. hónapban, a motoros funkciókat mérő 32-es skálán (MFM32). Az MFM32 skála a motoros funkciók széles skáláját képes mérni, sokféle SMA-betegknél. Az MFM32 összesített értékét a maximális pontszám

százalékában fejezik ki (tartomány: 0–100), ahol a magasabb százalékarány nagyobb mértékű motoros funkciót jelöl.

SUNFISH 2. rész

A SUNFISH 2. része a SUNFISH vizsgálat randomizált, kettős vak, placebokontrollos része, amelyben összesen 180 nem ambuláns, 2. típusú (71%) és 3. típusú (29%) SMA-ban szenvedő beteg vett részt. A betegeket 2:1 arányban randomizálták a terápiás dóziszú (lásd 4.2 pont) Evrysdi-karra vagy a placebo-karra. A randomizációt korcsoportonként stratifikálták (2–5, 6–11, 12–17 és 18–25 éves kor).

A betegek medián életkora a kezelés megkezdésekor 9,0 év (tartomány: 2–25 év), az SMA első tüneteinek megjelenése és az első kezelés között eltelt medián idő 102,6 hónap volt (tartomány: 1–275 hónap). Összességében a vizsgálatba történő bevonáskor a betegek 30%-a volt 2–5 éves, 32%-a 6–11 éves, 26%-a 12–17 éves, és 12%-a 18–25 éves. A vizsgálatba bevont 180 beteg közül 51% nő, 67% fehér bőrű és 19% ázsiai volt. A kiinduláskor a betegek 67%-ának volt scoliosisa (a betegek 32%-a szenvedett súlyos scoliosisban). Kiinduláskor a betegek MFM32-pontszámának átlaga 46,1 volt, felülvizsgált felsővégtag-modul (Revised Upper Limb Module, RULM) pontszámuk pedig 20,1 volt. A kiindulási demográfiai jellemzők eloszlása az Evrysdi- és a placebo-kar között kiegyensúlyozott volt, kivéve a scoliosisban szenvedő betegeket (az Evrysdi-karon a betegek 63,3%-a, a placebo-karon a betegek 73,3%-a).

A SUNFISH 2. részének elsődleges elemzése, az MFM32 összesített pontszámának a kiinduláshoz képest bekövetkezett változása a 12. hónapban, klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott az Evrysdi-vel és a placebo-vel kezelt betegek között. Az elsődleges elemzés eredményeit és a kulcsfontosságú másodlagos végpontokat az 4. táblázat és a 3. és 4. ábra foglalják össze.

4. táblázat. A hatásosság összefoglalása később kezdődő SMA-ban szenvedő betegeknél a kezelés 12. hónapjában (SUNFISH 2. rész)

Végpont	Evrysdi (N = 120)	Placebo (N = 60)
Elsődleges végpont:		
Az MFM32 összesített pontszámának változása a kiinduláshoz képest ¹ a 12. hónapban LS átlag (95%-os CI)	1,36 (0,61–2,11)	–0,19 (–1,22-től 0,84-ig)
Eltérés a placebo-hoz képest Becsülés (95%-os CI) p-érték ²	1,55 (0,30–2,81) 0,0156	
Másodlagos végpontok:		
Az MFM32 összesített pontszámában ¹ a kiinduláshoz képest 3 vagy annál több pont változást mutató betegek aránya a 12. hónapban (95%-os CI) ¹	38,3% (28,9–47,6)	23,7% (12,0–35,4)
Teljes válasz esélyhányadosa (95%-os CI) Korrigált (nem korrigált) p-érték ^{3,4}	2,35 (1,01–5,44) 0,0469 (0,0469)	
A RULM összesített pontszámának ⁵ változása a kiinduláshoz képest a 12. hónapban LS átlag (95%-os CI)	1,61 (1,00–2,22)	0,02 (–0,83-től 0,87-ig)
Eltérés a placebo becsült értékétől (95%-os CI) Korrigált (nem korrigált) p-érték ^{2,4}	1,59 (0,55–2,62) 0,0469 (0,0028)	

LS=legkisebb négyzetek

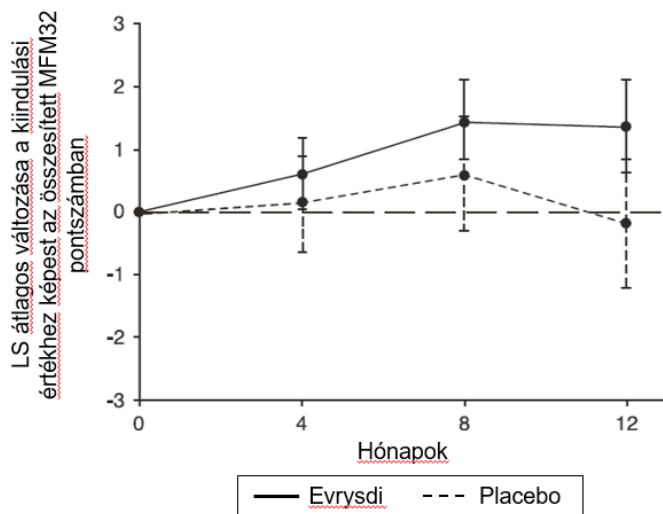
¹. Az MFM32 adathiányszabálya szerint az elemzésből 6 beteget kizártak (Evrysdi n=115; placebokontroll n=59).

². Vegyes modell szerint, ismételt mérések mellett elemzett adatok: kiinduláskor összesített pontszám, kezelés, vizit,

- korcsoport, kezelés vizitkor és kiindulás vizitkor.
3. Logisztikus regresszióval elemzett adatok: kiinduláskori összesített pontszám, kezelés és korcsoport.
 4. A korrigált p-értéket a hierarchikus tesztelésbe bevont végpontokra számították ki, és a végpontokból kapott összes p-értékből, a jelenlegi végpontig felépülő hierarchia sorrendjében kapták meg.
 5. A RULM adathiányszabálya szerint az elemzésből 3 beteget kizártak (Evrysdi n=119; placebokontroll n=58).

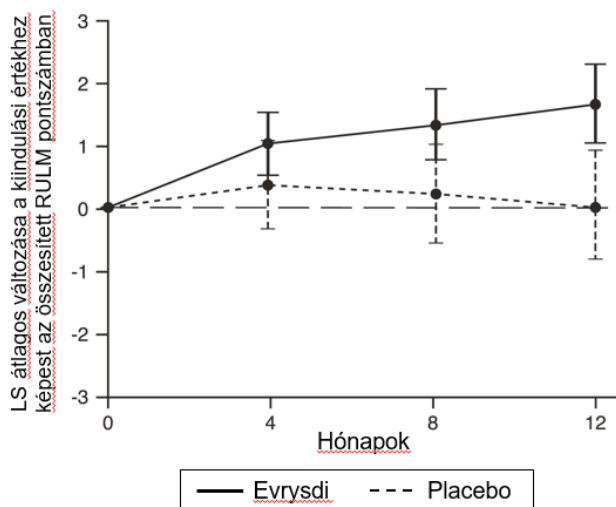
A 12 hónapos kezelés befejezése után 117 beteg folytatta az Evrysdi-kezelést. A 24 hónapos elemzés időpontjában azok a betegek, akik 24 hónapig Evrysdi-kezelésben részesültek, összességében a javulás megtartását tapasztalták a motoros funkciókban 12 hónap és 24 hónap között. A kiindulási értékhez képest történő átlagos változás az MFM32 értékében 1,83 (95%-os CI: 0,74–2,92), a RULM értékében 2,79 (95%-os CI: 1,9–3,64) volt.

3. ábra. Az összesített MFM32-pontszám átlagos változása a kiindulási értékhez képest 12 hónap alatt a SUNFISH 2. részében¹



¹Az MFM32-pontszám kiindulási értékhez képest bekövetkezett változásának legkisebb négyzetek módszere (LS) szerinti átlagos különbsége [95%-os CI]

4. ábra. Az összesített RULM-pontszám átlagos változása a kiinduláshoz képest 12 hónap alatt a SUNFISH 2. részében¹



¹A RULM-pontszám kiindulási értékhez képest bekövetkezett változásának legkisebb négyzetek (LS) módszere szerinti átlagos különbsége [95%-os CI].

SUNFISH 1. rész

A később kezdődő SMA-ban szenvedő betegeknel tapasztalt hatásosságot a SUNFISH dóziskereső 1. részének eredményei is alátámasztották. Az 1. részben 51, 2-es és 3-as típusú SMA-ban szenvedő, 2 év és 25 év közötti beteget vontak be (ideértve 7 ambuláns beteget is). 1 évig tartó kezelés után az MFM32-pontszámmal mért motoros funkcióban klinikailag jelentős javulás mutatkozott: a kiinduláshoz képest bekövetkezett átlagos változás 2,7 pont volt (95%-os CI: 1,5–3,8). Az MFM32 érték javulása kezeléssel akár 2 évig fenntartható volt (átlagos változás: 2,7 pont [95%-os CI: 1,2–4,2]).

Alkalmazás más SMA-módosító terápiákkal korábban már kezelt betegeknel (JEWELFISH)

A BP39054 (JEWELFISH, n = 174) egy karú, nyílt elrendezésű vizsgálat, amely során az Evrysi biztonságosságát, tolerálhatóságát, farmakokinetikáját és farmakodinámiáját tanulmányozzák csecsemőkorban kezdődő, illetve később kezdődő SMA-s betegeknel (medián életkor 14 év [tartomány: 1–60 év]), akiket már kezelték egyéb engedélyezett (nuszinerszen: n = 76, onaszemnogén abeparvovek: n = 14) vagy vizsgálati SMA-módosító terápiákkal. Kiinduláskor a 2–60 éves korú, 168 beteg 83%-ánál állt fenn scoliosis, 63%-uknál pedig a kiterjesztett Hammersmith motorosfunkció-skála (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE) pontszáma < 10 pont volt.

A kezelés 24. hónapjában végzett elemzés időpontjában általánosságban stabilizálódott a 2–60 éves betegek MFM-32 (n = 137) és a RULM (n = 133) értékek segítségével kifejezett motoros funkciója. A 2 évesnél fiatalabb betegek (n = 6) megtartották, illetve sikerült elérniük a mozgásfejlődés mérföldköveit, például a fej tartását, az átfordulást és az önálló ülést. Az összes ambuláns beteg (életkor: 5–46 év, n = 15) megőrizte járóképességét.

Preszimptomás SMA (RAINBOWFISH)

A BN40703 (RAINBOWFISH) egy nyílt, egykarú, multicentrikus klinikai vizsgálat az Evrysi hatásosságának, biztonságosságának, farmakokinetikájának és farmakodinámiájának vizsgálatára olyan, (az első adag beadásakor) születés és 6 hetes kor közötti csecsemőknél, akiket genetikailag diagnosztizáltak SMA-val, de még nem jelentkeztek tünetek.

A preszimptomás SMA-betegeknel a hatásosságot az Evrysi-kezelés 12. hónapjában 26 betegnel értékelték (beválasztás szerinti populáció [intent-to-treat population – ITT populáció]): nyolc betegnel 2 kópia volt az *SMN2* génből, 13 betegnel 3 *SMN2* gén kópia, 5 betegnel pedig 4 vagy több *SMN2* gén kópia volt. Ezen betegek átlagos életkora az első adag beadásakor 25 nap volt (tartomány: 16–41 nap), 62%-a nő, 85%-a kaukázusi volt. Kiinduláskor a medián CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease) pontszám 51,5 pont (tartomány: 35,0–62,0), a medián HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2) pontszám pedig 2,5 pont (tartomány: 0,0–6,0) volt, valamint az ulnaris ideg összetett izom akciós potenciáljának (compound muscle action potential, CMAP) medián amplitúdója 3,6 mV (tartomány: 0,5–6,7 mV) volt.

Az elsődleges hatásossági populációba (N=5) olyan betegek tartoztak, akiknel 2 *SMN2* gén kópia volt jelen és a kiindulási CMAP amplitúdó $\geq 1,5$ mV volt. Ezeknel a betegeknel kiinduláskor a medián CHOP-INTEND pontszám 48,0 (tartomány: 36,0–52,0) pont, a medián HINE-2 pontszám 2,0 (tartomány: 1,0–3,0) pont volt, valamint a medián CMAP amplitúdó 2,6 mV (tartomány: 1,6–3,8 mV) volt.

Az elsődleges végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akik 12 hónapos kezelés után legalább 5 másodpercig tudnak ülni támasz nélkül a Bayley Csecsemő és Kisgyermek-fejlődési Skálák harmadik kiadása (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, BSID-III) nagymotoros skálájának 22. tétele szerint mérve. A betegek statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős hányada érte el ezt a mérföldkövet az előre meghatározott 5%-os teljesítménykritériumhoz képest.

Az Evrysdi-vel kezelt betegek fő hatásossági végpontjait az 5. és 6. táblázat, valamint az 5. ábra mutatja be.

5. táblázat. A BSID-III 22. tétele szerinti ülési képesség preszimptomás SMA-ban szenvedő betegeknél a kezelés 12. hónapjában

Hatásossági végpont	Betegpopuláció		
	Elsődleges hatásossági populáció (N=5)	2 <i>SMN2</i> gén kópiával rendelkező betegek ^a (N=8)	ITT-populáció (N=26)
Azon betegek aránya, akik legalább 5 másodpercig tudnak ülni támasz nélkül (BSID-III 22. tétele szerint) (95%-os CI)	80% (34,3–99,0) $p < 0,0001^b$	87,5% (52,9–99,4)	96,2% (83,0–99,8)

Rövidítések: BSID-III = Bayley Csecsemő és Kisgyermek-fejlődési Skálák harmadik kiadása (Bayley Scales of Infant and Toddler Development), CI = konfidenciaintervallum, ITT = beválasztás szerinti (intent-to-treat)

^a A 2 *SMN2* gén kópiával rendelkező betegek kiindulási medián CMAP amplitúdója 2,0 mV (tartomány: 0,5–3,8 mV) volt.

^b A p-érték egy egyoldalas, pontos binomális próbán alapul. Az eredményt az 5%-os küszöbértékhez hasonlítják.

Továbbá, az elsődleges hatásossági populáció betegeinek 80%-a (4/5), a 2 *SMN2* gén kópiával rendelkező betegek 87,5%-a (7/8) és az ITT-populáció betegeinek 80,8%-a (21/26) képes volt támasz nélkül ülni 30 másodpercen át (BSID-III, 26. tétel).

Az ITT-populáció betegei (N=25) további, HINE-2 szerinti mérföldköveket értek el a motoros funkciókban a kezelés 12. hónapjában. Az ebbe a populációba tartozó betegek 96,0%-a képes volt ülni (1 beteg [1/8 beteg a 2 *SMN2* gén kópiával rendelkező betegek közül] stabil ülést ért el és 23 beteg [6/8 beteg a 2 *SMN2* gén kópiával rendelkező, 13/13 beteg a 3 *SMN2* gén kópiával rendelkező és 4/4 beteg a ≥ 4 *SMN2* gén kópiával rendelkező betegek közül] tudott fordulni/gördülni). Továbbá, a betegek 84%-a tudott állni: a betegek 32%-a (N=8) tudott segítséggel állni (3/8 beteg a 2 *SMN2* gén kópiával rendelkező, 3/13 beteg a 3 *SMN2* gén kópiával rendelkező és 2/4 beteg a ≥ 4 *SMN2* gén kópiával rendelkező betegek közül) és 52%-a (N=13) tudott segítség nélkül állni (1/8 beteg a 2 *SMN2* gén kópiával rendelkező, 10/13 beteg a 3 *SMN2* gén kópiával rendelkező és 2/4 beteg a ≥ 4 *SMN2* gén kópiával rendelkező betegek közül). Emellett a betegek 72%-a tudott egyhelyben állva rugózni, támasztékkal vagy anélkül járni: a betegek 16%-a (N=4) tudott egyhelyben állva rugózni (2/8 beteg a 2 *SMN2* gén kópiával rendelkező betegek közül), 16%-a (N=4) tudott támasztékkal járni (3/13 beteg a 3 *SMN2* gén kópiával rendelkező és 1/4 beteg a ≥ 4 *SMN2* gén kópiával rendelkező betegek közül), valamint a betegek 48%-a (N=12) tudott támaszték nélkül járni (1/8 beteg a 2 *SMN2* gén kópiával rendelkező, 9/13 beteg a 3 *SMN2* gén kópiával rendelkező és 2/4 beteg a ≥ 4 *SMN2* gén kópiával rendelkező betegek közül). Hét beteg járóképessége nem volt vizsgálva a 12. hónapban.

6. táblázat. A fő hatásossági végpontok összefoglalása preszimptomás SMA-ban szenvedő betegeknél a kezelés 12. hónapjában

Hatásossági végpontok	ITT-populáció (N=26)
<u>Motoros funkció</u>	
CHOP-INTEND szerinti 50-es vagy magasabb összpontszámot elérő betegek aránya (90%-os CI)	92% ^a (76,9–98,6)
CHOP-INTEND szerinti 60-as vagy magasabb összpontszámot elérő betegek aránya (90%-os CI)	80% ^a (62,5–91,8)
<u>Táplálás</u>	
Szájon át történő táplálásra alkalmas betegek aránya (90%-os CI)	96,2% ^b (83,0–99,8)
<u>Egészségügy igénybevétele</u>	
Azon betegek aránya akiknél nem volt szükség hospitalizációra ^c (90%-os CI)	92,3% (77,7–98,6)
<u>Eseménymentes túlélés^d</u>	
Eseménymentes túlélésű betegek aránya (90%-os CI)	100% (100–100)

Rövidítések: CHOP-INTEND = Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders/a philadelphiai gyermekkorház neuromuscularis rendellenességeket vizsgáló tesztje csecsemők számára; CI = konfidenciaintervallum

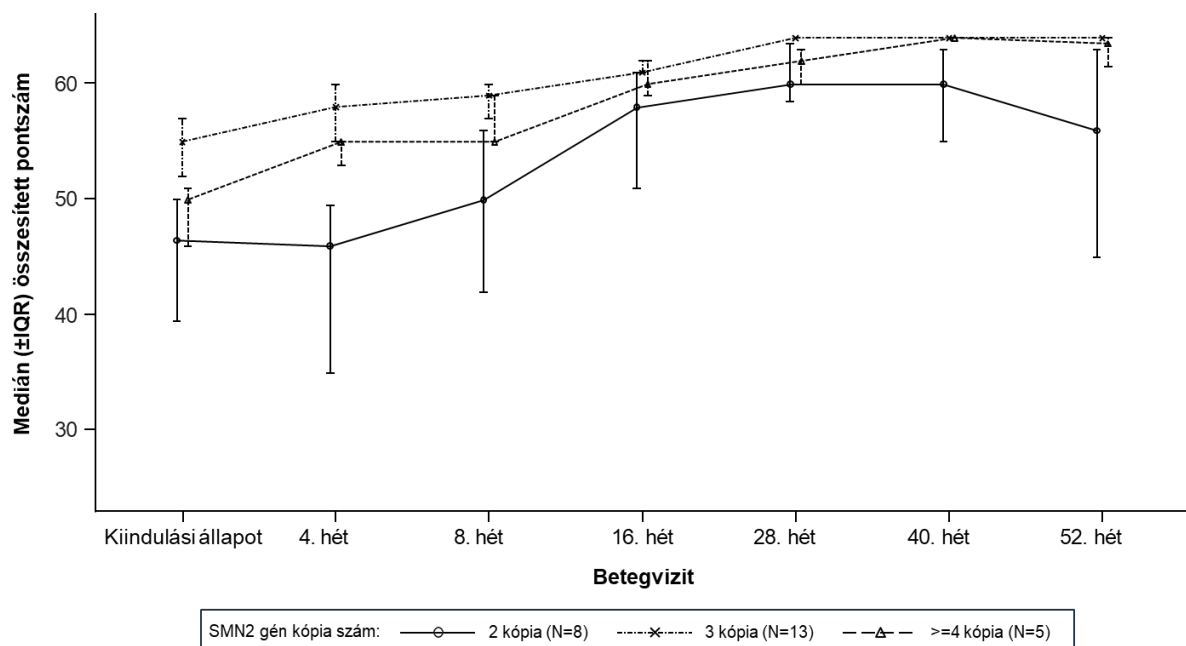
^a N=25 beteg alapján

^b Egy beteg nem került értékelésre.

^c Hospitalizáció alatt minden olyan, legalább 2 benntartózkodási nappal járó kórházi felvétel értendő, mely nem a klinikai vizsgálati követelmények céljából történt.

^d Az esemény elhalálozásra vagy tartós lélegeztetésre vonatkozik. Tartós lélegeztetés alatt értendő, ha a tracheostomiára vagy a napi ≥ 16 órára nem invazív lélegeztetésre vagy > 21 egymást követő napon intubációra került sor, akut visszafordítható esemény hiányában, vagy annak megoldását követően.

5. Ábra: Medián CHOP-INTEND összesített pontszám a betegevizitek idejének és az SMN2 gén kópia számának függvényében (az ITT-populációban)



Rövidítések: IQR = interquartile range – interkvartilis tartomány; SMN2 = survival of motor neuron 2

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A farmakokinetikai tulajdonságokat egészséges felnőtteknél és SMA-ban szenvedő betegeknél jellemezték.

A belsőleges oldat szájon át történő beadása után a riszdiplám farmakokinetikája (PK) 0,6 mg és 18 mg között megközelítőleg lineáris volt. A riszdiplám PK-ja leginkább három-tranzit-kompartment abszorpciós populációs PK-moddal, két-kompartment diszpozícióval és elsőrendű eliminációval írható le. A testtömeg és az életkor jelentős hatást gyakorolt a PK-ra.

A becsült expozíció (átlagos AUC_{0-24h}) a csecsemőkorban kezdődő SMA-betegeknél (bevonáskor 2-7 hónapos) a 0,2 mg/ttkg napi egyszeri terápiás dózis mellett 1930 ng×h/ml volt. A RAINBOWFISH vizsgálatban a preszimptomás csecsemőknél (16 napostól 2 hónapos korig) 2 hetes, 0,15 mg/ttkg napi egyszeri adagolás mellett a becsült átlagos expozíció 2020 ng×h/ml volt. A becsült expozíció később kezdődő SMA-betegeknél (bevonáskor 2–25 éves) a SUNFISH vizsgálatban (2. rész) a terápiás dózis (0,25 mg/ttkg napi egyszer < 20 kg testtömegű betegeknél; 5 mg napi egyszer \geq 20 kg testtömegű betegeknél) mellett 2070 ng×h/ml volt. A becsült expozíció (átlagos AUC_{0-24h}) SMA-kezelésben már részesült betegeknél (életkor bevéasztáskor 1–60 év) 1700 ng×h/ml volt 0,25 mg/ttkg vagy 5 mg terápiás dózis mellett. A megfigyelt maximális koncentráció (átlagos C_{max}) a FIREFISH vizsgálatban 0,2 mg/ttkg mellett 194 ng/ml volt, a SUNFISH vizsgálat 2. részében 120 ng/ml, a JEWELFISH során pedig 129 ng/ml volt. A RAINBOWFISH vizsgálatban 0,15 mg/ttkg mellett a számított maximális koncentráció 111 ng/ml volt.

Felszívódás

A riszdiplám szájon át éhgyomorral adva gyorsan felszívódott, 1-4 óra között változó plazma- t_{max} mellett. Korlátozottan rendelkezésre álló adatok alapján (n=3) az étel (magas zsír- és kalóriatartalmú reggeli) nem gyakorolt releváns hatást a riszdiplám expozíciójára. Klinikai vizsgálatokban a riszdiplámot a reggeli étkezéskor vagy szoptatás után alkalmazták.

Eloszlás

A riszdiplám az egész szervezetben egyenletesen oszlik el, a vér-agy gáton átjut a központi idegrendszerbe is, így az SMN-fehérje szintje a központi idegrendszerben és az egész szervezetben megemelkedik. A riszdiplám plazmában, illetve az SMN-fehérje vérben mért koncentrációja tükrözi az eloszlást és az egyes szövetekben, például az agyban vagy az izmokban megfigyelt farmakodinamiai hatásokat.

A populációs farmakokinetikai paraméterbecslés a látszólagos centrális eloszlási térfogatra 98 l, a perifériás térfogatra 93 l, az inter-kompartment clearance értékre pedig 0,68 l/óra volt.

A riszdiplám elsősorban a szérumalbuminhoz kötődik, az alfa-1-savas glikoproteinhez való kötődés nélkül, 11%-os szabad frakcióval.

Biotranszformáció

A riszdiplámot elsősorban a flavin-monooxigenáz 1 és 3 (FMO1 és FMO3), továbbá az 1A1, 2J2, 3A4, és 3A7 CYP-enzim metabolizálja.

A naponta egyszer szájon át adott 6 mg riszdiplámmal együtt alkalmazott, naponta kétszer 200 mg itakonazol (erős CYP3-gátló) nem mutatott klinikailag releváns, a riszdiplám PK-paramétereire gyakorolt hatást (az AUC 11%-os emelkedése, a C_{max} 9%-os csökkenése).

Elimináció

A populációs PK-elemzések a rizsdiplám látszólagos clearance-t (CL/F) 2,6 l/h értékre becsülte. A rizsdiplám effektív felezési ideje az SMA-betegeknél megközelítőleg 50 óra volt.

A rizsdiplám nem szubsztrátja a humán multidrugrezisztencia-protein 1- (MDR1) transzporternek.

A székletbe a dózis körülbelül 53%-a (14% változatlan rizsdiplám), a vizeletbe pedig a dózis körülbelül 28%-a (8% változatlan rizsdiplám) választódott ki. A plazmában talált fő komponens az anyavegyület volt, amely a vérkeringésben talált, a gyógyszerből származó anyag 83%-át tette ki. Fő keringő metaboliként az M1 farmakológiai inaktív metabolitot azonosították.

Farmakokinetika különleges betegcsoportoknál

Gyermekek és serdülők

Populációs PK-elemzésekben a testtömeget és az életkort kovariánsként azonosították. Ilyen modell alapján annak érdekében, hogy különböző életkor és testtömeg esetén is hasonló expozíciót lehessen elérni, a dózist életkor (2 hónapos kornál fiatalabb és 2 éves kornál idősebb) és testtömeg (legfeljebb 20 kg-ig) szerint módosították. Korlátozott mennyiségű farmakokinetikai adat áll rendelkezésre 20 naposnál fiatalabb betegek vonatkozásán, klinikai vizsgálatokban ugyanis csak egy 16 napos újszülött kapott rizsdiplámot alacsonyabb, 0,04 mg/ttkg dózisban.

Idősek

A 60 évesnél idősebb, SMA-ban szenvedő betegek vonatkozásán külön PK-vizsgálatokat nem végeztek. A klinikai PK-vizsgálatokban legfeljebb 69 éves korig vettek részt nem SMA-ban szenvedő alanyok, ami azt jelzi, hogy 69 éves korig dózismódosítás nem szükséges.

Vesekárosodás

A rizsdiplám farmakokinetikáját vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták. A rizsdiplám a vesén keresztül változatlan formában kismértékben (8%) választódik ki.

Májkárosodás

A rizsdiplám PK-jára az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás nem volt jelentős hatással. 5 mg rizsdiplám orális beadása után hasonló tulajdonságokkal rendelkező, egészséges kontroll személyekhez (n=10) képest enyhe májkárosodás (n=8) esetén a C_{max} átlagos aránya 0,95, az AUC átlagos aránya 0,80 volt, közepesen súlyos májkárosodás (n=8) esetén pedig ugyanez a két érték 1,20 és 1,08 volt. A biztonságosságot és a PK-t súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Etnikai hovatartozás

A rizsdiplám PK-ja japán és kaukázusi alanyok esetében nem tér el.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A termékenység károsodása

A rizsdiplám-kezelés patkányoknál és majmokban a hímvarsejtek blokkolásával járt, biztonsági határ nélkül, a szisztémás expozíció alapján, a nem észlelhető kedvezőtlen hatás szintjén (NOAEL) Ez a spermatoctyák degenerációjához, a herecsatornácskák hámrétegének degenerációjához/nekrózisához és a mellékherében oligo-/aspermiahoz vezet. A rizsdiplám spermasejtekre gyakorolt hatása valószínűsíthetően a rizsdiplám osztódó sejtek sejtciklusával való interferenciájával függ össze, stádium-specifikus és várhatóan visszafordítható. Nőstény patkányoknál és majmokban a rizsdiplám-kezelés után a női reprodukív szervekre gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

Nem végeztek termékenységi és korai embrionális fejlődési vizsgálatokat a rizsdiplám alkalmazásával egyidejűleg, mivel a spermasejt-leállást és embriotoxikus potenciált a kezelés alatt azonosították, más toxicitási vizsgálatokban, melyekben patkányokat és majmokat kezeltek. Nem figyeltek meg a hím

vagy a nőstény termékenységre vonatkozó károsodást két vizsgálatban, amelyben patkányok párosodtak, akár az elválasztástól kezdődő 13 hetes kezelési időszak befejezése után vagy 8 héttel a 4 hetes kezelési időszak befejezése után, amely 4 napos korban kezdődött.

A retina szerkezetére gyakorolt hatás

Majmok riszdiplámmal való krónikus kezelése során retinára gyakorolt hatást igazoltak, amely a retina perifériájából kiinduló fotoreceptor-degenerációban nyilvánult meg. A kezelés befejezése után a retinogramra gyakorolt hatás részlegesen visszafordítható volt, de a fotoreceptor-degeneráció nem volt reverzibilis. A hatásokat optikai koherenciatomográfiával (OCT) és elektroretinográfiával (ERG) követték nyomon. A hatásokat a terápiás dózissal elért humán expozíció több, mint kétszeresének megfelelő expozíciónál figyelték meg biztonsági határ nélkül, a szisztémás expozíció alapuló NOAEL-nél. Ilyen hatásokat nem figyeltek meg riszdiplámmal krónikusan kezelt albínó vagy pigmentált patkányoknál, a majmokét meghaladó expozíció mellett.

Hámszövetekre gyakorolt hatás

A riszdiplámmal kezelt patkányoknál és majmoknál a bőrre, a gége és a szemhéjra, továbbá a gasztrointesztinális traktusra gyakorolt hatások mutatkoztak. A változások 2 hétig vagy annál tovább tartó magas dózisu kezelésnél jelentkeztek. Majmoknál 39 hetes krónikus kezelés esetén a NOAEL a terápiás dózissal elért átlagos humán expozíció több mint 2-szeresének megfelelő expozíciónál volt.

Hematológiai paraméterekre gyakorolt hatás

Patkányokkal végzett akut csontvelő-mikronukleusz tesztben a polikromatikus (fiatal) és a normokromatikus (felnőtt) vörösvértestek arányának több mint 50% -os csökkenését figyelték meg, ami jelentős csontvelő-toxicitásra utal, magas dózisban, túlzott expozíció esetén, az átlagos terápiás dózis 15-szörös expozíciója esetén. Patkányok hosszabb, 26 héten át tartó kezelése esetén a NOAEL-expozíciós határ körülbelül négyszerese volt az átlagos terápiás dózisnak.

Genotoxicitás

A bakteriális reverz mutációs vizsgálatban a riszdiplám nem bizonyult mutagénnek. Emlőssejtekben *in vitro* és patkány csontvelőjében a riszdiplám növeli a mikronukleált sejtek gyakoriságát. Számos patkányokkal végzett toxicitási vizsgálatban figyelték meg mikronukleusz-indukciót a csontvelőben (felnőtt és kölyök állat). A megfigyelhető káros hatást nem okozó szint (NOAEL) az összes vizsgálatban körülbelül a terápiás dózissal elért humán expozíció 1,5-szeresének felelt meg. Az adatok azt mutatták, hogy ez a hatás közvetett és a riszdiplám osztódó sejtek sejtciklusával való interferenciájának másodlagos következménye. A riszdiplámnak közvetlen DNS-károsító potenciálja nincs.

Reproduktív toxicitás

Riszdiplámmal kezelt vemhes patkányokkal végzett vizsgálatokban alacsonyabb magzatsúllyal és késleltetett fejlődéssel járó embriofötális toxicitást igazoltak. Ennél a hatásnál a megfigyelhető káros hatást nem okozó szint (NOAEL) a terápiás dózissal elért emberi expozíció körülbelül 2-szeresének felelt meg. Vemhes nyulakkal végzett vizsgálatokban az anyai toxicitással is összefüggő expozíciónál diszomorfogén hatást figyelték meg. Ez 4 alomból (22%) származó 4 hydrocephalusos magzatot (4%) jelentett. A megfigyelhető káros hatást nem okozó szint (NOAEL) a riszdiplám terápiás dózisának a betegeknél elért expozíció körülbelül 4-szeresének felelt meg.

A naponta riszdiplámmal kezelt patkányokkal végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban a riszdiplám a gesztáció hosszának enyhe kitolódását okozta. A vemhes és szoptató patkányokkal végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a riszdiplám átjut a vér-placenta-gáton, és kiválasztódik az anyatejbe.

Karcinogenitás

A rizsdiplám nem mutatott karcinogén hatást a rasH2 transzgenikus egereken végzett 6 hónapig tartó vizsgálatban, valamint egy patkányokon végzett 2 évig tartó vizsgálatban, ahol a patkányok expozíciója megegyezett az ajánlott maximális humán dózist (maximum recommended human dose - MRHD) kapó embernél tapasztalt expozícióval. Az MRHD négyszeres expozíciója mellett, a hím patkányok preputialis mirigyének és a nőstények clitoris mirigyének daganataiban megfigyelt szignifikáns növekedésnek nincs humán vonatkozása, mivel mindkettő rágcső-specifikus szerv.

Fiatal állatokkal végzett vizsgálatok

A fiatal állatokra vonatkozó adatok nem tártak fel különleges veszélyt humán vonatkozásban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit (E 421)
izomaltitol (E 953)
eperaroma
borkősav (E 334)
nátrium-benzoát (E 211)
makrogol/polietilén-glikol 6000
szukralóz
aszorbinsav (E 300)
dinátrium-edetát-dihidrát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Por belsőleges oldathoz

2 év

Elkészített belsőleges oldat

64 nap hűtőben tárolva (2 °C–8 °C).

Amennyiben szükséges, a beteg vagy gondozója a belsőleges oldatot szobahőmérsékleten (40 °C alatt), legfeljebb összesen 120 órán keresztül (5 napig) tárolhatja. A belsőleges oldatot vissza kell tenni a hűtőszekrénybe, ha már nem szükséges az üveget szobahőmérsékleten tartani. Figyelni kell a hűtőszekrényen kívül (40 °C alatt) eltöltött teljes idő hosszát.

A belsőleges oldatot meg kell semmisíteni, ha szobahőmérsékleten (40 °C alatt) összesen több mint 120 órán keresztül (5 napig), vagy bármennyi ideig 40 °C feletti hőmérsékleten tárolták.

6.4 Különleges tárolási előírások

Por belsőleges oldathoz

A fénytől való védelem érdekében tartsa az eredeti, borostyánszínű üvegben.

Elkészített belsőleges oldat

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

Tartsa a belsőleges oldatot az eredeti, borostyánszínű üvegben, és az üveget mindig szájával felfelé, álló helyzetben, szorosan rátekerve kupakkal tárolja.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

III-as típusú borostyánsárga üveg, gyermekbiztonsági csavaros kupakkal ellátva.

Mindegyik doboz egy üveget, egy benyomható üveg-adaptert, két 1 ml-es újrahasználható, két 6 ml-es újrahasználható és egy 12 ml-es újrahasználható, beosztással ellátott borostyánsárga szájfecskendőt tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Evrysdi-porból a gyógyszer kiadása előtt egészségügyi szakembernek (pl. gyógyszerésznek) kell a belsőleges oldatot elkészíteni.

A belsőleges oldat elkészítése

A belsőleges oldathoz való Evrysdi-por elővigyázatosan kell kezelni (lásd 4.4 pont). Kerülje el a por belélegzését és a por, illetve az elkészített oldat bőrrel vagy nyálkahártyákkal való közvetlen érintkezését.

Az elkészítés során, továbbá az üveg/kupak külső felületének és a munkafelületnek az elkészítés utáni letörlésekor viseljen egyszer használatos kesztyűt. A gyógyszerrel való érintkezés esetén a bőrfelületet mossa le alaposan vízzel és szappannal; a szemet vízzel öblítse ki.

Utasítás a belsőleges oldat elkészítéséhez:

1. Óvatosan ütögesse meg a zárt üveg alját, hogy a por fellazuljon.
2. Távolítsa el a kupakot. A kupakot ne dobja ki.
3. A 0,75 mg/ml koncentrációjú belsőleges oldat készítéséhez óvatosan öntsön 79 ml tisztított vizet vagy injekcióhoz való steril vizet az Evrysdi-üvegbe.
4. Egy kézzel tartsa a gyógyszeres üveget az asztalon. A benyomható üveg-adaptert a másik kezével nyomja be a nyílásba. Győződjön meg róla, hogy az adapter teljesen hozzá van nyomódva az üveg szájához.
5. Tegye vissza a kupakot az üvegre, és zárja vissza szorosan az üveget. Győződjön meg róla, hogy az üveget jól lezárta-e, és rázza fel alaposan 15 másodpercig. Várjon 10 percet. Ekkor tiszta, áttetsző, egyenletes eloszlású oldatot kell kapnia. Ha az oldat nem tiszta, rázza fel újra alaposan 15 másodpercig.
6. Írja rá az üveg címkéjére és a dobozra az oldat „Felhasználható” dátumát. (A „Felhasználható” dátum az elkészítés utáni 64. nap, ahol az elkészítés napja a 0. napnak számít). Tegye vissza az üveget az eredeti dobozba a (tasakban lévő) fecskendőkkel, a betegtájékoztatóval és a használati utasítást tartalmazó füzetrel együtt. A doboz hűtőszekrényben tárolandó (2 °C–8 °C).

A fel nem használt dózisokat 64 nappal az elkészítés után ki kell dobni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1531/001

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. március 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen,
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárati napja
Forgalombahozatali engedélyezés utáni gyógyszerhatásossági vizsgálat (post-authorisation efficacy study, PAES): egy hosszú távú, prospektív, megfigyeléses vizsgálat, amely a betegség további progresszióját (preszimptomás és szimptomás) vizsgálja rizzdiplámmal kezelt, egy–négy SMN2-kópiával rendelkező SMA-ban szenvedő betegeknél, összehasonlítva olyan betegekkel, akik kórtörténetük alapján kezelésben nem részesültek.	2030

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Evrysdi 0,75 mg/ml por belsőleges oldathoz
riszdiplám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 üveg 60 mg riszdiplámot tartalmaz 2,0 g por formájában.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-benzoátot (E 211) és izomaltitolt (E 953) tartalmaz.
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges oldathoz

1 üveg

1 benyomható üvegadaptert, 5 újrahasználható szájfecskendőt (két 1 ml-es, két 6 ml-es és egy 12 ml-es) tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Elkészítés után szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne lélegezze be a port. Kerülje a por illetve az elkészített oldat bőrrel való érintkezését.

8. LEJÁRATI IDŐ

Por EXP

Elkészített belsőleges oldat.
Felhasználható: (nn-hh-éééé)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Elkészített belsőleges oldat: Hűtőszekrényben tárolandó (2 °C–8 °C). Az eredeti üvegben tárolja, az üveget tartsa szorosan zárva, és az üveg mindig álló helyzetben legyen.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1531/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Evrysdi

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BELSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEGCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Evrysdi 0,75 mg/ml por belsőleges oldathoz
riszdiplám

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 üveg 60 mg riszdiplámot tartalmaz 2,0 g por formájában.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-benzoátot (E 211) és izomaltitolt (E 953) tartalmaz.
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges oldathoz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Elkészítés után szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kerülje a bőrrel való érintkezést.

8. LEJÁRATI IDŐ

Por: EXP

Elkészített belsőleges oldat. Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Belsőleges oldat: Hűtőszekrényben tárolandó (2 °C–8 °C). Az üveget szorosan zárva, álló helyzetben tárolja!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1531/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Evrysdi 0,75 mg/ml por belsőleges oldathoz

riszdiplám

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg ezt a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdésével forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy az Ön gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél vagy az Ön gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Evrysdi, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Evrysdi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni az Evrysdi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Evrysdi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Evrysdi, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Evrysdi?

Az Evrysdi riszdiplám nevű hatóanyagot tartalmaz.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Evrysdi?

Az Evrysdi egy genetikai betegség, a gerinc eredetű izomsorvadás (spinális muszkuláris atrófia, SMA) nevű betegség kezelésére alkalmazható.

Mi a spinális izomatrófia?

Az SMA-t az úgynevezett „mozgatóidegsejt-túlélés”, angolul „survival motor neuron” (SMN) nevű fehérje hiánya okozza a szervezetben. Az SMN-fehérje hiánya az Ön gyermekénél az izmokat működtető mozgató idegek elvesztéséhez vezet. Ez az izmok gyengeségéhez és sorvadásához vezet, amely a mindennapokban szükséges mozgásokat, például a fej és a nyak mozgatását, az ülést, a mászást és a járást érintik. A betegség a légzéshez és a nyeléshez használt izmok is gyengülhetnek.

Hogyan fejti ki hatását az Evrysdi?

A riszdiplám, az Evrysdi hatóanyaga segít a szervezetnek, hogy többet termeljen a működő SMN-fehérjéből. Így a szervezet kevesebb motoros ideget veszít, ezáltal az SMA-ban szenvedő betegek izomműködése javulhat.

Klinikai vizsgálatokban 1 éves kezelésben részesülő, 1-es típusú SMA-ban szenvedő csecsemőknél az Evrysdi segítette:

- az élettartam növelését, és csökkentette a légzést segítő lélegeztető készülék szükségességét, összehasonlítva a kezelésben nem részesülő, SMA-ban szenvedő csecsemőkkel (várhatóan a 14 hónaposnál idősebb, kezelésben nem részesülő csecsemők 25%-a marad életben anélkül, hogy állandó lélegeztetésre lenne szüksége, összehasonlítva az 1 éves Evrysdi-kezelésben részesülő betegekkel, akiknél ez az érték 85%).
- a betegek 83%-ánál a szájon át történő étkezés képességnek a megtartását.

2-es és 3-as típusú SMA-ban szenvedő gyermekeknél (kisgyermek és serdülő) és felnőtteknél az Evrysdi fenntarthatja vagy javíthatja a mozgások kontrollját.

2. Tudnivalók az Evrysdi szedése előtt

Ne szedje az Evrysdi-t:

- ha allergiás a riszdiplámra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha nem biztos benne, akkor az Evrysdi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Evrysdi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Az Evrysdi-kezelés árthat a születendő gyermekének, illetve hatással lehet a férfiak termékenységére. További információért lásd a „**Terhesség, fogamzóképeség, szoptatás és férfi termékenység**” című részt.

Egyéb gyógyszerek és az Evrysdi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint a jövőben szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha korábban az alábbi gyógyszerek valamelyikét kapta:

- metformin – 2-es típusú cukorbetegség kezelésére alkalmazzák;
- SMA kezelésére alkalmazott gyógyszerek.

Terhesség, fogamzóképeség, szoptatás és férfi termékenység

Terhesség

- Ne szedje az Evrysdi-t, ha terhes. Erre azért van szükség, mert ha Ön ezt a gyógyszert a terhessége alatt szedi, az károsíthatja a születendő gyermeket.
- Az Evrysdi-kezelés megkezdése előtt orvosa terhességi teszt elvégzésére kéri Önt. Erre azért van szükség, mert az Evrysdi károsíthatja a születendő gyermeket.
- Azonnal értesítse orvosát, ha az Evrysdi-kezelés alatt teherbe esik.

Ön és kezelőorvosa közösen fogják eldönteni, hogy mi a legjobb a születendő gyermek szempontjából.

Fogamzásgátlás

Nők

Ne essen teherbe:

- az Evrysdi-kezelés időtartama alatt és
- az Evrysdi szedésének abbahagyása után még egy hónapig.

Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy melyek a megbízható fogamzásgátló módszerek, amelyeket a kezelés alatt és a kezelés befejezése utáni még egy hónapig alkalmazni kell.

Férfiak

Ha a partnere fogamzóképes, el kell kerülniük, hogy partnere teherbe essen. Használjon megbízható fogamzásgátló módszereket (pl.: óvszert):

- az Evrysdi-kezelés időtartama alatt és
- az Evrysdi szedésének abbahagyása után még négy hónapig.

Beszéljen egészségügyi szakemberrel azokról a megbízható fogamzásgátlási módszerekről, amelyeket érdemes alkalmazni.

Szoptatás

A gyógyszer szedése alatt ne szoptasson. Erre azért van szükség, mert az Evrysdi kiválasztódhat az anyatejbe, és károsíthatja a gyermeket.

Beszélje meg kezelőorvosával, hogy a szoptatás abbahagyása vagy az Evrysdi-kezelés leállítása a megfelelő megoldás.

Férfi fogamzóképeség

Állatkísérletekből származó adatok alapján az Evrysdi csökkentheti a férfi fogamzóképeséget az utolsó dózis bevétele után számított 4 hónapig. Amennyiben Ön gyermeket tervez, kérjük forduljon tanácsért kezelőorvosához.

A kezelés alatt és az Evrysdi utolsó adagjának bevétele után még 4 hónapig ne adományozzon spermát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Evrysdi valószínűleg nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Evrysdi nátriumot tartalmaz

Az Evrysdi kis mennyiségű nátriumot (sót) tartalmaz – még az 5 mg-os legnagyobb napi dózis (6,6 ml 0,75 mg/ml koncentrációjú belsőleges oldat) is kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz. Ez azt jelenti, hogy az Evrysdi gyakorlatilag „nátriummentes”, és a csökkentett nátriumtartalmú étrendet tartók is használhatják.

Az Evrysdi 0,375 mg nátrium-benzoátot tartalmaz ml-enként. A nátrium-benzoát fokozhatja a sárgaságot (a szemfehérje és a bőr sárgás elszíneződése) újszülötteknél (4 hetes kor alatt).

Az Evrydsi izomaltitolt tartalmaz

Az Evrydsi 2,97 mg izomaltitolt tartalmaz ml-enként. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni az Evrydsi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Az Evrydsi-t folyadék formájában kell megkapnia egy üvegben. Ne alkalmazza, ha az üvegben lévő gyógyszer por formájú, és forduljon gyógyszerészéhez.

Továbbá olvassa el figyelmesen és kövesse a mellékelt **„Használati útmutató” füzetet** az Evrydsi szedésével, illetve beadásával kapcsolatban.

Hogyan kell szedni az Evrydsi-t?

- **Serdülők és felnőttek:** Az Evrydsi napi adagja 5 mg (6,6 ml a belsőleges oldatból).
- **Csecsemők és gyermekek:** Az Evrydsi napi adagját a kezelőorvos határozza meg az Ön gyermekének életkora és testsúlya alapján.

A napi adagot a kezelőorvos utasítása szerint kell bevenni. Kezelőorvosa megkérdezése nélkül ne változtasson az adagon.

Mikor és hogyan szedje az Evrydsi-t?

- Az Evrydsi egy folyadék, és ebben a tájékoztatóban „oldat”, illetve „gyógyszer” néven utalunk rá.
- Az Evrydsi-t naponta egyszer, étkezés után, minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban kell bevenni. Így könnyebben fog emlékezni az Evrydsi bevitelére.
- A gyógyszer bevétele után igyon vizet. Ne keverje a gyógyszert tejjel vagy tápszerrel.
- Az Evrydsi-t étkezéskor vagy attól függetlenül is be lehet venni. Ne keverje a gyógyszert tejjel vagy tápszerrel.
- Az Evrydsi-t az orális szájfecskendőbe történő felszívás után azonnal be kell adni. Ha ez nem történik meg 5 percen belül, a szájfecskendőből el kell távolítani és egy új adagot kell előkészíteni.
- Ha az Evrydsi a bőrre kerül, szappannal és vízzel le kell mosni a bőrfelületet.

Olvassa el a „Használati útmutató” füzetet

A **„Használati útmutató” füzetet** a dobozban találja. Ebben a füzetben részletes leírást talál a megfelelő térfogatú gyógyszeradagnak a mellékelt újrahaználható szájfecskendő segítségével való elkészítéséről, továbbá a gyógyszer alábbi módokon való beviteléről:

- szájon át, vagy
- gasztrosztómiás szondán keresztül, vagy
- nazogasztrikus szondán keresztül.

Mennyi ideig kell szedni az Evrydsi-t?

Kezelőorvosa mondja meg, hogy mennyi ideig kell szednie az Evrydsit. Az Evrydsi szedését ne hagyja abba, hacsak kezelőorvosa erre utasítja.

Ha Ön vagy az Ön gyermeke az előírtnál több Evrysdi-t vett be

Ha Ön vagy az Ön gyermeke az előírtnál több Evrysdi-t vett be, beszéljen kezelőorvosával, vagy azonnal menjen be a kórházba. Vigye magával a gyógyszercsomagot és ezt a tájékoztatót is.

Ha elfelejtette bevenni az Evrysdi-t vagy az adag bevétele után hányás jelentkezik

- Ha az Evrysdi bevitelének megszokott időpontja óta még nem telt el 6 óra, azonnal vegye be a kihagyott adagot, amint eszébe jut.
- Ha az Evrysdi bevitelének megszokott időpontja óta már több mint 6 óra eltelt, hagyja ki az elmaradt adagot, és másnap a megszokott időpontban vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.
- Ha az Evrysdi adagjának bevétele után Önnél vagy az Ön gyermekénél hányás jelentkezik, ne adjon be még egy adagot a kihagyott adag pótlására. A következő dózist a tervezett időpontban, a következő napon adja be.

Ha kiborítja az Evrysdi-t

Amennyiben alkalmazás közben az Evrysdi lecsöppent vagy kidőlt, száraz papírtörlővel törölje fel a felületet, majd vízzel és szappannal tisztítsa meg. A papírtörlőt dobja a szemetesbe, majd mossa meg a kezét szappannal és vízzel.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet:

- hasmenés;
- bőrkiütés;
- fejfájás;
- láz.

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet:

- hányinger;
- szájfekély;
- húgyhólyaggyulladás;
- ízületi fájdalom.

Az alábbi mellékhatást az Evrysdi forgalomba helyezése óta jelentették, az előfordulás gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg:

- a kiserek gyulladása, mely főként a bőrt érinti (bőrvaszkulitisz).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Evrysdit tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.
- A belsőleges oldat hűtőben tárolandó (2 °C és 8 °C között). Amennyiben szükséges, Ön vagy gondozója a belsőleges oldatot szobahőmérsékleten (40 °C alatt), legfeljebb összesen 120 órán keresztül (5 napig) tárolhatja. Tegye vissza a belsőleges oldatot a hűtőszekrénybe, ha már nem szükséges az üveget szobahőmérsékleten tartani.
- Figyelje a hűtőszekrényen kívül (40 °C alatt) töltött teljes idő hosszát. A fent említettek szerint a hűtőszekrényen kívül töltött idő összességében nem haladhatja meg a 120 órát.
- A belsőleges oldat, miután a gyógyszerész elkészítette, hűtőben tárolva (2 °C és 8 °C között) 64 napig stabil. A gyógyszerész a lejárati dátumát ráírja az üveg címkéjére és az eredeti dobozra a „Felhasználható” szó után. Ne használja fel az oldatot a „Felhasználható” dátum után, illetve ha a belsőleges oldat összesen több mint 120 órán (5 napon) keresztül volt szobahőmérsékleten (40 °C alatt) tárolva.
- Ne használja fel a gyógyszert, ha az üveg bármennyi ideig 40 °C feletti hőmérsékleten volt tárolva.
- A gyógyszert a fénytől való védelem érdekében az eredeti üvegben tartsa.
- A belsőleges oldatot tartalmazó üveget álló helyzetben, szorosan rácsavart kupakkal tárolja.
- Miután az Evrysdit az üvegből átkerül a szájfecskendőbe, azonnal fel kell használni. Az Evrysdit belsőleges oldatot ne tárolja a fecskendőben.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Evrysdit?

- A belsőleges oldat aktív hatóanyaga a riszdiplám.
- Az elkészített belsőleges oldat 0,75 mg riszdiplámot tartalmaz ml-enként.
- Egyéb összetevők: mannit (E 421), izomaltitol (E 953), eperaroma, borkósav (E 334), nátriumbenzoát (E 211), makrogol/polietylén-glikol 6000, szukralóz, aszkorbinsav (E 300), dinátriumedetát-dihidrát (lásd 2. pont „Az Evrysdit nátriumot tartalmaz” és „Az Evrysdit izomaltitolt tartalmaz”).

Milyen az Evrysdit külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

- Por belsőleges oldathoz, amely belsőleges oldat formájában kerül kiadásra, miután a gyógyszerész elkészítette.
- Az oldat zöldessárga-sárga színű és eper ízű, térfogata 80 ml.
- Dobozonként 1 üveget, 1 benyomható üveg-adaptert, a megfelelő adag felszívását segítő jelöléssel ellátott 2 db 1 ml-es, 2 db 6 ml-es és 1 db 12 ml-es, újrahasználatos, borostyánsárga szájfecskendőt tartalmaz.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(see Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 6 7039831

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ – ALKALMAZÁS

Evrysdi 0,75 mg/ml por belsőleges oldathoz

riszdiplám

Mielőtt elkezd alkalmazni az Evrysdi-t, győződjön meg róla, hogy megértette a **Használati útmutatót**. Ezek az utasítások megmutatják Önnek, hogyan készítse el és adagolja az Evrysdi-t szájfecskendővel, gasztrosztómiás szondán (G-szonda) vagy nazogasztrikus szondán (NG-szonda) keresztül.

Ha az Evrysdi használatával kapcsolatban bármilyen kérdése merülne fel, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

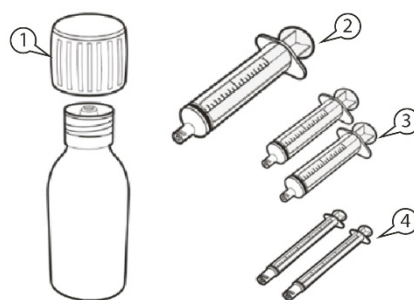
Az Evrysdi-t üvegben, folyadék formájában kapja meg. Az Evrysdi-t a gyógyszerész készíti el belsőleges oldat formájában. Ha az üvegben lévő gyógyszer por alakban van, **ne alkalmazza**, hanem keresse fel gyógyszerészét.

Fontos tájékoztatás az Evrysdi-ről

- Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, hogy melyik fecskendőt kell használnia, és hogyan kell kimérnie a napi adagját.
- Felírt napi adagjának kimérésére mindig a dobozban található újrahasználható szájfecskendőket használja.
- Ha a szájfecskendő(k) elveszne/elvesznének vagy megsérülne/megsérülnek, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez. Ők tájékoztatják Önt arról, hogyan tudja folytatni a gyógyszer szedését.
- A megfelelő szájfecskendő kiválasztásához olvassa el a „**A riszdiplám előírt adagolási térfogatának megfelelő méretű szájfecskendő kiválasztása**” című részt. Ha a szájfecskendő kiválasztásakor kérdés merül fel, forduljon gyógyszerészéhez.
- Ha az üveg adapter nincs az üvegben, **ne használja fel** az Evrysdit, hanem forduljon gyógyszerészéhez.
- A belsőleges oldat szobahőmérsékleten (40°C alatt) legfeljebb összesen 120 óráig (5 napig) tárolható. Figyelje a hűtőszekrényen kívül (40°C alatt) töltött teljes idő hosszát.
- Az üveg címkéjére írt „**Felhasználható**” dátum lejáratát után, illetve ha a belsőleges oldat összesen több mint 120 órán (5 napon) keresztül volt szobahőmérsékleten (40 °C alatt) tárolva, **ne használja fel** az Evrysdit. Ha a „**Felhasználható**” dátum nem szerepel az üveg címkéjén, forduljon gyógyszerészéhez.
- Semmisítse meg a gyógyszert, ha az üveget bármennyi ideig 40°C feletti hőmérsékleten tárolták.
- Az Evrysdit **nem szabad** tejbe vagy tápszerbe keverni.
- **Ne használja fel** az Evrysdi-t, ha az üveg vagy a szájfecskendők sérültek.
- **Kerülje** az Evrysdi bőrrel való érintkezését. Ha az Evrysdi bőrre kerül, mossa le az érintett területet vízzel és szappannal.
- Ha véletlenül kiborítja az Evrysdit, törölje szárazra a területet egy száraz papírtörülővel, majd vízzel és szappannal tisztítsa meg. A papírtörülőt dobja ki a szemetesbe, és mosson alaposan kezét vízzel és szappannal.
- Ha a felírt adagjához nem maradt elég Evrysdi az üvegben, az üveget a maradék Evrysdi-vel és a használt szájfecskendőkkel együtt a helyi előírásoknak megfelelően semmisítse meg. Az előírt adaghoz nyisson meg egy új Evrysdi-üveget. **Ne keverje össze** az addig használt üvegben és az új üvegben lévő Evrysdit.

Mindegyik EVRYSDI doboz a következőket tartalmazza (lásd A. ábra):

1. 1 üveg EvrySDI üveg adapterrel és kupakkal;
2. 1 db 12 ml-es szájfecskendő (tasakba csomagolva)
3. 2 db 6 ml-es szájfecskendő (tasakba csomagolva);
4. 2 db 1 ml-es szájfecskendő (tasakba csomagolva);
5. 1 használati útmutató füzet (nincs feltüntetve);
6. 1 betegtájékoztató (nincs feltüntetve).



A. ábra

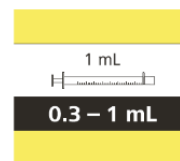
Hogyan kell az EvrySDI-t tárolni?

Teljes tájékoztatásért kérjük, olvassa el a „*Hogyan kell az EvrySDI-t tárolni?*” című részt a betegtájékoztató 5. pontjában.

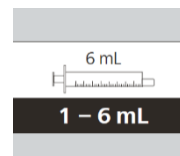
A) Az adagolási térfogat előkészítése és felszívása

Az Evrysdí előírt adagolási térfogatának megfelelő méretű szájfecskendő kiválasztása

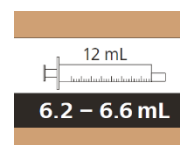
- Ha az Evrysdí előírt napi adagolási térfogata 0,3 ml és 1 ml között van, használjon 1 ml-es szájfecskendőt (sárga címke).



- Ha az Evrysdí előírt napi adagolási térfogata 1 ml és 6 ml között van, használjon 6 ml-es szájfecskendőt (szürke címke).

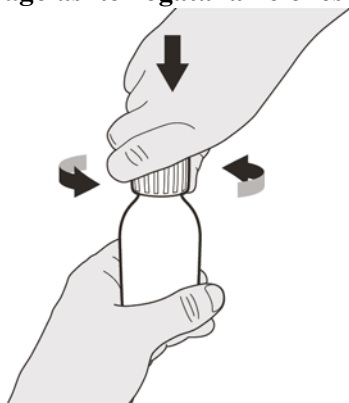


- Ha az Evrysdí előírt napi adagolási térfogata több mint 6 ml, használja a 12 ml-es szájfecskendőt (barna címke).

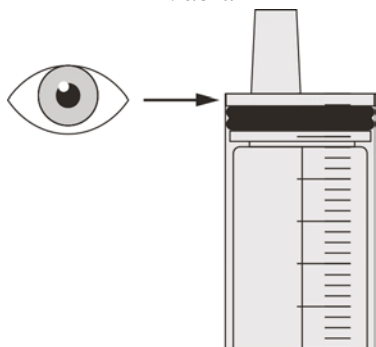


Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke napi adagjának legközelebbi beosztási értékre történő kerekítéséről.

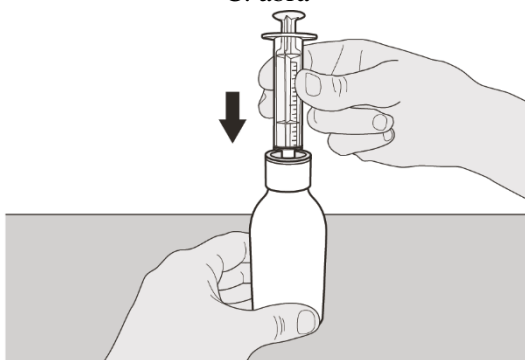
Az Evryski adagolási térfogatának előkészítése



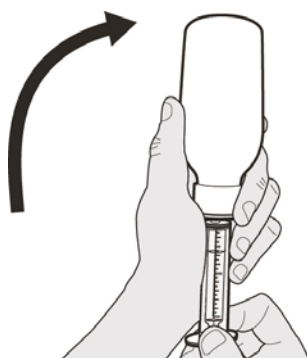
B. ábra



C. ábra



D. ábra



E. ábra

A1. lépés

Távolítsa el a kupakot úgy, hogy lefelé nyomja, majd balra (az óramutató járásával ellentétes irányba) csavarja (lásd B. ábra). Ne dobja ki a kupakot.

A2. lépés

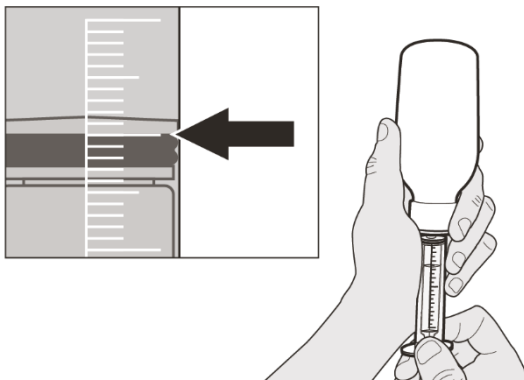
Nyomja be teljesen a szájfecskendő dugattyúját a szájfecskendőben található levegő eltávolításához (lásd C. ábra).

A3. lépés

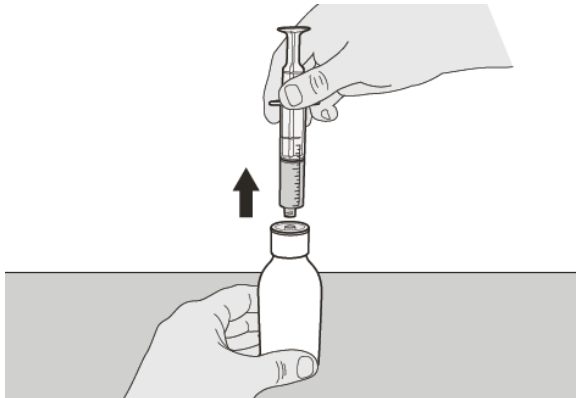
A palackot függőleges helyzetben tartva helyezze be a fecskendő hegyét az üveg-adapterbe (lásd D. ábra).

A4. lépés

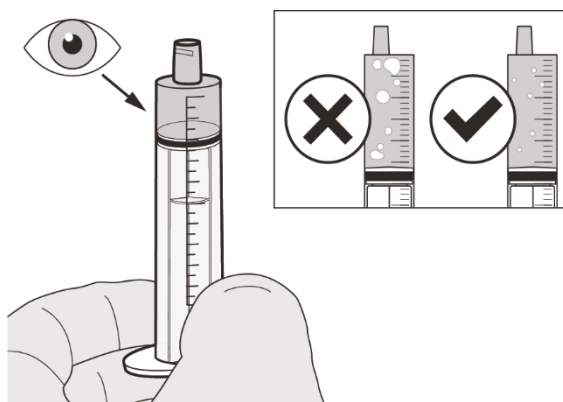
Óvatosan fordítsa az üveget fejjel lefelé úgy, hogy közben a fecskendő hegyét végig stabilan az üveg adapterben tartja (lásd E. ábra).



F. ábra



G. ábra



H. ábra

A5. lépés

A dugattyú lassú visszahúzásával szívja fel az Evrysdí dózisát. A fekete dugattyúütköző tetejének egy vonalba kell esnie a szájfecskendőn található, az előírt napi adagolási térfogatnak megfelelő milliliter jelöléssel (lásd F. ábra).

A megfelelő adag felszívása után **tartsa ebben a helyzetben a dugattyút, hogy az ne tudjon elmozdulni.**

A6. lépés

Továbbra is tartsa ebben a helyzetben a dugattyút, nehogy elmozduljon. Hagyja a szájfecskendőt a palack adapterében, és fordítsa az üveget függőleges helyzetbe. Helyezze az üveget vízszintes felületre. Távolítsa el a szájfecskendőt az üveg adapterből úgy, hogy a szájfecskendőt finoman felfelé húzza (lásd G. ábra).

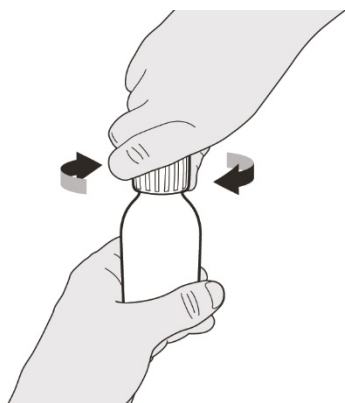
A7. lépés

Tartsa a szájfecskendőt a fecskendő hegyével felfelé. Ellenőrizze a szájfecskendőben lévő gyógyszert.

Ha a szájfecskendőben nagy légbuborékok vannak (lásd H. ábra), **vagy ha** nem a megfelelő adagolási térfogatot szívta fel az Evrysdí-ből, akkor vezesse be ismét a fecskendő csúcsát az üveg adapterbe. Nyomja le teljesen a fecskendő dugattyúját, hogy az összes gyógyszer visszakerüljön az üvegbe, és ismétlje meg az A4-A7. lépéseket.

Miután felszívta az Evrysdí-t a fecskendőbe, azonnal vegye be, illetve adja be.

Ha a gyógyszert **5 percen belül** nem veszi be, ürítse ki a szájfecskendőből, és készítsen elő új adagot.



I. ábra

Ha az Evrysdi adagját szájon át veszi be, kövesse a „**B) Hogyan kell szájon át bevenni az Evrysdi-t?**” című fejezet utasításait.

Ha az Evrysdi adagját gasztrosztómiás szondán át veszi be, kövesse a „**C) Hogyan kell gasztrosztómiás szondán (G-szonda) át beadni az Evrysdi-t?**” című fejezet utasításait.

Ha az Evrysdi-adagját nazogasztrikus szondán át veszi be, kövesse a „**D) Hogyan kell nazogasztrikus szondán (NG-szonda) át beadni az Evrysdi-t?**” című fejezet utasításait. Az Evrysdi szájfecskendőket speciálisan úgy tervezték, hogy kompatibilisek legyenek az ENFit® rendszerrel. Amennyiben nem ENFit®-kompatibilis tápláló szondát alkalmaz, úgy szükség lehet egy ENFit® átalakító csatlakozóra, hogy az Evrysdi szájfecskendő csatlakoztatható legyen az Ön által használt G- vagy NG-szondához.

B) Hogyan kell szájon át bevenni az Evrysdi-t?

Az adag szájon át való beviteléhez fel kell ülni.



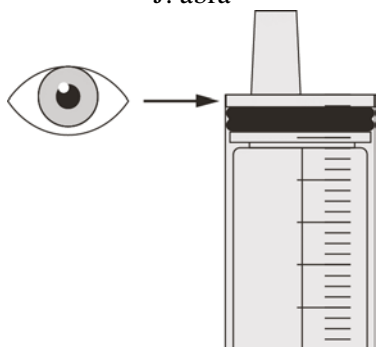
J. ábra

B1. lépés

Helyezze a fecskendőt a szájba, a **hegye valamelyik orca mentén helyezkedjen el.**

A teljes Evrysdi-adag beadásához **lassan** nyomja be teljesen a dugattyút (lásd J. ábra).

Ha az Evrysdi-t a torok hátsó részébe nyomja, vagy túl gyorsan adja be, az fulladáshoz vezethet.



K. ábra

B2. lépés

Ellenőrizze, hogy maradt-e gyógyszer a szájfecskendőben (lásd K. ábra).



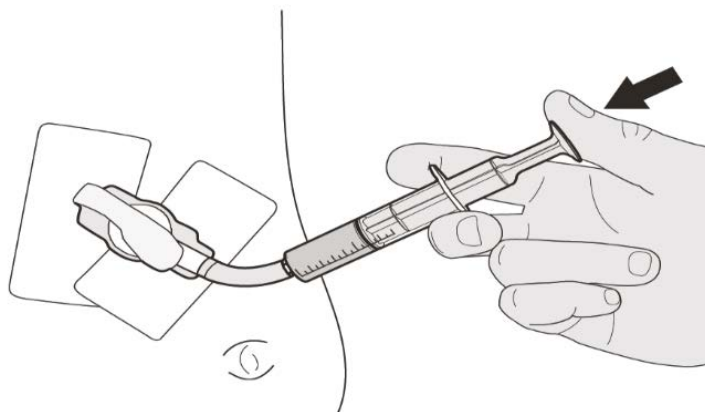
L. ábra

B3. lépés

A felírt Evryssi-adag bevétele után **igyon** egy kis vizet (lásd L. ábra).
A fecskendő megtisztításához kövesse az E lépés utasításait.

C) Hogyan kell gasztrosztómiás szondán át beadni az Evryssi-t?

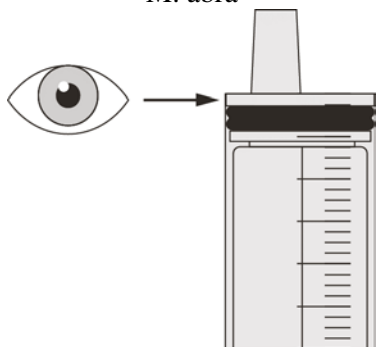
Ha az Evryssi-t gasztrosztómiás szondán keresztül adja be, kérje meg a kezelőorvost, hogy mutassa meg, hogyan kell a beadás előtt ellenőrizni a szondát.



M. ábra

C1. lépés

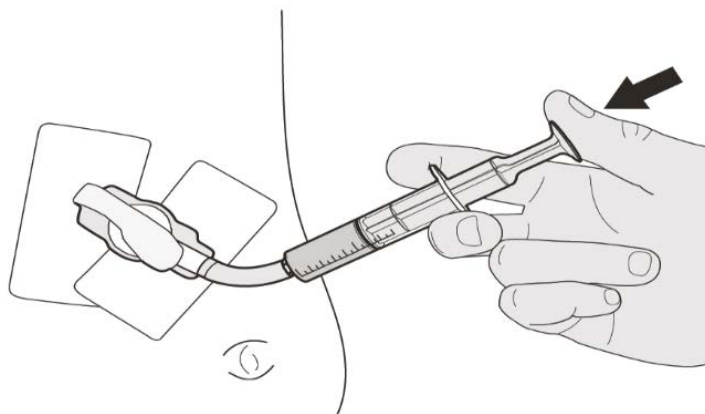
Helyezze a szájfecskendő hegyét a gasztrosztómiás szondába. A teljes Evryssi-adag beadásához lassan nyomja be teljesen a dugattyút (lásd M. ábra).



N. ábra

C2. lépés

Ellenőrizze, hogy maradt-e gyógyszer a szájfecskendőben (lásd N. ábra).



O. ábra

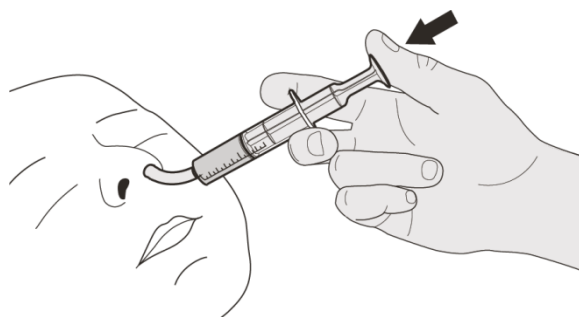
C3. lépés

Öblítse át a gasztrosztómiás szondát 10-20 ml vízzel, közvetlenül az Evrysdí adag beadása után (lásd O. ábra).

A fecskendő megtisztításához folytassa az E lépéssel.

D) Hogyan kell nazogasztrikus szondán át beadni az Evrysdit?

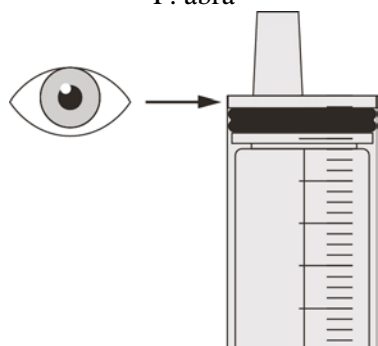
Ha az Evrysdit nazogasztrikus szondán keresztül adja be, kérje meg a kezelőorvost, hogy mutassa meg, hogyan kell a beadás előtt ellenőrizni a szondát.



P. ábra

D1. lépés

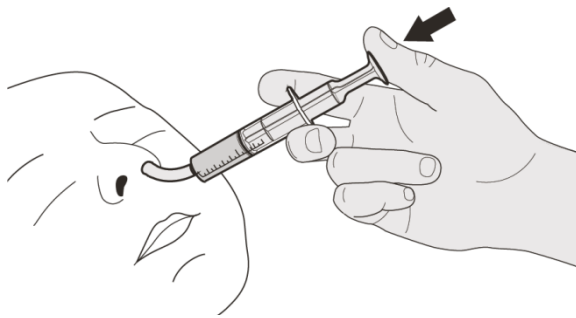
Helyezze a szájfecskendő hegyét a nazogasztrikus szondába. A teljes Evrysdí-adag beadásához lassan nyomja be teljesen a dugattyút (lásd P. ábra).



Q. ábra

D2. lépés

Ellenőrizze, hogy maradt-e gyógyszer a szájfecskendőben (lásd Q. ábra).



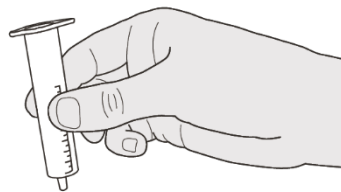
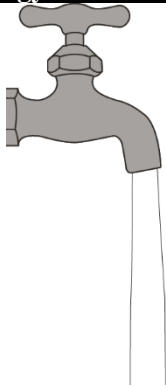
R. ábra

D3. lépés

Öblítse át a nazogasztrikus szondát 10-20 ml vízzel, közvetlenül az Evrysi-di-adag beadása után (lásd R. ábra).

A fecskendő megtisztításához kövesse az E lépés utasításait.

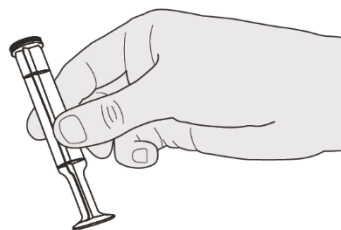
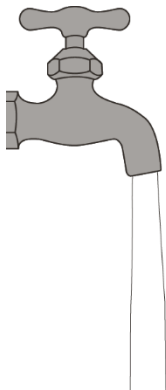
E) Hogyan kell a szájfecskendőt használat után megtisztítani?



S. ábra

E1. lépés

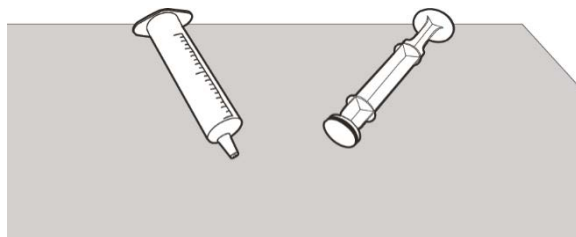
Távolítsa el a dugattyút a szájfecskendőből. Alaposan öblítse ki a fecskendőhengert tiszta, folyó víz alatt (lásd S. ábra).



T. ábra

E2. lépés

Alaposan öblítse le a dugattyút tiszta, folyó víz alatt (lásd T. ábra).



U. ábra

E3. lépés

Ellenőrizze, hogy sikerült-e alaposan megtisztítani a fecskendőhengert és a dugattyút.

Biztonságos helyen helyezze a fecskendőhengert és a dugattyút egy tiszta felületre, hogy megszáradjanak (lásd U. ábra).

Mosson kezet.

Ha az alkatrészek megszáradtak, helyezze be ismét a dugattyút a fecskendőhengerbe, és tárolja a gyógyszerrel együtt.

ÚTMUTATÓ A BELSŐLEGES OLDAT ELKÉSZÍTÉSÉHEZ

Evrysdi® 0,75 mg/ml

por belsőleges oldathoz

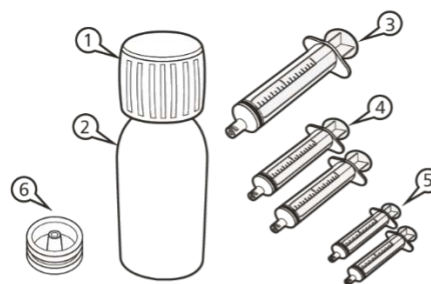
riszdiplám

Útmutató az elkészítéshez

(CSAK EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREK [PL. GYÓGYSZERÉSZEK] RÉSZÉRE)

Mindegyik Evrysdi doboz a következőket tartalmazza (lásd A. ábra):

1. 1 kupak;
2. 1 üveg Evrysdi;
3. 1 db 12 ml-es szájfecskendő (tasakba csomagolva);
4. 2 db 6 ml-es szájfecskendő (tasakba csomagolva);
5. 2 db 1 ml-es szájfecskendő (tasakba csomagolva)
6. 1 benyomható üveg-adapter;
7. 1 betegtájékoztató (nincs feltüntetve);
8. 1 útmutató az elkészítéshez (nincs feltüntetve);
9. 1 használati útmutató (nincs feltüntetve).



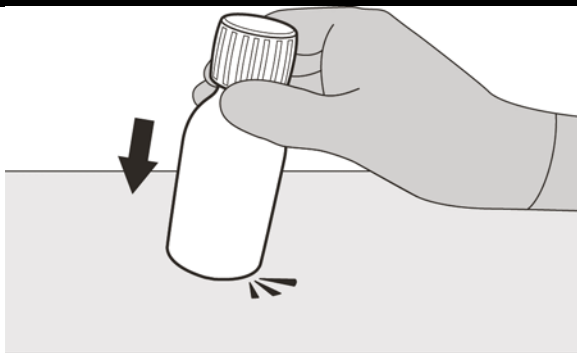
A. ábra

Fontos tájékoztatás az Evrysdi-ről

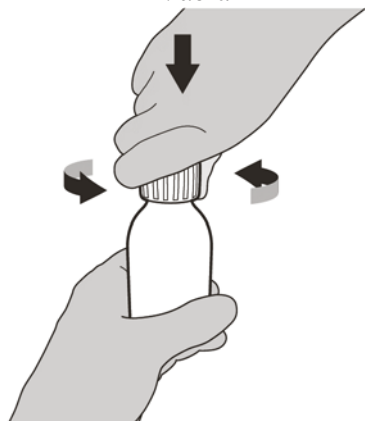
- **Kerülje az Evrysdi por belélegzését.**
- **Használjon kesztyűt.**
- A lejáratú időn túl **ne használja fel.** A por lejáratú ideje az üveg címkéjére van nyomtatva.
- **Ne** adja ki az elkészített oldatot, ha az oldat „Felhasználható” dátuma meghaladja a por eredeti lejáratú idejét.
- **Kerülje** a gyógyszer bőrrel való érintkezését. Ha a gyógyszer bőrre kerül, mossa le az érintett területet vízzel és szappannal.
- **Ne** használja a gyógyszert, ha bármelyik tartozék sérült vagy hiányzik.
- A gyógyszer elkészítéséhez használjon tisztított vizet vagy injekcióhoz való steril vizet.
- A dobozban található szájfecskendők mellé ne adjon további szájfecskendőket.

Hogyan kell az Evrysdit tárolni?

- A port (el nem készített gyógyszer) tartsa a dobozában, és szobahőmérsékleten tárolja.
- Az oldat (elkészített gyógyszer) hűtőben, 2 °C és 8 °C között, álló helyzetben lévő dobozban tárolandó.
- Tartsa a belsőleges oldatot az eredeti üvegében, és az üveget mindig álló helyzetben, szorosan rátekerve kupakkal tárolja.



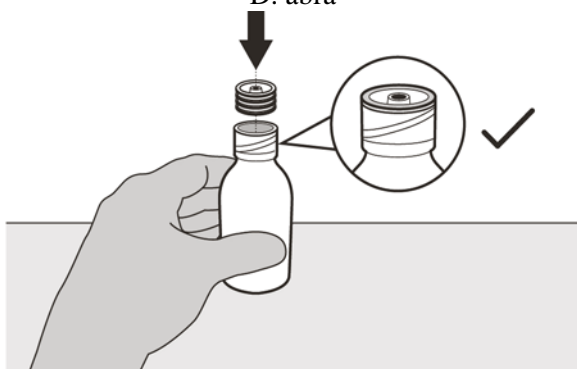
B. ábra



C. ábra



D. ábra



E. ábra

1. lépés

Óvatosan ütögesse meg az üveg alját, hogy a por fellazuljon (lásd B. ábra).

2. lépés

Távolítsa el a kupakot úgy, hogy lenyomja, majd balra (az óramutató járásával ellentétes irányba) csavarja (lásd C. ábra). A kupakot ne dobja ki.

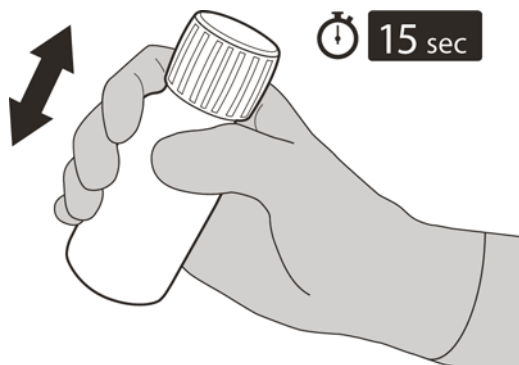
3. lépés

Óvatosan öntsön 79 ml tisztított vizet vagy injekcióhoz való steril vizet a gyógyszeres üvegbe (lásd D. ábra).

4. lépés

Egyik kezével tartsa a gyógyszeres üveget az asztalon.

A benyomható üveg adaptert a másik kezével nyomja be a nyílásba. Fontos, hogy az üveg adapter teljesen hozzányomódjon az üveg szájához (lásd E. ábra).



F. ábra



G. ábra

5. lépés

Tegye vissza a kupakot az üvegre. Jobbra (az óramutató járásával megegyező irányba) tekerve zárja rá a kupakot.

Győződjön meg róla, hogy az üveget jól lezárta-e, és rázza fel alaposan 15 másodpercig (lásd F. ábra).

Várjon 10 percet. Ekkor **tiszta oldatot** kell kapnia.

Ha az oldat nem tiszta, rázza fel újra 15 másodpercig.

6. lépés

Számolja ki a „Felhasználható” dátumot: amely az elkészítés utáni **64. nap**, ahol az elkészítés napja a 0. napnak számít. Például ha az oldatot április 1-én készíti el, akkor a „Felhasználható:” dátum június 4.-e lesz.

Írja rá az üveg címkéjére és a kartonra a **„Felhasználható” dátumot** (lásd G. ábra).

Tegye vissza az üveget az eredeti dobozba a (tasakokban lévő) fecskendővel, a betegájékoztatóval és a használati utasítást tartalmazó füzetrel együtt.

A dobozt hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) kell tárolni.