

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Evrysdi 0,75 mg/ml prášok na perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá fľaška obsahuje 60 mg risdiplamu v 2 g prášku na perorálny roztok.

Každý ml rekonštituovaného roztoku obsahuje 0,75 mg risdiplamu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každý ml obsahuje 0,38 mg benzoátu sodného (E 211) a 2,97 mg izomaltu (E 953).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálny roztok. Svetložltý, žltý, sivastožltý, zelenkavožltý alebo svetlozelený prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Evrysdi je indikovaný na liečbu 5q-SMA (spinálnej svalovej atrofie [*spinal muscular atrophy*]) u pacientov s klinickou diagnózou SMA typu 1, typu 2 alebo typu 3 alebo s jednou až štyrmi kópiami génu *SMN2*.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Evrysdi má začať lekár, ktorý má skúsenosti s manažmentom SMA.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku Evrysdi podávaná jedenkrát denne sa stanoví podľa veku a telesnej hmotnosti (pozri tabuľku 1). Evrysdi sa užíva perorálne jedenkrát denne po jedle, každý deň približne v rovnakom čase.

Tabuľka 1. Dávkovacia schéma podľa veku a telesnej hmotnosti

Vek* a telesná hmotnosť	Odporúčaná denná dávka
vek < 2 mesiace	0,15 mg/kg
vek 2 mesiace až < 2 roky	0,20 mg/kg
vek ≥ 2 roky (< 20 kg)	0,25 mg/kg
vek ≥ 2 roky (≥ 20 kg)	5 mg

* na základe korigovaného veku pre predčasne narodené dojčatá

Liečba dennou dávkou vyššou ako 5 mg nebola skúmaná.

Oneskorené alebo vynechané dávky

Ak dôjde k vynechaniu plánovanej dávky, má sa podať čo najskôr, pokiaľ neuplynulo viac ako 6 hodín od času, kedy mala byť podaná. V opačnom prípade sa má zabudnutá dávka vynechať a ďalšia dávka sa má podať vo zvyčajnom čase na nasledujúci deň.

Ak sa neprehltne celá dávka alebo ak po užití dávky lieku Evrysdi dôjde k vracaniu, nemá sa podať dodatočná dávka, aby sa nahradila neúplná dávka. Ďalšia dávka sa má podať vo zvyčajnom čase.

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky, vychádzajúc z obmedzených údajov získaných u osôb vo veku 65 rokov a starších (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Risdiplam nebol skúmaný v tejto populácii. Nepredpokladá sa, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene neboli skúmaní a môžu mať zvýšenú expozíciu risdiplamu (pozri časti 5.1 a 5.2).

Pediatrická populácia

Použitie lieku Evrysdi na liečbu SMA u pacientov vo veku 2 mesiace a mladších podporujú farmakokinetické údaje a údaje o bezpečnosti získané u pediatrických pacientov vo veku 16 dní a starších (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2). K dispozícii nie sú žiadne údaje o farmakokinetike risdiplamu u pacientov vo veku menej ako 16 dní.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Zdravotnícky pracovník (napr. lekárnik) musí Evrysdi rekonstituovať pred jeho výdajom. Odporúča sa, aby sa zdravotnícky pracovník porozprával s pacientom alebo s opatrovateľom o tom, ako pripraviť predpísanú dennú dávku ešte predtým, ako bude podaná prvá dávka.

Evrysdi sa užíva perorálne jedenkrát denne po jedle, každý deň približne v rovnakom čase, pomocou poskytnutej opakovane použiteľnej perorálnej striekačky. U dojčiat, ktoré sú dojčené, sa má Evrysdi podávať po dojčení. Evrysdi sa nemá miešať s mliekom ani s náhradnou dojčenskou mliečnou výživou (mliečnou formulou).

Evrysdi sa má užiť ihneď po jeho natiahnutí do perorálnej striekačky. Ak sa neužije do 5 minút, má sa odstrániť z perorálnej striekačky a pripraviť nová dávka. Ak dôjde k nechcenému vyliatiu lieku Evrysdi alebo k jeho kontaktu s kožou, postihnuté miesto sa má umyť mydlom a vodou.

Pacient má po užití lieku Evrysdi vypiť vodu, aby sa zaistilo prehĺtnutie celej dávky lieku. Ak pacient nedokáže prehĺtať a má zavedenú nazogastrickú alebo gastrostomickú sondu *in situ*, Evrysdi sa môže podať cez sondu. Po podaní lieku Evrysdi sa má sonda prepláchnuť vodou.

Výber perorálnej striekačky pre predpísanú dennú dávku:

<i>Veľkosť striekačky</i>	<i>Objem dávky</i>	<i>Striekačka s dielikmi po</i>
1 ml	0,3 ml až 1 ml	0,01 ml
6 ml	1 ml až 6 ml	0,1 ml
12 ml	6,2 ml až 6,6 ml	0,2 ml

Pri výpočte objemu dávky je potrebné vziať do úvahy dieliky na stupnici striekačky. Objem dávky sa má zaokrúhliť na najbližší dielik stupnice vyznačenej na vybranej perorálnej striekačke.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Možná embryo-fetálna toxicita

V štúdiách na zvieratách bola pozorovaná embryo-fetálna toxicita (pozri časť 5.3). Pacientky a pacienti v reprodukčnom veku majú byť informovaní o rizikách a musia používať vysokoúčinnú antikoncepciu počas liečby a ešte aspoň 1 mesiac po poslednej dávke v prípade pacientok a 4 mesiace po poslednej dávke v prípade pacientov. U pacientok v reprodukčnom veku sa pred začiatkom liečby liekom Evrysdi má overiť, či nie sú tehotné (pozri časť 4.6).

Možné účinky na mužskú fertilitu

Na základe zistení zo štúdií na zvieratách pacienti nemajú darovať spermie počas liečby a v priebehu 4 mesiacov po poslednej dávke lieku Evrysdi. Pred začiatkom liečby sa majú s pacientmi v reprodukčnom veku prediskutovať stratégie na zachovanie fertility (pozri časti 4.6 a 5.3). Účinky lieku Evrysdi na mužskú fertilitu neboli u ľudí skúmané.

Pomocné látky

Izomalt

Evrysdi obsahuje izomalt (2,97 mg na ml). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek.

Sodík

Evrysdi obsahuje 0,375 mg benzoátu sodného na ml. Benzoát sodný môže zhoršiť novorodeneckú žltáčku (žltnutie očí a kože) (až do veku 4 týždňov).

Evrysdi obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 5 mg dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Risdiplam je primárne metabolizovaný pečevnými enzýmami flavín-obsahujúcimi monooxygenázami 1 a 3 (*flavin-containing monooxygenases 1 and 3*, FMO1 a FMO3) a tiež enzýmami (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 a 3A7 cytochrómu P450. Risdiplam nie je substrátom ľudského proteínu 1 súvisiaceho s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (*multidrug resistance-associated protein 1*, MDR1).

Účinky iných liekov na risdiplam

Súbežné podávanie 200 mg itrakonazolu dvakrát denne, silného inhibítora CYP3A, s jednorazovou 6 mg perorálnou dávkou risdiplamu nemalo klinicky významný vplyv na farmakokinetické (*pharmacokinetic*, PK) parametre risdiplamu (11 % zvýšenie AUC, 9 % zníženie C_{max}). Nie sú potrebné žiadne úpravy dávky, keď sa Evrysdi podáva súbežne s inhibítorom CYP3A.

Nepredpokladajú sa žiadne liekové interakcie na úrovni dráhy FMO1 a FMO3.

Účinky risdiplamu na iné lieky

Risdiplam je slabým inhibítorom CYP3A. U zdravých dospelých osôb viedlo perorálne podávanie risdiplamu jedenkrát denne počas 2 týždňov k miernemu zvýšeniu expozície midazolamu, citlivého substrátu CYP3A (AUC o 11 %; $C_{\max}$ o 16 %). Rozsah tejto interakcie sa nepovažuje za klinicky významný, a preto nie je potrebná žiadna úprava dávky substrátov CYP3A.

In vitro štúdie ukázali, že risdiplam a jeho hlavný ľudský metabolit M1 nie sú významnými inhibítormi ľudského MDR1, transportného polypeptidu organických aniónov (*organic anion-transporting polypeptide*, OATP)1B1, OATP1B3, transportéra organických aniónov (*organic anion transporter*, OAT)1 a OAT3. Avšak risdiplam a jeho metabolit sú v podmienkach *in vitro* inhibítormi ľudského transportéra 2 organických kationov (*organic cation transporter 2*, OCT2) a inhibítormi transportérov zabezpečujúcich extrúziu viacerých liekov a toxínov (*multidrug and toxin extrusion transporter*, MATE)1 a MATE2-K. Pri terapeutických koncentráciách lieku sa neočakáva žiadna interakcia so substrátmi OCT2. Vplyv súbežného podávania risdiplamu na farmakokinetiku substrátov MATE1 a MATE2-K u ľudí nie je známy. Na základe údajov získaných *in vitro* risdiplam môže zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov eliminovaných prostredníctvom MATE1 alebo MATE2-K, napríklad metformínu. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, majú sa sledovať toxické účinky súvisiace s liekom a v prípade potreby sa má zvážiť zníženie dávky súbežne podávaného lieku.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinnosti alebo bezpečnosti podporujúce súbežné použitie risdiplamu a nusinersenu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Pacienti a pacientky v reprodukčnom veku

Antikoncepcia u pacientov a pacientok

Pacienti a pacientky v reprodukčnom veku majú dodržiavať nasledujúce antikoncepčné opatrenia:

- Pacientky vo fertilnom veku majú používať vysokoúčinnú antikoncepciu počas liečby a ešte aspoň 1 mesiac po poslednej dávke.
- Pacienti aj ich partnerky, ktoré sú vo fertilnom veku, majú zaistiť dosiahnutie vysokoúčinnnej antikoncepcie počas liečby a ešte aspoň 4 mesiace po poslednej dávke.

Vykonanie tehotenského testu

U pacientok v reprodukčnom veku sa pred začiatkom liečby liekom Evrysdi má overiť, či nie sú tehotné. Tehotné ženy majú byť jasne upozornené na možné riziko pre plod.

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití lieku Evrysdi u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Evrysdi sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa risdiplam vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na potkanoch ukazujú, že risdiplam sa vylučuje do mlieka (pozri časť 5.3). Keďže nie je známe, či môže dôjsť k poškodeniu dojčeného dieťaťa, odporúča sa počas liečby nedojsť.

Fertilita

Pacienti

Na základe nálezov z predklinických štúdií existuje možnosť zníženia mužskej fertility počas liečby. V reprodukčných orgánoch potkanov a opíc bola pozorovaná degenerácia spermií a znížený počet spermií (pozri časť 5.3). Na základe zistení zo štúdií na zvieratách sa predpokladá, že účinky na spermatické bunky sú reverzibilné po ukončení liečby risdiplomom.

Pacienti môžu zvážiť konzerváciu spermií pred začiatkom liečby alebo po období bez liečby trvajúcom aspoň 4 mesiace. Pacienti, ktorí chcú splodiť dieťa, majú prerušiť liečbu na minimálne 4 mesiace. Po počatí sa liečba môže znovu začať.

Pacientky

Na základe predklinických údajov (pozri časť 5.3) sa predpokladá, že risdiplom nemá vplyv na ženskú fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Evrysdi nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

U pacientov so SMA s nástupom v dojčenskom veku boli najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré boli pozorované v klinických štúdiách s liekom Evrysdi, pyrexia (54,8 %), vyrážka (29,0 %) a hnačka (19,4 %).

U pacientov so SMA s neskorším nástupom boli najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré boli pozorované v klinických štúdiách s liekom Evrysdi, pyrexia (21,7 %), bolesť hlavy (20,0 %), hnačka (16,7 %) a vyrážka (16,7 %).

Nežiaduce reakcie uvedené vyššie, vyskytujúce sa u pacientov so SMA s nástupom v dojčenskom veku a u pacientov so SMA s neskorším nástupom, nemali typický klinický alebo časový priebeh a zvyčajne odzneli napriek pokračujúcej liečbe.

Na základe primárnej analýzy štúdie RAINBOWFISH je bezpečnostný profil lieku Evrysdi u presymptomatických pacientov zhodný s bezpečnostným profilom u symptomatických pacientov so SMA s nástupom v dojčenskom veku a u symptomatických pacientov so SMA s neskorším nástupom. V štúdií RAINBOWFISH bolo zaradených 26 presymptomatických pacientov so SMA vo veku 16 až 41 dní v čase podania prvej dávky (rozmedzie telesnej hmotnosti: 3,1 až 5,7 kg). Medián trvania expozície bol 20,4 mesiaca (rozmedzie: 10,6 až 41,9 mesiaca). K dispozícii sú obmedzené údaje získané v období po uvedení lieku na trh u novorodencov vo veku < 20 dní.

Pozri aj časť 5.3 pre účinky lieku Evrysdi pozorované v predklinických štúdiách.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu na liek je založená na nasledujúcej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). Nežiaduce reakcie na liek zistené v klinických štúdiách (tabuľka 2) sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA.

Tabuľka 2. Nežiaduce reakcie na liek, ktoré sa vyskytli u pacientov so SMA s nástupom v dojčenskom veku a u pacientov so SMA s neskorším nástupom v klinických štúdiách s liekom Evrysdi

Trieda orgánových systémov	SMA s nástupom v dojčenskom veku (typ 1)	SMA s neskorším nástupom (typ 2 a 3)
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Hnačka	Veľmi časté	Veľmi časté
Nauzea	Neaplikovateľné	Časté
Vredy v ústach a aftózne vredy	Časté	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Vyrážka*	Veľmi časté	Veľmi časté
Poruchy nervového systému		
Bolesť hlavy	Neaplikovateľné	Veľmi časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Pyrexia (vrátane hyperpyrexie)	Veľmi časté	Veľmi časté
Infekcie a nákazy		
Infekcia močových ciest (vrátane cystitídy)	Časté	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Artralgia	Neaplikovateľné	Časté

*Zahŕňa dermatitídu, akneiformnú dermatitídu, alergickú dermatitídu, erytém, folikulitídu, vyrážku, erytematóznou vyrážku, makulo-papulóznu vyrážku, papulóznu vyrážku

Bezpečnostný profil u pacientov, ktorí boli predtým liečení inými terapiami modifikujúcimi SMA

Na základe primárnej analýzy štúdie JEWELFISH sa bezpečnostný profil lieku Evrysdi u pacientov po predchádzajúcej liečbe SMA, ktorí dostávali Evrysdi počas až 59 mesiacov (vrátane pacientov, ktorí boli predtým liečení nusinersenom [n = 76] alebo onasemnogénom abeparvovekom [n = 14]), zhoduje s bezpečnostným profilom u pacientov bez predchádzajúcej liečby SMA, ktorí boli liečení liekom Evrysdi v štúdiách FIREFISH, SUNFISH a RAINBOWFISH (pozri časť 5.1).

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Po uvedení lieku na trh bola hlásená kožná vaskulitída. Príznaky ustúpili po trvalom ukončení liečby liekom Evrysdi. Frekvenciu nemožno odhadnúť na základe dostupných údajov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Nie je k dispozícii žiadne známe antidotum pri predávkovaní liekom Evrysdi. V prípade predávkovania má byť pacient pozorne sledovaný a má sa začať podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na poruchy muskuloskeletálnej sústavy,
ATC kód: M09AX10

Mechanizmus účinku

Risdiplam je modifikátor zostrihu („splicing“) pre-mRNA génu *SMN2* (*survival of motor neuron 2*, t. j. génu kódujúceho proteín SMN, ktorý je nevyhnutný pre prežívanie motorických neurónov), ktorý bol vyvinutý na liečbu SMA spôsobenej mutáciami génu *SMN1* 5. chromozómu (5q), ktoré vedú k nedostatku proteínu SMN. Nedostatok funkčného proteínu SMN priamo súvisí s patofyziológiou SMA, ktorá zahŕňa progresívnu stratu motorických neurónov a svalovú slabosť. Risdiplam koriguje zostrih („splicing“) génu *SMN2* tak, že posúva rovnováhu smerom od exklúzie exónu 7 z transkriptu mRNA k inklúzii exónu 7 do transkriptu mRNA, čo vedie k zvýšenej produkcii funkčného a stabilného proteínu SMN. Risdiplam preto lieči SMA zvyšovaním a udržiavaním hladiny funkčného proteínu SMN.

Farmakodynamické účinky

V štúdiách FIREFISH (pacienti vo veku 2 - 7 mesiacov v čase zaradenia do štúdie), SUNFISH (pacienti vo veku 2 - 25 rokov v čase zaradenia do štúdie) a JEWELFISH (pacienti vo veku 1 - 60 rokov v čase zaradenia do štúdie) u pacientov so SMA s nástupom v dojčenskom veku a u pacientov so SMA s neskorším nástupom viedla liečba risdiplamom k zvýšeniu hladiny proteínu SMN v krvi, pričom do 4 týždňov od začiatku liečby sa dosiahlo viac ako 2-násobné zvýšenie (medián zmeny) oproti východiskovej hladine vo všetkých sledovaných typoch SMA. Uvedené zvýšenie sa udržalo počas celého obdobia liečby (trvajúceho aspoň 24 mesiacov).

Elektrofyziológia srdca

Účinok risdiplamu na QTc interval sa hodnotil v štúdiu u 47 zdravých dospelých jedincov. Pri terapeutickej expozícii risdiplam nepredĺžil QTc interval.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť lieku Evrysdi v liečbe pacientov so SMA s nástupom v dojčenskom veku (SMA typu 1) a pacientov so SMA s neskorším nástupom (SMA typu 2 a 3) bola hodnotená v 2 pivotných klinických štúdiách, FIREFISH a SUNFISH. Údaje o účinnosti Evrysdi v liečbe presymptomatických pacientov so SMA boli hodnotené v klinickej štúdiu RAINBOWFISH. Pacienti s klinickou diagnózou SMA typu 4 neboli skúmaní v klinických skúšaníach.

SMA s nástupom v dojčenskom veku

Štúdia BP39056 (FIREFISH) je otvorená štúdia pozostávajúca z 2 častí, ktorej cieľom bolo preskúmať účinnosť, bezpečnosť, PK a farmakodynamiku (*pharmacodynamics*, PD) lieku Evrysdi u symptomatických pacientov so SMA typu 1 (všetci pacienti mali geneticky potvrdené ochorenie s 2 kópiami génu *SMN2*). 1. časť štúdie FIREFISH bola navrhnutá ako časť štúdie zameraná na stanovenie dávky. Potvrdzujúca 2. časť štúdie FIREFISH hodnotila účinnosť lieku Evrysdi. Pacienti z 1. časti sa nezúčastnili na 2. časti.

Kľúčovým cieľovým ukazovateľom účinnosti bola schopnosť sedieť bez opory počas aspoň 5 sekúnd, čo sa hodnotilo pomocou 22. položky škály hrubej motoriky, ktorá je súčasťou vývinových škál dojsiat a batoliat podľa Bayleyovej, tretie vydanie (*Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition*, BSID-III), po 12 mesiacoch liečby.

2. časť štúdie FIREFISH

Do 2. časti štúdie FIREFISH bolo zaradených 41 pacientov so SMA typu 1. Medián veku v čase nástupu klinických prejavov a príznakov SMA typu 1 bol 1,5 mesiaca (rozmedzie: 1,0 - 3,0 mesiace), 54 % pacientov bolo ženského pohlavia, 54 % pacientov bolo beloškého (kaukazského) pôvodu a 34 % pacientov bolo ázijského pôvodu. Medián veku v čase zaradenia do štúdie bol 5,3 mesiaca (rozmedzie: 2,2 - 6,9 mesiaca) a medián času medzi nástupom príznakov a podaním prvej dávky bol 3,4 mesiaca (rozmedzie: 1,0 - 6,0 mesiacov). V čase zaradenia do štúdie bol medián skóre CHOP-INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*; nástroj na hodnotenie motorických zručností dojčiat s neuromuskulárnymi ochoreniami) 22,0 bodov (rozmedzie: 8,0 - 37,0) a medián skóre HINE-2 (*Module 2 of Hammersmith Infant Neurological Examination*; nástroj na hodnotenie motorických zručností dojčiat neurologickým vyšetrením) bol 1,0 bod (rozmedzie: 0,0 - 5,0).

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol percentuálny podiel pacientov so schopnosťou sedieť bez opory počas aspoň 5 sekúnd po 12 mesiacoch liečby (BSID-III, škála hrubej motoriky, 22. položka). Kľúčové ukazovatele účinnosti u pacientov liečených liekom Evrysdi sú uvedené v tabuľke 3.

Tabuľka 3. Súhrn kľúčových výsledkov účinnosti v 12. mesiaci a 24. mesiaci (2. časť štúdie FIREFISH)

Cieľové ukazovatele účinnosti	Percentuálny podiel pacientov n = 41 (90 % IS)	
	12. mesiac	24. mesiac
<u>Motorické funkcie a vývinové míľniky</u>		
BSID-III: sedenie bez opory počas aspoň 5 sekúnd	29,3 % (17,8 %, 43,1 %) p < 0,0001 ^a	61,0 % (46,9 %, 73,8 %)
CHOP-INTEND: skóre 40 alebo vyššie	56,1 % (42,1 %, 69,4 %)	75,6 % (62,2 %, 86,1 %)
CHOP-INTEND: zvýšenie o ≥ 4 body oproti východiskovému skóre	90,2 % (79,1 %, 96,6 %)	90,2 % (79,1 %, 96,6 %)
HINE-2: respondéri v zmysle motorických míľnikov ^b	78,0 % (64,8 %, 88,0 %)	85,4 % (73,2 %, 93,4 %)
HINE-2: sedenie bez opory ^c	24,4 % (13,9 %, 37,9%)	53,7 % (39,8 %, 67,1 %)
<u>Prežívanie a prežívanie bez udalosti</u>		
Prežívanie bez udalosti ^d	85,4 % (73,4 %, 92,2 %)	82,9 % (70,5 %, 90,4 %)
Preživší	92,7 % (82,2 %, 97,1 %)	92,7 % (82,2 %, 97,1 %)
<u>Prijímanie potravy</u>		
Schopnosť prijímať potravu ústami ^e	82,9 % (70,3 %, 91,7 %)	85,4 % (73,2 %, 93,4 %)

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

HINE-2 = Module 2 of the Hammersmith Infant Neurological Examination.

^a p-hodnota je založená na jednostrannom exaktnom binomickom teste. Výsledok je porovnaný s hraničnou hodnotou na úrovni 5 %.

^b Podľa HINE-2: v tejto analýze je respondér (t. j. pacient odpovedajúci na liečbu) definovaný ako pacient s ≥ 2-bodovým zvýšením skóre [alebo s maximálnym skóre] schopnosti kopat', ALEBO s ≥ 1-bodovým zvýšením skóre týchto motorických míľnikov: kontrola hlavy, pretáčanie, sedenie, lezenie, státie alebo chôdza A u ktorého je počet motorických míľnikov, v ktorých došlo k zlepšeniu, vyšší ako počet tých, v ktorých došlo k zhoršeniu.

^c Sedenie bez opory zahŕňa pacientov, ktorí dosiahli míľniky „stabilné sedenie“ (24 %, 10/41) a „krúti sa (otáča sa)“ (29 %, 12/41), hodnotené pomocou HINE-2 v 24. mesiaci.

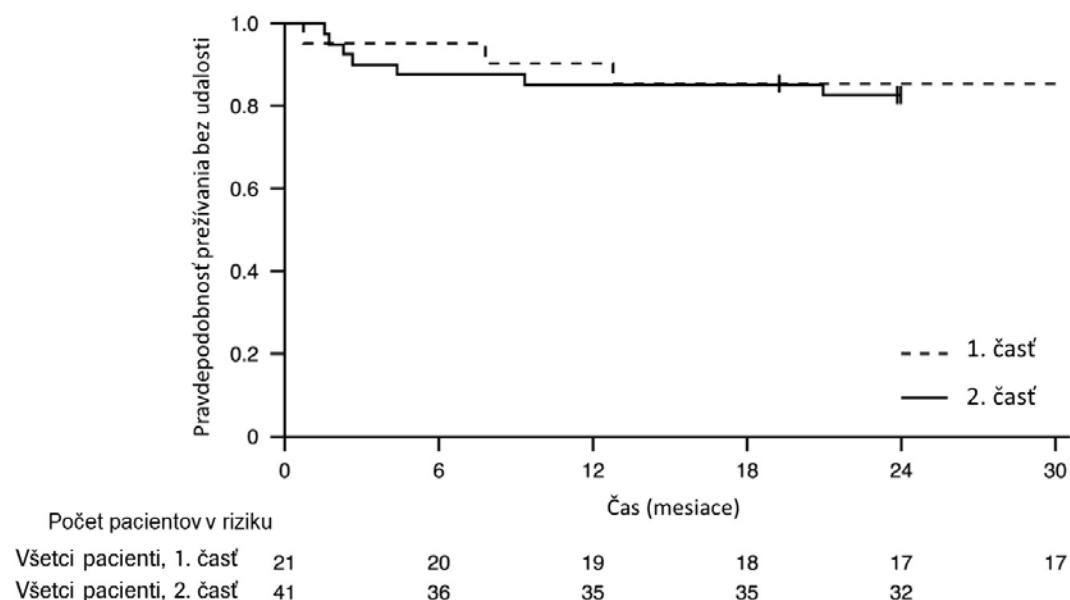
^d Udalosť znamená splnenie cieľového ukazovateľa, ktorým je trvalá umelá pľúcna ventilácia definovaná ako tracheostómia alebo potreba neinvazívnej pľúcnej ventilácie počas ≥ 16 hodín denne alebo potreba intubácie počas > 21 po sebe nasledujúcich dní, a to pri neprítomnosti alebo po odznení akútnej reverzibilnej udalosti. Traja pacienti zomreli počas prvých 3 mesiacov po zaradení do štúdie a 4 pacienti splnili cieľový ukazovateľ, ktorým bola trvalá umelá pľúcna ventilácia, pred 24. mesiacom. Títo 4 pacienti dosiahli zvýšenie skóre CHOP-INTEND aspoň o 4 body oproti východiskovému skóre.

^e Zahŕňa pacientov, ktorí prijímali potravu výlučne ústami (celkovo 29 pacientov), a pacientov, ktorí prijímali potravu ústami v kombinácii s prijímaním potravy sondou (celkovo 6 pacientov) v 24. mesiaci.

V 24. mesiaci 44 % pacientov dosiahlo sedenie bez opory počas 30 sekúnd (BSID-III, 26. položka). Pacienti naďalej dosahovali ďalšie motorické míľniky, merané pomocou HINE-2; 80,5 % sa dokázalo pretočiť a 27 % pacientov dosiahlo schopnosť stáť (12 % udrží svoju váhu a 15 % stojí s oporou).

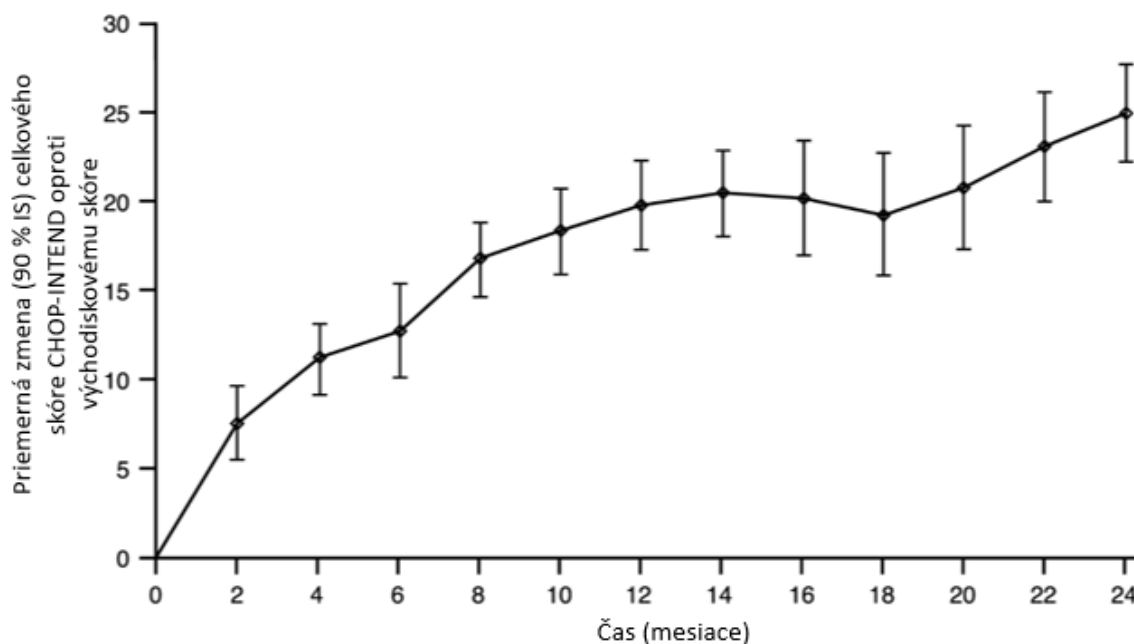
Neliečení pacienti so SMA s nástupom v dojčenskom veku by nikdy neboli schopní sedieť bez opory a predpokladá sa, že iba 25 % z nich by žilo bez potreby trvalej umelej pľúcnej ventilácie po 14. mesiaci života.

Graf 1. Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez udalosti (1. časť a 2. časť štúdie FIREFISH)



+ Cenzurované: dvaja pacienti v 2. časti boli cenzurovaní, pretože sa predčasne dostavili na návštevu v 24. mesiaci, jeden pacient v 1. časti bol cenzurovaný po predčasnom ukončení liečby a o 3,5 mesiaca neskôr zomrel

Graf 2. Priemerná zmena celkového skóre CHOP-INTEND oproti východiskovému skóre (2. časť štúdie FIREFISH)



1. časť štúdie FIREFISH

Účinnosť lieku Evrysdi u pacientov so SMA typu 1 podporujú aj výsledky 1. časti štúdie FIREFISH. Východiskové charakteristiky 21 pacientov z 1. časti sa zhodovali s charakteristikami symptomatických pacientov so SMA typu 1. Medián veku v čase zaradenia do štúdie bol 6,7 mesiaca (rozmedzie: 3,3 - 6,9 mesiaca) a medián času medzi nástupom príznakov a podaním prvej dávky bol 4,0 mesiace (rozmedzie: 2,0 - 5,8 mesiaca).

Celkovo 17 pacientov dostávalo terapeutickú dávku lieku Evrysdi (dávku zvolenú pre 2. časť). Po 12 mesiacoch liečby bolo 41 % (7/17) pacientov schopných samostatne sedieť počas aspoň 5 sekúnd (BSID-III, 22. položka). Po 24 mesiacoch liečby boli ďalší 3 pacienti, ktorí dostávali terapeutickú dávku, schopní samostatne sedieť počas aspoň 5 sekúnd, výsledkom čoho je celkovo 10 pacientov (59 %), ktorí dosiahli tento motorický míľnik.

Po 12 mesiacoch liečby bolo 90 % (19/21) pacientov nažive a bez udalosti (bez potreby trvalej umelej pľúcnej ventilácie) a dosiahli vek 15 alebo viac mesiacov. Po minimálne 33 mesiacoch liečby bolo 81 % (17/21) pacientov nažive a bez udalosti a dosiahli vek 37 alebo viac mesiacov (medián 41 mesiacov; rozmedzie 37 až 53 mesiacov), pozri graf 1. Traja pacienti zomreli počas liečby a jeden pacient zomrel 3,5 mesiaca po predčasnom ukončení liečby.

SMA s neskorším nástupom

Štúdia BP39055 (SUNFISH) je multicentrická štúdia pozostávajúca z 2 častí, ktorej cieľom bolo preskúmať účinnosť, bezpečnosť, PK a PD lieku Evrysdi u pacientov so SMA typu 2 alebo typu 3, ktorí boli vo veku medzi 2 - 25 rokmi. 1. časť bola exploračná časť zameraná na stanovenie dávky a 2. časť bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná potvrdzujúca časť. Pacienti z 1. časti sa nezúčastnili na 2. časti.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola zmena skóre MFM32 (*Motor Function Measure-32*; nástroj na hodnotenie motorických funkcií) v 12. mesiaci oproti východiskovému skóre. Pomocou MFM32 je možné hodnotiť rozsiahlu škálu motorických funkcií u širokej škály pacientov so SMA. Celkové skóre MFM32 je vyjadrené ako percento (rozmedzie: 0 - 100) z maximálneho možného skóre, pričom vyššie skóre znamená lepšie motorické funkcie.

2. časť štúdie SUNFISH

2. časť štúdie SUNFISH je randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná časť štúdie SUNFISH vykonaná u 180 pacientov so SMA typu 2 (71 %) alebo typu 3 (29 %), neschopných chôdze. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na podávanie buď lieku Evrysdi v terapeutickej dávke (pozri časť 4.2), alebo placeba. Randomizácia bola stratifikovaná podľa vekovej skupiny (2 až 5 rokov, 6 až 11 rokov, 12 až 17 rokov, 18 až 25 rokov).

Medián veku pacientov na začiatku liečby bol 9,0 rokov (rozmedzie: 2 - 25 rokov), medián času medzi nástupom prvých príznakov SMA a podaním prvej dávky lieku bol 102,6 (1 - 275) mesiaca. V čase zaradenia do štúdie bolo celkovo 30 % pacientov vo veku 2 až 5 rokov, 32 % bolo vo veku 6 až 11 rokov, 26 % bolo vo veku 12 až 17 rokov a 12 % bolo vo veku 18 až 25 rokov.

Zo 180 pacientov zahrnutých v štúdii bolo 51 % ženského pohlavia, 67 % bolo beloškého (kaukazského) pôvodu a 19 % bolo ázijského pôvodu. Na začiatku štúdie bola u 67 % pacientov prítomná skolióza (32 % pacientov malo závažnú skoliózu). Pacienti mali priemerné východiskové skóre MFM32 rovné 46,1 a skóre RULM (*Revised Upper Limb Module*, nástroj na hodnotenie funkcie horných končatín) rovné 20,1. Demografické charakteristiky na začiatku štúdie boli medzi skupinou s liekom Evrysdi a skupinou s placebom vyvážené s výnimkou skoliózy (63 % pacientov v skupine s liekom Evrysdi a 73 % pacientov v kontrolnej skupine s placebom).

Primárna analýza 2. časti štúdie SUNFISH, zameraná na zmenu celkového skóre MFM32 v 12. mesiaci oproti východiskovému skóre, ukázala klinicky významný a štatisticky signifikantný rozdiel medzi pacientmi liečenými liekom Evrysdi a pacientmi dostávajúcimi placebo. Výsledky primárnej analýzy a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov sú zobrazené v tabuľke 4, v grafe 3 a v grafe 4.

Tabuľka 4 Súhrn účinnosti u pacientov so SMA s neskorším nástupom v 12. mesiaci liečby (2. časť štúdie SUNFISH)

Cieľový ukazovateľ	Evrysdi (n = 120)	Placebo (n = 60)
Primárny cieľový ukazovateľ:		
Zmena celkového skóre MFM32 ¹ v 12. mesiaci oproti východiskovému skóre Priemer vypočítaný metódou LS (95 % IS)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
Rozdiel oproti placebo Odhad (95 % IS) p-hodnota ²	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
Sekundárne cieľové ukazovatele:		
Percentuálny podiel pacientov so zmenou celkového skóre MFM32 ¹ o 3 alebo viac bodov v 12. mesiaci oproti východiskovému skóre (95 % IS) ¹	38,3 % (28,9; 47,6)	23,7 % (12,0; 35,4)
Pomer pravdepodobnosti („odds ratio“) pre celkovú odpoveď na liečbu (95 % IS) Upravená (neupravená) p-hodnota ^{3,4}	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Zmena celkového skóre RULM ⁵ v 12. mesiaci oproti východiskovému skóre Priemer vypočítaný metódou LS (95 % IS)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
Odhad rozdielu oproti placebo (95 % IS) Upravená (neupravená) p-hodnota ^{2,4}	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

Metóda LS = metóda najmenších štvorcov („least squares“)

¹ Na základe pravidla pre chýbajúce údaje pre MFM32 bolo 6 pacientov vylúčených z analýzy (Evrysdi n = 115; kontrolné placebo n = 59).

² Údaje boli analyzované pomocou analýzy opakovaných meraní modelovaním zmiešaných efektov („mixed model repeated measure“), ktoré zahŕňali východiskové celkové skóre, liečbu, návštevu, vekovú skupinu, interakčný efekt medzi liečbou a návštevou a interakčný efekt medzi východiskovým skóre a návštevou.

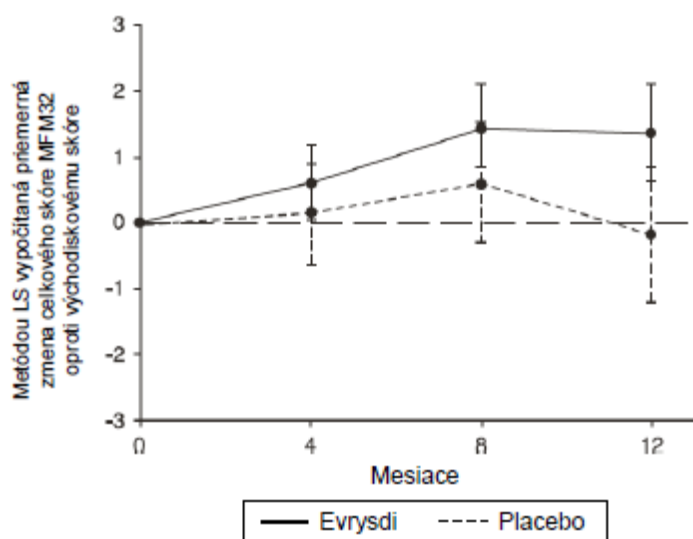
³ Údaje boli analyzované pomocou modelu logistickej regresie, ktorý zahŕňal východiskové celkové skóre, liečbu a vekovú skupinu.

⁴ Upravená p-hodnota bola získaná pre cieľové ukazovatele, ktoré boli zahrnuté do hierarchického testovania, a bola odvodená na základe všetkých p-hodnôt vypočítaných pre cieľové ukazovatele zoradené hierarchicky až po konkrétny cieľový ukazovateľ.

⁵ Na základe pravidla pre chýbajúce údaje pre RULM boli 3 pacienti vylúčení z analýzy (Evrysdi n = 119; kontrolné placebo n = 58).

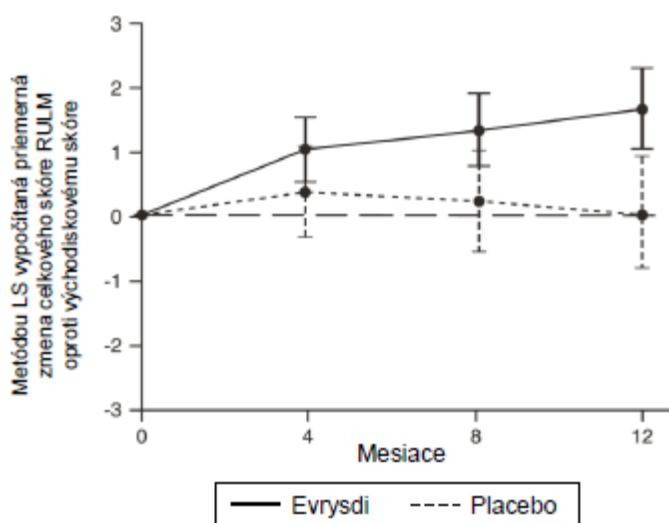
Po dokončení 12 mesiacov liečby sa u 117 pacientov pokračovalo v podávaní lieku Evrysdi. Analýza vykonaná v 24. mesiaci ukázala, že u týchto pacientov, ktorí boli liečení liekom Evrysdi počas 24 mesiacov, sa celkovo udržalo zlepšenie motorických funkcií medzi 12. mesiacom a 24. mesiacom. Priemerná zmena skóre v porovnaní s východiskovým skóre bola 1,83 (95 % IS: 0,74; 2,92) pre MFM32 a 2,79 (95 % IS: 1,94; 3,64) pre RULM.

Graf 3. Priemerná zmena celkového skóre MFM32 počas 12 mesiacov oproti východiskovému skóre v 2. časti štúdie SUNFISH¹



¹Metódou najmenších štvorcov (*least squares*, LS) vypočítaný priemerný rozdiel pre zmenu skóre MFM32 oproti východiskovému skóre [95 % IS]

Graf 4. Priemerná zmena celkového skóre RULM počas 12 mesiacov oproti východiskovému skóre v 2. časti štúdie SUNFISH¹



¹Metódou najmenších štvorcov (*least squares*, LS) vypočítaný priemerný rozdiel pre zmenu skóre RULM oproti východiskovému skóre [95 % IS]

1. časť štúdie SUNFISH

Účinnosť u pacientov so SMA s neskorším nástupom podporujú aj výsledky 1. časti štúdie SUNFISH zameranej na stanovenie dávky. Do 1. časti bolo zaradených 51 pacientov so SMA typu 2 a SMA typu 3 (vrátane 7 pacientov schopných chôdze) vo veku medzi 2 a 25 rokmi. Po 1 roku liečby sa preukázalo klinicky významné zlepšenie motorických funkcií hodnotených pomocou skóre MFM32, s priemernou zmenou o 2,7 bodu oproti východiskovému skóre (95 % IS: 1,5; 3,8). Zlepšenie skóre MFM32 sa udržalo počas až 2 rokov liečby (priemerná zmena o 2,7 bodu [95 % IS: 1,2; 4,2]).

Použitie u pacientov, ktorí boli predtým liečení inými terapiami modifikujúcimi SMA (JEWELFISH)

Štúdia BP39054 (JEWELFISH, n = 174) je otvorená štúdia s jednou liečebnou skupinou, ktorej cieľom je preskúmať bezpečnosť, znášanlivosť, PK a PD lieku Evrysdi u pacientov so SMA s nástupom v dojčenskom veku a pacientov so SMA s neskorším nástupom (medián veku 14 rokov [rozmedzie 1 - 60 rokov]), ktorí boli predtým liečení inými schválenými (nusinersen n = 76, onasemnogén abeparvovek n = 14) alebo skúšanými terapiami modifikujúcimi SMA. V čase zaradenia do štúdie bola u 83 % zo 168 pacientov, ktorí boli vo veku 2 - 60 rokov, prítomná skolióza a 63 % z nich malo skóre rozšírenej Hammersmithovej funkčnej motorickej škály (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, HFMSE) < 10 bodov.

Analýza vykonaná v 24. mesiaci liečby ukázala, že pacienti vo veku 2 - 60 rokov dosiahli celkovú stabilizáciu motorických funkcií hodnotených pomocou MFM-32 a RULM (n = 137 a n = 133 v uvedenom poradí). Pacienti mladší ako 2 roky (n = 6) si udržali alebo dosiahli motorické míľniky, akými sú napríklad kontrola hlavy, pretáčanie a samostatné sedenie. Všetci pacienti schopní chôdže (vo veku 5 - 46 rokov, n = 15) si zachovali schopnosť chôdze.

SMA v presymptomatickom štádiu (RAINBOWFISH)

Štúdia BN40703 (RAINBOWFISH) je otvorená, multicentrická klinická štúdia s jednou skupinou, ktorej cieľom je preskúmať účinnosť, bezpečnosť, farmakokinetiku a farmakodynamiku lieku Evrysdi u dojčiat vo veku od narodenia do 6 týždňov (v čase podania prvej dávky), ktoré majú geneticky potvrdenú diagnózu SMA, ale ešte sa u nich neobjavili príznaky.

Účinnosť u presymptomatických pacientov so SMA bola hodnotená v 12. mesiaci u 26 pacientov [populácia všetkých randomizovaných pacientov (*intent-to-treat*, ITT)] liečených liekom Evrysdi: osem pacientov malo 2 kópie génu *SMN2*, 13 pacientov malo 3 kópie génu *SMN2* a 5 pacientov malo ≥ 4 kópie génu *SMN2*. Medián veku týchto pacientov v čase podania prvej dávky bol 25 dní (rozmedzie: 16 až 41 dní), 62 % pacientov bolo ženského pohlavia a 85 % pacientov bolo beloškého (kaukazského) pôvodu. V čase zaradenia do štúdie bol medián skóre CHOP-INTEND 51,5 (rozmedzie: 35,0 až 62,0), medián skóre HINE-2 bol 2,5 (rozmedzie: 0 až 6,0) a medián amplitúdy sumačného svalového akčného potenciálu (*compound muscle action potential*, CMAP) pri stimulácii laktového nervu bol 3,6 mV (rozmedzie: 0,5 až 6,7 mV).

Populácia pre analýzu primárnej účinnosti (n = 5) zahŕňala pacientov s 2 kópiami *SMN2* a východiskovou amplitúdou CMAP $\geq 1,5$ mV. U týchto pacientov bol medián skóre CHOP-INTEND 48,0 (rozmedzie: 36,0 až 52,0), medián skóre HINE-2 bol 2,0 (rozmedzie: 1,0 až 3,0) a medián amplitúdy CMAP bol 2,6 mV (rozmedzie: 1,6 až 3,8 mV) v čase zaradenia do štúdie.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol percentuálny podiel pacientov v populácii pre analýzu primárnej účinnosti, ktorí boli schopní sedieť bez opory počas aspoň 5 sekúnd (BSID-III, škála hrubej motoriky, 22. položka) v 12. mesiaci; štatisticky významný a klinicky významný percentuálny podiel pacientov dosiahol tento míľnik v porovnaní s vopred definovaným kritériom výkonnosti na úrovni 5 %.

Kľúčové cieľové ukazovatele účinnosti u pacientov liečených liekom Evrysdi sú uvedené v tabuľkách 5 a 6 a v grafe 5.

Tabuľka 5. Schopnosť sedieť definovaná pomocou 22. položky BSID-III u presymptomatických pacientov v 12. mesiaci

Cieľový ukazovateľ účinnosti	Populácia		
	Primárna účinnosť (n = 5)	Pacienti s 2 kópiami SMN2 ^a (n = 8)	ITT (n = 26)
Percentuálny podiel pacientov schopných sedieť bez opory počas aspoň 5 sekúnd (BSID-III, 22. položka); (90 % IS)	80 % (34,3 %, 99,0 %) $p < 0,0001^b$	87,5 % (52,9 %, 99,4 %)	96,2 % (83,0 %, 99,8 %)

Skratky: BSID-III = vývinové škály dojčiat a batoliat podľa Bayleyovej, tretie vydanie (*Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition*); IS = interval spoľahlivosti; ITT = všetci randomizovaní pacienti (*intent-to-treat*).

^a Pacienti s 2 kópiami SMN2 mali medián amplitúdy CMAP 2,0 (rozmedzie 0,5 – 3,8) v čase zaradenia do štúdie.

^b p-hodnota je založená na jednostrannom exaktnom binomickom teste. Výsledok je porovnaný s hraničnou hodnotou na úrovni 5 %.

Okrem toho 80 % (4/5) pacientov v populácii pre analýzu primárnej účinnosti, 87,5 % (7/8) pacientov s 2 kópiami SMN2 a 80,8 % (21/26) pacientov v ITT populácii bolo schopných sedieť bez opory počas 30 sekúnd (BSID-III, 26. položka).

Pacienti v ITT populácii dosiahli aj motorické míľniky merané pomocou HINE-2 v 12. mesiaci (n = 25). V tejto populácii 96,0 % pacientov dokázalo sedieť [1 pacient (1/8 pacientov s 2 kópiami SMN2) dosiahol stabilné sedenie a 23 pacientov (6/8, 13/13, 4/4 pacientov s 2, 3 a ≥ 4 kópiami SMN2 v uvedenom poradí) sa dokázalo krútiť/otáčať sa]. Okrem toho 84 % pacientov dokázalo stáť; 32 % (n = 8) pacientov dokázalo stáť s oporou (3/8, 3/13 a 2/4 pacientov s 2, 3 a ≥ 4 kópiami SMN2 v uvedenom poradí) a 52 % (n = 13) pacientov dokázalo stáť bez opory (1/8, 10/13 a 2/4 pacientov s 2, 3 a ≥ 4 kópiami SMN2 v uvedenom poradí). Navyše, 72 % pacientov sa dokázalo odrážať nohami, chodiť popri nábytku či stene alebo chodiť; 8 % (n = 2) pacientov sa dokázalo odrážať nohami (2/8 pacientov s 2 kópiami SMN2), 16 % (n = 4) pacientov dokázalo chodiť popri nábytku či stene (3/13 a 1/4 pacientov s 3 a ≥ 4 kópiami SMN2 v uvedenom poradí) a 48 % (n = 12) pacientov dokázalo samostatne chodiť (1/8, 9/13 a 2/4 pacientov s 2, 3 a ≥ 4 kópiami SMN2 v uvedenom poradí). U siedmich pacientov sa v 12. mesiaci chôdza netestovala.

Tabuľka 6. Súhrn kľúčových cieľových ukazovateľov účinnosti u presymptomatických pacientov v 12. mesiaci

Cieľové ukazovatele	ITT populácia (N = 26)
<u>Motorické funkcie</u>	
Percentuálny podiel pacientov, ktorí dosiahli celkové skóre CHOP-INTEND 50 alebo vyššie (90 IS %)	92 % ^a (76,9 %, 98,6 %)
Percentuálny podiel pacientov, ktorí dosiahli celkové skóre CHOP-INTEND 60 alebo vyššie (90 IS %)	80 % ^a (62,5 %, 91,8 %)
<u>Prijímanie potravy</u>	
Percentuálny podiel pacientov, ktorí boli schopní prijímať potravu ústami (90 IS %)	96,2% ^b (83,0 %, 99,8 %)
<u>Utilizácia (využívanie) zdravotnej starostlivosti</u>	
Percentuálny podiel pacientov bez potreby hospitalizácií ^c (90 IS %)	92,3 % (77,7 %, 98,6 %)
<u>Prežívanie bez udalosti^d</u>	
Percentuálny podiel pacientov s prežívaním bez udalosti (90 IS %)	100 % (100 %, 100 %)

Skratky: CHOP-INTEND = *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*

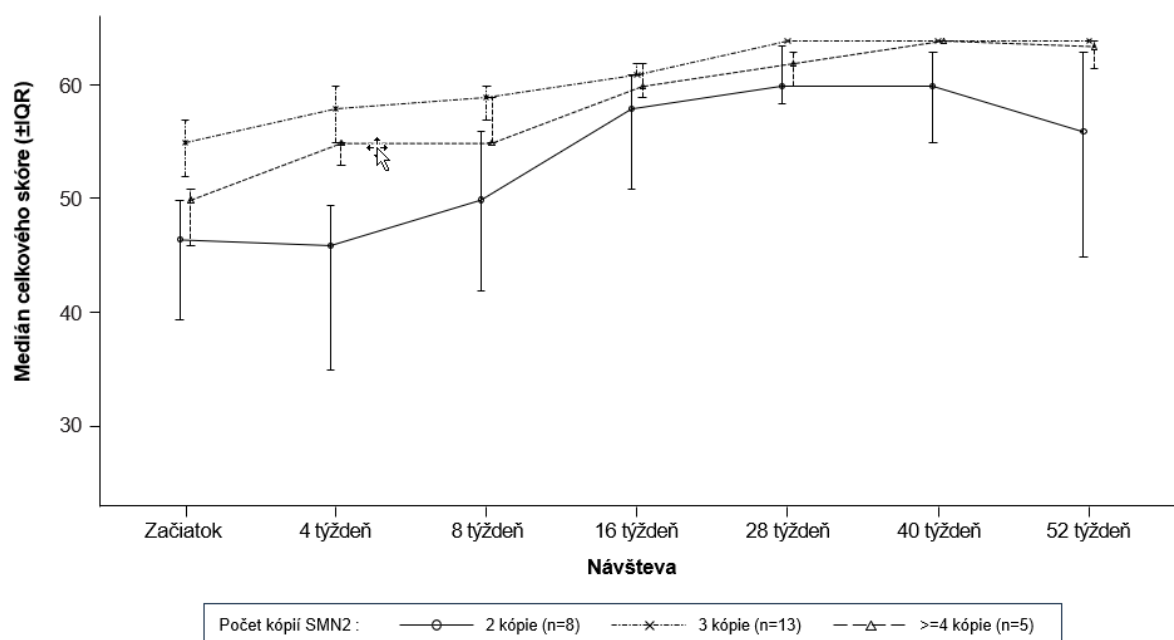
^a Na základe N = 25

^b Jeden pacient nebol hodnotený.

^c Hospitalizácie zahŕňajú všetky prípady hospitalizácií, ktoré trvajú aspoň dva dni a ktorých dôvodom nie sú požiadavky štúdie.

^d Udalosť znamená úmrtie alebo trvalú umelú pľúcnu ventiláciu; trvalá umelá pľúcna ventilácia je definovaná ako tracheostómia alebo potreba neinvazívnej pľúcnej ventilácie počas ≥ 16 hodín denne alebo potreba intubácie počas > 21 po sebe nasledujúcich dní, a to pri neprítomnosti alebo po odznení akútnej reverzibilnej udalosti.

Graf 5. Medián celkového skóre CHOP-INTEND podľa návštevy a počtu kópií SMN2 (ITT populácia)



Skratky: IQR = Interkvartilové rozpätie; SMN2 = gén SMN2 (Survival of Motor Neuron 2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické parametre boli charakterizované u zdravých dospelých osôb a u pacientov so SMA.

Po podávaní lieku vo forme perorálneho roztoku bola PK risdiplamu približne lineárna v rozmedzí dávok od 0,6 do 18 mg. PK risdiplamu najlepšie charakterizoval populačný PK model s tromi tranzitnými kompartmentmi opisujúci absorpciu, s dvojkompartimentovým modelom distribúcie a s elimináciou podliehajúcou kinetike prvého poriadku. Zistilo sa, že telesná hmotnosť a vek majú významný vplyv na PK.

Odhadovaná expozícia (priemerná hodnota AUC_{0-24h}) u pacientov so SMA s nástupom v dojčenskom veku (vek 2 - 7 mesiacov v čase zaradenia do štúdie) pri terapeutickej dávke 0,2 mg/kg jedenkrát denne bola 1 930 ng.h/ml. U presymptomatických dojčiat (vo veku 16 dní až < 2 mesiace) v štúdiu RAINBOWFISH bola odhadovaná priemerná expozícia 2 020 ng.h/ml po dvoch týždňoch podávania 0,15 mg/kg jedenkrát denne. V štúdiu SUNFISH (2. časť) bola odhadovaná expozícia u pacientov so SMA s neskorším nástupom (vek 2 - 25 rokov v čase zaradenia do štúdie) pri terapeutickej dávke (0,25 mg/kg jedenkrát denne u pacientov s telesnou hmotnosťou < 20 kg; 5 mg jedenkrát denne u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 20 kg) 2 070 ng.h/ml po jednom roku liečby a 1 940 ng.h/ml po piatich rokoch liečby. Odhadovaná expozícia (priemerná hodnota AUC_{0-24h}) u pacientov po predchádzajúcej liečbe SMA (vek 1 - 60 rokov v čase zaradenia do štúdie) bola 1 700 ng.h/ml pri terapeutickej dávke 0,25 mg/kg alebo 5 mg. Pozorovaná maximálna koncentrácia (priemerná C_{max}) bola 194 ng/ml pri dávke 0,2 mg/kg v štúdiu FIREFISH, 140 ng/ml v 2. časti štúdie SUNFISH a 129 ng/ml v štúdiu JEWELFISH a odhadovaná maximálna koncentrácia je 111 ng/ml pri dávke 0,15 mg/kg v štúdiu RAINBOWFISH.

Absorpcia

Po perorálnom podaní nalačno sa risdiplam rýchlo absorboval, pričom plazmatický t_{max} sa pohyboval v rozmedzí od 1 do 4 hodín. Na základe obmedzených údajov ($n = 3$) jedlo (raňajky s vysokým obsahom tuku a s vysokým počtom kalórií) nemalo žiadny významný vplyv na expozíciu risdiplamu. V klinických štúdiách bol risdiplam podávaný s raňajším jedlom alebo po dojení.

Distribúcia

Risdiplam sa rovnomerne distribuuje do všetkých častí tela, a to aj do centrálneho nervového systému (CNS) prostredníctvom prechodu cez hematoencefalickú bariéru, a preto vedie k zvýšeniu hladiny proteínu SMN v CNS a v celom tele. Koncentrácie risdiplamu v plazme a proteínu SMN v krvi svedčia o distribúcii a farmakodynamických účinkoch risdiplamu v tkanivách, akými sú napríklad mozgové tkanivo a svalové tkanivo.

Odhady farmakokinetických parametrov z populačných farmakokinetických analýz boli 98 l pre zdanlivý distribučný objem v centrálnom kompartmente, 93 l pre distribučný objem v periférnom kompartmente a 0,68 l/hodinu pre klírens medzi týmito dvomi kompartmentmi.

Risdiplam sa viaže hlavne na sérový albumín, neviaže sa na alfa-1-kyslý glykoproteín a jeho voľná (neviazaná) frakcia predstavuje 11 %.

Biotransformácia

Risdiplam je primárne metabolizovaný prostredníctvom FMO1 a FMO3 a tiež enzýmami CYP 1A1, 2J2, 3A4 a 3A7.

Súbežné podávanie 200 mg itrakonazolu dvakrát denne, silného inhibítora CYP3A, s jednorazovou 6 mg perorálnou dávkou risdiplamu nemalo klinicky významný vplyv na PK risdiplamu (11 % zvýšenie AUC, 9 % zníženie C_{max}).

Eliminácia

V populačných PK analýzách bol zdanlivý klírens (CL/F) risdiplamu odhadnutý na 2,6 l/h. U pacientov so SMA bol efektívny polčas risdiplamu približne 50 hodín.

Risdiplam nie je substrátom ľudského proteínu 1 súvisiaceho s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (*multidrug resistance-associated protein 1*, MDR1).

Približne 53 % dávky (14 % vo forme nezmeneného risdiplamu) sa vylúčilo stolicou a 28 % močom (8 % vo forme nezmeneného risdiplamu). Východiskové liečivo bolo hlavnou zlúčeninou zistenou v plazme, tvoriacou 83 % látok súvisiacich s liečivom v cirkulácii. Farmakologicky inaktívny metabolit M1 bol identifikovaný ako hlavný cirkulujúci metabolit.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Pediatrická populácia

V populačnej PK analýze boli telesná hmotnosť a vek identifikované ako kovarianty. Preto sa dávka na základe takéhoto modelu upravuje podľa veku (menej a viac ako 2 mesiace a 2 roky) a telesnej hmotnosti (až do 20 kg), aby sa dosiahla podobná expozícia naprieč vekovým rozmedzím a rozmedzím telesnej hmotnosti. K dispozícii sú obmedzené PK údaje týkajúce sa pacientov vo veku menej ako 20 dní, pretože iba jeden novorodenec vo veku 16 dní dostával risdiplam v nižšej dávke (0,04 mg/kg) v klinických štúdiách.

Populácia starších pacientov

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie skúmajúce PK u pacientov so SMA, ktorí boli vo veku nad 60 rokov. Osoby bez SMA, ktoré boli vo veku až do 69 rokov, boli zahrnuté do klinických PK štúdií, ktoré preukázali, že u pacientov vo veku až do 69 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne štúdie skúmajúce PK risdiplamu u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Eliminácia risdiplamu v nezmenenej forme prostredníctvom renálnej exkrécie je zanedbateľná (8 %).

Porucha funkcie pečene

Mierna a stredne závažná porucha funkcie pečene nemala významný vplyv na PK risdiplamu. Po perorálnom podaní jednorazovej 5 mg dávky risdiplamu bol pomer priemerných hodnôt C_{max} a AUC, v uvedenom poradí, 0,95 a 0,80 u osôb s miernou poruchou funkcie pečene ($n = 8$) a 1,20 a 1,08 u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene ($n = 8$) v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými kontrolnými osobami ($n = 10$). Bezpečnosť a PK u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene neboli skúmané.

Etnická príslušnosť

PK risdiplamu sa u osôb japonského pôvodu a osôb beloškého (kaukazského) pôvodu nelíši.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Porucha fertility

Liečba risdiplamom sa spájala so zastavením vývoja samčích zárodočných buniek u potkanov a opíc, pričom nebolo stanovené bezpečnostné rozpätie na základe systémových expozícií dosiahnutých pri dávke, pri ktorej ešte nebol pozorovaný žiadny nežiaduci účinok (*no observed adverse effect level*, NOAEL). Tieto účinky viedli k degenerácii spermatocytov, k degenerácii/nekróze semenotvorného epitelu a k oligospermii/aspermii v nadsemenníkoch. Účinky risdiplamu na spermatické bunky zrejme súvisia s interferenciou risdiplamu s bunkovým cyklom deliacich sa buniek, ktorá je štáديو-spezifická, a predpokladá sa, že sú reverzibilné. Po liečbe risdiplamom neboli u potkanov a opíc pozorované žiadne účinky na samičie reprodukčné orgány.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility a skorého embryonálneho vývinu so súbežným podávaním risdiplamu, pretože zastavenie vývoja spermatických buniek počas liečby a embryotoxický potenciál liečby už boli identifikované pri liečbe potkanov a opíc v iných štúdiách toxicity. V dvoch štúdiách, v ktorej boli potkany párené, buď po ukončení 13-týždňového obdobia liečby začínajúceho sa po odstavení mláďat, alebo po 8 týždňoch od ukončenia 4-týždňového obdobia liečby začínajúceho sa vo veku 4 dní, nebola pozorovaná žiadna porucha fertility samcov ani samíc.

Vplyv na štruktúru sietnice

Dlhodobá liečba risdiplamom u opíc priniesla dôkazy o jeho vplyve na sietnicu v zmysle degenerácie fotoreceptorov začínajúcej sa na periférii sietnice. Po ukončení liečby boli zmeny na retinograme čiastočne reverzibilné, ale degenerácia fotoreceptorov bola nezvratná. Tento účinok bol sledovaný pomocou optickej koherentnej tomografie (*optical coherence tomography*, OCT) a elektroretinografie (ERG). Tento účinok bol pozorovaný pri expozíciách, ktoré boli 2-násobne vyššie ako je expozícia dosiahnutá u ľudí po podávaní terapeutической dávky, pričom nebolo stanovené bezpečnostné rozpätie na základe systémovej expozície dosiahnutej pri NOAEL. Takéto nálezy sa nepozorovali u albínskych ani pigmentovaných potkanov, ktorým bol risdiplam dlhodobo podávaný v dávkach, pri ktorých sa dosahovali expozície vyššie ako boli expozície u opíc. Takéto nálezy sa nepozorovali v klinických skúšaníach u pacientov so SMA s pravidelným oftalmologickým monitorovaním (vrátane SD OCT a hodnotenia zrakových funkcií).

Vplyv na epitelové tkanivo

U potkanov a opíc liečených risdiplomom sa preukázali účinky na kožu, hrtan a očné viečka, zistené histologicky, a účinok na gastrointestinálny trakt. Zmeny sa začali pozorovať pri vysokých dávkach podávaných počas 2-týždňovej alebo dlhšej liečby. Počas dlhodobej 39-týždňovej liečby u opíc bola NOAEL na úrovni expozície, ktorá bola 2-násobne vyššia ako je priemerná expozícia dosiahnutá u ľudí po podávaní terapeutickej dávky.

Vplyv na hematologické parametre

V mikrojadrovom (mikronukleovom) teste na bunkách kostnej drene potkanov, vykonanom po akútnej liečbe, bolo pozorované viac ako 50 % zníženie pomeru polychromatických (nezrelých) a normochromatických (zrelých) erytrocytov, čo poukazuje na značné toxické účinky na kostnú dreň, po podaní vysokej dávky, pri ktorej sa dosahuje expozícia, ktorá je 15-násobne vyššia ako je priemerná expozícia dosiahnutá u ľudí po podávaní terapeutickej dávky. Počas dlhodobejšej 26-týždňovej liečby potkanov boli najvyššie hladiny expozície, pri ktorých neboli pozorované nežiaduce účinky (NOAEL), približne 4-násobne vyššie ako je priemerná expozícia dosiahnutá u ľudí po podávaní terapeutickej dávky.

Genotoxická

Risdiplom bol mutagénny v bakteriálnom teste reverzných mutácií. V cicavčích bunkách v podmienkach *in vitro* a v kostnej dreni potkanov risdiplom zvýšil výskyt buniek s mikrojadrami. Indukcia tvorby mikrojadier v bunkách kostnej drene sa pozorovala v niekoľkých štúdiách toxicity na potkanoch (na dospelých a juvenilných zvieratách). NOAEL sa naprieč štúdiami spájala s expozíciou, ktorá bola približne 1,5-násobne vyššia ako je expozícia dosiahnutá u ľudí po podávaní terapeutickej dávky. Údaje naznačili, že tento účinok je nepriamy a je zapríčinený interferenciou risdiplamu s bunkovým cyklom deliacich sa buniek. Risdiplom nemá schopnosť priamo poškodiť DNA.

Reprodukčná toxicita

V štúdiách na gravidných potkanoch liečených risdiplomom bola evidentná embryo-fetálna toxicita prejavujúca sa nižšou telesnou hmotnosťou plodu a oneskoreným vývinom. NOAEL pre tento účinok bola približne 2-násobne vyššia ako sú hladiny expozície dosiahnuté u pacientov po podávaní terapeutickej dávky risdiplamu. V štúdiách na gravidných králikoch boli pozorované účinky vedúce k dysmorfogenéze pri expozíciách, ktoré sa spájali aj s toxickými účinkami na gravidné samice. Tieto účinky spôsobili hydrocefalus u štyroch plodov (4 %) zo 4 vrhov (22 %). NOAEL bola približne 4-násobne vyššia ako je hladina expozície dosiahnutá u pacientov po podávaní terapeutickej dávky risdiplamu. V štúdiu prenátálneho a postnatálneho vývinu uskutočnenej na potkanoch, ktorým bol risdiplom podávaný denne, spôsobil risdiplom mierne predĺženie gestácie. Štúdie na potkanoch v období gravidity a laktácie ukázali, že risdiplom prechádza placentárnou bariérou a vylučuje sa do mlieka.

Karcinogenita

Risdiplom nepreukázal karcinogénny potenciál u transgénnych myší kmeňa rasH2 počas 6 mesiacov, ani v dvojročnej štúdii na potkanoch pri expozíciách ekvivalentných expozíciám u ľudí, ktorí dostávali maximálnu odporúčanú dávku pre ľudí (MRHD, maximum recommended human dose). Významné zvýšenie výskytu nádorov predkožkovej žľazy u samcov potkanov a klitorisovej žľazy u samic potkanov pri 4-násobku expozície MRHD, nie je pre ľudí relevantné, pretože oba orgány sú špecifické pre hlodavce.

Štúdie na juvenilných zvieratách

Údaje získané u juvenilných zvierat neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E 421)
izomalt (E 953)
jahodová príchuť
kyselina vínna (E 334)
benzoát sodný (E 211)
makrogol/polyetylén glykol 6000
sukralóza
kyselina askorbová (E 300)
dihydrát edetanu disodného

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Prášok na perorálny roztok

2 roky

Rekonštituovaný perorálny roztok

64 dní pri uchovávaní v chladničke (2 až 8 °C).

Ak je to potrebné, pacient alebo jeho opatrovateľ môže uchovávať perorálny roztok pri izbovej teplote (do 40 °C) nie dlhšie ako celkovo 120 hodín (5 dní). Keď už nie je nevyhnutné uchovávať fľašku pri izbovej teplote, tak sa má perorálny roztok vrátiť do chladničky. Je potrebné sledovať celkový čas uchovávania mimo chladničky (pod 40 °C).

Perorálny roztok sa má zlikvidovať, ak sa uchovával pri izbovej teplote (do 40 °C) celkovo dlhšie ako 120 hodín (5 dní) alebo počas akéhokoľvek časového obdobia, keď sa uchovával pri teplote nad 40 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Prášok na perorálny roztok

Uchovávať v pôvodnej jantárovo sfarbenej sklenenej fľaške na ochranu pred svetlom.

Rekonštituovaný perorálny roztok

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

Perorálny roztok uchovávať v pôvodnej jantárovo sfarbenej sklenenej fľaške na ochranu pred svetlom a fľašku vždy uchovávať v zvislej polohe s dôkladne utiahnutým uzáverom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaška z jantárovo sfarbeného skla typu III s detským bezpečnostným skrutkovým uzáverom s poistným prstencom.

Každá škatuľa obsahuje jednu fľašku, 1 vtláčací adaptér na fľašku a päť opakovane použiteľných kalibrovaných jantárovo sfarbených perorálnych striekačiek (dve 1 ml, dve 6 ml a jednu 12 ml).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Zdravotnícky pracovník (napr. lekárnik) musí Evrysdi vo forme prášku rekonštituovať na perorálny roztok pred jeho výdajom.

Príprava

Pri manipulácii s liekom Evrysdi, práškom na perorálny roztok, je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4). Zabráňte vdýchnutiu a priamemu kontaktu suchého prášku a rekonštituovaného roztoku s kožou alebo sliznicami.

Používajte jednorazové rukavice počas rekonštitúcie a pri utieraní vonkajšieho povrchu fľašky/uzáveru a pri čistení pracovného povrchu po rekonštitúcii. Ak dôjde ku kontaktu, postihnuté miesto dôkladne umyte mydlom a vodou; oči vypláchnite vodou.

Návod na rekonštitúciu:

1. Jemne poklepkajte spodnou časťou zatvorenej sklenenej fľašky, aby sa prášok stal voľne sypkým.
2. Odstráňte uzáver. Uzáver nevyhodíte.
3. Opatrne nalejte 79 ml čistenej vody alebo vody na injekciu do fľašky s liekom Evrysdi, aby ste získali perorálny roztok s koncentráciou 0,75 mg/ml.
4. Držte fľašku s liekom jednou rukou na stole. Druhou rukou vtlačte do hrdla fľašky vtláčací adaptér na fľašku. Uistite sa, že adaptér je úplne vtlačený až po okraj ústia fľašky.
5. Vráťte uzáver späť na fľašku a fľašku dôkladne uzatvorte. Uistite sa, že je poriadne uzatvorená a potom ňou dôkladne traste 15 sekúnd. Počkajte 10 minút. Mal by vzniknúť číry roztok. Potom fľaškou znovu dôkladne traste ďalších 15 sekúnd.
6. Napíšte dátum, kedy sa má roztok zlikvidovať, za „Zlikvidujte po“ na štítok fľašky a na škatuľu. (Dátum, ktorý má byť za „Zlikvidujte po“ pripadá na 64. deň po rekonštitúcii, pričom deň rekonštitúcie sa počíta ako deň č. 0). Vložte fľašku späť do pôvodnej škatule obsahujúcej striekačky (vo vrecúškach), písomnú informáciu pre používateľa a brožúrku s návodom na použitie. Škatuľu uchovávajte v chladničke (2 až 8 °C).

Všetok nepoužitý roztok zlikvidujte po 64 dňoch od rekonštitúcie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1531/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. marca 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvý PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

• Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná toto opatrenie:

Popis	Termín vykonania
Štúdiá účinnosti lieku po registrácii (PAES): dlhodobá prospektívna, observačná štúdiá zameraná na ďalšie zhodnotenie progresie ochorenia u pacientov so SMA (presymptomatickou aj symptomatickou), s 1 až 4 kópiami génu <i>SMN2</i> , liečených risdiplomom v porovnaní s historickými údajmi o prirodzenom priebehu ochorenia u neliečených pacientov.	2030

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Evrysdi 0,75 mg/ml prášok na perorálny roztok
risdiplam

2. LIEČIVO

1 fľaška obsahuje 60 mg risdiplamu v 2,0 g prášku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje aj benzoát sodný (E 211) a izomalt (E 953).
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálny roztok

1 fľaška

Balenie obsahuje aj 1 vtláčací adaptér na fľašku, 5 opakovane použiteľných striekačiek (dve 1 ml, dve 6 ml a jednu 12 ml).

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na perorálne použitie po rekonštitúcii

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Nevdýchnite prášok. Zabráňte kontaktu prášku a rekonštituovaného roztoku s kožou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Prášok EXP

Perorálny roztok. Zlikvidujte po (dd-mm-rrrr)

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Rekonštituovaný perorálny roztok: Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C). Uchovávať v dôkladne uzatvorenej pôvodnej fľaške a vždy v zvislej polohe.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1531/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Evrysdi

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK FLAŠKY

1. NÁZOV LIEKU

Evrysdi 0,75 mg/ml prášok na perorálny roztok
risdiplam

2. LIEČIVO

1 fľaška obsahuje 60 mg risdiplamu v 2,0 g prášku.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj benzoát sodný (E 211) a izomalt (E 953).
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálny roztok

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Zabráňte kontaktu s kožou.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

Prášok EXP

Perorálny roztok. Zlikvidujte po

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Perorálny roztok: Uchovávajte pri 2 °C - 8 °C. Fľašku udržiavajte dôkladne uzatvorenú a v zvislej polohe.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1531/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Evrysdi 0,75 mg/ml prášok na perorálny roztok risdiplam

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vy alebo vaše dieťa začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Evrysdi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Evrysdi
3. Ako užívať Evrysdi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Evrysdi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Evrysdi a na čo sa používa

Čo je Evrysdi

Evrysdi je liek, ktorý obsahuje liečivo risdiplam.

Na čo sa Evrysdi používa

Evrysdi sa používa na liečbu spinálnej svalovej atrofie (SMA, z anglického *spinal muscular atrophy*), čo je genetické ochorenie.

Čo je spinálna svalová atrofia

SMA je zapríčinená nedostatkom bielkoviny nazývanej proteín SMN (z anglického *survival motor neuron*) v tele. Nedostatok proteínu SMN môže u vás alebo u vášho dieťaťa spôsobovať stratu motorických (pohybových) neurónov, čo sú nervové bunky, ktoré riadia prácu svalov. To vedie k svalovej slabosti a k úbytku svalovej hmoty, čo môže ovplyvniť každodenné pohyby, akými sú napríklad ovládanie pohybov hlavy a krku, sedenie, lezenie a chôdza. Zoslabnúť môžu aj svaly používané na dýchanie a prehĺtanie.

Ako Evrysdi účinkuje

Risdiplam, liečivo v lieku Evrysdi, účinkuje tak, že telu pomáha produkovať väčšie množstvo proteínu SMN. V dôsledku toho dochádza k menšej strate motorických neurónov, čo môže viesť k zlepšeniu práce svalov u osôb so SMA.

U dojčiat so SMA typu 1, ktoré boli liečené v klinických skúšaníach počas 1 roka, Evrysdi pomohol:

- predĺžiť ich život a znížiť potrebu umelej pľúcnej ventilácie na pomoc s dýchaním v porovnaní s neliečenými dojčatami so SMA (predpokladá sa, že iba 25 % neliečených dojčat by žilo bez potreby trvalej umelej pľúcnej ventilácie po 14. mesiaci života v porovnaní s 85 % pacientov po 1 roku liečby liekom Evrysdi),
- udržať schopnosť prijímať potravu ústami u 83 % pacientov.

U detí (batoliat až dospievajúcich) a dospelých so SMA typu 2 a 3 môže Evrysdi udržať alebo zlepšiť ich schopnosť ovládať svaly.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Evrysdi

Neužívajte Evrysdi:

- ak ste vy alebo vaše dieťa alergickí na risdiplam alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si nie ste istý, porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako vy alebo vaše dieťa začnete užívať Evrysdi.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vy alebo vaše dieťa začnete užívať Evrysdi, obráťte sa na svojho lekára, zdravotnú sestru alebo lekárnika.

Liečba liekom Evrysdi môže poškodiť nenarodené dieťa alebo môže ovplyvniť mužskú plodnosť. Ďalšie informácie, pozri „**Tehotenstvo, antikoncepcia, dojčenie a mužská plodnosť**“.

Iné lieky a Evrysdi

Ak teraz vy alebo vaše dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Je dôležité, aby ste svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru informovali, ak užívate alebo ste v minulosti užívali ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov:

- metformín - liek, ktorý sa používa na liečbu cukrovky II. typu
- lieky na liečbu SMA.

Tehotenstvo, antikoncepcia, dojčenie a mužská plodnosť

Tehotenstvo

- Neužívajte Evrysdi, ak ste tehotná. Dôvodom je, že užívanie tohto lieku počas tehotenstva by mohlo poškodiť vaše nenarodené dieťa.
- Pred začiatkom vašej liečby liekom Evrysdi vám váš lekár musí urobiť tehotenský test. Dôvodom je, že Evrysdi môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.
- Ak otehotniete počas vašej liečby liekom Evrysdi, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Vy a váš lekár rozhodnete, čo je najlepšie pre vás a pre vaše nenarodené dieťa.

Antikoncepcia

Ženy

Neotehotnite:

- počas vašej liečby liekom Evrysdi a
- v priebehu jedného mesiaca po ukončení užívania lieku Evrysdi.

Porozprávajte sa so svojím lekárom o spoľahlivých metódach antikoncepcie (zabránenia počatiu), ktoré je potrebné používať počas vašej liečby a jeden mesiac po ukončení liečby.

Muži

Ak je vaša partnerka v plodnom veku, je potrebné, aby ste zabránili otehotneniu. Používajte spoľahlivé metódy antikoncepcie (napr. kondómy):

- počas vašej liečby liekom Evrysdi a
- v priebehu štyroch mesiacov po ukončení užívania lieku Evrysdi.

Porozprávajte sa so svojím lekárom o spoľahlivých metódach antikoncepcie, ktoré je potrebné používať.

Dojčenie

V období, keď užívate tento liek, nedojčíte. Dôvodom je, že Evrysdi môže prejsť do materského mlieka, a preto môže poškodiť vaše dieťa.

Porozprávajte sa so svojím lekárom o tom, či máte ukončiť dojčenie alebo či máte prestať užívať Evrysdi.

Mužská plodnosť

Na základe údajov zistených u zvierat Evrysdi môže znížiť mužskú plodnosť počas liečby a počas až 4 mesiacov po poslednej dávke. Ak plánujete splodiť dieťa, poraďte sa so svojím lekárom. Nedarujte spermie počas vašej liečby a v priebehu 4 mesiacov po vašej poslednej dávke lieku Evrysdi.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že Evrysdi ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Evrysdi obsahuje sodík

Evrysdi obsahuje malé množstvo sodíka (soli) - dokonca aj najvyššia 5 mg denná dávka (6,6 ml perorálneho roztoku s koncentráciou 0,75 mg/ml) obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka a môžu ho užívať osoby, ktoré dodržiavajú diétu s obmedzeným príjmom sodíka.

Evrysdi obsahuje 0,375 mg benzoátu sodného na ml. Benzoát sodný môže zhoršiť novorodeneckú žltáčku (žltnutie očí a kože) (až do veku 4 týždňov).

Evrysdi obsahuje izomalt

Evrysdi obsahuje 2,97 mg izomaltu na ml. Ak vám váš lekár povedal, že vy alebo vaše dieťa neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Evrysdi

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Evrysdi by vám mal byť vydaný vo forme tekutiny vo fľaške. Ak je vo fľaške liek vo forme prášku, nepoužite ho a kontaktujte svojho lekárnika.

Taktiež si musíte pozorne prečítať a dodržiavať pokyny na užívanie alebo podávanie lieku Evrysdi, ktoré sú uvedené v priloženej **brožúrke s návodom na použitie**.

Aké množstvo lieku Evrysdi sa užíva

- **Dospievajúci a dospelí:** Denná dávka lieku Evrysdi je 5 mg (6,6 ml perorálneho roztoku).
- **Dojčatá a deti:** Váš lekár zvolí správnu dávku lieku Evrysdi podľa veku a telesnej hmotnosti vášho dieťaťa.

Vy alebo vaše dieťa musíte užívať vašu dennú dávku podľa pokynov svojho lekára. Nemeňte dávku bez toho, že by ste sa o tom porozprávali so svojím lekárom.

Kedy a ako užívať Evrysdi

- Evrysdi je tekutina, ktorú pripraví lekárnik, a v tejto písomnej informácii je zmieňovaný ako „roztok“ alebo „liek“.
- Evrysdi užívajte jedenkrát denne po jedle, každý deň približne v rovnakom čase. To vám pomôže zapamätať si, kedy máte liek užiť.
- Po užití lieku vypite trochu vody. Tento liek nemiešajte s mliekom ani s náhradnou dojčenskou mliečnou výživou (mliečnou formulou).
- Užite alebo podajte Evrysdi ihneď po jeho natiahnutí do perorálnej striekačky. Ak ho neužijete (nepodáte) do 5 minút, odstráňte ho z perorálnej striekačky a odoberte novú dávku.
- Ak Evrysdi príde do kontaktu s vašou kožou alebo s kožou vášho dieťaťa, postihnuté miesto umyte mydlom a vodou.

Prečítajte si brožúrku s návodom na použitie

Brožúrka **s návodom na použitie** je priložená v balení. Je v nej uvedené, ako máte odobrať dávku pomocou poskytnutej opakovane použiteľnej perorálnej striekačky. Vy alebo vaše dieťa môžete užiť liek:

- cez ústa alebo
- cez gastrostomickú sondu (t. j. cez hadičku zavedenú priamo do žalúdka cez brušnú stenu) alebo
- cez nazogastrickú sondu (t. j. cez hadičku zavedenú cez nos do žalúdka).

Ako dlho sa Evrysdi užíva

Váš lekár vám povie, ako dlho máte vy alebo vaše dieťa Evrysdi užívať. Neukončujte liečbu liekom Evrysdi, pokiaľ vám k tomu nedá pokyn váš lekár.

Ak vy alebo vaše dieťa užijete viac lieku Evrysdi, ako máte

Ak vy alebo vaše dieťa užijete viac lieku Evrysdi, ako máte, ihneď sa obráťte na lekára alebo choďte do nemocnice. Vezmite si so sebou obal lieku a túto písomnú informáciu.

Ak vy alebo vaše dieťa zabudnete užiť Evrysdi alebo ak budete vracať po užití dávky

- Ak uplynulo menej ako 6 hodín od zvyčajného času, kedy vy alebo vaše dieťa užívate Evrysdi, zabudnutú dávku užite (podajte) hneď, ako si na ňu spomeniete.
- Ak uplynulo viac ako 6 hodín od zvyčajného času, kedy vy alebo vaše dieťa užívate Evrysdi, zabudnutú dávku vynechajte a potom užite (podajte) ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.
- Ak vy alebo vaše dieťa budete vracať po užití dávky lieku Evrysdi, neužite dodatočnú dávku. Stačí, ak užijete ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase na nasledujúci deň.

Ak Evrysdi vylejete

Ak Evrysdi vylejete, miesto, kde sa vylial, utrite suchou papierovou utierkou a potom ho vyčistite mydlom a vodou. Papierovú utierku vyhodte do odpadkového koša a ruky si dôkladne umyte mydlom a vodou.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- hnačka
- vyrážka
- bolesť hlavy
- horúčka

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- nevoľnosť (nauzea)
- vrede v ústach
- infekcia močového mechúra
- bolesť kĺbov

Po uvedení lieku Evrysdi na trh bol hlásený nasledujúci vedľajší účinok, ale frekvencia jeho výskytu nie je známa:

- zápal malých krvných ciev, postihujúci predovšetkým kožu (kožná vaskulitída).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Evrysdi

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.
- Perorálny roztok uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C). Ak je to potrebné, vy alebo váš opatrovateľ môžete uchovávať perorálny roztok pri izbovej teplote (do 40 °C) nie dlhšie ako celkovo 120 hodín (5 dní). Keď už nie je nevyhnutné uchovávať fľašku pri izbovej teplote, tak sa má perorálny roztok vrátiť do chladničky.

- Sledujte celkový čas uchovávaní mimo chladničky (pod 40 °C). Ako je uvedené vyššie, súčet časových intervalov uchovávaní mimo chladničky nesmie presiahnuť 120 hodín.
- Perorálny roztok je stabilný 64 dní po jeho príprave lekárnikom, ak sa uchováva v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C. Lekárnik napíše dátum expirácie na štítok fľašky a na pôvodnú škatuľu za „Zlikvidujte po“. Nepoužívajte roztok po uplynutí dátumu, ktorý je napísaný za „Zlikvidujte po“ a zlikvidujte ho aj vtedy, ak sa liek alebo fľaška uchovávali pri izbovej teplote (do 40 °C) celkovo dlhšie ako 120 hodín (5 dní).
- Zlikvidujte liek, ak sa fľaška uchovávala počas akéhokoľvek časového obdobia pri teplote nad 40 °C.
- Tento liek uchováajte v pôvodnej fľaške na ochranu pred svetlom.
- Fľašku s liekom uchováajte v zvislej polohe s dôkladne utiahnutým uzáverom.
- Evrysdi užite (podajte) ihneď po jeho natiahnutí do perorálnej striekačky. Roztok lieku Evrysdi neuchováajte v striekačke.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Evrysdi obsahuje

- Liečivo v perorálnom roztoku je risdiplam.
- Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 0,75 mg risdiplamu.
- Ďalšie zložky sú manitol (E 421), izomalt (E 953), jahodová príchuť, kyselina vínna (E 334), benzoát sodný (E 211), makrogol/polyetylén glykol 6000, sukralóza, kyselina askorbová (E 300), dihydrát edetanu disodného (pozri časť 2 „Evrysdi obsahuje sodík“ a „Evrysdi obsahuje izomalt“).

Ako vyzerá Evrysdi a obsah balenia

- Prášok na perorálny roztok, ktorý sa dodáva vo forme perorálneho roztoku, po jeho príprave lekárnikom.
- Roztok je zelenkavožltý až žltý perorálny roztok s jahodovou príchuťou, ktorý má objem 80 ml.
- Každá škatuľa obsahuje 1 fľašku, 1 vtláčací adaptér na fľašku a päť opakovane použiteľných jantárovo sfarbených perorálnych striekačiek s vyznačenými dielikmi (dve 1 ml, dve 6 ml a jednu 12 ml), ktoré vám pomôžu odobrať správnu dávku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 1 279 4500

Malta

(see Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Návod na použitie - Podanie lieku Evrysdi 0,75 mg/ml prášok na perorálny roztok

risdiplam

Je nutné, aby ste si tento **návod na použitie** prečítali a rozumeli mu predtým, ako začnete používať Evrysdi. V tomto návode je uvedené, ako máte pripraviť a podať Evrysdi pomocou perorálnej striekačky, gastrostomickej sondy (G-sondy) alebo nazogastrickej sondy (NG-sondy).

Ak máte akékoľvek otázky ohľadom spôsobu používania lieku Evrysdi, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

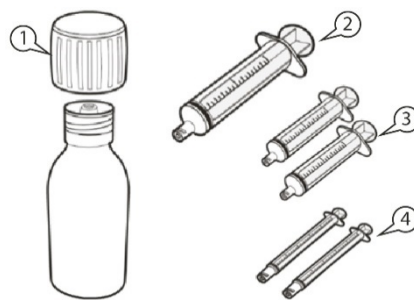
Evrysdi by vám mal byť vydaný vo forme tekutiny vo fľaške. Perorálny roztok lieku Evrysdi pripraví lekárnik. Ak je vo fľaške liek vo forme prášku, **nepoužite** ho a kontaktujte svojho lekárnika.

Dôležité informácie o lieku Evrysdi

- Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika, aby vám povedal, ktorú perorálnu striekačku máte používať a ako pomocou nej odmerať vašu dennú dávku.
- Na odmeranie vašej dennej dávky vždy používajte opakovane použiteľné perorálne striekačky poskytnuté v balení.
- Ak sa perorálna (perorálne) striekačka (striekačky) stratí (stratia) alebo poškodí (poškodia), kontaktujte svojho lekára alebo lekárnika. Poradí vám, ako máte pokračovať v užívaní vášho lieku.
- Pozri „**Ako vybrať vhodnú perorálnu striekačku pre vašu dávku lieku Evrysdi**“. Ak máte otázky ohľadom toho, ako vybrať vhodnú perorálnu striekačku, obráťte sa na svojho lekárnika.
- Ak vo fľaške nie je adaptér na fľašku, Evrysdi **nepoužite** a kontaktujte svojho lekárnika.
- Perorálny roztok sa má uchovávať pri izbovej teplote (do 40 °C) nie dlhšie ako celkovo 120 hodín (5 dní). Sledujte celkový čas mimo chladničky (pod 40 °C).
- **Nepoužívajte** Evrysdi po dátume napísanom za „**Zlikvidujte po**“ na štítku fľašky alebo ak ste vy alebo váš opatrovateľ uchovávali fľašku pri izbovej teplote (do 40 °C) celkovo dlhšie ako 120 hodín (5 dní). Ak na štítku fľašky nie je napísaný dátum za „**Zlikvidujte po**“, požiadajte svojho lekárnika, aby ho napísal.
- Zlikvidujte liek, ak sa fľaška uchovávala počas akéhokoľvek časového obdobia pri teplote nad 40 °C.
- **Nemiešajte** Evrysdi s mliekom ani s náhradnou dojčenskou mliečnou výživou (mliečnou formulou).
- **Nepoužite** Evrysdi, ak fľaška alebo perorálne striekačky javia známky poškodenia.
- **Dbajte na to**, aby Evrysdi neprišiel do kontaktu s vašou kožou. Ak dôjde ku kontaktu lieku Evrysdi s vašou kožou, postihnuté miesto umyte mydlom a vodou.
- Ak Evrysdi vylejete, miesto, kde sa vylial, utrite suchou papierovou utierkou a potom ho vyčistite mydlom a vodou. Papierovú utierku vyhodte do odpadkového koša a ruky si dôkladne umyte mydlom a vodou.
- Ak vo fľaške nezostane dosť lieku Evrysdi na vašu dávku, fľašku so zvyšným liekom Evrysdi a použité perorálne striekačky zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami; použite novú fľašku s liekom Evrysdi pre vašu celú dávku. **Nemiešajte** Evrysdi z novej fľašky s liekom Evrysdi z fľašky, ktorú práve používate.

Každá škatuľa s liekom EVRYSDI obsahuje (pozri obrázok A):

1. 1 fľašku s liekom Evrysdi s adaptérom na fľašku a s uzáverom
2. 1 perorálnu striekačku s objemom 12 ml (vo vrecúšku)
3. 2 perorálne striekačky s objemom 6 ml (vo vrecúškach)
4. 2 perorálne striekačky s objemom 1 ml (vo vrecúškach)
5. 1 brožúrku s návodom na použitie (nie je zobrazená)
6. 1 písomnú informáciu pre používateľa (nie je zobrazená)



Obrázok A

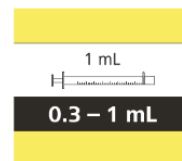
Ako uchovávať Evrysdi

Úplné informácie si pozrite, prosím, v časti 5 „*Ako uchovávať Evrysdi*“ písomnej informácie pre používateľa.

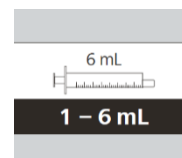
A) Odobratie objemu vašej dávky

Ako vybrať vhodnú perorálnu striekačku pre vašu dávku lieku Evrysdi

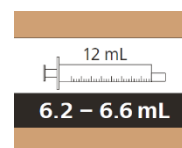
- Ak je vaša denná dávka lieku Evrysdi medzi 0,3 ml a 1 ml, používajte 1 ml perorálnu striekačku (žltý štítok).



- Ak je vaša denná dávka lieku Evrysdi medzi 1 ml a 6 ml, používajte 6 ml perorálnu striekačku (sivý štítok).



- Ak je vaša denná dávka lieku Evrysdi vyššia ako 6 ml, používajte 12 ml perorálnu striekačku (hnedý štítok).

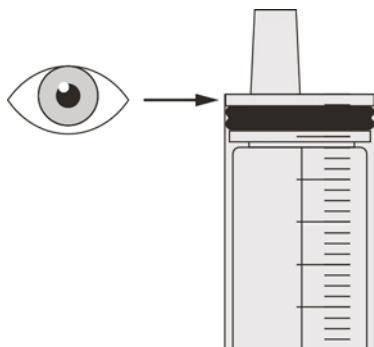


Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika, ako máte zaokrúhliť vašu dennú dávku alebo dennú dávku vášho dieťaťa na najbližší dielik na stupnici striekačky.

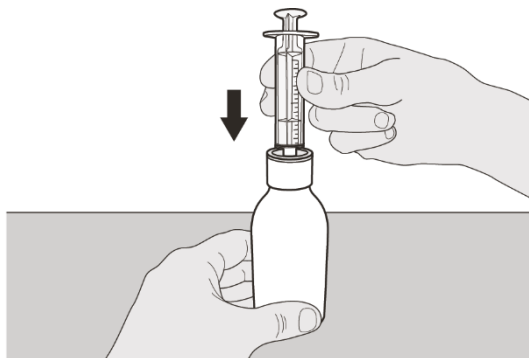
Ako odobrať vašu dávku lieku Evrysdi



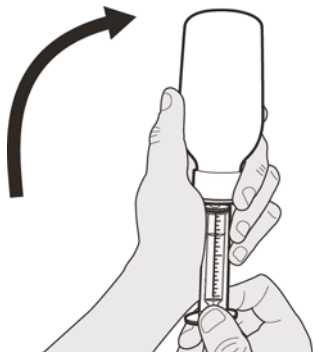
Obrázok B



Obrázok C



Obrázok D



Obrázok E

Krok A1

Odstráňte uzáver tak, že ho potlačíte nadol a potom ho otočíte doľava (proti smeru hodinových ručičiek) (pozri obrázok B). Uzáver nevyhodíte.

Krok A2

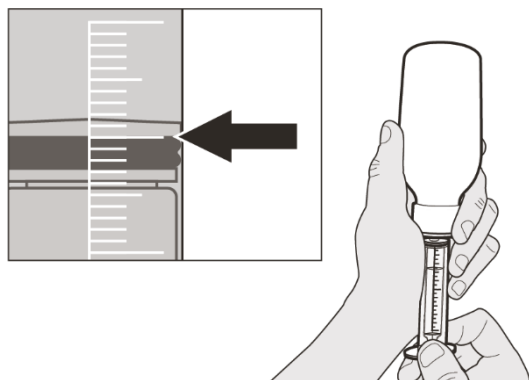
Zatlačte piest perorálnej striekačky na doraz, aby ste odstránili všetok vzduch z perorálnej striekačky (pozri obrázok C).

Krok A3

Držte fľašku v zvislej polohe a zasunúťte hrot perorálnej striekačky do adaptéra na fľašku (pozri obrázok D).

Krok A4

Opatrne prevráťte fľašku hore dnom, s hrotom striekačky pevne zasunutým do adaptéra na fľašku (pozri obrázok E).

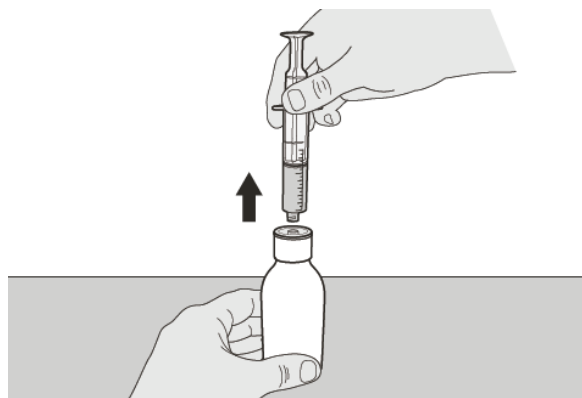


Obrázok F

Krok A5

Pomaly ťahajte piest späť, aby ste odobrali vašu dávku lieku Evrysdi. Horný okraj čierneho konca piestovej zátky musí byť zarovno s ryskou na perorálnej striekačke, ktorá zodpovedá vašej dennej dávke (pozri obrázok F).

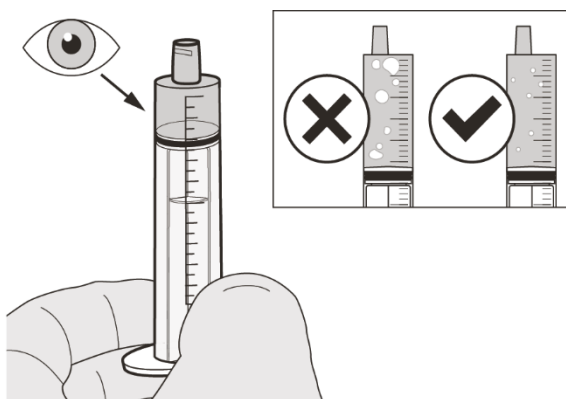
Po odobratí správnej dávky **pridržiavajte piest na mieste, aby nedošlo k jeho posunutiu.**



Obrázok G

Krok A6

Nadalej pridržiavajte piest na mieste, aby nedošlo k jeho posunutiu. Nechajte perorálnu striekačku v adaptéri na fľašku a prevráťte fľašku ústím nahor. Položte fľašku na rovný povrch. Vyberte perorálnu striekačku z adaptéra na fľašku tak, že ju v priamom smere jemne vytiahnete (pozri obrázok G).



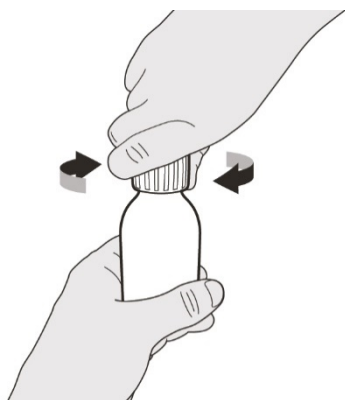
Obrázok H

Krok A7

Držte perorálnu striekačku s hrotom striekačky smerujúcim nahor. Skontrolujte liek v perorálnej striekačke. **Ak** sú v perorálnej striekačke veľké vzduchové bublinky (pozri obrázok H) **alebo ak** ste natiahli nesprávnu dávku lieku Evrysdi, hrot striekačky zasunúť napevno do adaptéra na fľašku. Zatlačte piest na doraz, aby mohol liek vtiecť naspäť do fľašky a zopakujte kroky A4 až A7.

Užite alebo podajte Evrysdi ihneď po jeho natiahnutí do perorálnej striekačky.

Ak liek neužijete (nepodáte) **do 5 minút**, odstráňte ho z perorálnej striekačky a odoberte novú dávku.



Obrázok I

Krok A8

Vráťte uzáver späť na fľašku. Otočte uzáver doprava (v smere hodinových ručičiek), aby ste fľašku dôkladne uzatvorili (pozri obrázok I). Adaptér na fľašku ponechajte vo fľaške.

Ak vašu dávku lieku Evrysdi užívate ústami, riad'te sa pokynmi v „**B) Ako užiť dávku lieku Evrysdi ústami**“.

Ak vašu dávku lieku Evrysdi užívate cez gastrostomickú sondu, riad'te sa pokynmi v „**C) Ako podať dávku lieku Evrysdi cez gastrostomickú sondu (G-sondu)**“.

Ak vašu dávku lieku Evrysdi užívate cez nazogastrickú sondu, riad'te sa pokynmi v „**D) Ako podať dávku lieku Evrysdi cez nazogastrickú sondu (NG-sondu)**“.

Perorálne striekačky Evrysdi sú navrhnuté špeciálne tak, aby boli kompatibilné so systémom ENFit®. Ak vaša sonda nie je kompatibilná s ENFit®, možno budete potrebovať prechodový konektor ENFit® na pripojenie injekčnej striekačky Evrysdi k vašej G-sonde alebo NG-sonde.

B) Ako užiť dávku lieku Evrysdi ústami

Sed'te vzpriamene, keď užívate dávku lieku Evrysdi ústami.



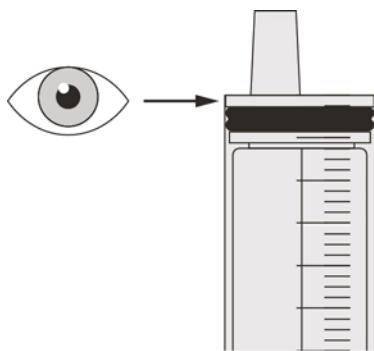
Obrázok J

Krok B1

Vložte perorálnu striekačku do úst tak, **že hrot nasmerujete ku ktorémukol'vek lícu.**

Pomaly zatlačte piest na doraz, aby ste podali celú dávku lieku Evrysdi (pozri obrázok J).

Podanie lieku Evrysdi do zadnej časti hrdla alebo príliš rýchle podanie môže spôsobiť dusenie.



Obrázok K

Krok B2

Skontrolujte, či v perorálnej striekačke nezostal nejaký liek (pozri obrázok K).



Obrázok L

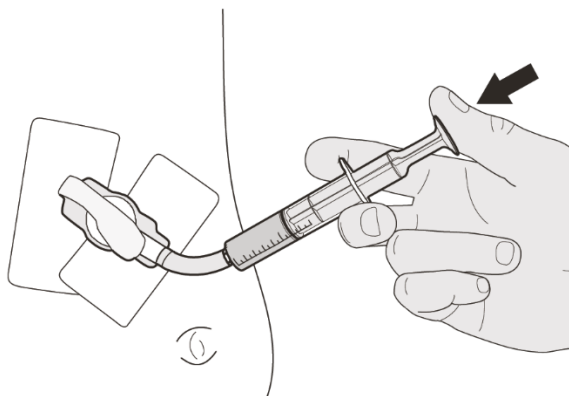
Krok B3

Vypite trochu vody ihneď po užití dávky lieku Evrysdi (pozri obrázok L).

Prejdite ku kroku E, ktorý sa týka čistenia striekačky.

C) Ako podať dávku lieku Evrysdi cez gastrostomickú sondu

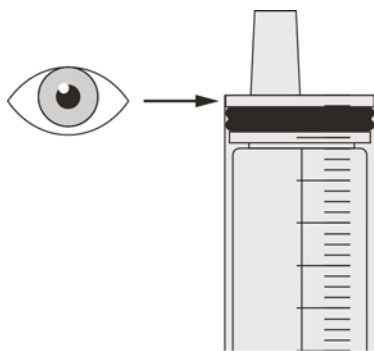
Ak podávate Evrysdi cez gastrostomickú sondu, požiadajte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, aby vám ukázali, ako skontrolovať gastrostomickú sondu pred podaním lieku Evrysdi.



Obrázok M

Krok C1

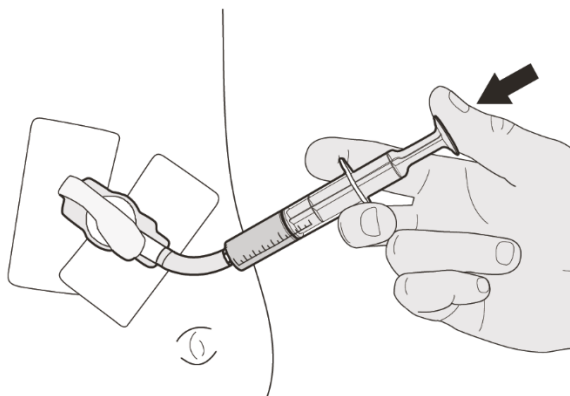
Vložte hrot perorálnej striekačky do gastrostomickej sondy. Pomaly zatlačte piest na doraz, aby ste podali celú dávku lieku Evrysdi (pozri obrázok M).



Obrázok N

Krok C2

Skontrolujte, či v perorálnej striekačke nezostal nejaký liek (pozri obrázok N).



Obrázok O

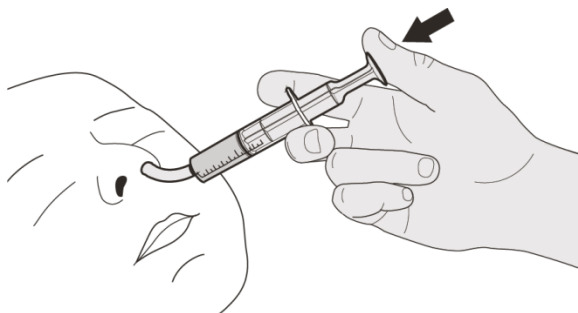
Krok C3

Prepláchnite gastrostomickú sondu 10 - 20 ml vody ihneď po podaní dávky lieku Evrysdi (pozri obrázok O).

Prejdite ku kroku E, ktorý sa týka čistenia striekačky.

D) Ako podať dávku lieku Evrysdi cez nazogastrickú sondu

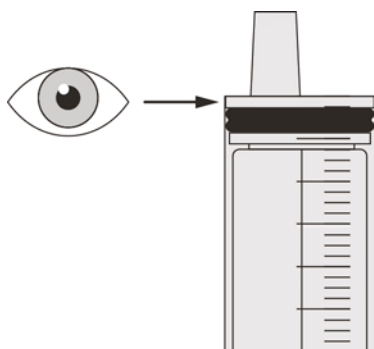
Ak podávate Evrysdi cez nazogastrickú sondu, požiadajte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, aby vám ukázali, ako skontrolovať nazogastrickú sondu pred podaním lieku Evrysdi.



Obrázok P

Krok D1

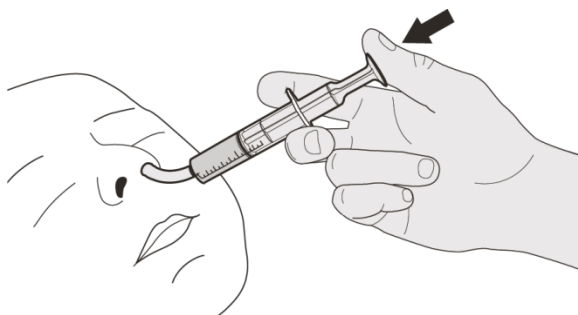
Vložte hrot perorálnej striekačky do nazogastrickej sondy. Pomaly zatlačte piest na doraz, aby ste podali celú dávku lieku Evrysdi (pozri obrázok P).



Obrázok Q

Krok D2

Skontrolujte, či v perorálnej striekačke nezostal nejaký liek (pozri obrázok Q).



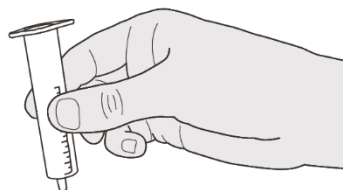
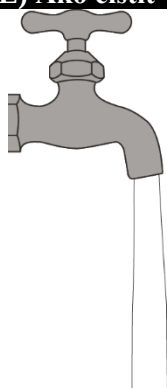
Obrázok R

Krok D3

Prepláchnite nazogastrickú sondu 10 - 20 ml vody ihneď po podaní dávky lieku Evrysdi (pozri obrázok R).

Prejdite ku kroku E, ktorý sa týka čistenia striekačky.

E) Ako čistiť perorálnu striekačku po použití

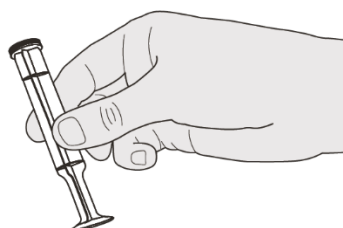
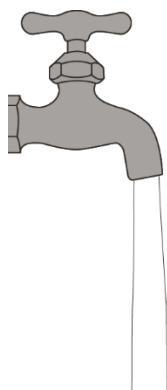


Obrázok S

Krok E1

Vytiahnite piest z perorálnej striekačky.

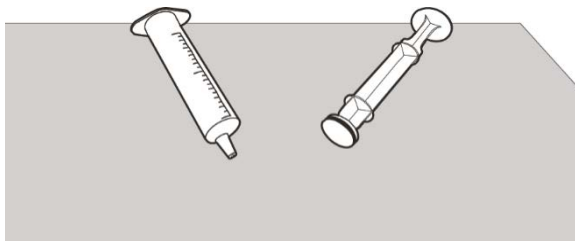
Valec perorálnej striekačky dôkladne prepláchnite čistou tečúcou vodou (pozri obrázok S).



Obrázok T

Krok E2

Piest dôkladne opláchnite čistou tečúcou vodou (pozri obrázok T).



Obrázok U

Krok E3

Skontrolujte, či sú valec a piest perorálnej striekačky čisté.

Položte valec a piest perorálnej striekačky na čistý povrch na bezpečné miesto a nechajte ich uschnúť (pozri obrázok U).

Umyte si ruky.

Po uschnutí vložte piest do valca perorálnej striekačky a striekačku uchovávajte spolu s liekom.

Návod na rekonštitúciu

Evrysdi 0,75 mg/ml

prášok na perorálny roztok

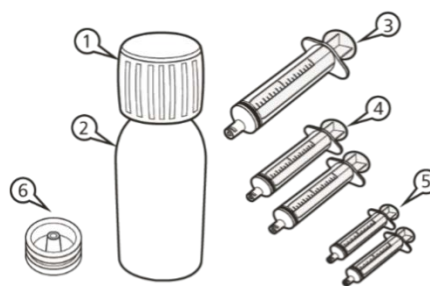
risdiplam

Návod na rekonštitúciu

(IBA PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV [NAPR. LEKÁRNIKOV])

Každá škatuľka s liekom Evrysdi obsahuje (pozri obrázok A):

1. 1 uzáver
2. 1 fľašku s liekom Evrysdi
3. 1 perorálnu striekačku s objemom 12 ml (vo vrecúšku)
4. 2 perorálne striekačky s objemom 6 ml (vo vrecúškach)
5. 2 perorálne striekačky s objemom 1 ml (vo vrecúškach)
6. 1 vtláčací adaptér na fľašku
7. 1 písomnú informáciu pre používateľa (nie je zobrazená)
8. 1 návod na rekonštitúciu (nie je zobrazený)
9. 1 návod na použitie (nie je zobrazený)



Obrázok A

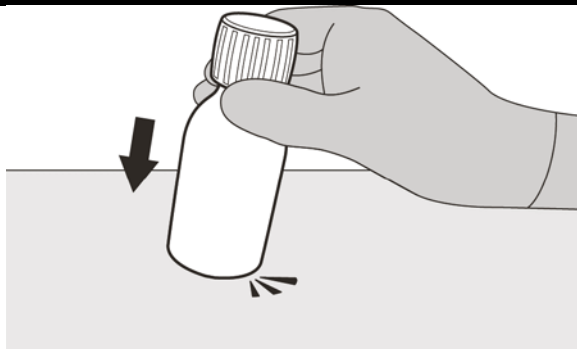
Dôležité informácie o lieku Evrysdi

- **Zabráňte vdýchnutiu prášku lieku Evrysdi.**
- **Používajte rukavice.**
- **Nepoužívajte**, ak uplynul dátum expirácie. Dátum expirácie prášku je vytlačený na štítku na fľaške.
- **Nevydajte** rekonstituovaný roztok pacientovi, ak je dátum pre roztok napísaný za „Zlikvidujte po“ neskorší ako pôvodný dátum expirácie prášku.
- **Dbajte na to**, aby tento liek neprišiel do kontaktu s vašou kožou. Ak dôjde ku kontaktu lieku s vašou kožou, postihnuté miesto umyte mydlom a vodou.
- **Nepoužívajte** tento liek, ak niektorá pomôcka v balení javí známky poškodenia alebo ak niektorá pomôcka chýba.
- Na rekonštitúciu lieku použite čistenú vodu alebo vodu na injekciu.
- Nedopĺňajte perorálne striekačky, ktoré sa líšia od tých, čo sú poskytnuté v škatuli.

Ako uchovávať Evrysdi

- Prášok (nerekonštituovaný liek) uchovávať v škatuli pri izbovej teplote.
- Roztok (rekonštituovaný liek) uchovávať v chladničke pri teplote 2 až 8 °C a uchovávať ho v zvislej polohe v škatuli.
- Perorálny roztok uchovávať v pôvodnej fľaške a fľašku vždy uchovávať v zvislej polohe s dôkladne utiahnutým uzáverom.

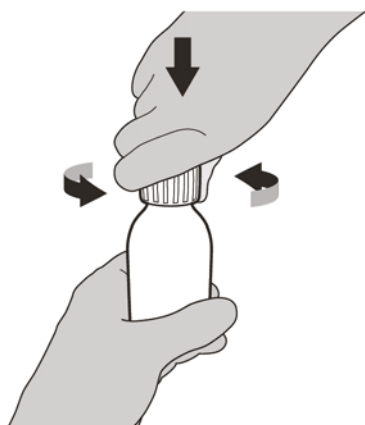
Rekonštitúcia



Obrázok B

1. krok

Jemne poklepkajte spodnou časťou fľašky, aby sa prášok stal voľne sypkým (pozri obrázok B).



Obrázok C

2. krok

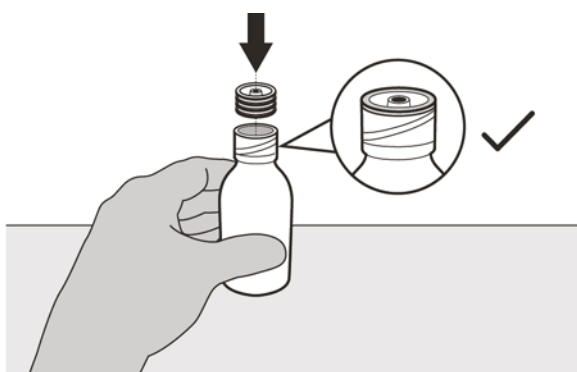
Odstráňte uzáver tak, že ho potlačíte nadol a potom ho otočíte doľava (proti smeru hodinových ručičiek) (pozri obrázok C). Uzáver nevyhodzte.



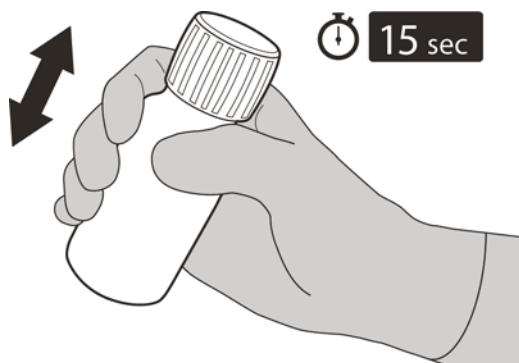
Obrázok D

3. krok

Opatrne nalejte 79 ml čistej vody alebo vody na injekciu do fľašky s liekom (pozri obrázok D).



Obrázok E



Obrázok F



Obrázok G

4. krok

Držte fľašku s liekom jednou rukou na stole.

Druhou rukou vtlačte do hrdla fľašky vtlačací adaptér na fľašku. Uistite sa, že je vtlačený úplne až po okraj ústia fľašky (pozri obrázok E).

5. krok

Vráťte uzáver späť na fľašku. Otočte uzáver doprava (v smere hodinových ručičiek), aby ste fľašku uzatvorili.

Uistite sa, že je poriadne uzatvorená a potom ňou dôkladne traste 15 sekúnd (pozri obrázok F).

Počkajte 10 minút. Mal by vzniknúť **čirý roztok**.

Potom fľaškou znovu dôkladne traste ďalších 15 sekúnd.

6. krok

Vypočítajte dátum, ktorý má byť za „Zlikvidujte po“ a ktorý pripadá na **64. deň** po rekonštitúcii. (Poznámka: deň rekonštitúcie sa počíta ako deň č. 0. Napríklad, ak sa rekonštitúcia vykonala 1. apríla, dátum za „Zlikvidujte po“ bude 4. júna).

Napište dátum, kedy sa má roztok zlikvidovať, za **“Zlikvidujte po”** na štítok fľašky (pozri obrázok G) a na škatuľu.

Vložte fľašku späť do pôvodnej škatule obsahujúcej striekačky (vo vrecúškach), písomnú informáciu pre používateľa a brožúrku s návodom na použitie.

Škatuľu uchovávajte v chladničke (2 až 8 °C).