

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Evrysdi 0,75 mg/ml prašek za peroralno raztopino

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena steklenička vsebuje 60 mg risdiplama v 2 g praška za peroralno raztopino.

En mililiter pripravljene raztopine vsebuje 0,75 mg risdiplama.

Pomožne snovi z znanim učinkom

En mililiter vsebuje 0,38 mg natrijevega benzoata (E 211) in 2,97 mg izomalta (E 953).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za peroralno raztopino.

Svetlo rumen, rumen, sivkasto rumen, zelenkasto rumen ali svetlo zelen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Evrysdi je indicirano za zdravljenje 5q spinalne mišične atrofije (SMA) pri bolnikih s klinično diagnozo SMA tipa 1, tipa 2 ali tipa 3 ali z eno do štirimi kopijami *SMN2*.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z risdiplamom mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z vodenjem SMA.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek risdiplama enkrat na dan je treba določiti glede na starost in telesno maso (glejte preglednico 1).

Preglednica 1. Odmerna shema za zdravilo Evrysdi prašek za peroralno raztopino glede na starost in telesno maso

<i>Starost* in telesna masa</i>	<i>Priporočeni dnevni odmerek</i>
< 2 meseca	0,15 mg/kg
od 2 mesecev do < 2 leti	0,20 mg/kg
≥ 2 leti (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 leti (≥ 20 kg)	5 mg

* za nedonošene dojenčke se upošteva korigirana starost

Za bolnike, stare ≥ 2 leti, s telesno maso ≥ 20 kg, je na voljo alternativna oblika, in sicer filmsko obložene tablete (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Evrysdi filmsko obložene tablete).

Zdravnik mora predpisati ustrezno farmacevtsko obliko v skladu s potrebnim odmerkom in bolnikovimi potrebami, vključno z bolnikovo sposobnostjo požiranja. Bolnikom, ki celo tableto težko pogoltnejo, ali bolnikom, ki potrebujejo dajanje po nazogastrični sondi ali gastrostomi, se lahko filmsko obložena tableta raztopi v vodi ali predpiše prašek za peroralno raztopino.

Zdravljenje z dnevnim odmerkom nad 5 mg ni raziskano.

Zapoznili ali izpuščeni odmerki

Če bolnik načrtovani odmerek izpusti in je minilo manj kot 6 ur od predvidenega časa za jemanje, ga mora vzeti čim prej. V nasprotnem primeru mora izpuščeni odmerek preskočiti in vzeti naslednji odmerek ob rednem predvidenem času naslednji dan.

Če bolnik odmerka risdiplama ne zaužije v celoti ali če po zaužitju odmerka bruha, ne sme uporabiti še enega odmerka, da bi nadomestil nepopolnega. Naslednji odmerek mora uporabiti ob rednem predvidenem času.

Starejše osebe

Maloštevilni podatki o osebah v starosti 65 let ali več kažejo, da starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

V tej populaciji risdiplam ni raziskan. Ni pričakovati, da bi bilo treba bolnikom z okvaro ledvic odmerek prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter zdravilo ni raziskano, ti bolniki so lahko bolj izpostavljeni risdiplamu (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Pediatrična populacija

Podatkov o farmakokinetiki risdiplama pri bolnikih, mlajših od 16 dni, ni na voljo.

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Evrysdi prašek za peroralno raztopino mora pred izdajo bolniku pripraviti zdravstveni delavec (npr. farmacevt). Priporočljivo je, da se zdravstveni delavec z bolnikom ali skrbnikom pred uporabo prvega odmerka pogovori o pripravi predpisanega dnevnega odmerka.

Zdravilo Evrysdi je treba jemati enkrat na dan s hrano ali brez nje, vsak dan ob približno istem času; uporabiti ga je treba s priloženo peroralno brizgo za večkratno uporabo. Zdravila Evrysdi se ne sme mešati z mlekom ali mlečnimi formulami.

Zdravilo Evrysdi je treba vzeti takoj potem, ko se ga izvleče v peroralno brizgo. Če ni uporabljeno v 5 minutah, ga je treba iz peroralne brizge zavreči in pripraviti nov odmerek. Če se zdravilo Evrysdi polije ali pride na kožo, je treba predel umiti z milom in vodo.

Po zaužitju zdravila Evrysdi mora bolnik popiti nekaj vode, da zagotovi, da je zdravilo v celoti pogoltnil. Če bolnik ne more požirati in ima vstavljeno nazogastrično sondo ali gastrostomo, je mogoče zdravilo Evrysdi prašek za peroralno raztopino dati po sondi/stomi. Po dajanju zdravila Evrysdi je treba sondo/stomo sprati z vodo.

Izbira peroralne brizge za predpisani dnevni odmerek:

Velikost brizge	Volumen odmerka	Oznake na brizgi
1 ml	0,3 ml do 1 ml	v razmakih po 0,01 ml
6 ml	1 ml do 6 ml	v razmakih po 0,1 ml
12 ml	6,2 ml do 6,6 ml	v razmakih po 0,2 ml

Pri izračunu volumna odmerka je treba upoštevati oznake na brizgi. Volumen odmerka je treba zaokrožiti na najbližjo graduirano oznako na izbrani peroralni brizgi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Možna embriofetalna toksičnost

V študijah na živalih so opazili embriofetalno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Bolnice in bolnike v obdobju plodnosti je treba seznaniti s temi tveganji. Uporabljati morajo visoko učinkovito kontracepcijo, in sicer med zdravljenjem in vsaj še 1 mesec po zadnjem odmerku (bolnice) oziroma še 4 mesece po zadnjem odmerku (bolniki). Pri bolnicah v rodni dobi je treba pred uvedbo zdravljenja z risdiplamom preveriti, ali so noseče (glejte poglavje 4.6).

Možni učinki na plodnost moških

Na podlagi opazanj v študijah na živalih med zdravljenjem in še 4 mesece po zadnjem odmerku risdiplama bolniki ne smejo darovati semena. Pred začetkom zdravljenja se je treba z moškimi bolniki v obdobju plodnosti pogovoriti o strategijah ohranjanja plodnosti (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Učinkov risdiplama na plodnost moških pri ljudeh niso raziskali.

Pomožne snovi

Izomalt

Zdravilo Evrysdi vsebuje izomalt (2,97 mg na ml). Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

Zdravilo Evrysdi vsebuje 0,375 mg natrijevega benzoata na mililiter. Natrijev benzoat lahko poveča tveganje za zlatenico (rumeno obarvanje kože in oči) pri novorojenčkih (do 4. tedna starosti).

Zdravilo Evrysdi vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 5-mg odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vplivi drugih zdravil na risdiplam

Sočasna uporaba 200 mg itrakonazola (močnega zaviralca CYP3A) dvakrat na dan z enkratnim peroralnim odmerkom 6 mg risdiplama ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetične parametre risdiplama (11-% povečanje AUC, 9-% zmanjšanje C_{max}). Če se risdiplam uporabi sočasno z zaviralcem CYP3A, odmerka ni treba prilagoditi.

Medsebojnega delovanja zdravil po poteh FMO1 in FMO3 ni pričakovati.

Vplivi risdiplama na druga zdravila

Risdiplam je šibek zaviralec CYP3A. Pri zdravih odraslih je peroralna uporaba risdiplama enkrat na dan v obdobju 2 tednov nekoliko povečala izpostavljenost midazolamu, ki je občutljiv substrat CYP3A (11-% povečanje vrednosti AUC, 16-% povečanje vrednosti C_{max}). Izrazitosti tega medsebojnega delovanja ne ocenjujemo kot klinično pomembne, zato prilagoditev odmerka substratov CYP3A ni potrebna.

Raziskave *in vitro* so pokazale, da risdiplam in M1 (glavni presnovek risdiplama pri človeku) nista pomembna zaviralca humanega MDR1, organskega anionskega prenašalnega polipeptida (OATP) 1B1, OATP1B3 ali organskih anionskih prenašalcev 1 in 3 (OAT 1 in 3). Vendar pa sta risdiplam in njegov presnovek *in vitro* zaviralca humanega organskega kationskega prenašalca 2 (OCT2) in prenašalcev za izločanje več zdravil in toksinov (MATE)1 in MATE2-K. V terapevtskih koncentracijah zdravila ni pričakovati medsebojnega delovanja s substrati OCT2. Učinek sočasne uporabe risdiplama na farmakokinetiko substratov MATE1 in MATE2-K pri človeku ni znan. Podatki *in vitro* kažejo, da lahko risdiplam v plazmi zviša koncentracijo zdravil, ki se odstranjujejo z MATE1 ali MATE2-K, npr. metformin. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba bolnike spremljati glede morebitnih toksičnih učinkov in, če je treba, zmanjšati odmerek sočasno uporabljenega zdravila.

Podatkov o učinkovitosti in varnosti, ki bi podpirali sočasno uporabo risdiplama in nusinersena, ni.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Bolniki z reproduktivnim potencialom

Kontracepcija pri bolnikih in bolnicah

Moški in ženske v obdobju plodnosti morajo upoštevati naslednje zahteve glede kontracepcije:

- Bolnica v rodni dobi mora med zdravljenjem in vsaj še 1 mesec po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Bolnik in njegova partnerka v rodni dobi morata med zdravljenjem in vsaj še 4 mesece po bolnikovem zadnjem odmerku oba poskrbeti za visoko učinkovito kontracepcijo.

Test nosečnosti

Pri bolnicah v rodni dobi je treba pred uvedbo zdravljenja z risdiplamom preveriti, ali so noseče. Nosečnice je treba jasno opozoriti o možnem tveganju za plod.

Nosečnost

Podatkov o uporabi risdiplama pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba risdiplama ni priporočljiva niti med nosečnostjo niti pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se risdiplam pri človeku izloča v materino mleko. Študije na podganah kažejo, da se risdiplam izloča v mleko (glejte poglavje 5.3). Ker možnost škodljivih učinkov na dojenega otroka ni znana, se dojenje med zdravljenjem odsvetuje.

Plodnost

Bolniki

Predklinični izsledki kažejo, da je lahko plodnost moških med zdravljenjem prizadeta. V reproduktivnih organih podgan in opic so opažali degeneracijo semenčic in zmanjšano število semenčic (glejte poglavje 5.3). Opažanja iz študij na živalih kažejo, da so učinki na semenčice po prenehanju uporabe risdiplama reverzibilni.

Moški bolniki lahko razmislijo o shranitvi semena pred začetkom zdravljenja ali po vsaj 4-mesečnem obdobju brez zdravila. Moški, ki želijo spočeti otroka, morajo za vsaj 4 mesece prekiniti zdravljenje. Zdravljenje lahko znova začnejo, ko partnerka zanosi.

Bolnice

Na podlagi predkliničnih podatkov (glejte poglavje 5.3) ni pričakovati, da bi risdiplam vplival na plodnost žensk.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Risdiplam nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri bolnikih, pri katerih se je SMA začela v obdobju dojenčka, so bili v kliničnih študijah risdiplama najpogosteje opaženi neželeni učinki zvišana telesna temperatura (54,8 %), izpuščaj (29,0 %) in driska (19,4 %).

Pri bolnikih, pri katerih se je SMA začela pozneje, so bili v kliničnih študijah risdiplama najpogosteje opaženi neželena učinki zvišana telesna temperatura (21,7 %), glavobol (20,0 %), driska (16,7 %) in izpuščaj (16,7 %).

Zgoraj navedeni neželeni učinki so se pojavili brez prepoznavnega kliničnega ali časovnega vzorca in so običajno kljub nadaljevanju zdravljenja minili tako pri bolnikih s SMA z začetkom v obdobju dojenčka kot s SMA s poznejšim začetkom.

Seznam neželenih učinkov

Ustrezna skupina pogostnosti za neželene učinke zdravila temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Neželeni učinki zdravila, ugotovljeni v kliničnih študijah, so navedeni po organskih sistemih MedDRA (preglednica 2).

Preglednica 2. Neželeni učinki zdravila, ki so se pojavili pri bolnikih z začetkom SMA v obdobju dojenčka in s poznejšim začetkom, ugotovljeni v kliničnih študijah in po prihodu risdiplama na trg

Organski sistem	SMA z začetkom v obdobju dojenčka (tip 1)	SMA s poznejšim začetkom (tipa 2 in 3)
Infekcijske in parazitske bolezni		
okužbe sečil (vključno s cistitisom)	pogosti	pogosti
Bolezni živčevja		
glavobol	ni smiselno	zelo pogosti
Bolezni prebavil		
driska	zelo pogosti	zelo pogosti
navzea	ni smiselno	pogosti
razjede v ustih in aftozne razjede	pogosti	pogosti
Bolezni kože in podkožja		
izpuščaj*	zelo pogosti	zelo pogosti
kožni vaskulitis**	neznana pogostnost	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
artralgija	ni smiselno	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
zvišana telesna temperatura (vključno z zelo zvišano)	zelo pogosti	zelo pogosti

*Vključuje dermatitis, akneiformni dermatitis, alergijski dermatitis, eritem, folikulitis, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj

**V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o kožnem vaskulitisu. Simptomi so izzveneli po trajnem prenehanju uporabe risdiplama. Na podlagi razpoložljivih podatkov pogostnosti ni mogoče oceniti.

Varnostni profil pri predsimpltomatskih bolnikih

Na podlagi primarne analize študije RAINBOWFISH je varnostni profil zdravila Evrysdi pri predsimpltomatskih bolnikih skladen z varnostnim profilom zdravila pri simptomatskih bolnikih s SMA z začetkom v obdobju dojenčka oziroma s poznejšim začetkom. V študijo RAINBOWFISH je bilo vključenih 26 bolnikov s predsimpltomatsko SMA, ki so bili ob prejemu prvega odmerka stari od 16 do 41 dni (razpon mase: 3,1 do 5,7 kg). Mediano trajanje izpostavljenosti je bilo 20,4 meseca (razpon: 10,6 do 41,9 meseca). Za novorojenčke, mlajše od 20 dni, je na voljo malo podatkov iz obdobja po prihodu zdravila na trg.

Varnostni profil pri bolnikih, ki so predhodno prejeli druge terapije, ki spreminjajo potek SMA

Varnostni profil risdiplama je bil pri bolnikih s predhodno zdravljenjo SMA (vključno s predhodno zdravljenimi z nusinersenom ali z onasemnogen abeparvovekom) skladen z varnostnim profilom pri bolnikih s predhodno nezdravljeno SMA, ki so prejeli risdiplam v kliničnih študijah FIREFISH, SUNFISH in RAINBOWFISH (glejte poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje risdiplama ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno spremljati in uvesti podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema
Oznaka ATC: M09AX10

Mehanizem delovanja

Risdiplam je modifikator spajanja eksonov (»splicing«) prekursorske mRNA gena za preživetje motoričnega nevrona 2 (*SMN2* – survival of motor neuron 2). Zdravilo je namenjeno zdravljenju bolnikov s SMA, ki je posledica mutacije gena *SMN1* na kromosomu 5q, kar povzroča pomanjkanje beljakovine SMN. Pomanjkanje funkcionalne beljakovine SMN je neposredno povezano s patofiziologijo SMA, ki vključuje napredujoče izgubljanje motoričnih nevronov in mišično šibkost. Risdiplam popravi spajanje eksonov v *SMN2* in s tem premakne ravnovesje od stanja z izključenim eksonom 7 k stanju z vključenim eksonom 7 v prepisu mRNA. Tako doseže večje nastajanje funkcionalne in stabilne beljakovine SMN. Risdiplam torej zdravi SMA z zvišanjem in vzdrževanjem koncentracije funkcionalne beljakovine SMN.

Farmakodinamični učinki

V študijah pri bolnikih s SMA z začetkom v obdobju dojenčka oziroma s poznejšim začetkom: FIREFISH (bolniki, stari 2-7 mesecev ob vključitvi), SUNFISH (bolniki, stari 2-25 let ob vključitvi) in JEWELFISH (bolniki, stari 1-60 let ob vključitvi) je risdiplam zvišal koncentracijo beljakovine SMN v krvi in je v 4 tednih po začetku zdravljenja pri vseh tipih SMA dosegel več kot 2-kratno mediano spremembo v primerjavi z izhodiščem. Povečanje je bilo ohranjeno skozi celotno obdobje zdravljenja (vsaj 24 mesecev).

Elektrofiziologija srca

Učinek risdiplama na interval QTc so ocenili v študiji pri 47 zdravih odraslih osebah. Pri terapevtski izpostavljenosti risdiplam ni podaljšal intervala QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost risdiplama za zdravljenje SMA pri bolnikih z začetkom bolezni v obdobju dojenčka (SMA tipa 1) in bolnikih s poznejšim začetkom (SMA tipov 2 in 3) so ovrednotili v 2 ključnih kliničnih študijah, FIREFISH in SUNFISH. Podatki o učinkovitosti risdiplama za zdravljenje predsptomatskih bolnikov s SMA so bili ocenjeni v klinični študiji RAINBOWFISH. Bolnikov s klinično diagnozo SMA tipa 4 v kliničnih študijah niso obravnavali.

SMA z začetkom v obdobju dojenčka

Študija BP39056 (FIREFISH) je odprta, dvodelna študija, zasnovana za proučevanje učinkovitosti, varnosti, farmakokinetike in farmakodinamike risdiplama pri simptomatskih bolnikih s SMA tipa 1 (vsi bolniki so imeli genetsko potrjeno bolezen z 2 kopijama gena *SMN2*). Prvi del študije FIREFISH je bil načrtovan kot del za določitev odmerka. V potrditvenem 2. delu študije FIREFISH so ocenjevali učinkovitost risdiplama. Bolniki iz 1. dela niso sodelovali v 2. delu.

Ključni opazovani dogodek učinkovitosti je bila zmožnost sedenja brez opore vsaj 5 sekund, merjena s postavko 22 lestvice zgodnjega razvoja N. Bayley, tretja izdaja (BSID-III – Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition) po 12 mesecih zdravljenja.

2. del študije FIREFISH

V 2. del študije FIREFISH je bilo vključenih 41 bolnikov s SMA tipa 1. Mediana starost ob začetku kliničnih znakov in simptomov SMA tipa 1 je bila 1,5 meseca (razpon: od 1,0 do 3,0 meseca), 54 % je bilo ženskega spola, 54 % belcev in 34 % Azijcev. Mediana starost ob vključitvi je bila 5,3 meseca (razpon: od 2,2 do 6,9 meseca), mediani čas od začetka simptomov do prvega odmerka pa je bil 3,4 meseca (razpon: od 1,0 do 6,0 meseca). Izhodiščno je bila mediana ocena CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease) 22,0 točke (razpon: od 8,0 do 37,0), mediana ocena HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2) pa 1,0 (razpon: od 0,0 do 5,0).

Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, zmožnih sedenja brez opore vsaj 5 sekund, po 12 mesecih zdravljenja (lestvica zgodnjega razvoja BSID-III, postavka 22). Ključni opazovani dogodki učinkovitosti pri bolnikih, zdravljenih z risdiplamom, so prikazani v preglednici 3.

Preglednica 3. Povzetek ključnih rezultatov učinkovitosti po 12 mesecih in 24 mesecih (2. del študije FIREFISH)

Opazovani dogodki učinkovitosti	Delež bolnikov n = 41 (90-% IZ)	
	Po 12 mesecih	Po 24 mesecih
<u>Mejniki motorične funkcije in razvoja</u>		
BSID-III: sedenje brez opore vsaj 5 sekund	29,3 % (17,8 %; 43,1 %) p < 0,0001 ^a	61,0 % (46,9 %; 73,8 %)
CHOP-INTEND: ocena 40 ali več	56,1 % (42,1 %; 69,4 %)	75,6 % (62,2 %; 86,1 %)
CHOP-INTEND: povečanje za ≥ 4 točke od izhodišča	90,2 % (79,1 %; 96,6 %)	90,2 % (79,1 %; 96,6 %)
HINE-2: odzivni po mejnikih motorike ^b	78,0 % (64,8 %; 88,0 %)	85,4 % (73,2 %; 93,4 %)
HINE-2: sedenje brez opore ^c	24,4 % (13,9 %; 37,9 %)	53,7 % (39,8 %; 67,1 %)
<u>Preživetje in preživetje brez dogodkov</u>		
Preživetje brez dogodkov ^d	85,4 % (73,4 %; 92,2 %)	82,9 % (70,5 %; 90,4 %)
Živi	92,7 % (82,2 %; 97,1 %)	92,7 % (82,2 %; 97,1 %)
<u>Hranjenje</u>		
Zmožnost peroralnega hranjenja ^e	82,9 % (70,3 %; 91,7 %)	85,4 % (73,2 %; 93,4 %)

Okrajšave: CHOP-INTEND = lestvica Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, HINE-2 = modul 2 nevrološkega pregleda Hammersmith Infant Neurological Examination.

^a Vrednost p temelji na enostranskem eksaktnem binomskem testu. Rezultat je primerjan glede na prag 5 %.

^b Po HINE-2: Povečanje [ali najvišja ocena] zmožnosti za brčanje za ≥ 2 točki ALI povečanje motoričnih mejnikov kontrole glave, obračanja, sedenja, plazenja, stanja ali hoje za ≥ 1 točko IN izboljšanje v več kategorijah motoričnih mejnikov kot poslabšanje je po tej analizi opredeljeno kot odzivnost.

^c Sedenje brez opore vključuje bolnike, ki so na HINE-2 dosegli »stabilno sedenje« (24 %, 10/41) in »zasuk (rotacijo)« (29 %, 12/41) po 24 mesecih.

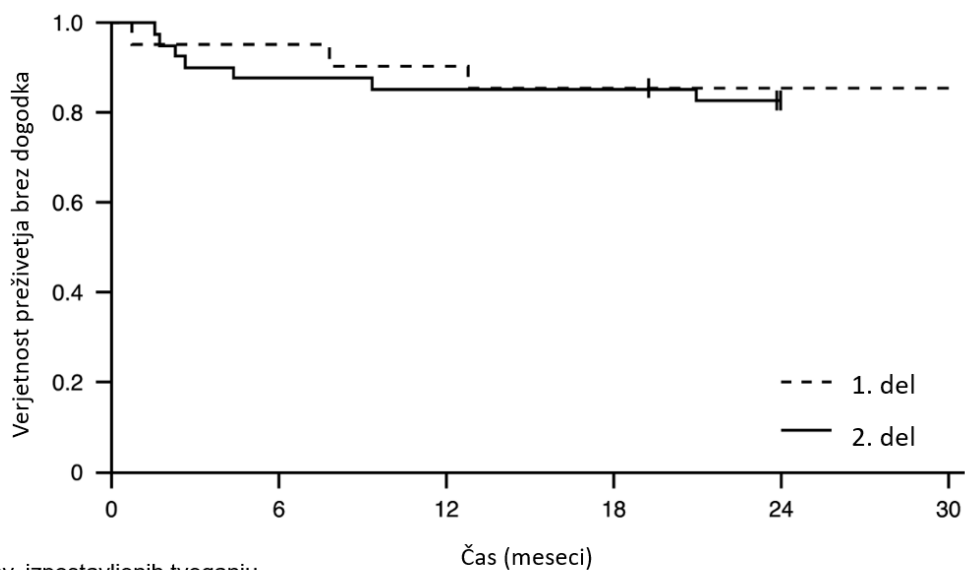
^d Opazovani dogodek stalne ventilacije je bil opredeljen kot traheostomija ali ≥ 16 ur neinvazivne ventilacije na dan ali intubacija za > 21 dni zapored v odsotnosti akutnega reverzibilnega dogodka ali po njegovem izginotju. Trije bolniki so umrli v prvih 3 mesecih po vključitvi v študijo in štirje bolniki so dosegli opazovani dogodek stalne ventilacije pred 24. mesecem. Ti 4 bolniki so dosegli povečanje ocene CHOP-INTEND za vsaj 4 točke od izhodišča.

^e Vključuje bolnike, hranjene izključno peroralno (skupaj 29 bolnikov), in bolnike, hranjene peroralno v kombinaciji s hranjenjem po sondi (skupaj 6 bolnikov), po 24 mesecih.

Po 24 mesecih je lahko 44 % bolnikov 30 sekund sedelo brez opore (BSID-III, postavka 26). Bolniki so še naprej dosegali dodatne motorične mejnike, merjene s testom HINE-2. 80,5 % bolnikov se je bilo sposobnih prevaliti in 27 % jih je bilo sposobnih vstati (12 % jih je »podpiralo težo« in 15 % jih je stalo z oporo).

Nezdravljeni bolniki s SMA z začetkom v obdobju dojenčka ne bi nikdar mogli sedeti brez opore. Za samo 25 % teh bolnikov je pričakovano, da bodo brez stalne ventilacije preživeli več kot 14 mesecev starosti.

Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez dogodkov (1. in 2. del študije FIREFISH)

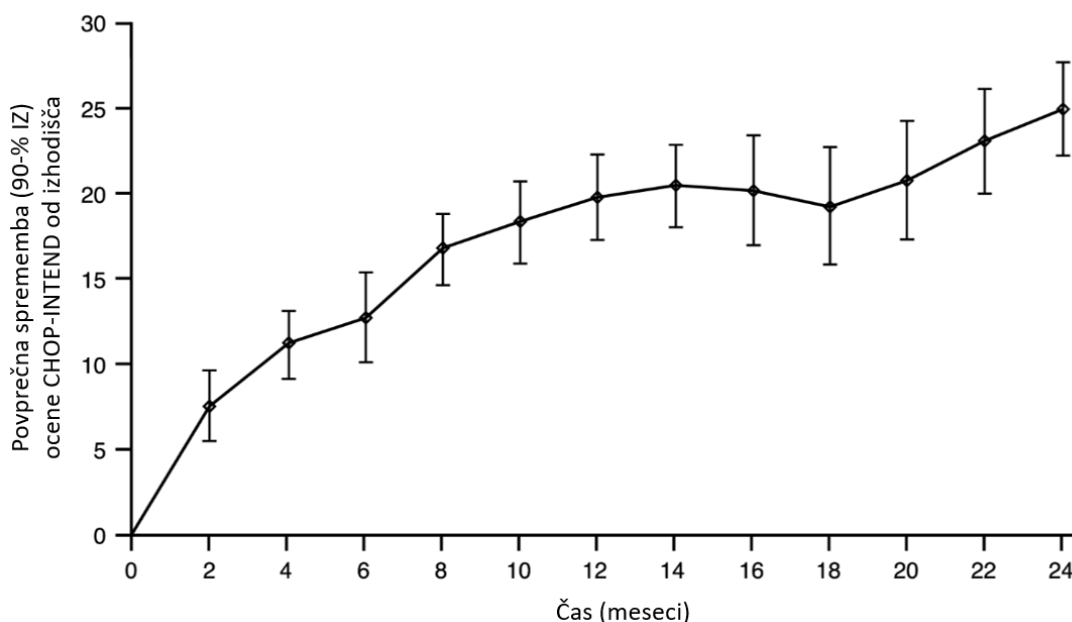


Število bolnikov, izpostavljenih tveganju

Vsi bolniki, 1. del	21	20	19	18	17	17
Vsi bolniki, 2. del	41	36	35	35	32	

+ Krnjeno: Dva bolnika v 2. delu sta bila krnjena, ker sta prišla na obisk v 24. mesecu prezgodaj, en bolnik v 1. delu pa je bil krnjen po prenehanju uporabe zdravila in je umrl 3,5 meseca pozneje.

Slika 2. Povprečna sprememba skupne ocene CHOP-INTEND od izhodišča (2. del študije FIREFISH)



1. del študije FIREFISH

Učinkovitost risdiplama pri bolnikih s SMA tipa 1 potrjujejo tudi rezultati 1. dela študije FIREFISH. Izhodiščne značilnosti 21 bolnikov iz 1. dela so se skladale z značilnostmi simptomatskih bolnikov s SMA tipa 1. Mediana starost ob vključitvi je bila 6,7 meseca (razpon: od 3,3 do 6,9 meseca) in mediani čas od začetka simptomov do prvega odmerka je bil 4,0 meseca (razpon: od 2,0 do 5,8 meseca).

Skupaj 17 bolnikov je prejelo terapevtski odmerek risdiplama (odmerek, izbran za 2. del). Po 12 mesecih zdravljenja je 41 % (7/17) teh bolnikov lahko samostojno sedelo vsaj 5 sekund (BISD-III, postavka 22). Po 24 mesecih zdravljenja so lahko samostojno vsaj 5 sekund sedeli dodatni 3 bolniki, ki so prejeli terapevtski odmerek, tako da je ta motorični mejnik doseglo skupaj 10 bolnikov (59 %).

Po 12 mesecih zdravljenja je bilo živih in brez dogodka (brez stalne ventilacije) 90 % (19/21) bolnikov; dosegli so starost 15 mesecev ali več. Po najmanj 33 mesecih zdravljenja je bilo živih in brez dogodka 81 % (17/21) bolnikov; dosegli so starost 37 mesecev ali več (mediana 41 mesecev, razpon od 37 do 53 mesecev), glejte sliko 1. Trije bolniki so med zdravljenjem umrli, en bolnik pa je umrl 3,5 meseca po prenehanju zdravljenja.

SMA s poznejšim začetkom

Študija BP39055 (SUNFISH) je 2-delna multicentrična študija za proučevanje učinkovitosti, varnosti, farmakokinetike in farmakodinamike risdiplama pri bolnikih s SMA tipa 2 ali 3, starih od 2 do 25 let. Prvi del je bil eksplorativen del za določitev odmerka, 2. del pa randomiziran, dvojno slep, s placebom kontroliran potrditveni del. Bolniki iz 1. dela niso sodelovali v 2. delu.

Primarni opazovani dogodek je bila sprememba ocene na lestvici za oceno gibalne sposobnosti (MFM32 – Motor Function Measure-32) po 12 mesecih v primerjavi z izhodiščem. MFM32 lahko oceni širok spekter motoričnih funkcij pri širokem krogu bolnikov s SMA. Skupna ocena MFM32 je izražena kot odstotek (razpon: od 0 do 100) najvišje možne ocene, pri čemer višji rezultati pomenijo večjo motorično funkcijo.

2. del študije SUNFISH

2. del študije SUNFISH je randomiziran, dvojno slep, s placebom kontroliran del študije SUNFISH pri 180 nepokretnih bolnikih s SMA tipa 2 (71 %) ali tipa 3 (29 %). Bolnike so v razmerju 2 : 1 randomizirali ali na prejetje terapevtskega odmerka risdiplama (glejte poglavje 4.2) ali na prejetje placeba. Randomizacija je bila stratificirana po starostnih skupinah (od 2 do 5, 6 do 11, 12 do 17 in 18 do 25 let).

Mediana starost bolnikov na začetku zdravljenja je bila 9,0 leta (razpon: od 2 do 25 let) in mediana čas od začetka prvih simptomov SMA do prvega zdravljenja je bil 102,6 (od 1 do 275) meseca. Ob vključitvi v študijo je bilo 30 % preiskovancev starih od 2 do 5 let, 32 % od 6 do 11, 26 % od 12 do 17 in 12 % od 18 do 25 let. Od 180 bolnikov, vključenih v študijo, jih je bilo 51 % ženskega spola, 67 % belcev in 19 % Azijcev. V izhodišču je imelo 67 % bolnikov skoliozo (32 % bolnikov hudo skoliozo). Bolniki so imeli povprečno izhodiščno oceno MFM32 46,1 in oceno revidiranega modula zgornjih udov (RULM – Revised Upper Limb Module) 20,1. Izhodiščne demografske značilnosti so bile med skupino z risdiplamom in skupino s placebom uravnotežene, razen skolioze (63 % bolnikov v skupini z risdiplamom in 73 % bolnikov v skupini s placebom).

Primarna analiza 2. dela študije SUNFISH, sprememba skupne ocene MFM32 od izhodišča do 12. meseca, je pokazala klinično pomembno in statistično značilno razliko med bolniki, zdravljenimi z risdiplamom, in bolniki, ki so prejeli placebo. Rezultati primarne analize in ključni sekundarni opazovani dogodki so prikazani v preglednici 4 ter na slikah 3 in 4.

Preglednica 4. Povzetek učinkovitosti pri bolnikih s SMA s poznejšim začetkom po 12 mesecih zdravljenja (2. del študije SUNFISH)

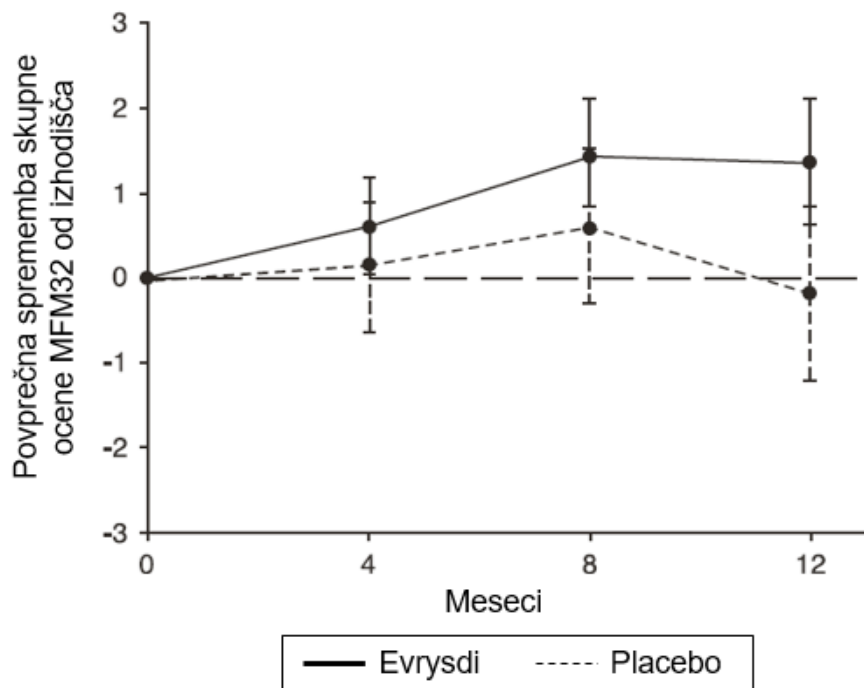
Opazovani dogodek	Risdiplam (n = 120)	Placebo (n = 60)
Primarni opazovani dogodek:		
Sprememba skupne ocene MFM32 od izhodišča ¹ po 12 mesecih Povprečje po mNK (95-% IZ)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
Razlika v primerjavi s placebom Ocena (95-% IZ) Vrednost p ²	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
Sekundarni opazovani dogodki:		
Delež bolnikov, ki se jim je skupna ocena MFM32 ¹ od izhodišča po 12 mesecih spremenila za 3 ali več (95-% IZ) ¹	38,3 % (28,9; 47,6)	23,7 % (12,0; 35,4)
Razmerje ogroženosti za celokupni odziv (95-% IZ) Prilagojena (neprilagojena) vrednost p ^{3,4}	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Sprememba skupne ocene RULM od izhodišča ⁵ po 12 mesecih Povprečje po mNK (95-% IZ)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
Ocena razlike v primerjavi s placebom (95-% IZ) Prilagojena (neprilagojena) vrednost p ^{2,4}	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

mNK = metoda najmanjših kvadratov

1. Na podlagi pravila za manjkajoče podatke za MFM32 je bilo 6 bolnikov izključenih iz analize (risdiplam n = 115, placebo n = 59).
2. Podatki so bili analizirani z mešanim modelom s ponavljajočimi se meritvami, v katerem so bili vključeni izhodiščna skupna ocena, terapevtska skupina, obisk, starostna skupina in skupno upoštevanje terapevtske skupine z obiskom ter izhodišča z obiskom.
3. Podatki so bili analizirani z logistično regresijo, v katero so bile vključene izhodiščna skupna ocena, terapevtska skupina in starostna skupina.
4. Prilagojena vrednost p je bila dobljena za opazovane dogodke, vključene v hierarhično testiranje, in je bila pridobljena na podlagi vseh vrednosti p opazovanih dogodkov v zaporedju hierarhije vse do trenutnega opazovanega dogodka.
5. Na podlagi pravila za manjkajoče podatke za RULM so bili 3 bolniki izključeni iz analize (risdiplam n = 119, placebo n = 58).

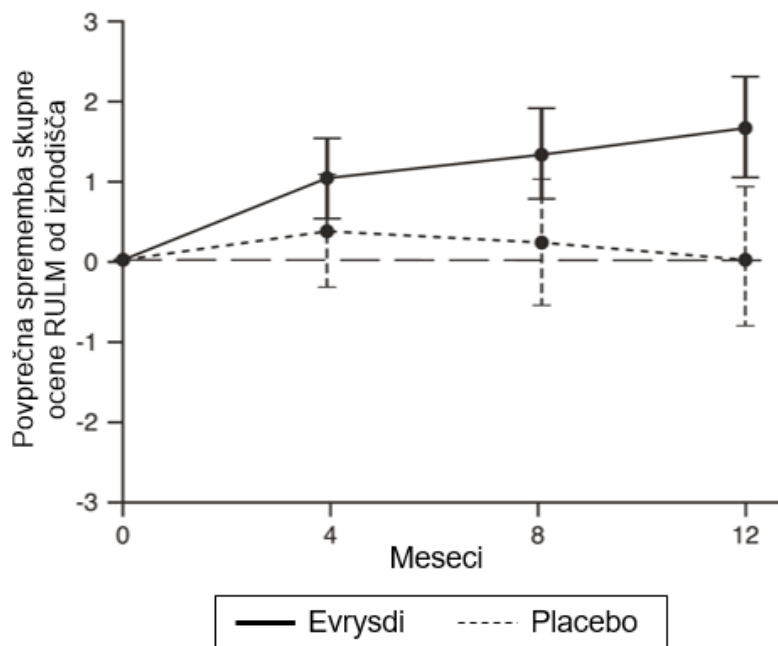
Po dokončanju 12-mesečnega zdravljenja je vseh 117 bolnikov nadaljevalo s prejetjem risdiplama. V času analize po 24 mesecih so bolniki, zdravljeni z risdiplamo 24 mesecev, med 12. in 24. mesecem v splošnem obdržali pridobljene motorične sposobnosti. Povprečna sprememba MFM32 od izhodišča je bila 1,83 (95-% IZ: 0,74; 2,92) in RULM 2,79 (95-% IZ: 1,94; 3,64).

Slika 3. Povprečna sprememba skupne ocene MFM32 v 12 mesecih od izhodišča v 2. delu študije SUNFISH¹



¹Povprečna razlika spremembe ocene MFM32 [95-% IZ] od izhodišča po metodi najmanjših kvadratov

Slika 4. Povprečna sprememba skupne ocene RULM v 12 mesecih od izhodišča v 2. delu študije SUNFISH¹



¹Povprečna razlika spremembe ocene RULM [95-% IZ] od izhodišča po metodi najmanjših kvadratov

1. del študije SUNFISH

Učinkovitost pri bolnikih s SMA s poznejšim začetkom so potrdili tudi rezultati 1. dela študije SUNFISH za določitev odmerka. V 1. del je bilo vključenih 51 bolnikov s SMA tipov 2 in 3 (vključno s 7 pokretnimi bolniki), starih od 2 do 25 let. Po enem letu zdravljenja so ugotovili klinično pomembno izboljšanje motorične funkcije, merjene z MFM32; povprečna sprememba od izhodišča je bila 2,7 točke (95-% IZ: 1,5; 3,8). Izboljšanje MFM32 se je med zdravljenjem ohranilo do 2 leti (povprečna sprememba za 2,7 točke [95-% IZ: 1,2; 4,2]).

Uporaba pri bolnikih, ki so predhodno prejeli druge terapije, ki spreminjajo potek SMA (JEWELFISH)

Študija BP39054 (JEWELFISH, n = 174) je odprta študija z eno samo skupino, v kateri so raziskovali varnost, prenašanje, farmakokinetiko in farmakodinamiko risdiplama pri bolnikih z začetkom SMA v obdobju dojenčka ali s poznejšim začetkom (mediana starost 14 let [razpon 1-60 let]), ki so predhodno prejeli druge odobrene (nusinersen n = 76, onasemnogen abeparvovek n = 14) ali raziskovalne terapije, ki spreminjajo potek SMA. Od 168 bolnikov, starih 2-60 let, jih je imelo v izhodišču 83 % skoliozo in 63 % rezultat razširjene Hammersmithove lestvice gibalnih sposobnosti (HFMSE – Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) < 10 točk.

V času analize v 24. mesecu zdravljenja so bolniki, stari 2-60 let, pokazali splošno stabilizacijo gibalnih sposobnosti po lestvici MFM32 (n = 137) in testu RULM (n = 133). Bolniki, mlajši od 2 let (n = 6), so ohranili ali pridobili motorične mejnike, kot so kontrola glave, obračanje in samostojno sedenje. Vsi pokretni bolniki (stari 5-46 let, n = 15) so ohranili sposobnost hoje.

Predsimptomatska SMA (RAINBOWFISH)

Študija BN40703 (RAINBOWFISH) je odprta multicentrična klinična študija z eno skupino, v kateri so raziskali učinkovitost, varnost, farmakokinetiko in farmakodinamiko risdiplama pri dojenčkih od rojstva do 6 tednov starosti (ob prejemu prvega odmerka), ki imajo genetsko potrjeno SMA, a še nimajo simptomov.

Učinkovitost pri predsimptomatskih bolnikih s SMA so po 12 mesecih ocenili pri 26 bolnikih [populacija z namenom zdravljenja (ITT – intent-to-treat)], zdravljenih z risdiplamom: 8 bolnikov je imelo 2 kopiji gena *SMN2*, 13 bolnikov 3 kopije in 5 bolnikov 4 ali več kopij gena *SMN2*. Pri teh bolnikih je bila mediana starost ob prvem odmerku 25 dni (razpon: od 16 do 41 dni), 62 % je bilo dekluc in 85 % bolnikov je bilo belcev. Izhodiščno je bila mediana ocena CHOP-INTEND 51,5 (razpon: od 35,0 do 62,0), mediana ocena HINE-2 2,5 (razpon: od 0 do 6,0) in mediana amplitude sestavljenega mišičnega akcijskega potenciala (CMAP – compound muscle action potential) ulnarnega živca 3,6 mV (razpon: od 0,5 do 6,7 mV).

Populacija primarne učinkovitosti (n = 5) je obsegala bolnike z 2 kopijama *SMN2* in izhodiščno amplitudo CMAP $\geq 1,5$ mV. Izhodiščno so imeli ti bolniki mediano oceno CHOP-INTEND 48,0 (razpon: od 36,0 do 52,0), mediano oceno HINE-2 2,0 (razpon: od 1,0 do 3,0) in mediano amplitudo CMAP 2,6 mV (razpon: od 1,6 do 3,8 mV).

Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov v populaciji primarne učinkovitosti, ki so bili po 12 mesecih zmožni vsaj 5 sekund sedeti brez opore (lestvica zgodnjega razvoja BSID-III, postavka 22). V primerjavi z vnaprej določenim 5-% merilom uspešnosti je ta mejnik dosegel statistično značilen in klinično pomemben delež bolnikov.

Ključni opazovani dogodki učinkovitosti pri bolnikih, zdravljenih z risdiplamom, so prikazani v preglednicah 5 in 6 ter na sliki 5.

Preglednica 5. Sposobnost sedenja, kot je opredeljena v postavki 22 lestvice BSID-III, za predsimptomatske bolnike po 12 mesecih

Opazovani dogodek učinkovitosti	Populacija		
	Primarna učinkovitost (n = 5)	Bolniki z 2 kopijama SMN2 ^a (n = 8)	ITT (n = 26)
Delež bolnikov s sposobnostjo sedenja brez opore vsaj 5 sekund (BSID-III, postavka 22); (90-% IZ)	80 % (34,3 %; 99,0 %) p < 0,0001 ^b	87,5 % (52,9 %; 99,4 %)	96,2% (83,0 %; 99,8%)

Okrajšave: BSID-III = Bayleyeva lestvica zgodnjega razvoja– tretja izdaja; IZ = interval zaupanja; ITT = z namenom zdravljenja.

^a Bolniki z 2 kopijama SMN2 so imeli izhodiščno mediano amplitudo CMAP 2,0 (razpon: od 0,5 do 3,8).

^b Vrednost p temelji na enostranskem eksaktnem binomskem testu. Rezultat je primerjan glede na prag 5 %.

Poleg tega je sedenje 30 sekund brez opore (BSID-III, postavka 26) doseglo 80 % (4/5) populacije primarne učinkovitosti, 87,5 % (7/8) bolnikov z 2 kopijama SMN2 in 80,8 % (21/26) bolnikov v populaciji ITT.

Bolniki v populaciji ITT so po 12 mesecih dosegli tudi motorične mejnike, merjene s HINE-2 (n = 25). V tej populaciji je 96,0 % bolnikov lahko sedelo [1 bolnik (1/8 bolnikov z 2 kopijama SMN2) je dosegel stabilno sedenje, 23 bolnikov (6/8, 13/13, 4/4 bolnikov z 2, 3 oziroma ≥ 4 kopijami SMN2) pa se je lahko obrnilo]. Poleg tega je 84 % bolnikov lahko stalo; 32 % (n = 8) bolnikov je lahko stalo z oporo (3/8, 3/13 in 2/4 bolnikov z 2, 3 oziroma ≥ 4 kopijami SMN2), 52 % (n = 13) bolnikov pa je lahko stalo brez opore (1/8, 10/13 in 2/4 bolnikov z 2, 3 oziroma ≥ 4 kopijami SMN2). Poleg tega se je 72 % bolnikov lahko dvignilo na noge, hodilo ob opori ali hodilo; 8 % (n = 2) se je lahko dvignilo na noge (2/8 bolnikov z 2 kopijama SMN2), 16 % (n = 4) je lahko hodilo ob opori (3/13 in 1/4 bolnikov z 3 oziroma ≥ 4 kopijami SMN2), 48 % (n = 12) pa je lahko hodilo samostojno (1/8, 9/13 in 2/4 bolnikov z 2, 3 oziroma ≥ 4 kopijami SMN2). Sedem bolnikov po 12 mesecih niso testirali glede hoje.

Preglednica 6. Povzetek ključnih opazovanih dogodkov učinkovitosti za predsimptomatske bolnike po 12 mesecih

Opazovani dogodki učinkovitosti	Populacija ITT (n = 26)
<u>Motorična funkcija</u>	
Delež bolnikov z doseženo skupno oceno 50 ali več po CHOP-INTEND (90-% IZ)	92 % ^a (76,9 %; 98,6 %)
Delež bolnikov z doseženo skupno oceno 60 ali več po CHOP-INTEND (90-% IZ)	80 % ^a (62,5 %; 91,8 %)
<u>Hranjenje</u>	
Delež bolnikov s sposobnostjo peroralnega hranjenja (90-% IZ)	96,2 % ^b (83,0 %; 99,8 %)
<u>Poraba zdravstvenih storitev</u>	
Delež bolnikov brez hospitalizacije ^c (90-% IZ)	92,3 % (77,7 %; 98,6 %)
<u>Preživetje brez dogodka^d</u>	
Delež bolnikov s preživetjem brez dogodka (90-% IZ)	100 % (100 %, 100 %)

Okrajšave: CHOP-INTEND = lestvica Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; IZ = interval zaupanja

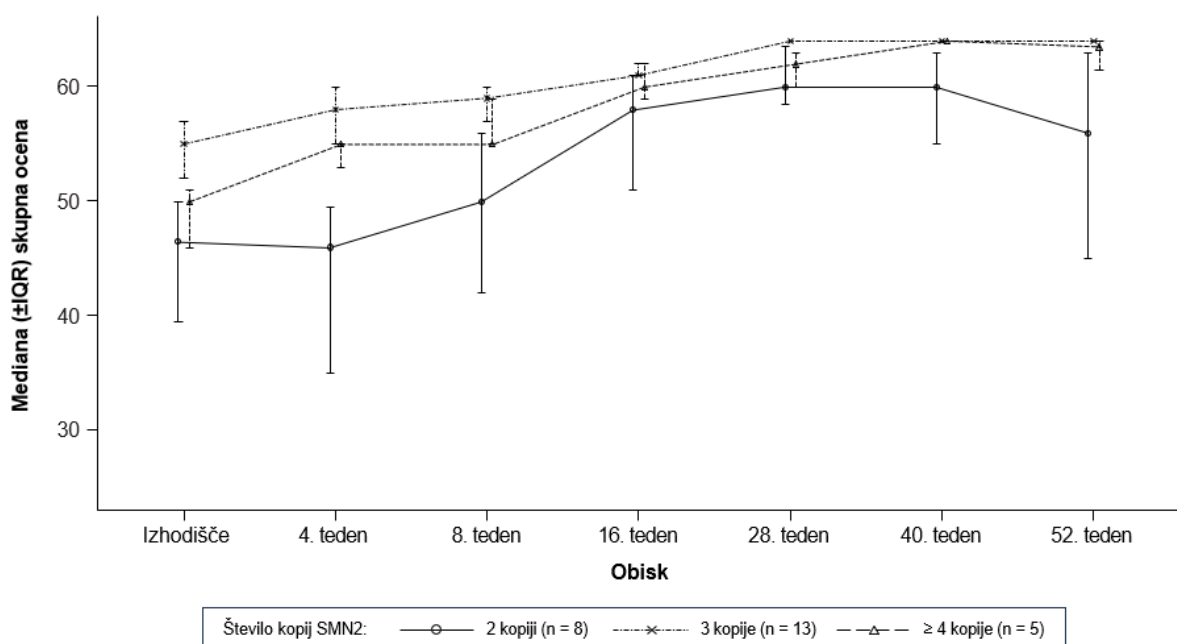
^a na podlagi n = 25

^b En bolnik ni bil ocenjen.

^c Hospitalizacije vključujejo vse sprejeme v bolnišnico, ki so trajali vsaj dva dneva in niso bili posledica zahtev študije.

^d Dogodek pomeni smrt ali stalno ventilacijo; stalna ventilacija je opredeljena kot traheostomija ali ≥ 16 ur neinvazivne ventilacije na dan ali intubacija za > 21 dni zapored v odsotnosti akutnega reverzibilnega dogodka ali po njegovem izginotju.

Slika 5. Mediane skupne ocene po lestvici CHOP-INTEND glede na obiske in število kopij SMN2 (populacija ITT)



Okrajšave: IQR (Interquartile range) = interkvartilni razpon; SMN2 = preživetje motoričnega nevrona 2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre so raziskali pri zdravih odraslih osebah in bolnikih s SMA.

Po uporabi zdravila v obliki peroralne raztopine je bila farmakokinetika risdiplama v razponu odmerkov od 0,6 do 18 mg približno linearna. Farmakokinetiko risdiplama je najbolje opisal populacijski farmakokinetični model s trirazdelčno prehodno absorpcijo, dvokomponentnim porazdeljevanjem in izločanjem prvega reda. Ugotovili so, da telesna masa in starost pomembno vplivata na farmakokinetiko.

Ocenjena izpostavljenost (povprečna $AUC_{0-24\text{ h}}$) pri bolnikih s SMA z začetkom v obdobju dojenčka (starost ob vključitvi od 2 do 7 mesecev) je bila med uporabo terapevtskega odmerka 0,2 mg/kg enkrat na dan 1930 ng·h/ml. Ocenjena povprečna izpostavljenost v študiji RAINBOWFISH po 2-tedenski uporabi 0,15 mg/kg enkrat na dan pri presimptomatskih dojenčkih (starih 16 dni do < 2 meseca) je bila 2020 ng·h/ml. Ocenjena izpostavljenost pri bolnikih s SMA s poznejšim začetkom (starost ob vključitvi od 2 do 25 let) v študiji SUNFISH (2. del) med uporabo terapevtskega odmerka (0,25 mg/kg enkrat na dan za bolnike s telesno maso < 20 kg in 5 mg enkrat na dan za bolnike s telesno maso ≥ 20 kg) je bila 2070 ng·h/ml po 1 letu zdravljenja in 1940 ng·h/ml po 5 letih zdravljenja. Ocenjena izpostavljenost (povprečna $AUC_{0-24\text{ h}}$) pri bolnikih s predhodno zdravljeno SMA (starost 1-60 let ob vključitvi) je bila 1700 ng·h/ml pri terapevtskem odmerku 0,25 mg/kg ali 5 mg. Največja koncentracija (povprečna C_{max}) je bila v študiji FIREFISH 194 ng/ml pri 0,2 mg/kg, v 2. delu študije SUNFISH 140 ng/ml in v študiji JEWELFISH 129 ng/ml, ocenjena največja koncentracija pri 0,15 mg/kg v študiji RAINBOWFISH pa 111 ng/ml.

Absorpcija

Risdiplam se je na tešče hitro absorbiral in t_{max} je bil po dajanju rekonstituirane raztopine praška za peroralno raztopino od 1 do 5 ur. Na podlagi podatkov pri 47 zdravih prostovoljcih hrana (zajtrk z veliko maščobami in veliko kalorijami) ni pomembno vplivala na izpostavljenost risdiplamu. V kliničnih študijah so risdiplam dajali pri jutranjem obroku ali po dojenju.

Porazdelitev

Risdiplam se enakomerno porazdeli po vsem telesu, tudi v osrednje živčevje (OŽ) s prehajanjem skozi krvno-možgansko pregrado, in tako doseže porast beljakovine SMN v OŽ in po vsem telesu. Koncentracija risdiplama v plazmi in beljakovine SMN v krvi odraža njegovo porazdelitev in farmakodinamične učinke v tkivih, kot so možgani in mišice.

S populacijsko farmakokinetiko ocenjene vrednosti so bile: navidezni centralni volumen porazdelitve 98 l, periferni volumen 93 l in medrazdelčni očistek 0,68 l/uro.

Risdiplam je pretežno vezan na serumski albumin in se ne veže na alfa-1 kisli glikoprotein; prosti delež znaša 11 %.

Biotransformacija

Risdiplam se presnavlja predvsem s FMO1 in FMO3, pa tudi s CYP 1A1, 2J2, 3A4 in 3A7.

Sočasna uporaba 200 mg itrakonazola (močnega zaviralca CYP3A) dvakrat na dan z enkratnim peroralnim odmerkom 6 mg risdiplama ni pokazala klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko risdiplama (11-% povečanje AUC, 9-% zmanjšanje C_{max}).

Izločanje

Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz je ocenjeni navidezni očistek (CL/F) risdiplama 2,6 l/uro.

Efektivni razpolovni čas risdiplama je bil pri bolnikih s SMA približno 50 ur.

Risdiplam ni substrat humane beljakovine MDR1 (multidrug resistance protein 1).

Približno 53 % odmerka (14 % nespremenjenega risdiplama) se je izločilo z blatom in 28 % z urinom (8 % nespremenjenega risdiplama). Matično zdravilo je bilo glavna snov v plazmi in predstavlja 83 % z zdravilom povezanih snovi v obtoku. Glavni presnovek v obtoku je farmakološko neaktivni presnovek M1.

Farmakokinetika v posebnih populacijah

Pediatrična populacija

V populacijski farmakokinetični analizi sta bili kot sospremenljivki ugotovljeni telesna masa in starost. Na podlagi takega modela je odmerek prilagojen glede na starost (do 2 meseca/2 leti in nad 2 meseca/2 leti) in telesno maso (do 20 kg), da bi bila izpostavljenost v celotnem razponu starosti in telesne mase podobna. Farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih, mlajših od 20 dni, je malo, ker je le en 16-dnevni novorojenček v kliničnih študijah prejel manjši odmerek risdiplama (0,04 mg/kg).

Starejša populacija

Namenskih študij farmakokinetike pri bolnikih s SMA, starejših od 60 let, niso izvedli. Osebe brez SMA, stare do 69 let, so bile vključene v klinične študije farmakokinetike; te študije kažejo, da bolnikom do 69. leta starosti odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara ledvic

Študij za proučitev farmakokinetike risdiplama pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Izločanje risdiplama kot nespremenjene spojine skozi ledvice je majhno (8 %).

Okvara jeter

Blaga in zmerna okvara jeter nista bistveno vplivali na farmakokinetiko risdiplama. Po enkratni peroralni uporabi 5 mg risdiplama pri bolnikih z blago okvaro jeter ($n = 8$) je bilo povprečno razmerje $C_{\max}$ v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami ($n = 10$) 0,95 in povprečno razmerje AUC 0,80, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter ($n = 8$) pa 1,20 ($C_{\max}$) in 1,08 (AUC). Varnosti in farmakokinetike pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso raziskali.

Etnična pripadnost

Farmakokinetika risdiplama se med japonskimi in belskimi preiskovanci ne razlikuje.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Okvara plodnosti

Zdravljenje z risdiplamom je bilo pri podganah in opicah povzročilo zaustavitev moških zarodnih celic brez varnostne meje na podlagi sistemske izpostavljenosti ob koncentraciji, pri kateri ni bilo opaženih neželenih učinkov (NOAEL – no observed adverse effect level). To je povzročilo degeneracijo spermatocitov, degeneracijo/nekrozo semenskega epitelijskega tkiva in oligo/aspermijo v epididimisu. Učinki risdiplama na semenčice so verjetno povezani z njegovim vplivom na celični ciklus deležnih celic, ki je specifičen za stadij in pričakovano reverzibilen. Po dajanju risdiplama podganam in opicam niso opazili učinkov na reproduktivne organe samic.

Študij o vplivu sočasne uporabe risdiplama na plodnost in zgodnji razvoj zarodka niso izvedli, saj sta bila ustavitev razvoja semenčic in embriotoksični potencial ugotovljena že med uporabo pri podganah in opicah v drugih študijah toksičnosti. V dveh študijah parjenja podgan, izvedenih po zaključku 13-tedenskega dajanja zdravila (ki se je začelo po odstavitvi) ali 8 tednov po zaključku 4-tedenskega dajanja zdravila (ki se je začelo v starosti 4 dni), niso opazili prizadete plodnosti samcev ali samic.

Vpliv na zgradbo mrežnice

Dolgotrajno dajanje risdiplama je pri opicah vplivalo na mrežnico in povzročilo degeneracijo fotoreceptorjev, ki se je začela na obrobju mrežnice. Po prenehanju dajanja zdravila so bili učinki na retinogram delno reverzibilni, a degeneracija fotoreceptorjev se ni popravila. Učinke so spremljali z optično koherentno tomografijo (OCT) in elektroretinografijo (ERG). Učinke so opazili ob izpostavljenostih, ki več kot 2-krat presegajo izpostavljenost med uporabo terapijskega odmerka pri človeku brez varnostne meje na podlagi sistemske izpostavljenosti ob NOAEL. Takšnih izsledkov niso ugotovili pri albinu ali pigmentiranih podganah, ki so kronično prejemale risdiplam ob izpostavljenosti, večji od tiste pri opicah. Takšnih izsledkov niso ugotovili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih s SMA, ki so jih redno oftalmološko spremljali (vključno z metodo spektralne domene OCT (SD OCT) in pregledi vida).

Vpliv na epitelijska tkiva

Pri podganah in opicah, ki so prejemale risdiplam, so bili opazni učinki na histologijo kože, grla in veka ter na prebavila. Spremembe so začeli opaziti med uporabo velikih odmerkov v obdobju 2 tednov ali več. Med kronično 39-tedensko uporabo pri opicah je bila NOAEL pri izpostavljenosti, ki je presegala 2-kratno povprečno izpostavljenost med uporabo terapijskega odmerka pri človeku.

Vpliv na hematološke vrednosti

Akutni mikrojedrni test na kostnem mozgu pri podganah je ob izpostavljenosti, ki je presegala 15-kratno povprečno izpostavljenost med uporabo terapijskega odmerka pri človeku, pokazal več kot 50-odstotno zmanjšanje razmerja med polikromatskimi (mladimi) in normokromatskimi (zrelimi) eritrociti; to kaže na precejšnjo toksičnost za kostni mozeg. Med dolgotrajnejšo, 26-tedensko uporabo pri podganah je bila meja NOAEL približno 4-kratnik povprečne izpostavljenosti med uporabo terapijskega odmerka pri človeku.

Genotoksičnost

Risdiplam v bakterijskem testu reverzne mutacije ni bil mutagen. Risdiplam v celicah sesalcev *in vitro* in v kostnem mozgu podgan poveča pogostnost mikrojedrnih celic. V več študijah toksičnosti na podganah (odraslih in mladih živalih) so opazili indukcijo mikrojeder v kostnem mozgu. V vseh študijah je bila NOAEL povezana z izpostavljenostjo, ki je bila približno 1,5-kratnik izpostavljenosti med uporabo terapevtskega odmerka pri človeku. Podatki kažejo, da je ta učinek posreden in je posledica vpliva risdiplama na celični ciklus deležih se celic. Risdiplam ne more neposredno poškodovati DNA.

Reproduktivna toksičnost

Študije na brijih podganah, ki so prejemale risdiplam, so pokazale embriofetalno toksičnost z manjšo telesno maso plodov in zapoznelim razvojem. NOAEL za ta učinek je bila približno 2-krat tolikšna kot je raven izpostavljenosti, dosežena s terapevtskim odmerkom risdiplama pri bolnikih. V študijah na brijih samicah kuncev so opazili dismorfogene učinke ob izpostavljenostih, ki so bile povezane tudi s toksičnostjo za matere. To je obsegalo štiri plodove (4 %) iz štirih legel (22 %) s hidrocefalijo. NOAEL je bila približno štirikrat tolikšna kot je raven izpostavljenosti, dosežena s terapevtskim odmerkom risdiplama pri bolnikih.

V študiji pre- in postnatalnega razvoja pri podganah, ki so vsak dan prejemale risdiplam, je zdravlilo povzročilo rahlo zapoznitev trajanja brejosti. Študije na brijih in doječih podganah so pokazale, da risdiplam prehaja skozi placentalno pregrado in da se izloča v mleko.

Kancerogenost

Pri risdiplamu niso ugotovili kancerogenega potenciala po 6 mesecih uporabe na transgenskih miših rasH2 in v 2-letni študiji na podganah pri enakovredni izpostavljenosti kot pri ljudeh, ki so prejemali največji priporočen odmerak za človeka. Znatno povečani tumorji prepucialne žleze pri podganjih samcih in klitorisne žleze pri podganjih samicah pri izpostavljenosti, ki je bila 4-krat večja od največjega priporočenega odmerka za človeka, nimajo pomena za ljudi, ker sta oba organa specifična za glodavce.

Študije na mladih živalih

Podatki, dobljeni pri mladih živalih, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E 421)

izomalt (E 953)

aroma jagode: naravna(-e) snov(-i) za izboljšanje vonja in okusa, pripravek(-i) za izboljšanje vonja in okusa, koruzni maltodekstrin, modificiran voskast koruzni škrob (E1450)

vinska kislina (E 334)

natrijev benzoat (E 211)

makrogol 6000 (E 1521)

sukraloza

askorbinska kislina (E 300)

dinatrijev edetat dihidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Prašek za peroralno raztopino

2 leti

Pripravljena peroralna raztopina

64 dni v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Če je treba, lahko bolnik ali njegov skrbnik shranjuje peroralno raztopino pri sobni temperaturi (pod 40 °C) skupno največ 120 ur (5 dni). Stekleničko s peroralno raztopino je treba vrniti v hladilnik, ko ni več potrebe po shranjevanju pri sobni temperaturi. Skupni čas shranjevanja izven hladilnika (pod 40 °C) je treba beležiti.

Peroralno raztopino je treba zavreči, če je bila shranjena pri sobni temperaturi (pod 40 °C) skupno več kot 120 ur (5 dni) ali če je bila steklenička kadar koli izpostavljena temperaturi, višji od 40 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Prašek za peroralno raztopino

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Stekleničko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Pripravljena peroralna raztopina

Za pogoje shranjevanja zdravila po pripravi glejte poglavje 6.3.

Peroralno raztopino shranjujte v originalni steklenički jantarne barve za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Stekleničko vedno shranjujte v pokončnem položaju in s tesno privitim pokrovčkom.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenička jantarne barve iz stekla tipa III z navojnim pokrovčkom z zaščito pred poseganjem in otrokom varna.

Ena škatla vsebuje: 1 stekleničko, 1 vtisni nastavek za stekleničko ter dve 1-ml, dve 6-ml in eno 12-ml graduirano peroralno brizgo jantarne barve za večkratno uporabo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravstveni delavec (na primer farmacevt) mora prašek risdiplama pred izdajo bolniku rekonstituirati v peroralno raztopino.

Priprava

Pri rokovanju s praškom zdravila Evrysdi za peroralno raztopino je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Pazite, da ne boste suhega praška ali pripravljene raztopine vdihnili in da ne bosta prišla v neposreden stik s kožo ali sluznicami.

Med pripravo ter med brisanjem zunanje površine stekleničke/pokrovčka in med čiščenjem delovne površine po pripravi morate nositi rokavice za enkratno uporabo. Če pride do stika, se temeljito umijte z milom in vodo; oko izperite z vodo.

Navodila za pripravo:

1. Nežno potrkajte po dnu zaprte stekleničke, da se prašek zrahlja.
2. Odstranite pokrovček. Ne zavržite ga.
3. Previdno vlijte 79 ml prečiščene vode ali vode za injekcije v stekleničko z risdiplamom, da boste dobili peroralno raztopino z 0,75 mg/ml.
4. Stekleničko z zdravilom z eno roko držite na mizi. Z drugo roko vstavite vtisni nastavek za stekleničko v odprtino in ga potisnite navzdol. Prepričajte se, da je nastavek popolnoma pritisnjen na vrat stekleničke.
5. Namestite pokrovček nazaj na stekleničko in stekleničko tesno zaprite. Preverite, da je popolnoma zaprta, in jo nato stresajte 15 sekund. Počakajte 10 minut. Nastati mora bistra raztopina. Potem znova stresajte dodatnih 15 sekund.
6. Na nalepko stekleničke in na škatlo napišite datum izteka roka uporabnosti (»Zavržite po«). (Datum »Zavržite po« je 64 dni po pripravi, pri čemer se dan priprave šteje kot dan 0). Stekleničko dajte nazaj v originalno škatlo z brizgami (v vrečkah), navodilom za uporabo in knjižico z navodili za uporabo in dajanje zdravila. Shranjujte v škatli v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Morebitni neporabljeni del raztopine zavržite 64 dni po pripravi.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1531/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. marec 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 8. januar 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Evrysdi 5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg risdiplama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bledo rumena, okrogla, konveksna filmsko obložena tableta, s premerom približno 6,5 mm, z vtisnjenim napisom EVR na eni strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Evrysdi je indicirano za zdravljenje 5q spinalne mišične atrofije (SMA) pri bolnikih s klinično diagnozo SMA tipa 1, tipa 2 ali tipa 3 ali z eno do štirimi kopijami *SMN2*.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z risdiplamom mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju SMA.

Odmerjanje

Priporočeni dnevni odmerek risdiplama v obliki filmsko obloženih tablet za bolnike, stare ≥ 2 leti, s telesno maso ≥ 20 kg, je 5 mg.

Za bolnike vseh starostnih skupin je na voljo alternativna peroralna raztopina (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Evrysdi prašek za peroralno raztopino).

Zdravnik mora predpisati ustrezno farmacevtsko obliko v skladu s potrebnim odmerkom in bolnikovimi potrebami, vključno z bolnikovo sposobnostjo požiranja. Bolnikom, ki celo tableto težko pogoltnejo, ali bolnikom, ki potrebujejo dajanje po nazogastrični sondi ali gastrostomi, se lahko filmsko obložena tableta raztopi v vodi ali predpiše prašek za peroralno raztopino.

Zdravljenje z dnevnim odmerkom nad 5 mg ni raziskano.

Zapozneli ali izpuščeni odmerki

Če bolnik načrtovani odmerek izpusti in je minilo manj kot 6 ur od predvidenega časa za jemanje, ga mora vzeti čim prej. V nasprotnem primeru mora izpuščeni odmerek preskočiti in vzeti naslednji odmerek ob rednem predvidenem času naslednji dan.

Če bolnik odmerka risdiplama ne zaužije v celoti ali če po zaužitju odmerka bruha, ne sme uporabiti še enega odmerka, da bi nadomestil nepopolnega. Naslednji odmerek mora uporabiti ob rednem predvidenem času.

Starejše osebe

Maloštevilni podatki o osebah v starosti 65 let ali več kažejo, da starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

V tej populaciji risdiplam ni raziskan. Ni pričakovati, da bi bilo treba bolnikom z okvaro ledvic odmerke prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter zdravilo ni raziskano, ti bolniki so lahko bolj izpostavljeni risdiplamu (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Pediatrična populacija

Risdiplam v obliki filmsko obloženih tablet ni primeren za uporabo pri otrocih, starih < 2 leti in s telesno maso < 20 kg.

Način uporabe

peroralna uporaba

Priporočljivo je, da se zdravstveni delavec z bolnikom ali skrbnikom pred uporabo prvega odmerka pogovori o pripravi predpisanega dnevnega odmerka.

Zdravilo Evrysdi je treba jemati peroralno enkrat na dan s hrano ali brez nje, vsak dan ob približno istem času.

Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele ali pa jih raztopiti v majhni količini vode sobne temperature (glejte poglavje 6.6). Tablet ne žvečite, režite ali drobite.

Če se zdravilo Evrysdi raztopi v vodi, ga je treba vzeti takoj. Zdravilo Evrysdi se ne sme raztopiti v nobeni drugi tekočini, razen v vodi. Če se pripravljena mešanica ne porabi v 10 minutah po dodajanju vode, jo je treba zavreči. Pripravljene mešanice se ne sme izpostavljati sončni svetlobi.

Če se pripravljena mešanica zdravila Evrysdi polije ali pride na kožo, je treba predel umiti z milom in vodo.

Če je potrebno dajanje po nazogastrični sondi ali gastrostomi, je za dajanje pripravljene mešanice zdravila Evrysdi po končanem dispergiranju treba uporabiti sondo velikosti 8 Fr ali več. Po dajanju mešanice zdravila Evrysdi je treba sondo splakniti z vodo (vsaj 15 ml), ki se je uporabila za spiranje skodelice za disperzijo.

Podrobna navodila o dajanju tablete, pripravljene kot mešanice, so navedena v navodilih za uporabo na koncu navodila.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in varnostni ukrepi

Možna embriofetalna toksičnost

V študijah na živalih so opazili embriofetalno toksičnost (glejte poglavje 5.3). Bolnice in bolnike v obdobju plodnosti je treba sezniniti s temi tveganji. Uporabljati morajo visoko učinkovito kontracepcijo, in sicer med zdravljenjem in vsaj še 1 mesec po zadnjem odmerku (bolnice) oziroma še 4 mesece po zadnjem odmerku (bolniki). Pri bolnicah v rodni dobi je treba pred uvedbo zdravljenja z risdiplamom preveriti, ali so noseče (glejte poglavje 4.6).

Možni učinki na plodnost moških

Na podlagi opažanj v študijah na živalih med zdravljenjem in še 4 mesece po zadnjem odmerku risdiplama bolniki ne smejo darovati semena. Pred začetkom zdravljenja se je treba z moškimi bolniki v obdobju plodnosti pogovoriti o strategijah ohranjanja plodnosti (glejte poglavji 4.6 in 5.3). Učinkov risdiplama na plodnost moških pri ljudeh niso raziskovali.

Pomožne snovi

Natrij

Zdravilo Evrysdi vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 5-mg odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vplivi drugih zdravil na risdiplam

Omeprazol ni vplival na farmakokinetiko risdiplama, danega v obliki tablet. Zato se lahko tablete risdiplama dajejo sočasno z zdravili, ki zvišajo želodčni pH (zaviralci protonske črpalke, antagonisti H₂ in antacidi).

Sočasna uporaba 200 mg itakonazola (močnega zaviralca CYP3A) dvakrat na dan z enkratnim peroralnim odmerkom 6 mg risdiplama ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetične parametre risdiplama (11-% povečanje AUC, 9-% zmanjšanje C_{max}). Če se risdiplam uporabi sočasno z zaviralcem CYP3A, odmerka ni treba prilagoditi.

Medsebojnega delovanja zdravil po poteh FMO1 in FMO3 ni pričakovati.

Vplivi risdiplama na druga zdravila

Risdiplam je šibek zaviralec CYP3A. Pri zdravih odraslih je peroralna uporaba risdiplama enkrat na dan v obdobju 2 tednov nekoliko povečala izpostavljenost midazolamu, ki je občutljiv substrat CYP3A (11-% povečanje vrednosti AUC, 16-% povečanje vrednosti C_{max}). Izrazitosti tega medsebojnega delovanja ne ocenjujemo kot klinično pomembne, zato prilagoditev odmerka substratov CYP3A ni potrebna.

Raziskave *in vitro* so pokazale, da risdiplam in M1 (glavni presnovek risdiplama pri človeku) nista pomembna zaviralca humanega MDR1, organskega anionskega prenašalnega polipeptida (OATP) 1B1, OATP1B3 ali organskih anionskih prenašalcev 1 in 3 (OAT 1 in 3). Vendar pa sta risdiplam in njegov presnovek *in vitro* zaviralca humanega organskega kationskega prenašalca 2 (OCT2) in prenašalcev za izločanje več zdravil in toksinov (MATE)1 in MATE2-K. V terapevtskih koncentracijah zdravila ni pričakovati medsebojnega delovanja s substrati OCT2. Učinek sočasne uporabe risdiplama na farmakokinetiko substratov MATE1 in MATE2-K pri človeku ni znan. Podatki *in vitro* kažejo, da lahko risdiplam v plazmi zviša koncentracijo zdravil, ki se odstranjujejo z MATE1 ali MATE2-K, npr. metformin. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba bolnike spremljati glede morebitnih toksičnih učinkov in, če je treba, zmanjšati odmerek sočasno uporabljenega zdravila.

Podatkov o učinkovitosti ali varnosti, ki bi podpirali sočasno uporabo risdiplama in nusinersena, ni.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Bolniki z reproduktivnim potencialom

Kontracepcija pri bolnikih in bolnicah

Moški in ženske v obdobju plodnosti morajo upoštevati naslednje zahteve glede kontracepcije:

- Bolnica v rodni dobi mora med zdravljenjem in vsaj še 1 mesec po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Bolnik in njegova partnerka v rodni dobi morata med zdravljenjem in vsaj še 4 mesece po bolnikovem zadnjem odmerku oba poskrbeti za visoko učinkovito kontracepcijo.

Test nosečnosti

Pri bolnicah v rodni dobi je treba pred uvedbo zdravljenja z risdiplamom preveriti, ali so noseče. Nosečnice je treba jasno opozoriti o možnem tveganju za plod.

Nosečnost

Podatkov o uporabi risdiplama pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Uporaba risdiplama ni priporočljiva niti med nosečnostjo niti pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se risdiplam pri človeku izloča v materino mleko. Študije na podganah kažejo, da se risdiplam izloča v mleko (glejte poglavje 5.3). Ker možnost škodljivih učinkov na dojenega otroka ni znana, se dojenje med zdravljenjem odsvetuje.

Plodnost

Bolniki

Predklinični izsledki kažejo, da je lahko plodnost moških med zdravljenjem prizadeta. V reproduktivnih organih podgan in opic so opažali degeneracijo semenčic in zmanjšano število semenčic (glejte poglavje 5.3). Opažanja iz študij na živalih kažejo, da so učinki na semenčice po prenehanju uporabe risdiplama reverzibilni.

Moški bolniki lahko razmislijo o shranitvi semena pred začetkom zdravljenja ali po vsaj 4-mesečnem obdobju brez zdravlila. Moški, ki želijo spočeti otroka, morajo za vsaj 4 mesece prekiniti zdravljenje. Zdravljenje lahko znova začnejo, ko partnerka zanosi.

Bolnice

Na podlagi predkliničnih podatkov (glejte poglavje 5.3) ni pričakovati, da bi risdiplam vplival na plodnost žensk.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Risdiplam nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri bolnikih, pri katerih se je SMA začela v obdobju dojenčka, so bili v kliničnih študijah risdiplama najpogosteje opaženi neželeni učinki zvišana telesna temperatura (54,8 %), izpuščaj (29,0 %) in driska (19,4 %).

Pri bolnikih, pri katerih se je SMA začela pozneje, so bili v kliničnih študijah risdiplama najpogosteje opaženi neželena učinki zvišana telesna temperatura (21,7 %), glavobol (20,0 %), driska (16,7 %) in izpuščaj (16,7 %).

Zgoraj navedeni neželeni učinki so se pojavili brez prepoznavnega kliničnega ali časovnega vzorca in so običajno kljub nadaljevanju zdravljenja minili tako pri bolnikih s SMA z začetkom v obdobju dojenčka kot s SMA s poznejšim začetkom.

Seznam neželenih učinkov

Ustrezna skupina pogostnosti za neželene učinke zdravila temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (ni je mogoče učeniti iz razpoložljivih podatkov). Neželeni učinki zdravila, ugotovljeni v kliničnih študijah, so navedeni po organskih sistemih MedDRA (preglednica 1).

Preglednica 1: Neželeni učinki zdravila, ki so se pojavili pri bolnikih z začetkom SMA v obdobju dojenčka in s poznejšim začetkom, ugotovljeni v kliničnih študijah in po prihodu risdiplama na trg

Organski sistem	SMA z začetkom v obdobju dojenčka (tip 1)	SMA s poznejšim začetkom (tipa 2 in 3)
Infekcijske in parazitske bolezni		
okužbe sečil (vključno s cistitisom)	pogosti	pogosti
Bolezni živčevja		
glavobol	ni smiselno	zelo pogosti
Bolezni prebavil		
driska	zelo pogosti	zelo pogosti
navzea	ni smiselno	pogosti
razjede v ustih in aftozne razjede	pogosti	pogosti
Bolezni kože in podkožja		
izpuščaj*	zelo pogosti	zelo pogosti
kožni vaskulitis**	neznana pogostnost	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
artralgija	ni smiselno	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
zvišana telesna temperatura (vključno z zelo zvišano)	zelo pogosti	zelo pogosti

*Vključuje dermatitis, akneiformni dermatitis, alergijski dermatitis, eritem, folikulitis, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj

**V obdobju po prihodu zdravila na trg so poročali o kožnem vaskulitisu. Simptomi so izzveneli po trajnem prenehanju uporabe risdiplama. Na podlagi razpoložljivih podatkov pogostnosti ni mogoče oceniti.

Varnostni profil pri predsimptomatskih bolnikih

Na podlagi primarne analize študije RAINBOWFISH je varnostni profil zdravila Evrysdi pri predsimptomatskih bolnikih skladen z varnostnim profilom zdravila pri simptomatskih bolnikih s SMA z začetkom v obdobju dojenčka oziroma s poznejšim začetkom. V študijo RAINBOWFISH je

bilo vključenih 26 bolnikov s predsimpltomatsko SMA, ki so bili ob prejemu prvega odmerka stari od 16 do 41 dni (razpon mase: 3,1 do 5,7 kg). Mediano trajanje izpostavljenosti je bilo 20,4 meseca (razpon: 10,6 do 41,9 meseca). Za novorojenčke, mlajše od 20 dni, je na voljo malo podatkov iz obdobja po prihodu zdravila na trg.

Varnostni profil pri bolnikih, ki so predhodno prejemali druge terapije, ki spreminjajo potek SMA

Varnostni profil risdiplama je bil pri bolnikih s predhodno zdravljenjo SMA (vključno s predhodno zdravljenimi z nusinersenom ali z onasemnogen abeparvovekom), skladen z varnostnim profilom pri bolnikih s predhodno nezdravljeno SMA, ki so prejemali risdiplam v kliničnih študijah FIREFISH, SUNFISH in RAINBOWFISH (glejte poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje risdiplama ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno spremljati in uvesti podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za bolezni mišično-skeletnega sistema
Oznaka ATC: M09AX10

Mehanizem delovanja

Risdiplam je modifikator spajanja eksonov (»splicing«) prekursorske mRNA gena za preživetje motoričnega nevrona 2 (*SMN2* – survival of motor neuron 2). Zdravilo je namenjeno zdravljenju bolnikov s SMA, ki je posledica mutacije gena *SMN1* na kromosomu 5q, kar povzroča pomanjkanje beljakovine SMN. Pomanjkanje funkcionalne beljakovine SMN je neposredno povezano s patofiziologijo SMA, ki vključuje napredujoče izgubljanje motoričnih nevronov in mišično šibkost. Risdiplam popravi spajanje eksonov v *SMN2* in s tem premakne ravnovesje od stanja z izključenim eksonom 7 k stanju z vključenim eksonom 7 v prepisu mRNA. Tako doseže večje nastajanje funkcionalne in stabilne beljakovine SMN. Risdiplam torej zdravi SMA z zvišanjem in vzdrževanjem koncentracije funkcionalne beljakovine SMN.

Farmakodinamični učinki

V študijah pri bolnikih s SMA z začetkom v obdobju dojenčka oziroma s poznejšim začetkom: FIREFISH (bolniki, stari 2-7 mesecev ob vključitvi), SUNFISH (bolniki, stari 2-25 let ob vključitvi) in JEWELFISH (bolniki, stari 1-60 let ob vključitvi) je risdiplam zvišal koncentracijo beljakovine SMN v krvi in je v 4 tednih po začetku zdravljenja pri vseh tipih SMA dosegel več kot 2-kratno mediano spremembo v primerjavi z izhodiščem. Povečanje je bilo ohranjeno skozi celotno obdobje zdravljenja (vsaj 24 mesecev).

Učinek risdiplama na interval QTc so ocenili v študiji pri 47 zdravih odraslih oseb. Pri terapevtski izpostavljenosti risdiplam ni podaljšal intervala QTc.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost risdiplama za zdravljenje SMA pri bolnikih z začetkom bolezni v obdobju dojenčka (SMA tipa 1) in bolnikih s poznejšim začetkom (SMA tipov 2 in 3) so ovrednotili v 2 ključnih kliničnih študijah, FIREFISH in SUNFISH. Podatki o učinkovitosti risdiplama za zdravljenje predsimptomatskih bolnikov s SMA so bili ocenjeni v klinični študiji RAINBOWFISH. Bolnikov s klinično diagnozo SMA tipa 4 v kliničnih študijah niso obravnavali.

SMA z začetkom v obdobju dojenčka

Študija BP39056 (FIREFISH) je odprta, dvodelna študija, zasnovana za proučevanje učinkovitosti, varnosti, farmakokinetike in farmakodinamike risdiplama pri simptomatskih bolnikih s SMA tipa 1 (vsi bolniki so imeli genetsko potrjeno bolezen z 2 kopijama gena *SMN2*). Prvi del študije FIREFISH je bil načrtovan kot del za določitev odmerka. V potrditvenem 2. delu študije FIREFISH so ocenjevali učinkovitost risdiplama. Bolniki iz 1. dela niso sodelovali v 2. delu.

Ključni opazovani dogodek učinkovitosti je bila zmožnost sedenja brez opore vsaj 5 sekund, merjena s postavko 22 lestvice zgodnjega razvoja N. Bayley, tretja izdaja (BSID-III – Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition) po 12 mesecih zdravljenja.

2. del študije FIREFISH

V 2. del študije FIREFISH je bilo vključenih 41 bolnikov s SMA tipa 1. Mediana starost ob začetku kliničnih znakov in simptomov SMA tipa 1 je bila 1,5 meseca (razpon: od 1,0 do 3,0 meseca), 54 % je bilo ženskega spola, 54 % belcev in 34 % Azijcev. Mediana starost ob vključitvi je bila 5,3 meseca (razpon: od 2,2 do 6,9 meseca), mediani čas od začetka simptomov do prvega odmerka pa je bil 3,4 meseca (razpon: od 1,0 do 6,0 meseca). Izhodiščno je bila mediana ocena CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease) 22,0 točke (razpon: od 8,0 do 37,0), mediana ocena HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2) pa 1,0 (razpon: od 0,0 do 5,0).

Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov, zmožnih sedenja brez opore vsaj 5 sekund, po 12 mesecih zdravljenja (lestvica zgodnjega razvoja BSID-III, postavka 22). Ključni opazovani dogodki učinkovitosti pri bolnikih, zdravljenih z risdiplamom, so prikazani v preglednici 2.

**Preglednica 2 Povzetek ključnih rezultatov učinkovitosti po 12 mesecih in 24 mesecih
(2. del študije FIREFISH)**

Opazovani dogodki učinkovitosti	Delež bolnikov n = 41 (90-% IZ)	
	Po 12 mesecih	Po 24 mesecih
<u>Mejniki motorične funkcije in razvoja</u>		
BSID-III: sedenje brez opore vsaj 5 sekund	29,3 % (17,8 %; 43,1 %) p < 0,0001 ^a	61,0 % (46,9 %; 73,8 %)
CHOP-INTEND: ocena 40 ali več	56,1 % (42,1 %; 69,4 %)	75,6 % (62,2 %; 86,1 %)
CHOP-INTEND: povečanje za ≥ 4 točke od izhodišča	90,2 % (79,1 %; 96,6 %)	90,2 % (79,1 %; 96,6 %)
HINE-2: odzivni po mejnikih motorike ^b	78,0 % (64,8 %; 88,0 %)	85,4 % (73,2 %; 93,4 %)
HINE-2: sedenje brez opore ^c	24,4 % (13,9 %; 37,9 %)	53,7 % (39,8 %; 67,1 %)
<u>Preživetje in preživetje brez dogodkov</u>		
Preživetje brez dogodkov ^d	85,4 % (73,4 %; 92,2 %)	82,9 % (70,5 %; 90,4 %)
Živi	92,7 % (82,2 %; 97,1 %)	92,7 % (82,2 %; 97,1 %)
<u>Hranjenje</u>		
Zmožnost peroralnega hranjenja ^e	82,9 % (70,3 %; 91,7 %)	85,4 % (73,2 %; 93,4 %)

Okrajšave: CHOP-INTEND = lestvica Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, HINE-2 = modul 2 nevrološkega pregleda Hammersmith Infant Neurological Examination.

^a Vrednost p temelji na enostranskem eksaktnem binomskem testu. Rezultat je primerjan glede na prag 5 %.

^b Po HINE-2: Povečanje [ali najvišja ocena] zmožnosti za brcanje za ≥ 2 točki ALI povečanje motoričnih mejnikov kontrole glave, obračanja, sedenja, plazenja, stanja ali hoje za ≥ 1 točko IN izboljšanje v več kategorijah motoričnih mejnikov kot poslabšanje je po tej analizi opredeljeno kot odzivnost.

^c Sedenje brez opore vključuje bolnike, ki so na HINE-2 dosegli »stabilno sedenje« (24 %, 10/41) in »zasuk (rotacijo)« (29 %, 12/41) po 24 mesecih.

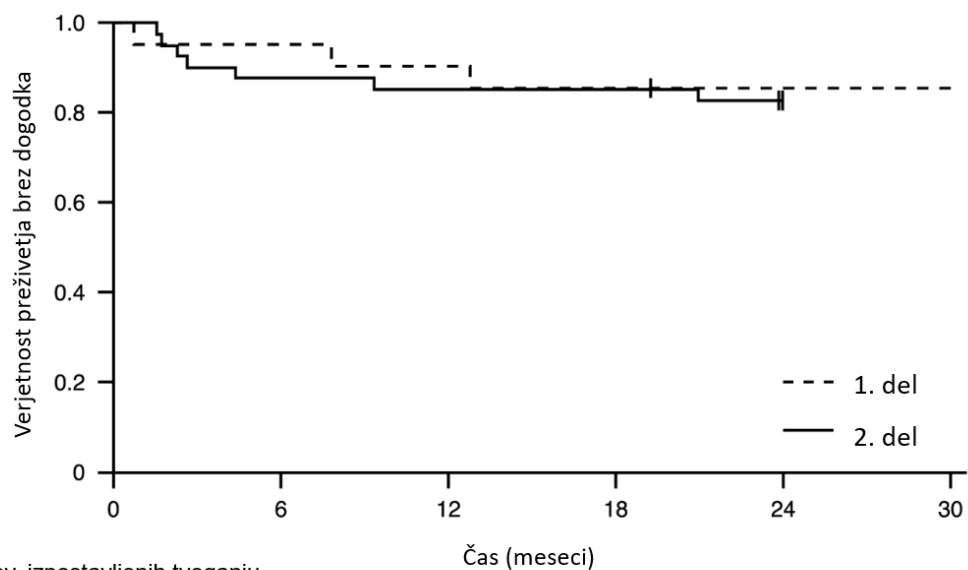
^d Opazovani dogodek stalne ventilacije je bil opredeljen kot traheostomija ali ≥ 16 ur neinvazivne ventilacije na dan ali intubacija za > 21 dni zapored v odsotnosti akutnega reverzibilnega dogodka ali po njegovem izginotju. Trije bolniki so umrli v prvih 3 mesecih po vključitvi v študijo in štirje bolniki so dosegli opazovani dogodek stalne ventilacije pred 24. mesecem. Ti 4 bolniki so dosegli povečanje ocene CHOP-INTEND za vsaj 4 točke od izhodišča.

^e Vključuje bolnike, hranjene izključno peroralno (skupaj 29 bolnikov), in bolnike, hranjene peroralno v kombinaciji s hranjenjem po sondi (skupaj 6 bolnikov), po 24 mesecih.

Po 24 mesecih je lahko 44 % bolnikov 30 sekund sedelo brez opore (BSID-III, postavka 26). Bolniki so še naprej dosegali dodatne motorične mejnike, merjene s testom HINE-2. 80,5 % bolnikov se je bilo sposobnih prevaliti in 27 % jih je bilo sposobnih vstati (12 % jih je »podpiralo težo« in 15 % jih je stalo z oporo).

Nezdravljeni bolniki s SMA z začetkom v obdobju dojenčka ne bi nikdar mogli sedeti brez opore. Za samo 25 % teh bolnikov je pričakovano, da bodo brez stalne ventilacije preživeli več kot 14 mesecev starosti.

Slika 1. Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez dogodkov (1. in 2. del študije FIREFISH)

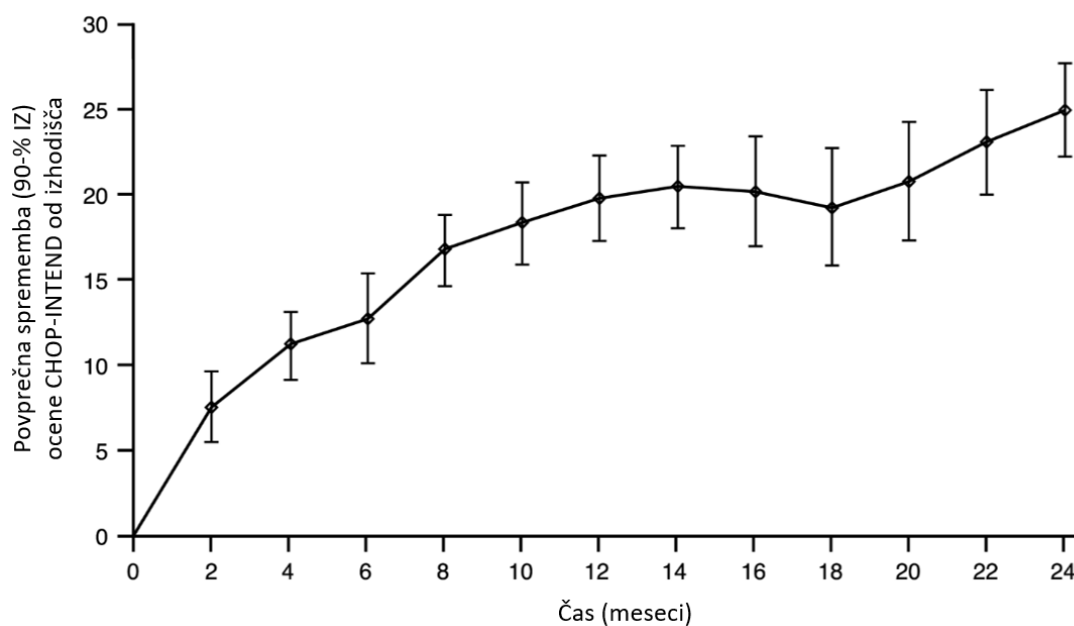


Število bolnikov, izpostavljenih tveganju

	0	6	12	18	24	30
Vsi bolniki, 1. del	21	20	19	18	17	17
Vsi bolniki, 2. del	41	36	35	35	32	

+ Krnjeno: Dva bolnika v 2. delu sta bila krnjena, ker sta prišla na obisk v 24. mesecu prezgodaj, en bolnik v 1. delu pa je bil krnjen po prenehanju uporabe zdravila in je umrl 3,5 meseca pozneje.

Slika 2. Povprečna sprememba skupne ocene CHOP-INTEND od izhodišča (2. del študije FIREFISH)



1. del študije FIREFISH

Učinkovitost risdiplama pri bolnikih s SMA tipa 1 potrjujejo tudi rezultati 1. dela študije FIREFISH. Izhodiščne značilnosti 21 bolnikov iz 1. dela so se skladale z značilnostmi simptomatskih bolnikov s SMA tipa 1. Mediana starost ob vključitvi je bila 6,7 meseca (razpon: od 3,3 do 6,9 meseca) in mediani čas od začetka simptomov do prvega odmerka je bil 4,0 meseca (razpon: od 2,0 do 5,8 meseca).

Skupaj 17 bolnikov je prejelo terapevtski odmerek risdiplama (odmerek, izbran za 2. del). Po 12 mesecih zdravljenja je 41 % (7/17) teh bolnikov lahko samostojno sedelo vsaj 5 sekund (BISD-III, postavka 22). Po 24 mesecih zdravljenja so lahko samostojno vsaj 5 sekund sedeli dodatni 3 bolniki, ki so prejeli terapevtski odmerek, tako da je ta motorični mejnik doseglo skupaj 10 bolnikov (59 %).

Po 12 mesecih zdravljenja je bilo živih in brez dogodka (brez stalne ventilacije) 90 % (19/21) bolnikov; dosegli so starost 15 mesecev ali več. Po najmanj 33 mesecih zdravljenja je bilo živih in brez dogodka 81 % (17/21) bolnikov; dosegli so starost 37 mesecev ali več (mediana 41 mesecev, razpon od 37 do 53 mesecev), glejte sliko 1. Trije bolniki so med zdravljenjem umrli, en bolnik pa je umrl 3,5 meseca po prenehanju zdravljenja.

SMA s poznejšim začetkom

Študija BP39055 (SUNFISH) je 2-delna multicentrična študija za proučevanje učinkovitosti, varnosti, farmakokinetike in farmakodinamike risdiplama pri bolnikih s SMA tipa 2 ali 3, starih od 2 do 25 let. Prvi del je bil eksplorativen del za določitev odmerka, 2. del pa randomiziran, dvojno slep, s placebom kontroliran potrditveni del. Bolniki iz 1. dela niso sodelovali v 2. delu.

Primarni opazovani dogodek je bila sprememba ocene na lestvici za oceno gibalne sposobnosti (MFM32 – Motor Function Measure-32) po 12 mesecih v primerjavi z izhodiščem. MFM32 lahko oceni širok spekter motoričnih funkcij pri širokem krogu bolnikov s SMA. Skupna ocena MFM32 je izražena kot odstotek (razpon: od 0 do 100) najvišje možne ocene, pri čemer višji rezultati pomenijo večjo motorično funkcijo.

2. del študije SUNFISH

2. del študije SUNFISH je randomiziran, dvojno slep, s placebom kontroliran del študije SUNFISH pri 180 nepokretnih bolnikih s SMA tipa 2 (71 %) ali tipa 3 (29 %). Bolnike so v razmerju 2 : 1 randomizirali ali na prejemanje terapevtskega odmerka risdiplama (glejte poglavje 4.2) ali na prejemanje placeba. Randomizacija je bila stratificirana po starostnih skupinah (od 2 do 5, 6 do 11, 12 do 17 in 18 do 25 let).

Mediana starost bolnikov na začetku zdravljenja je bila 9,0 leta (razpon: od 2 do 25 let) in mediani čas od začetka prvih simptomov SMA do prvega zdravljenja je bil 102,6 (od 1 do 275) meseca. Ob vključitvi v študijo je bilo 30 % preiskovancev starih od 2 do 5 let, 32 % od 6 do 11, 26 % od 12 do 17 in 12 % od 18 do 25 let. Od 180 bolnikov, vključenih v študijo, jih je bilo 51 % ženskega spola, 67 % belcev in 19 % Azijcev. V izhodišču je imelo 67 % bolnikov skoliozo (32 % bolnikov hudo skoliozo). Bolniki so imeli povprečno izhodiščno oceno MFM32 46,1 in oceno revidiranega modula zgornjih udov (RULM – Revised Upper Limb Module) 20,1. Izhodiščne demografske značilnosti so bile med skupino z risdiplamom in skupino s placebom uravnotežene, razen skolioze (63 % bolnikov v skupini z risdiplamom in 73 % bolnikov v skupini s placebom).

Primarna analiza 2. dela študije SUNFISH, sprememba skupne ocene MFM32 od izhodišča do 12. meseca, je pokazala klinično pomembno in statistično značilno razliko med bolniki, zdravljenimi z risdiplamom, in bolniki, ki so prejeli placebo. Rezultati primarne analize in ključni sekundarni opazovani dogodki so prikazani v preglednici 3 ter na slikah 3 in 4.

Preglednica 3. Povzetek učinkovitosti pri bolnikih s SMA s poznejšim začetkom po 12 mesecih zdravljenja (2. del študije SUNFISH)

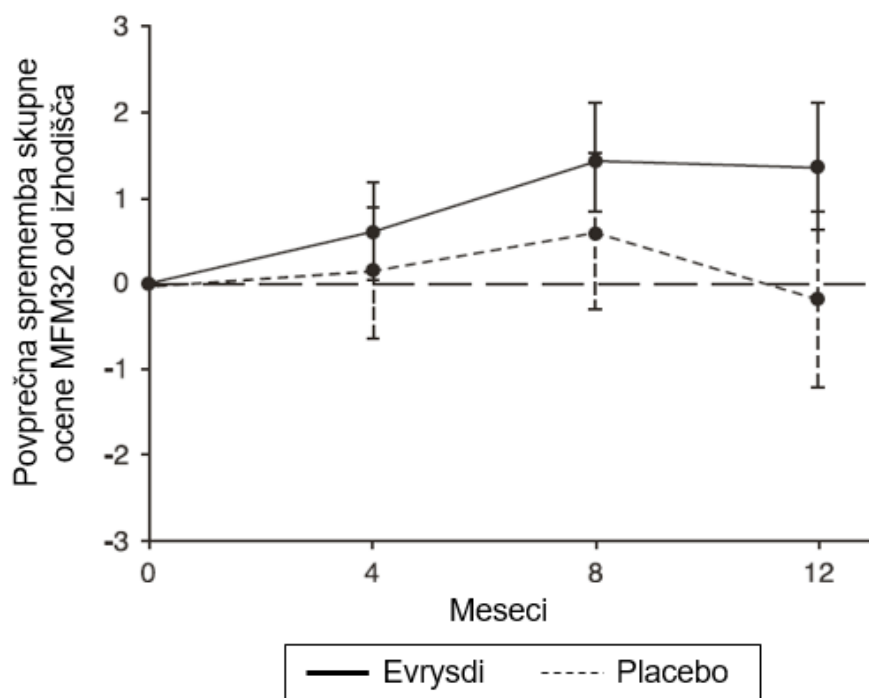
Opazovani dogodek	Risdiplam (n = 120)	Placebo (n = 60)
Primarni opazovani dogodek:		
Sprememba skupne ocene MFM32 od izhodišča ¹ po 12 mesecih Povprečje po mNK (95-% IZ)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
Razlika v primerjavi s placebom Ocena (95-% IZ) Vrednost p ²	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
Sekundarni opazovani dogodki:		
Delež bolnikov, ki se jim je skupna ocena MFM32 ¹ od izhodišča po 12 mesecih spremenila za 3 ali več (95-% IZ) ¹	38,3 % (28,9; 47,6)	23,7 % (12,0; 35,4)
Razmerje ogroženosti za celokupni odziv (95-% IZ) Prilagojena (neprilagojena) vrednost p ^{3,4}	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Sprememba skupne ocene RULM od izhodišča ⁵ po 12 mesecih Povprečje po mNK (95-% IZ)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
Ocena razlike v primerjavi s placebom (95-% IZ) Prilagojena (neprilagojena) vrednost p ^{2,4}	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

mNK = metoda najmanjših kvadratov

1. Na podlagi pravila za manjkajoče podatke za MFM32 je bilo 6 bolnikov izključenih iz analize (risdiplam n = 115, placebo n = 59).
2. Podatki so bili analizirani z mešanim modelom s ponavljajočimi se meritvami, v katerem so bili vključeni izhodiščna skupna ocena, terapevtska skupina, obisk, starostna skupina in skupno upoštevanje terapevtske skupine z obiskom ter izhodišča z obiskom.
3. Podatki so bili analizirani z logistično regresijo, v katero so bile vključene izhodiščna skupna ocena, terapevtska skupina in starostna skupina.
4. Prilagojena vrednost p je bila dobljena za opazovane dogodke, vključene v hierarhično testiranje, in je bila pridobljena na podlagi vseh vrednosti p opazovanih dogodkov v zaporedju hierarhije vse do trenutnega opazovanega dogodka.
5. Na podlagi pravila za manjkajoče podatke za RULM so bili 3 bolniki izključeni iz analize (risdiplam n = 119, placebo n = 58).

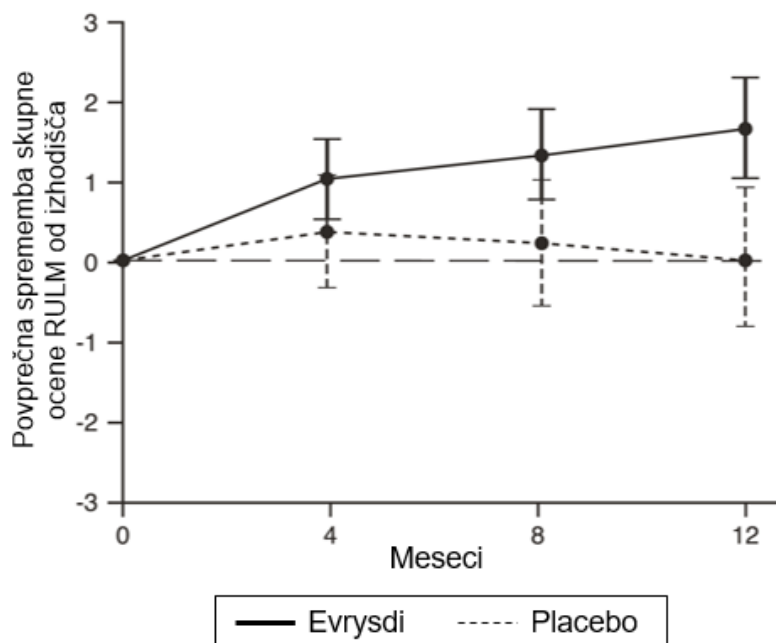
Po dokončanju 12-mesečnega zdravljenja je vseh 117 bolnikov nadaljevalo s prejetjem risdiplama. V času analize po 24 mesecih so bolniki, zdravljeni z risdiplamo 24 mesecev, med 12. in 24. mesecem v splošnem obdržali pridobljene motorične sposobnosti. Povprečna sprememba MFM32 od izhodišča je bila 1,83 (95-% IZ: 0,74; 2,92) in RULM 2,79 (95-% IZ: 1,94; 3,64).

Slika 3. Povprečna sprememba skupne ocene MFM32 v 12 mesecih od izhodišča v 2. delu študije SUNFISH¹



¹Povprečna razlika spremembe ocene MFM32 [95-% IZ] od izhodišča po metodi najmanjših kvadratov

Slika 4. Povprečna sprememba skupne ocene RULM v 12 mesecih od izhodišča v 2. delu študije SUNFISH¹



¹Povprečna razlika spremembe ocene RULM [95-% IZ] od izhodišča po metodi najmanjših kvadratov

1. del študije SUNFISH

Učinkovitost pri bolnikih s SMA s poznejšim začetkom so potrdili tudi rezultati 1. dela študije SUNFISH za določitev odmerka. V 1. del je bilo vključenih 51 bolnikov s SMA tipov 2 in 3 (vključno s 7 pokretnimi bolniki), starih od 2 do 25 let. Po enem letu zdravljenja so ugotovili klinično pomembno izboljšanje motorične funkcije, merjene z MFM32; povprečna sprememba od izhodišča je bila 2,7 točke (95-% IZ: 1,5; 3,8). Izboljšanje MFM32 se je med zdravljenjem ohranilo do 2 leti (povprečna sprememba za 2,7 točke [95-% IZ: 1,2; 4,2]).

Uporaba pri bolnikih, ki so predhodno prejeli druge terapije, ki spreminjajo potek SMA (JEWELFISH)

Študija BP39054 (JEWELFISH, n = 174) je odprta študija z eno samo skupino, v kateri so raziskovali varnost, prenašanje, farmakokinetiko in farmakodinamiko risdiplama pri bolnikih z začetkom SMA v obdobju dojenčka ali s poznejšim začetkom (mediana starost 14 let [razpon 1-60 let]), ki so predhodno prejeli druge odobrene (nusinersen n = 76, onasemnogen abeparvovek n = 14) ali raziskovalne terapije, ki spreminjajo potek SMA. Od 168 bolnikov, starih 2-60 let, jih je imelo v izhodišču 83 % skoliozo in 63 % rezultat razširjene Hammersmithove lestvice gibalnih sposobnosti (HFMSE – Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) < 10 točk.

V času analize v 24. mesecu zdravljenja so bolniki, stari 2-60 let, pokazali splošno stabilizacijo gibalnih sposobnosti po lestvici MFM32 (n = 137) in testu RULM (n = 133). Bolniki, mlajši od 2 let (n = 6), so ohranili ali pridobili motorične mejnike, kot so kontrola glave, obračanje in samostojno sedenje. Vsi pokretni bolniki (stari 5-46 let, n = 15) so ohranili sposobnost hoje.

Predsimptomatska SMA (RAINBOWFISH)

Študija BN40703 (RAINBOWFISH) je odprta multicentrična klinična študija z eno skupino, v kateri so raziskali učinkovitost, varnost, farmakokinetiko in farmakodinamiko risdiplama pri dojenčkih od rojstva do 6 tednov starosti (ob prejemu prvega odmerka), ki imajo genetsko potrjeno SMA, a še nimajo simptomov.

Učinkovitost pri predsimptomatskih bolnikih s SMA so po 12 mesecih ocenili pri 26 bolnikih [populacija z namenom zdravljenja (ITT – intent-to-treat)], zdravljenih z risdiplamom: 8 bolnikov je imelo 2 kopiji gena *SMN2*, 13 bolnikov 3 kopije in 5 bolnikov 4 ali več kopij gena *SMN2*. Pri teh bolnikih je bila mediana starost ob prvem odmerku 25 dni (razpon: od 16 do 41 dni), 62 % je bilo dekliv in 85 % bolnikov je bilo belcev. Izhodiščno je bila mediana ocena CHOP-INTEND 51,5 (razpon: od 35,0 do 62,0), mediana ocena HINE-2 2,5 (razpon: od 0 do 6,0) in mediana amplituda sestavljenega mišičnega akcijskega potenciala (CMAP – compound muscle action potential) ulnarnega živca 3,6 mV (razpon: od 0,5 do 6,7 mV).

Populacija primarne učinkovitosti (n = 5) je obsegala bolnike z 2 kopijama *SMN2* in izhodiščno amplitudo CMAP $\geq 1,5$ mV. Izhodiščno so imeli ti bolniki mediano oceno CHOP-INTEND 48,0 (razpon: od 36,0 do 52,0), mediano oceno HINE-2 2,0 (razpon: od 1,0 do 3,0) in mediano amplitudo CMAP 2,6 mV (razpon: od 1,6 do 3,8 mV).

Primarni opazovani dogodek je bil delež bolnikov v populaciji primarne učinkovitosti, ki so bili po 12 mesecih zmožni vsaj 5 sekund sedeti brez opore (lestvica zgodnjega razvoja BSID-III, postavka 22). V primerjavi z vnaprej določenim 5-% merilom uspešnosti je ta mejnik dosegel statistično značilen in klinično pomemben delež bolnikov.

Ključni opazovani dogodki učinkovitosti pri bolnikih, zdravljenih z risdiplamom, so prikazani v preglednicah 4 in 5 ter na sliki 5.

Preglednica 4. Sposobnost sedenja, kot je opredeljena v postavki 22 lestvice BSID-III, za predsimptomatske bolnike po 12 mesecih

Opazovani dogodek učinkovitosti	Populacija		
	Primarna učinkovitost (n = 5)	Bolniki z 2 kopijama SMN2 ^a (n = 8)	ITT (n = 26)
Delež bolnikov s sposobnostjo sedenja brez opore vsaj 5 sekund (BSID-III, postavka 22); (90-% IZ)	80 % (34,3 %; 99,0 %) p < 0,0001 ^b	87,5 % (52,9 %; 99,4 %)	96,2 % (83,0 %; 99,8 %)

Okrajšave: BSID-III = Bayleyeva lestvica zgodnjega razvoja– tretja izdaja; IZ = interval zaupanja; ITT = z namenom zdravljenja.

^a Bolniki z 2 kopijama SMN2 so imeli izhodiščno mediano amplitudo CMAP 2,0 (razpon: od 0,5 do 3,8).

^b Vrednost p temelji na enostranskem eksaktnem binomskem testu. Rezultat je primerjan glede na prag 5 %.

Poleg tega je sedenje 30 sekund brez opore (BSID-III, postavka 26) doseglo 80 % (4/5) populacije primarne učinkovitosti, 87,5 % (7/8) bolnikov z 2 kopijama SMN2 in 80,8 % (21/26) bolnikov v populaciji ITT.

Bolniki v populaciji ITT so po 12 mesecih dosegli tudi motorične mejnike, merjene s HINE-2 (n = 25). V tej populaciji je 96,0 % bolnikov lahko sedelo [1 bolnik (1/8 bolnikov z 2 kopijama SMN2) je dosegel stabilno sedenje, 23 bolnikov (6/8, 13/13, 4/4 bolnikov z 2, 3 oziroma ≥ 4 kopijami SMN2) pa se je lahko obrnilo]. Poleg tega je 84 % bolnikov lahko stalo; 32 % (n = 8) bolnikov je lahko stalo z oporo (3/8, 3/13 in 2/4 bolnikov z 2, 3 oziroma ≥ 4 kopijami SMN2), 52 % (n = 13) bolnikov pa je lahko stalo brez opore (1/8, 10/13 in 2/4 bolnikov z 2, 3 oziroma ≥ 4 kopijami SMN2). Poleg tega se je 72 % bolnikov lahko dvignilo na noge, hodilo ob opori ali hodilo; 8 % (n = 2) se je lahko dvignilo na noge (2/8 bolnikov z 2 kopijama SMN2), 16 % (n = 4) je lahko hodilo ob opori (3/13 in 1/4 bolnikov z 3 oziroma ≥ 4 kopijami SMN2), 48 % (n = 12) pa je lahko hodilo samostojno (1/8, 9/13 in 2/4 bolnikov z 2, 3 oziroma ≥ 4 kopijami SMN2). Sedem bolnikov po 12 mesecih niso testirali glede hoje.

Preglednica 5. Povzetek ključnih opazovanih dogodkov učinkovitosti za predsimptomatske bolnike po 12 mesecih

Opazovani dogodki učinkovitosti	Populacija ITT (n = 26)
<u>Motorična funkcija</u>	
Delež bolnikov z doseženo skupno oceno 50 ali več po CHOP-INTEND (90-% IZ)	92 % ^a (76,9 %; 98,6 %)
Delež bolnikov z doseženo skupno oceno 60 ali več po CHOP-INTEND (90-% IZ)	80 % ^a (62,5 %; 91,8 %)
<u>Hranjenje</u>	
Delež bolnikov s sposobnostjo peroralnega hranjenja (90-% IZ)	96,2 % ^b (83,0 %; 99,8 %)
<u>Poraba zdravstvenih storitev</u>	
Delež bolnikov brez hospitalizacije ^c (90-% IZ)	92,3 % (77,7 %; 98,6 %)
<u>Preživetje brez dogodka^d</u>	
Delež bolnikov s preživetjem brez dogodka (90-% IZ)	100 % (100 %, 100 %)

Okrajšave: CHOP-INTEND = lestvica Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; IZ = interval zaupanja

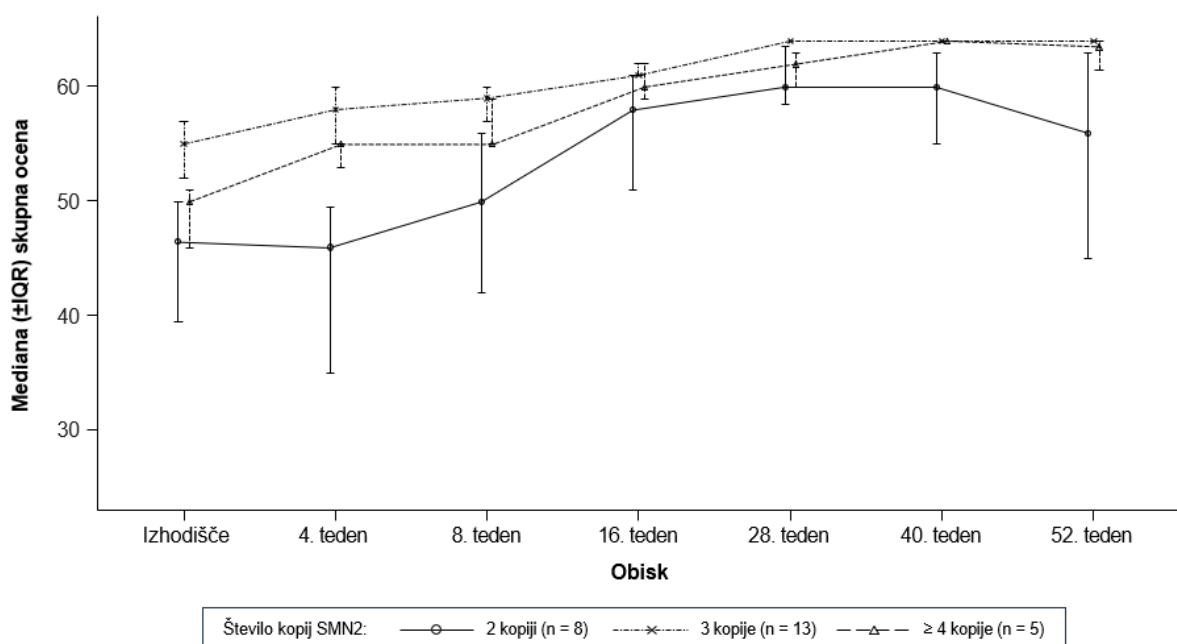
^a na podlagi n = 25

^b En bolnik ni bil ocenjen.

^c Hospitalizacije vključujejo vse sprejeme v bolnišnico, ki so trajali vsaj dva dneva in niso bili posledica zahtev študije.

^d Dogodek pomeni smrt ali stalno ventilacijo; stalna ventilacija je opredeljena kot traheostomija ali ≥ 16 ur neinvazivne ventilacije na dan ali intubacija za > 21 dni zapored v odsotnosti akutnega reverzibilnega dogodka ali po njegovem izginotju.

Slika 5. Mediane skupne ocene po lestvici CHOP-INTEND glede na obiske in število kopij SMN2 (populacija ITT)



Okrajšave: IQR (Interquartile range) = interkvartilni razpon; SMN2 = preživetje motoričnega nevrona 2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične parametre so raziskali pri zdravih odraslih osebah in bolnikih s SMA.

Po uporabi zdravila v obliki peroralne raztopine je bila farmakokinetika risdiplama v razponu odmerkov od 0,6 do 18 mg približno linearna. Farmakokinetiko risdiplama je najbolje opisal populacijski farmakokinetični model s trirazdelčno prehodno absorpcijo, dvokomponentnim porazdeljevanjem in izločanjem prvega reda. Ugotovili so, da telesna masa in starost pomembno vplivata na farmakokinetiko.

Ocenjena izpostavljenost (povprečna $AUC_{0-24\text{ h}}$) pri bolnikih s SMA z začetkom v obdobju dojenčka (starost ob vključitvi od 2 do 7 mesecev) je bila med uporabo terapevtskega odmerka 0,2 mg/kg enkrat na dan 1930 ng·h/ml. Ocenjena povprečna izpostavljenost v študiji RAINBOWFISH po 2-tedenski uporabi 0,15 mg/kg enkrat na dan pri predsimptomatskih dojenčkih (starih 16 dni do < 2 meseca) je bila 2020 ng·h/ml. Ocenjena izpostavljenost pri bolnikih s SMA s poznejšim začetkom (starost ob vključitvi od 2 do 25 let) v študiji SUNFISH (2. del) med uporabo terapevtskega odmerka (0,25 mg/kg enkrat na dan za bolnike s telesno maso < 20 kg in 5 mg enkrat na dan za bolnike s telesno maso ≥ 20 kg) je bila 2070 ng·h/ml po 1 letu zdravljenja in 1940 ng·h/ml po 5 letih zdravljenja. Ocenjena izpostavljenost (povprečna $AUC_{0-24\text{ h}}$) pri bolnikih s predhodno zdravljeno SMA (starost 1-60 let ob vključitvi) je bila 1700 ng·h/ml pri terapevtskem odmerku 0,25 mg/kg ali 5 mg. Največja koncentracija (povprečna C_{max}) je bila v študiji FIREFISH 194 ng/ml pri 0,2 mg/kg, v 2. delu študije SUNFISH 140 ng/ml in v študiji JEWELFISH 129 ng/ml, ocenjena največja koncentracija pri 0,15 mg/kg v študiji RAINBOWFISH pa 111 ng/ml.

Absorpcija

Risdiplam se je na tešče hitro absorbiral in $t_{\max}$ je bil po peroralnem dajanju filmsko obložene tablete, ki je bila zaužita cela ali raztopljena v vodi, od 2 do 4,5 ure. Izpostavljenost risdiplamu je bila po zaužitju filmsko obložene tablete, ki je bila zaužita cela ali raztopljena v vodi, bioekvivalentna prašku za peroralno raztopino. Hrana (zajtrk z veliko maščobami in veliko kalorijami) ni pomembno vplivala na izpostavljenost risdiplamu. V kliničnih študijah so risdiplam dajali pri jutranjem obroku ali po dojenju.

Porazdelitev

Risdiplam se enakomerno porazdeli po vsem telesu, tudi v osrednje živčevje (OŽ) s prehajanjem skozi krvno-možgansko pregrado, in tako doseže porast beljakovine SMN v OŽ in po vsem telesu. Koncentracija risdiplama v plazmi in beljakovine SMN v krvi odraža njegovo porazdelitev in farmakodinamične učinke v tkivih, kot so možgani in mišice.

S populacijsko farmakokinetiko ocenjene vrednosti so bile: navidezni centralni volumen porazdelitve 98 l, periferni volumen 93 l in medrazdelčni očistek 0,68 l/uro.

Risdiplam je pretežno vezan na serumski albumin in se ne veže na alfa-1 kisli glikoprotein; prosti delež znaša 11 %.

Biotransformacija

Risdiplam se presnavlja predvsem s FMO1 in FMO3, pa tudi s CYP 1A1, 2J2, 3A4 in 3A7.

Sočasna uporaba 200 mg itrakonazola (močnega zaviralca CYP3A) dvakrat na dan z enkratnim peroralnim odmerkom 6 mg risdiplama ni pokazala klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko risdiplama (11-% povečanje AUC, 9-% zmanjšanje $C_{\max}$).

Izločanje

Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz je ocenjeni navidezni očistek (CL/F) risdiplama 2,6 l/uro.

Efektivni razpolovni čas risdiplama je bil pri bolnikih s SMA približno 50 ur.

Risdiplam ni substrat humane beljakovine MDR1 (multidrug resistance protein 1).

Približno 53 % odmerka (14 % nespremenjenega risdiplama) se je izločilo z blatom in 28 % z urinom (8 % nespremenjenega risdiplama). Matično zdravilo je bilo glavna snov v plazmi in predstavlja 83 % z zdravilom povezanih snovi v obtoku. Glavni presnovek v obtoku je farmakološko neaktivni presnovek M1.

Farmakokinetika v posebnih populacijah

Pediatrična populacija

V populacijski farmakokinetični analizi sta bili kot sospremenljivki ugotovljeni telesna masa in starost. Na podlagi takega modela je odmerek prilagojen glede na starost (do 2 meseca/2 leti in nad 2 meseca/2 leti) in telesno maso (do 20 kg), da bi bila izpostavljenost v celotnem razponu starosti in telesne mase podobna. Farmakokinetičnih podatkov pri bolnikih, mlajših od 20 dni, je malo, ker je le en 16-dnevni novorojenček v kliničnih študijah prejel manjši odmerek risdiplama (0,04 mg/kg).

Starejša populacija

Namenskih študij farmakokinetike pri bolnikih s SMA, starejših od 60 let, niso izvedli. Osebe brez SMA, stare do 69 let, so bile vključene v klinične študije farmakokinetike; te študije kažejo, da bolnikom do 69. leta starosti odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara ledvic

Študij za proučitev farmakokinetike risdiplama pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli. Izločanje risdiplama kot nespremenjene spojine skozi ledvice je majhno (8 %).

Okvara jeter

Blaga in zmerna okvara jeter nista bistveno vplivali na farmakokinetiko risdiplama. Po enkratni peroralni uporabi 5 mg risdiplama pri bolnikih z blago okvaro jeter ($n = 8$) je bilo povprečno razmerje $C_{\max}$ v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami ($n = 10$) 0,95 in povprečno razmerje AUC 0,80, pri bolnikih z zmerno okvaro jeter ($n = 8$) pa 1,20 ($C_{\max}$) in 1,08 (AUC). Varnosti in farmakokinetike pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso raziskali.

Etnična pripadnost

Farmakokinetika risdiplama se med japonskimi in belskimi preiskovanci ne razlikuje.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Okvara plodnosti

Zdravljenje z risdiplamom je bilo pri podganah in opicah povzročilo zaustavitev moških zarodnih celic brez varnostne meje na podlagi sistemske izpostavljenosti ob koncentraciji, pri kateri ni bilo opaženih neželenih učinkov (NOAEL – no observed adverse effect level). To je povzročilo degeneracijo spermatocitov, degeneracijo/nekrozo semenskega epitelijskega tkiva in oligo/aspermijo v epididimisu. Učinki risdiplama na semenčice so verjetno povezani z njegovim vplivom na celični ciklus delečih se celic, ki je specifičen za stadij in pričakovano reverzibilen. Po dajanju risdiplama podganam in opicam niso opazili učinkov na reproduktivne organe samic.

Študij o vplivu sočasne uporabe risdiplama na plodnost in zgodnji razvoj zarodka niso izvedli, saj sta bila ustavitev razvoja semenčic in embriotoksični potencial ugotovljena že med uporabo pri podganah in opicah v drugih študijah toksičnosti. V dveh študijah parjenja podgan, izvedenih po zaključku 13-tedenskega dajanja zdravila (ki se je začelo po odstavitvi) ali 8 tednov po zaključku 4-tedenskega dajanja zdravila (ki se je začelo v starosti 4 dni), niso opazili prizadete plodnosti samcev ali samic.

Vpliv na zgradbo mrežnice

Dolgotrajno dajanje risdiplama je pri opicah vplivalo na mrežnico in povzročilo degeneracijo fotoreceptorjev, ki se je začela na obrobju mrežnice. Po prenehanju dajanja zdravila so bili učinki na retinogramu delno reverzibilni, a degeneracija fotoreceptorjev se ni popravila. Učinke so spremljali z optično koherentno tomografijo (OCT) in elektroretinografijo (ERG). Učinke so opazili ob izpostavljenostih, ki več kot 2-krat presegajo izpostavljenost med uporabo terapijskega odmerka pri človeku brez varnostne meje na podlagi sistemske izpostavljenosti ob NOAEL. Takšnih izsledkov niso ugotovili pri albinu ali pigmentiranih podganah, ki so kronično prejemale risdiplam ob izpostavljenosti, večji od tiste pri opicah. Takšnih izsledkov niso ugotovili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih s SMA, ki so jih redno oftalmološko spremljali (vključno z metodo spektralne domene OCT (SD OCT) in pregledi vida).

Vpliv na epitelijska tkiva

Pri podganah in opicah, ki so prejemale risdiplam, so bili opazni učinki na histologijo kože, grla in veka ter na prebavila. Spremembe so začeli opaziti med uporabo velikih odmerkov v obdobju 2 tednov ali več. Med kronično 39-tedensko uporabo pri opicah je bila NOAEL pri izpostavljenosti, ki je presegala 2-kratno povprečno izpostavljenost med uporabo terapijskega odmerka pri človeku.

Vpliv na hematološke vrednosti

Akutni mikrojedrni test na kostnem mozgu pri podganah je ob izpostavljenosti, ki je presegala 15-kratno povprečno izpostavljenost med uporabo terapijskega odmerka pri človeku, pokazal več kot 50-odstotno zmanjšanje razmerja med polikromatskimi (mladimi) in normokromatskimi (zrelimi)

eritrociti; to kaže na precejšnjo toksičnost za kostni mozeg. Med dolgotrajnejšo, 26-tedensko uporabo pri podganah je bila meja NOAEL približno 4-kratnik povprečne izpostavljenosti med uporabo terapevtskega odmerka pri človeku.

Genotoksičnost

Risdiplam v bakterijskem testu reverzne mutacije ni bil mutagen. Risdiplam v celicah sesalcev *in vitro* in v kostnem mozgu podgan poveča pogostnost mikrojedrnih celic. V več študijah toksičnosti na podganah (odraslih in mladih živalih) so opazili indukcijo mikrojedr v kostnem mozgu. V vseh študijah je bila NOAEL povezana z izpostavljenostjo, ki je bila približno 1,5-kratnik izpostavljenosti med uporabo terapevtskega odmerka pri človeku. Podatki kažejo, da je ta učinek posreden in je posledica vpliva risdiplama na celični ciklus delečih se celic. Risdiplam ne more neposredno poškodovati DNA.

Reproduktivna toksičnost

Študije na brejih podganah, ki so prejemale risdiplam, so pokazale embriofetalno toksičnost z manjšo telesno maso plodov in zapoznelim razvojem. NOAEL za ta učinek je bila približno 2-krat tolikšna kot je raven izpostavljenosti, dosežena s terapevtskim odmerkom risdiplama pri bolnikih. V študijah na brejih samicah kuncev so opazili dismorfogene učinke ob izpostavljenostih, ki so bile povezane tudi s toksičnostjo za matere. To je obsegalo štiri plodove (4 %) iz štirih legel (22 %) s hidrocefalijo. NOAEL je bila približno štirikrat tolikšna kot je raven izpostavljenosti, dosežena s terapevtskim odmerkom risdiplama pri bolnikih.

V študiji pre- in postnatalnega razvoja pri podganah, ki so vsak dan prejemale risdiplam, je zdravilo povzročilo rahlo zapoznitev trajanja brejosti. Študije na brejih in doječih podganah so pokazale, da risdiplam prehaja skozi placentno pregrado in da se izloča v mleko.

Kancerogenost

Pri risdiplamu niso ugotovili kancerogenega potenciala po 6 mesecih uporabe na transgenskih miših rasH2 in v 2-letni študiji na podganah pri enakovredni izpostavljenosti kot pri ljudeh, ki so prejemali največji priporočen odmerek za človeka. Znatno povečani tumorji prepucialne žleze pri podganjih samcih in klitorisne žleze pri podganjih samicah pri izpostavljenosti, ki je bila 4-krat večja od največjega priporočenega odmerka za človeka, nimajo pomena za ljudi, ker sta oba organa specifična za glodavce.

Študije na mladih živalih

Podatki, dobljeni pri mladih živalih, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

vinska kislina (E 334)

manitol (E 421)

mikrokristalna celuloza (E 460)

koloidni brezvodni silicijev dioksid (E 551)

krospovidon

natrijev stearilfumarat

okus jagode: naravna(-e) snov(-i) za izboljšanje vonja in okusa, pripravek(-i) za izboljšanja vonja in okusa, koruzni maltodekstrin, modificiran voskast koruzni škrob (E1450)

Filmska obloga

polivinilalkohol
titanov dioksid (E 171)
makrogol 3350 (E 1521)
smukec (E 553b)
rumeni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

filmsko obložene tablete

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Evrysdi filmsko obložene tablete so na voljo v aluminij/aluminij perforiranih deljivih pretisnih omotih s 7 filmsko obloženimi tabletami. Velikost pakiranja je 28×1 filmsko obložena tableta (4 pretisni omoti s 7×1 tableto).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Za vse podrobnosti o pripravi in dajanju zdravila Evrysdi filmsko obložene tablete glejte navodila za uporabo zdravila na koncu navodila za uporabo, priloženega zdravilu.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/21/1531/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. marec 2021
Datum zadnjega podaljšanja: 8. januar 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): dolgoročna, prospektivna, opazovalna študija za nadaljnjo oceno napredovanja bolezni pri bolnikih s SMA (predsimptomatskih in simptomatskih) z 1 do 4 kopijami SMN2, zdravljenih z risdiplamom, v primerjavi z nezdravljenimi bolniki, za katere so zbrani historični podatki (t.i. natural history data)	2030

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Evrysdi 0,75 mg/ml prašek za peroralno raztopino
risdiplam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena steklenička vsebuje 60 mg risdiplama v 2 g praška.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi natrijev benzoat (E 211) in izomalt (E 953).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za peroralno raztopino
1 steklenička

Vsebuje tudi 1 vtisni nastavek za stekleničko, 5 brizg za večkratno uporabo (dve 1-ml, dve 6-ml in eno 12-ml).

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo po pripravi

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Praška ne vdihavajte. Preprečite, da bi prašek ali pripravljena raztopina prišla v stik s kožo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Prašek EXP

Peroralna raztopina. Zavržite po (dd-mm-llll)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Prašek za peroralno raztopino: shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Stekleničko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Pripravljena peroralna raztopina: shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Shranjujte v originalni steklenički, ki naj bo tesno zaprta in vedno v pokončnem položaju.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/21/1531/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

evrysdi 0,75 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA STIČNI OVOJNINI**NALEPKA NA STEKLENIČKI****1. IME ZDRAVILA**

Evrysdi 0,75 mg/ml prašek za peroralno raztopino
risdiplam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena steklenička vsebuje 60 mg risdiplama v 2 g praška.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi natrijev benzoat (E 211) in izomalt (E 953).
Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za peroralno raztopino

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo
za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Preprečite stik s kožo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Prašek EXP

Peroralna raztopina. Zavržite po (dd-mm-llll)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Prašek: shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pripravljena peroralna raztopina: shranjujte pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Stekleničko shranjujte tesno zaprto in v pokončnem položaju.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/21/1531/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Evrysdi 5 mg filmsko obložene tablete
risdiplam

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg risdiplama.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/21/1531/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

evrysdi 5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PERFORIRAN DELJIV PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Evrysdi 5 mg tablete
risdiplam

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH logotip Roche

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pon Tor Sre Čet Pet Sob Ned

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Evrysdi 0,75 mg/ml prašek za peroralno raztopino risdiplam

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če pri sebi ali otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Informacije v tem navodilu so namenjene vam, vašemu skrbniku ali vašemu otroku, vendar v navodilu uporabljamo le »vi«.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Evrysdi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Evrysdi
3. Kako jemati zdravilo Evrysdi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Evrysdi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Evrysdi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Evrysdi vsebuje učinkovino risdiplam. Spada v skupino zdravil, znanih kot *modifikatorji spajanja eksonov* (*»splicing«*) *prekurzorske mRNA*.

Zdravilo Evrysdi uporabljamo za zdravljenje spinalne mišične atrofije (SMA) pri odraslih in otrocih.

- SMA je bolezen, ki se deduje v družinah – genetska bolezen.
- Povzroča jo pomanjkanje beljakovine, imenovane beljakovina za preživetje motoričnega nevrona (SMN - survival motor neuron), v telesu.

Če nimate dovolj beljakovine SMN, izgubite motorične nevrone. Motorični nevroni so živčne celice, ki nadzorujejo mišice.

- To vodi v šibkost in izgubljanje mišic.
- To lahko oteži vsakdanje gibanje, na primer nadzor glave in vratu, sedenje, plazenje in hojo.
- Šibkejša lahko postanejo tudi mišice, ki so potrebne za dihanje in požiranje.

Kako deluje zdravilo Evrysdi

Zdravilo Evrysdi deluje tako, da v telesu pomaga izdelovati več beljakovine SMN.

- To pomeni, da izgubite manj motoričnih nevronov – to lahko izboljša delovanje mišic pri ljudeh s SMA.

Pri dojenčkih s SMA tipa 1 lahko zdravilo Evrysdi:

- podaljša življenjsko dobo,
- zmanjša potrebo po pomoči ventilatorja za dihanje,
- pomaga, da lahko še naprej uživajo hrano skozi usta.

Pri otrocih (od malčkov do mladostnikov) in odraslih s SMA tipov 2 in 3 lahko zdravilo Evrysdi:

- prepreči poslabšanje nadzora mišic,
- izboljša delovanje mišic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Evrysdi

Ne jemljite zdravila Evrysdi:

- če ste alergični na risdiplam ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo Evrysdi.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vzamete zdravilo Evrysdi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravljenje z zdravilom Evrysdi lahko škoduje nerojenemu otroku in lahko neugodno vpliva na plodnost moških. Za več informacij glejte »**Nosečnost**«, »**Kontracepcija**« in »**Plodnost moških**«.

Druga zdravila in zdravilo Evrysdi

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali, ali pa boste morda v prihodnje začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri povedati, če jemljete ali ste kadar koli jemali katero od naslednjih zdravil:

- metformin – zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2,
- zdravila za zdravljenje SMA.

Nosečnost

Zdravnik vam mora pred začetkom zdravljenja z zdravilom Evrysdi opraviti test nosečnosti, kajti zdravilo Evrysdi lahko škoduje nerojenemu otroku.

- Ne jemljite tega zdravila, če ste noseči.
- Ne zanosite:
 - med zdravljenjem z zdravilom Evrysdi,
 - še en mesec po prenehanju jemanja zdravila Evrysdi.

Če med zdravljenjem zanosite, morate o tem takoj obvestiti zdravnika. Skupaj z zdravnikom se boste odločili, kaj je najboljša za vas in vašega nerojenega otroka.

Kontracepcija

Za ženske

Uporabljati morate visoko učinkovit način kontracepcije:

- med jemanjem tega zdravila in
- vsaj še en mesec po prenehanju jemanja tega zdravila.

Z zdravnikom se posvetujte o visoko učinkovitih načinih kontracepcije, ki jih lahko uporabljate vi in vaš partner.

Za moške

Če je vaša partnerka ženska, ki lahko ima otroke, ne sme zanositi.

Uporabljajte kondome:

- med jemanjem tega zdravila in
- 4 mesece po prenehanju jemanja tega zdravila.

Z zdravnikom se posvetujte o visoko učinkovitih načinih kontracepcije, ki jih lahko uporabljate vi in vaš partner.

Dojenje

Med jemanjem tega zdravila ne dojite. To zdravilo namreč lahko prehaja v materino mleko in lahko škoduje otroku.

Z zdravnikom se posvetujte, ali boste prenehali dojit ali prenehali jemati zdravilo Evrysdi.

Plodnost moških

Zdravilo Evrysdi med zdravljenjem in še do 4 mesece po zadnjem odmerku zmanjša plodnost pri moških.

- Če nameravate imeti otroka, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem in še 4 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila ne darujte semena.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Evrysdi vsebuje natrij

Zdravilo Evrysdi vsebuje majhno količino natrija (soli) – to je manj kot 1 mmol (23 mg) natrija. To pomeni, da je v bistvu »brez natrija« in ga lahko uporabljajo osebe, ki so na dieti z omejenim vnosom natrija.

Zdravilo Evrysdi prašek za peroralno raztopino vsebuje 0,375 mg natrijevega benzoata na mililiter. Natrijev benzoat lahko poveča tveganje za zlatenico (rumeno obarvanje kože in oči) pri novorojenčkih (do 4. tedna starosti).

Zdravilo Evrysdi vsebuje izomalt

Zdravilo Evrysdi prašek za peroralno raztopino vsebuje 2,97 mg izomalta na mililiter. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Evrysdi

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Evrysdi prašek za peroralno raztopino morate prejeti v obliki tekočine v steklenički. To zdravilo je tekočina, ki jo pripravi farmacevt in je v tem navodilu imenovana »peroralna raztopina« ali »zdravilo«. Če je v steklenički, ki jo dobite, prašek, ga ne uporabite in se posvetujte s farmacevtom.

Zdravilo Evrysdi je na voljo tudi v obliki filmsko obložene tablete. Zdravnik vam bo pomagal izbrati pravo obliko za vas.

Koliko zdravila Evrysdi morate vzeti

Vaš zdravnik bo izbral pravi odmerek zdravila Evrysdi glede na starost in telesno maso bolnika.

Dnevni odmerek morate jemati, kot vam naroči zdravnik.

- Ne spreminjajte odmerka, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Kdaj in kako vzeti zdravilo Evrysdi

V pakiranju je vključena knjižica »**Navodila za uporabo in dajanje zdravila**«. Prikaže, kako z uporabo peroralne brizge za večkratno uporabo, ki ste jo prejeli, odvajate odmerek. Zdravilo lahko vzamete:

- tako, da ga zaužijete, ali
- po cevki za hranjenje.

Prav tako morate skrbno prebrati in upoštevati priloženo knjižico »**Navodila za uporabo in dajanje zdravila**«, ki opisuje, kako morate vzeti oziroma dati zdravilo Evrysdi.

Zdravilo Evrysdi vzemite:

- enkrat na dan, vsak dan ob približno istem času – to vam bo pomagalo, da se boste spomnili vzeti zdravilo,
- s hrano ali brez hrane,
- nemudoma potem, ko ste ga potegnili v peroralno brizgo. Če ga ne uporabite v 5 minutah, zdravilo v peroralni brizgi zavrzite in izvlecite nov odmerek.

Po zaužitju zdravila popijte vodo. Zdravila ne mešajte z mlekom ali mlečnimi formulami.

Če zdravilo Evrysdi pride na kožo, predel umijte z milom in vodo.

Koliko časa morate jemati zdravilo Evrysdi

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate jemati zdravilo Evrysdi. Zdravila Evrysdi ne nehajte jemati, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Evrysdi, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila Evrysdi, kot bi smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom ali iti v bolnišnico.

- S seboj vzemite pakiranje zdravila in to navodilo za uporabo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Evrysdi ali ste po njem bruhati

Če ste pozabili vzeti odmerek:

- če se to zgodi v manj kot 6 urah od časa, ko bi morali običajno vzeti zdravilo Evrysdi, vzemite ali dajte pozabljeni odmerek, čim se spomnite;
- če pa je od časa, ko običajno vzamete zdravilo Evrysdi, minilo že več kot 6 ur, pozabljeni odmerek izpusite, potem pa naslednji odmerek vzemite ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če vam je po jemanju zdravila Evrysdi slabo (bruhati):

- ne vzemite dodatnega odmerka. Namesto tega vzemite naslednji odmerek naslednji dan ob običajnem času.

Če polijete zdravilo Evrysdi

Če polijete to zdravilo, območje obrišite s suho papirnato brisačo in ga nato očistite z milom in vodo. Papirnato brisačo zavržite med odpadke, roke pa si dobro umijte z milom in vodo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov:

- driska
- izpuščaj
- glavobol
- zvišana telesna temperatura

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov:

- siljenje na bruhanje (navzea)
- razjede v ustih
- okužba sečnega mehurja
- bolečina v sklepih

Neznana pogostnost: ni znano, kako pogosto se to zgodi

- vnetje majhnih krvnih žil, predvsem v koži (kožni vaskulitis).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Evrysdi

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Peroralno raztopino shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Če je treba, lahko shranjujete peroralno raztopino pri sobni temperaturi (pod 40 °C) skupno največ 120 ur (5 dni). Stekleničko s peroralno raztopino vrnite v hladilnik, ko ni več potrebe po shranjevanju pri sobni temperaturi.
- Spremljajte skupni čas shranjevanja izven hladilnika (pod 40 °C). Kot je navedeno zgoraj, vsota časovnih obdobj izven hladilnika ne sme presežati 120 ur.
- Peroralna raztopina je stabilna 64 dni po tem, ko jo pripravi farmacevt, če je shranjena v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C. Farmacevt bo datum izteka roka uporabnosti napisal na nalepko stekleničke in na originalno škatlo poleg oznake »Zavržite po«. Raztopine ne smete uporabljati po datumu, navedenem poleg oznake »Zavržite po«. Prav tako zdravilo zavržite, če je bila steklenička shranjena pri sobni temperaturi (pod 40 °C) skupno več kot 120 ur (5 dni).
- Zdravilo zavržite, če je bila steklenička kadar koli izpostavljena temperaturi, višji od 40 °C.
- Zdravilo shranjujte v originalni steklenički za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Stekleničko z zdravilom shranjujte pokonci in s tesno privitim pokrovčkom.
- Potem ko zdravilo Evrysdi s peroralno brizgo vzamete iz stekleničke, ga uporabite takoj. Raztopine zdravila Evrysdi ne shranjujte v brizgi.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Evrysdi

- Učinkovina v peroralni raztopini je risdiplam.
- En mililiter peroralne raztopine vsebuje 0,75 mg risdiplama.
- Druge sestavine zdravila so manitol (E 421), izomalt (E 953), aroma jagode [naravna(-e) snov(-i) za izboljšanje vonja in okusa, pripravek(-i) za izboljšanje vonja in okusa, koruzni maltodekstrin, modificiran voskast koruzni škrob (E1450)], vinska kislina (E 334), natrijev benzoat (E 211), makrogol 6000 (E 1521), sukraloza, askorbinska kislina (E 300) in dinatrijev edetat dihidrat (glejte poglavje 2 »Zdravilo Evrysdi vsebuje natrij« in »Zdravilo Evrysdi vsebuje izomalt«).

Izgled zdravila Evrysdi in vsebina pakiranja

- Zdravilo Evrysdi prašek za peroralno raztopino boste dobili v obliki peroralne raztopine, ki jo bo pripravil farmacevt.
- Peroralna raztopina je zelenkasto rumene do rumene barve z okusom po jagodah. Količina raztopine je 80 ml.
- Ena škatla vsebuje 1 stekleničko, 1 vtisni nastavek za stekleničko ter dve 1-ml, dve 6-ml in eno 12-ml peroralno brizgo jantarne barve za večkratno uporabo, opremljene z oznakami, ki vam bodo v pomoč pri izvleku ustreznega odmerka.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 – 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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

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

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 – 039 2471

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo in dajanje zdravila

Evrysdi 0,75 mg/ml prašek za peroralno raztopino

risdiplam

Preden začnete uporabljati zdravilo Evrysdi, morate prebrati in razumeti **navodilo za uporabo**. Ta navodila prikazujejo, kako pripraviti in dajati zdravilo Evrysdi s peroralno brizgo, po gastrostomi (GS) ali nazogastrični sondi (NG-sondi).

Če imate vprašanja o tem, kako uporabljati zdravilo Evrysdi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

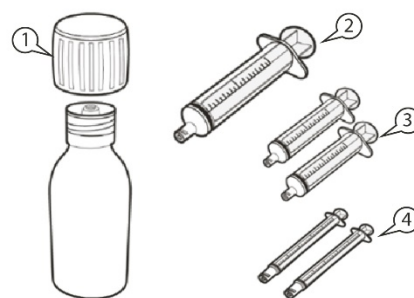
Ko zdravilo Evrysdi dobite, mora biti v obliki tekočine v steklenički. Zdravilo Evrysdi farmacevt pripravi kot peroralno raztopino. **Zdravila ne uporabite**, če je v steklenički prašek; v takšnem primeru se obrnite na farmacevta.

Pomembne informacije o zdravilu Evrysdi

- Za odmerjanje dnevnega odmerka vedno uporabljajte peroralne brizge za večkratno uporabo iz pakiranja.
- Za informacije o pravi peroralni brizgi, ki jo morate uporabljati, glejte »**Kako izbrati pravo peroralno brizgo za odmerek zdravila Evrysdi**«.
- Če imate vprašanja o tem, kako izbrati pravo peroralno brizgo v paketu in kako odmeriti dnevni odmerek, vprašajte farmacevta.
- Če izgubite peroralno(e) brizgo(e) ali se brizga(e) poškodujejo, se obrnite na zdravnika ali farmacevta. Svetovala vam bosta, kako lahko nadaljujete jemanje zdravila.
- Če v steklenički ni nastavka za stekleničko, zdravila Evrysdi **ne uporabite** in se obrnite na farmacevta.
- Peroralno raztopino lahko shranjujete pri sobni temperaturi (pod 40 °C) skupno največ 120 ur (5 dni). Beležite skupni čas shranjevanja izven hladilnika (pod 40 °C).
- Zdravila Evrysdi **ne uporabljajte** po datumu izteka roka uporabnosti, ki je napisan na nalepki stekleničke poleg oznake »**Zavržite po**« ali če ste vi ali vaš skrbnik shranjevali stekleničko pri sobni temperaturi (pod 40 °C) skupno več kot 120 ur (5 dni). Farmacevta prosite, naj vam na nalepko na stekleničko napiše datum, ko morate zavreči zdravilo, v kolikor le-ta ni že napisan .
- Zdravilo zavržite, če je bila steklenička kadarkoli izpostavljena temperaturi, višji od 40 °C.
- Zdravila Evrysdi **ne mešajte** z mlekom ali mlečnimi formulami.
- Zdravila Evrysdi **ne uporabite**, če je steklenička ali peroralna brizga poškodovana.
- **Pazite**, da zdravilo Evrysdi ne pride v stik s kožo. Če se to zgodi, predel umijte z milom in vodo.
- Če zdravilo Evrysdi polijete, predel obrišite s suho papirnato brisačo in ga nato očistite z milom in vodo. Papirnato brisačo zavržite v smeti in si roke dobro umijte z milom in vodo.
- Če v steklenički ni več dovolj zdravila Evrysdi za vaš odmerek, stekleničko s preostankom zdravila Evrysdi in uporabljeno peroralno brizgo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi ter uporabite novo stekleničko zdravila Evrysdi za celoten odmerek zdravila. Zdravila Evrysdi iz nove stekleničke **ne mešajte** z zdravilom iz stekleničke, ki jo trenutno uporabljate.

Vsaka škatla zdravila Evrysdi vsebuje (glejte sliko A):

1. 1 stekleničko zdravila z nastavkom in pokrovčkom
2. eno 12-ml peroralno brizgo (v vrečki)
3. dve 6-ml peroralni brizgi (v vrečkah)
4. dve 1-ml peroralni brizgi (v vrečkah)
5. 1 knjižico z navodili za uporabo in dajanje (ni prikazano)
6. 1 navodilo za uporabo (ni prikazano)



Slika A

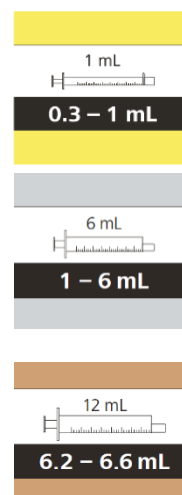
Shranjevanje zdravila Evrysdi

Za celotne informacije glejte poglavje 5 »Shranjevanje zdravila Evrysdi«, v navodilu za uporabo.

A) Odvzem volumna odmerka

Kako izbrati pravo peroralno brizgo za vaš odmerek zdravila Evrysdi

- Če je vaš dnevni odmerek zdravila Evrysdi med 0,3 ml in 1 ml, uporabite 1-ml peroralno brizgo (rumena nalepka).
- Če je vaš dnevni odmerek zdravila Evrysdi med 1 ml in 6 ml, uporabite 6-ml peroralno brizgo (siva nalepka).
- Če je vaš dnevni odmerek zdravila Evrysdi več kot 6 ml, uporabite 12-ml peroralno brizgo (rjava nalepka).

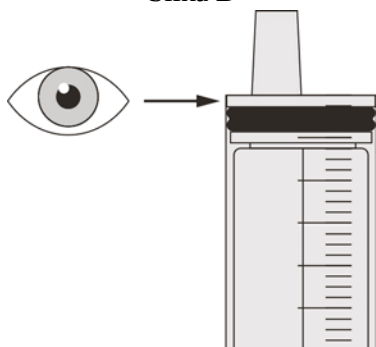


O tem, kako vaš ali otrokov dnevni odmerek zaokrožite na najbližjo oznako, vprašajte zdravnika ali farmacevta.

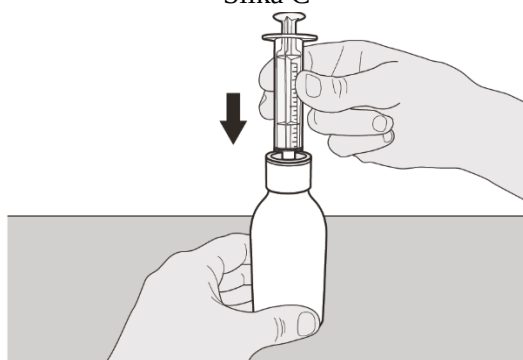
Kako odvzamete odmerek zdravila Evrysdi



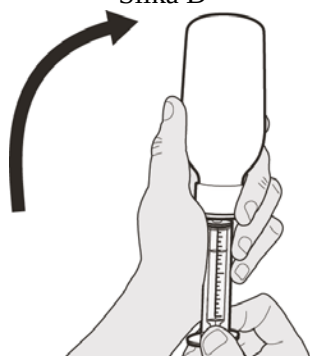
Slika B



Slika C



Slika D



Slika E

Korak A1

Odstranite pokrovček, tako da ga pritisnete navzdol in nato obrnete v levo (nasprotno smeri urnega kazalca) (glejte sliko B). Pokrovčka ne zavržite.

Korak A2

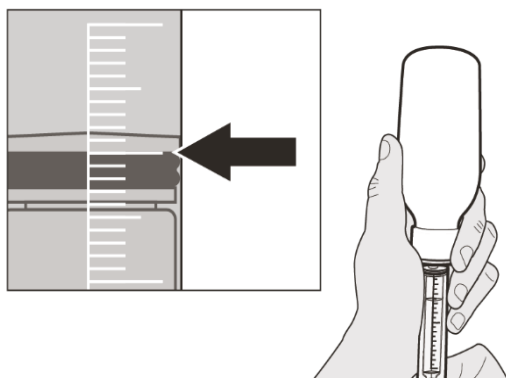
Potisnite bat peroralne brizge do konca, da boste iz nje odstranili morebitni zrak (glejte sliko C).

Korak A3

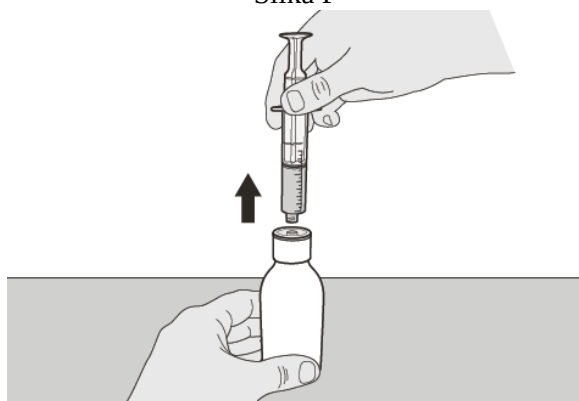
Držite stekleničko pokonci in vstavite konico brizge v nastavek stekleničke (glejte sliko D).

Korak A4

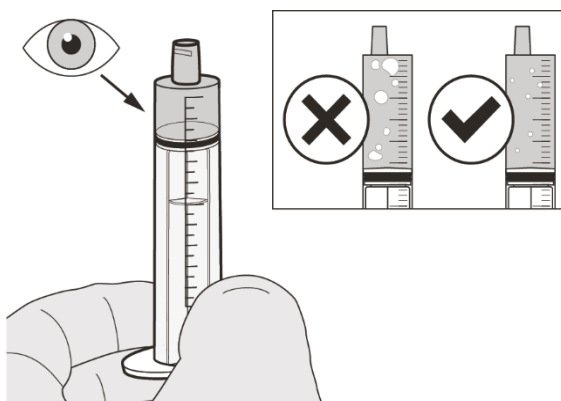
Previdno obrnite stekleničko na glavo; konica brizge naj bo trdno vstavljena v nastavek stekleničke. (glejte sliko E).



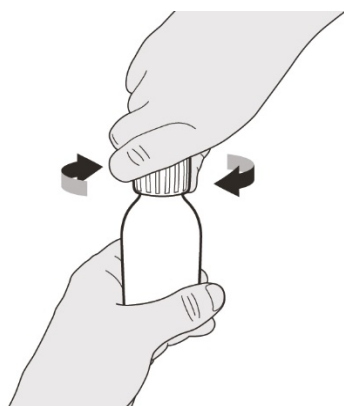
Slika F



Slika G



Slika H



Slika I

Korak A5

Počasi potegnite bat nazaj, da boste izvlekli odmerek zdravila Evrysdi. Vrhnji del črnega zamaška bata mora biti uravnan z mililitrsko oznako na peroralni brizgi, ki ustreza vašemu dnevnemu odmerku (glejte sliko F).

Potem, ko ste izvlekli pravi odmerek, **držite bat na mestu, da preprečite njegovo premikanje.**

Korak A6

Še naprej držite bat na mestu, da preprečite njegovo premikanje.

Pustite peroralno brizgo v nastavku stekleničke in jo obrnite v pokončen položaj. Stekleničko postavite na ravno površino. Odstranite peroralno brizgo iz nastavka stekleničke tako, da jo previdno potegnete naravnost navzgor (glejte sliko G).

Korak A7

Držite peroralno brizgo tako, da je njena konica obrnjena navzgor. Preverite zdravilo v peroralni brizgi. Če so v peroralni brizgi veliki mehurčki zraka (glejte sliko H) **ali če ste izvlekli napačen odmerek zdravila Evrysdi**, konico brizge trdno vstavite v nastavek stekleničke. Potisnite bat do konca, tako da zdravilo steče nazaj v stekleničko, in ponovite korake od A4 do A7.

Zdravilo Evrysdi vzemite (ali ga dajte) nemudoma potem, ko ga potegnete v peroralno brizgo.

Če zdravila iz peroralne brizge ne uporabite **v 5 minutah**, ga zavržite in izvlecite nov odmerek.

Korak A8

Pokrovček namestite nazaj na stekleničko. Obrnite ga v desno (v smeri urnega kazalca), da boste stekleničko tesno zaprli (glejte sliko I). Ne odstranite nastavka s stekleničke.

Če zdravilo Evrysdi uporabljate tako, da ga zaužijete, upoštevajte navodila pod naslovom »**B) Kako zaužiti odmerek zdravila Evrysdi**«.

Če zdravilo Evrysdi uporabljate po gastrostomi, upoštevajte navodila pod naslovom »**C) Kako dati odmerek zdravila Evrysdi po gastrostomi (GS)**«.

Če zdravilo Evrysdi uporabljate po nazogastrični sondi, upoštevajte navodila pod naslovom »**D) Kako dati odmerek zdravila Evrysdi po nazogastrični sondi (NG-sondi)**«.

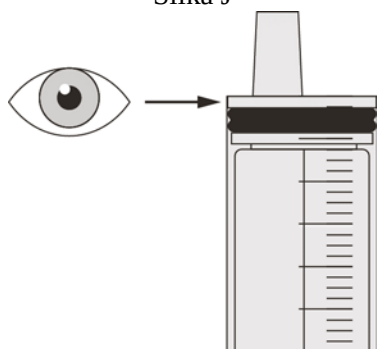
Peroralne brizge zdravila Erysdi so posebej zasnovane tako, da so združljive s sistemom ENFit®. Če vaša cevka za hranjenje ni združljiva s sistemom ENFit®, boste morda potrebovali prehodni priključek ENFit za povezavo brizge zdravila Evrysdi z vašo gastrostomo (GS) ali NG-sondo.

B) Kako zaužiti odmerek zdravila Evrysdi

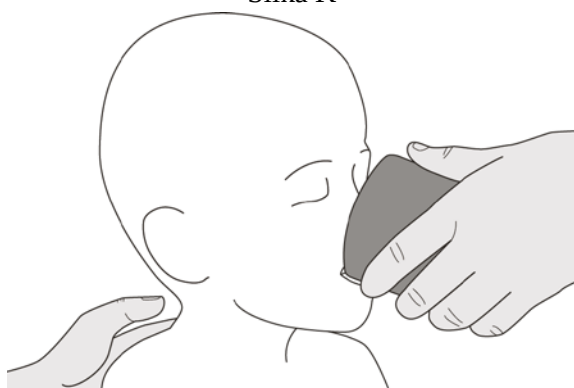
Ko odmerek zdravila Evrysdi zaužijete, sedite pokonci.



Slika J



Slika K



Slika L

Korak B1

Namestite peroralno brizgo v usta s **konico ob enem od lic**.

Počasi potisnite bat do konca v brizgo, da boste dali celotni odmerek zdravila Evrysdi (glejte sliko J).

Dajanje zdravila Evrysdi v zadnji del grla ali prehitro dajanje zdravila lahko povzroči dušenje.

Korak B2

Preverite, da v peroralni brizgi ni ostalo nič zdravila (glejte sliko K).

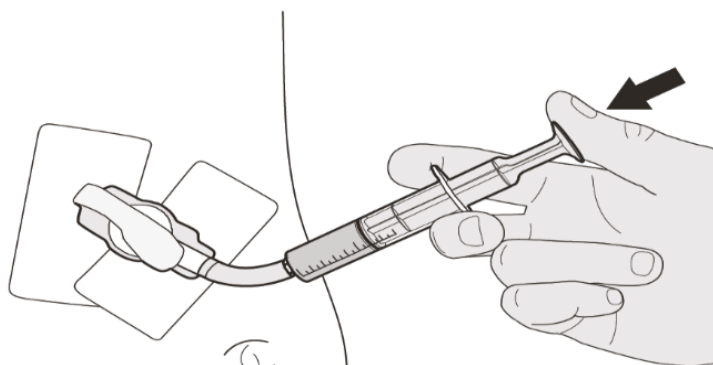
Korak B3

Takoj po zaužitju odmerka zdravila Evrysdi **popijte** nekaj vode (glejte sliko L).

Za čiščenje brizge pojdite na korak E.

C) Kako dati odmerek zdravila Evrysdi po gastrostomi

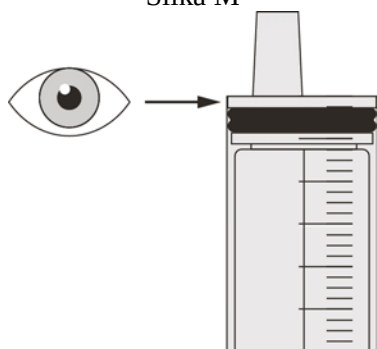
Če dajete zdravilo Evrysdi po gastrostomi, zdravnika ali medicinsko sestro prosite, naj vam pokaže, kako gastrostomo pregledate, preden daste zdravilo Evrysdi.



Slika M

Korak C1

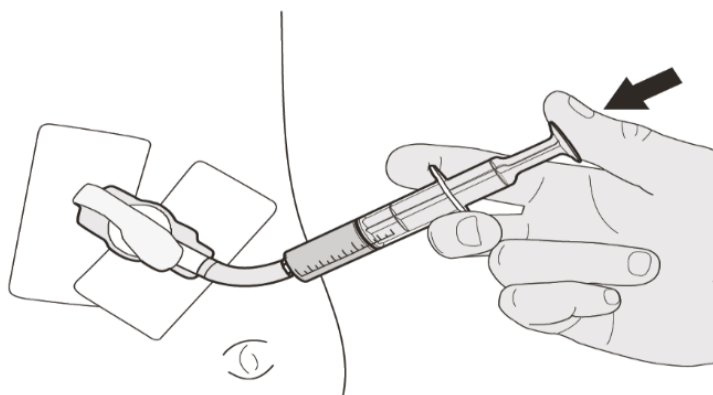
Konico peroralne brizge namestite v gastrostomo. Počasi potisnite bat do konca v brizgo, da boste dali celotni odmerek zdravila Evrysdi (glejte sliko M).



Slika N

Korak C2

Preverite, da v peroralni brizgi ni ostalo nič zdravila (glejte sliko N).



Slika O

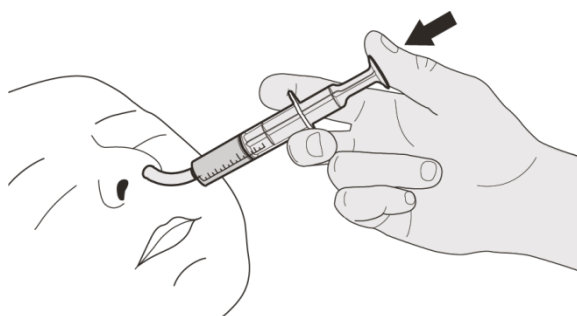
Korak C3

Takoj po dajanju odmerka zdravila Evrysdi gastrostomo splaknite z 10 do 20 ml vode (glejte sliko O).

Za čiščenje brizge pojdite na korak E.

D) Kako dati odmerek zdravila Evrysdi po nazogastrični sondi

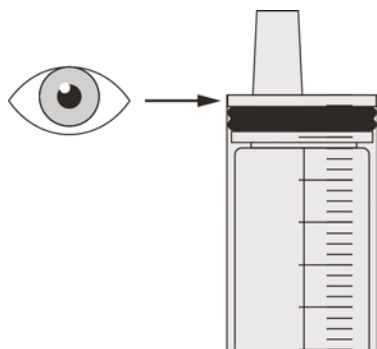
Če dajete zdravilo Evrysdi po nazogastrični sondi, zdravnika ali medicinsko sestro prosite, naj vam pokaže, kako nazogastrično sondo pregledate, preden daste zdravilo Evrysdi.



Slika P

Korak D1

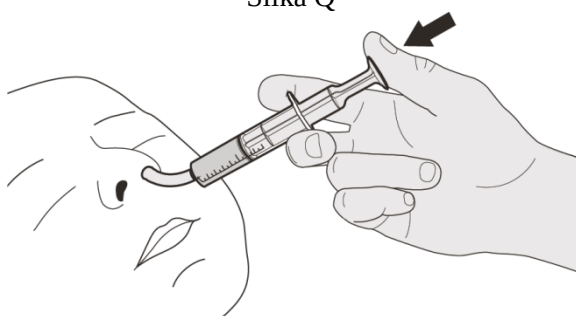
Konico peroralne brizge namestite v nazogastrično sondo. Bat počasi potisnite do konca v brizgo, da boste dali celotni odmerek zdravila Evrysdi (glejte sliko P).



Slika Q

Korak D2

Preverite, da v peroralni brizgi ni ostalo nič zdravila (glejte sliko Q).



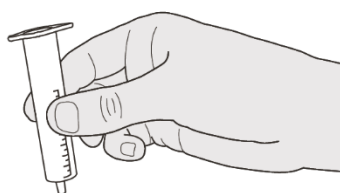
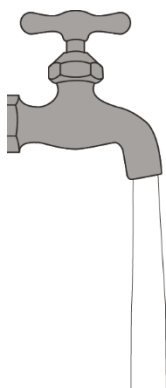
Slika R

Korak D3

Nazogastrično sondo takoj po dajanju odmerka zdravila Evrysdi splaknite z 10 do 20 ml vode (glejte sliko R).

Za čiščenje brizge pojdite na korak E.

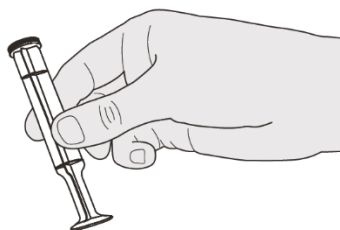
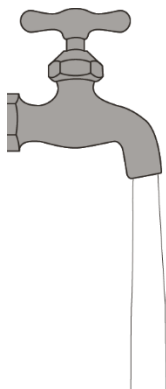
E) Čiščenje peroralne brizge po uporabi



Slika S

Korak E1

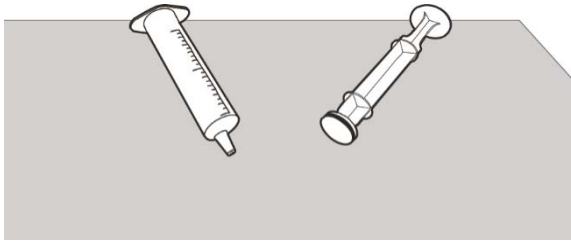
Odstranite bat iz peroralne brizge. Telo peroralne brizge dobro izperite pod čisto vodo (glejte sliko S).



Slika T

Korak E2

Bat dobro izperite pod čisto vodo (glejte sliko T).



Slika U

Korak E3

Preverite, ali sta telo peroralne brizge in bat čista.

Položite telo in bat peroralne brizge na čisto površino in na varno mesto, da se posušita (glejte sliko U).

Umijte si roke.

Ko sta bat in telo peroralne brizge suha, ju znova sestavite in brizgo shranite z zdravilom.

Navodila za pripravo

Evrysdi 0,75 mg/ml

prašek za peroralno raztopino

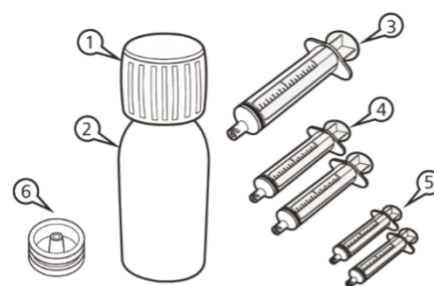
risdiplam

Navodila za pripravo

(SAMO ZA ZDRAVSTVENE DELAVCE [NPR. FARMACEVTE])

Ena škatla zdravila Evrysdi vsebuje (glejte sliko A):

1. 1 pokrovček
2. 1 stekleničko zdravila Evrysdi
3. ena 12-ml peroralna brizga (v vrečki)
4. dve 6-ml peroralni brizgi (v vrečkah)
5. dve 1-ml peroralni brizgi (v vrečkah)
6. 1 vtisni nastavek za stekleničko
7. 1 navodilo za uporabo (ni prikazano)
8. 1 navodila za pripravo (rekonstitucijo) (ni prikazano)
9. 1 navodila za dajanje (ni prikazano)



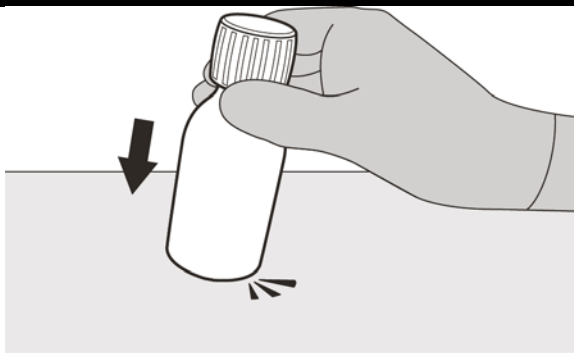
Slika A

Pomembne informacije o zdravilu Evrysdi

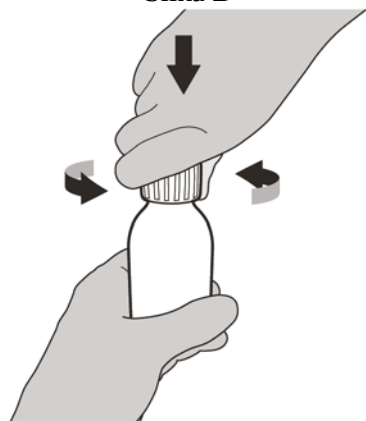
- **Pazite**, da praška zdravila Evrysdi **ne vdihnete**.
- **Uporabljajte rokavice**.
- **Zdravila ne uporabite**, če je rok uporabnosti praška že potekel. Datum izteka roka uporabnosti praška je natisnjen na nalepki stekleničke.
- **Ne izdajajte** pripravljene raztopine, če datum izteka roka uporabnosti raztopine presega datum izteka roka uporabnosti originalnega praška.
- **Pazite**, da zdravilo ne pride v stik s kožo. Če vam zdravilo pride na kožo, predel umijte z milom in vodo.
- **Zdravila ne uporabite**, če je kateri koli del pakiranja poškodovan ali če manjka.
- Za pripravo zdravila uporabite prečiščeno vodo ali vodo za injekcije.
- Ne dodajajte drugih peroralnih brizg kot tistih, ki so priložene v škatli.

Shranjevanje zdravila Evrysdi

- Prašek (nepripravljeno zdravilo) shranjujte pri sobni temperaturi (< 25 °C) v škatli s tesno zaprto stekleničko za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Raztopino (pripravljeno (rekonstituirano) zdravilo) shranjujte v originalni škatli v hladilniku (2 °C do 8 °C), tako da stoji pokonci.
- Peroralno raztopino shranjujte v originalni steklenički in ta naj bo v pokončnem položaju s tesno privitim pokrovčkom.



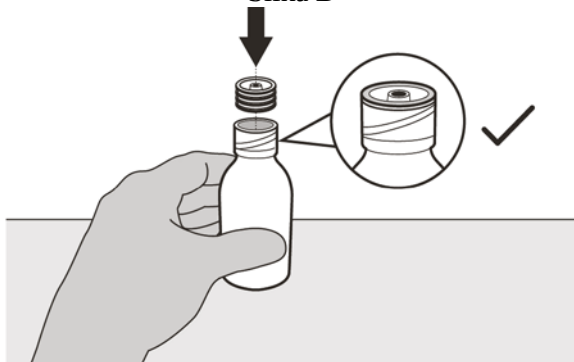
Slika B



Slika C



Slika D



Slika E

1. korak

Nežno potrkajte po dnu stekleničke, da se prašek zrahlja (glejte sliko B).

2. korak

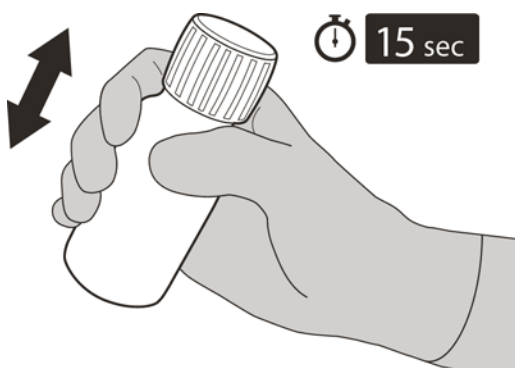
Odstranite pokrovček tako, da ga pritisnete navzdol in nato obrnete v levo (nasprotno smeri urnega kazalca) (glejte sliko C). Pokrovčka ne zavržite.

3. korak

Previdno vlijte 79 ml prečiščene vode ali vode za injekcije v stekleničko z zdravilom (glejte sliko D).

4. korak

Stekleničko z zdravilom z eno roko držite na mizi. Z drugo roko vstavite vtisni nastavek za stekleničko v odprtino in ga potisnite navzdol. Prepričajte se, da je popolnoma pritisnjen v vrat stekleničke. (glejte sliko E).



Slika F



Slika G

5. korak

Znova namestite pokrovček na stekleničko. Pokrovček obrnite v desno (v smeri urnega kazalca), da boste stekleničko zaprli.

Preverite, da je popolnoma zaprta, in jo nato stresajte 15 sekund (glejte sliko F).

Počakajte 10 minut. Nastati mora **bistra raztopina**.

Potem znova stresajte dodatnih 15 sekund.

6. korak

Datum »Zavržite po« izračunajte **kot 64 dni** po pripravi. (Opomba: dan priprave šteje kot dan 0. Če je na primer datum priprave 1. april, bo datum »Zavržite po« 4. junij).

Datum »Zavržite po« raztopine zapišite na nalepko stekleničke (glejte sliko G) in na škatlo. Položite stekleničko nazaj v njeno originalno škatlo skupaj z brizgami (v vrečkah), navodilom za uporabo in knjižico z navodili za uporabo in dajanje zdravila.

Škatlo shranite v hladilniku (2 °C do 8 °C).

Navodilo za uporabo

Evrysdi 5 mg filmsko obložene tablete risdiplam

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če pri sebi ali otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Informacije v tem navodilu so namenjene vam, vašemu skrbniku ali vašemu otroku, vendar v navodilu uporabljamo le »vi«.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Evrysdi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Evrysdi
3. Kako jemati zdravilo Evrysdi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Evrysdi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Evrysdi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Evrysdi vsebuje učinkovino risdiplam. Spada v skupino zdravil, znanih kot *modifikatorji spajanja eksonov* (*»splicing«*) *prekurzorske mRNA*.

Zdravilo Evrysdi uporabljamo za zdravljenje spinalne mišične atrofije (SMA) pri odraslih in otrocih.

- SMA je bolezen, ki se deduje v družinah – genetska bolezen.
- Povzroča jo pomanjkanje beljakovine, imenovane beljakovina za preživetje motoričnega nevrona (SMN - survival motor neuron), v telesu.

Če nimate dovolj beljakovine SMN, izgubite motorične nevrone. Motorični nevroni so živčne celice, ki nadzorujejo mišice.

- To vodi v šibkost in izgubljanje mišic.
- To lahko oteži vsakdanje gibanje, na primer nadzor glave in vratu, sedenje, plazenje in hojo.
- Šibkejša lahko postanejo tudi mišice, ki so potrebne za dihanje in požiranje.

Kako deluje zdravilo Evrysdi

Zdravilo Evrysdi deluje tako, da v telesu pomaga izdelovati več beljakovine SMN.

- To pomeni, da izgubite manj motoričnih nevronov – to lahko izboljša delovanje mišic pri ljudeh s SMA.

Pri dojenčkih s SMA tipa 1 lahko zdravilo Evrysdi:

- podaljša življenjsko dobo,
- zmanjša potrebo po pomoči ventilatorja za dihanje,
- pomaga, da lahko še naprej uživajo hrano skozi usta.

Pri otrocih (od malčkov do mladostnikov) in odraslih s SMA tipov 2 in 3 lahko zdravilo Evrysdi:

- prepreči poslabšanje nadzora mišic,
- izboljša delovanje mišic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Evrysdi

Ne jemljite zdravila Evrysdi:

- če ste alergični na risdiplam ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vzamete zdravilo Evrysdi.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vzamete zdravilo Evrysdi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravljenje z zdravilom Evrysdi lahko škoduje nerojenemu otroku in lahko neugodno vpliva na plodnost moških. Za več informacij glejte »**Nosečnost**«, »**Kontracepcija**« in »**Plodnost moških**«.

Druga zdravila in zdravilo Evrysdi

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali, ali pa boste morda v prihodnje začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri povedati, če jemljete ali ste kadar koli jemali katero od naslednjih zdravil:

- metformin – zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2,
- zdravila za zdravljenje SMA.

Nosečnost

Zdravnik vam mora pred začetkom zdravljenja z zdravilom Evrysdi opraviti test nosečnosti, kajti zdravilo Evrysdi lahko škoduje nerojenemu otroku.

- Ne jemljite tega zdravila, če ste noseči.
- Ne zanosite:
 - med zdravljenjem z zdravilom Evrysdi,
 - še en mesec po prenehanju jemanja zdravila Evrysdi.

Če med zdravljenjem zanosite, morate o tem takoj obvestiti zdravnika. Skupaj z zdravnikom se boste odločili, kaj je najboljša za vas in vašega nerojenega otroka.

Kontracepcija

Za ženske

Uporabljati morate visoko učinkovit način kontracepcije:

- med jemanjem tega zdravila in
- vsaj še en mesec po prenehanju jemanja tega zdravila.

Z zdravnikom se posvetujte o visoko učinkovitih načinih kontracepcije, ki jih lahko uporabljate vi in vaš partner.

Za moške

Če je vaša partnerka ženska, ki lahko ima otroke, ne sme zanositi. Uporabljajte kondome:

- med jemanjem tega zdravila in
- 4 mesece po prenehanju jemanja tega zdravila.

Z zdravnikom se posvetujte o visoko učinkovitih načinih kontracepcije, ki jih lahko uporabljate vi in vaš partner.

Dojenje

Med jemanjem tega zdravila ne dojite. To zdravilo namreč lahko prehaja v materino mleko in lahko škoduje otroku.

Z zdravnikom se posvetujte, ali boste prenehali dojit ali prenehali jemati zdravilo Evrysdi.

Plodnost moških

Zdravilo Evrysdi med zdravljenjem in še do 4 mesece po zadnjem odmerku zmanjša plodnost pri moških.

- Če nameravate imeti otroka, se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem in še 4 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila ne darujte semena.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi to zdravilo vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Evrysdi vsebuje natrij

Zdravilo Evrysdi vsebuje majhno količino natrija (soli) – to je manj kot 1 mmol (23 mg) natrija. To pomeni, da je v bistvu »brez natrija« in ga lahko uporabljajo osebe, ki so na dieti z omejenim vnosom natrija.

3. Kako jemati zdravilo Evrysdi

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Prejeli ste pretisne omote zdravila Evrysdi v obliki filmsko obloženih tablet, ki so v tem navodilu imenovane »tablete«. Zdravilo je na voljo tudi v obliki peroralne raztopine. Zdravnik vam bo pomagal izbrati pravo obliko za vas.

Koliko zdravila Evrysdi morate vzeti

Zdravilo Evrysdi tablete se uporablja pri bolnikih, starih 2 leti ali več in s telesno maso 20 kg ali več.

Za zdravilo Evrysdi tablete je odmerek 5 mg (ena tableta) enkrat na dan.

Dnevni odmerek morate jemati, kot vam naroči zdravnik.

- Ne spreminjajte odmerka, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Kdaj in kako vzeti zdravilo Evrysdi

Preberite »Navodila za uporabo« na koncu tega navodila. Navodila skrbno upoštevajte. Natančno navajajo, kako pripraviti in vzeti zdravilo Evrysdi kot mešanico.

Zdravilo Evrysdi vzemite:

- enkrat na dan, vsak dan ob približno istem času – to vam bo pomagalo, da se boste spomnili vzeti zdravilo.
- s hrano ali brez hrane.

Zdravnik vam lahko predpiše jemanje zdravila Evrysdi tablete na dva načina:

- Zdravilo Evrysdi vzemite skozi usta. Tableto zaužijte celo z nekaj vode.
 - Tablet ne režite, drobite ali žvečite.

Ali

- Zdravilo Evrysdi vzemite skozi usta ali po cevki za hranjenje velikosti 8 Fr ali več, potem ko ste ga raztopili v majhni količini vode sobne temperature.
 - Zdravila Evrysdi ne mešajte z nobeno drugo tekočino, razen z vodo.
 - Tableto zdravila Evrysdi vzemite takoj po tem, ko jo popolnoma zmešate z vodo. Če zdravila ne vzamete v 10 minutah po dodajanju vode, mešanico zavržite in pripravite nov odmerek.
 - Mešanice tablet, pripravljene iz tablete zdravila Evrysdi, ne izpostavljajte sončni svetlobi.
 - Mešanica tablet zdravila Evrysdi ne sme priti v stik s kožo ali očmi. Če zdravilo Evrysdi pride na kožo, predel umijte z milom in vodo. Če zdravilo Evrysdi zaide v oči, si oči sperite z vodo.

Koliko časa morate jemati zdravilo Evrysdi

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate jemati zdravilo Evrysdi. Zdravila Evrysdi ne nehajte jemati, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Evrysdi, kot bi smeli

Če vzamete več zdravila Evrysdi, kot bi smeli, se morate takoj posvetovati z zdravnikom ali iti v bolnišnico.

- S seboj vzemite pakiranje zdravila in to navodilo za uporabo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Evrysdi ali ste po njem bruhal

Če ste pozabili vzeti odmerek:

- če se to zgodi v manj kot 6 urah od časa, ko bi morali običajno vzeti zdravilo Evrysdi, vzemite ali dajte pozabljeni odmerek, čim se spomnite,
- če pa je od časa, ko običajno vzamete zdravilo Evrysdi, minilo že več kot 6 ur, pozabljeni odmerek izpustite, potem pa naslednji odmerek vzemite ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če vam je po jemanju zdravila Evrysdi slabo (bruha):

- ne vzemite dodatnega odmerka. Namesto tega vzemite naslednji odmerek naslednji dan ob običajnem času.

Če polijete zdravilo Evrysdi

Če mešanico tablet zdravila Evrysdi polijete, območje obrišite s suho papirnato brisačo in ga nato očistite z milom in vodo. Papirnato brisačo zavržite med odpadke, roke pa si dobro umijte z milom in vodo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov:

- driska
- izpuščaj
- glavobol
- zvišana telesna temperatura

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov:

- siljenje na bruhanje (navzea)
- razjede v ustih
- okužba sečnega mehurja
- bolečina v sklepih

Neznana pogostnost: ni znano, kako pogosto se to zgodi:

- vnetje majhnih krvnih žil, predvsem v koži (kožni vaskulitis).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno [na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Evrysdi

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Evrysdi

- Učinkovina v tableti je risdiplam.
- Ena tableta vsebuje 5 mg risdiplama.
- Pomožne snovi so vinska kislina (E 334), manitol (E 421), mikrokristalna celuloza, koloidni brezvodni silicijev dioksid (E 551), krosprovidon, aroma jagode [naravna(-e) snov(-i) za izboljšanje vonja in okusa, pripravek(-i) za izboljšanja vonja in okusa, koruzni maltodekstrin, modificiran voskast koruzni škrob (E1450)] in natrijev stearilfumarat, polivinilalkohol, titanov dioksid (E 171), makrogol 3350 (E 1521), smukec (E 553b) in rumeni železov oksid (E 172).

Izgled zdravila Evrysdi in vsebina pakiranja

- Zdravilo Evrysdi tablete so blede rumene okrogle, konveksne filmsko obložene tablete, z oznako EVR na eni strani tablete.
- Zdravilo Evrysdi je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 28 ×1 tableto. Na voljo so 4 perforirani deljivi pretisni omoti iz aluminija, ki vsebujejo po 7 tablet.
 - Vsak pretisni omot je označen s skrajšanimi imeni dneva kot opomnik za jemanje dnevnega odmerka:

Pon Tor Sre Čet Pet Sob Ned

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 – 6 177 380

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

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 61 66 100

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 – 91 324 81 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 – 039 2471

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Navodilo je bilo nazadnje revidirano**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:

<https://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo - dajanje

Evrysdi filmsko obložene tablete

Ta navodila za uporabo vsebujejo informacije o tem, kako pripraviti in vzeti zdravilo Evrysdi.

- Informacije v teh navodilih za uporabo so namenjene jemanju ali dajanju tega zdravila - vendar tukaj uporabljamo le »jemanje«.

Pred začetkom

Ta navodila za uporabo preberite pred prvim jemanjem zdravila Evrysdi filmsko obložene tablete in vsakič, ko dobite novo pakiranje. Morda so na voljo nove informacije.

Zdravilo Evrysdi filmsko obložene tablete je mogoče zaužiti cele, mogoče pa jih je tudi zmešati z majhno količino vode sobne temperature in jih zaužiti ali dati po cevki za hranjenje [tj. po nazogastrični sondi (NG-sondi) ali gastrostomi (GS)].

Pomembne informacije

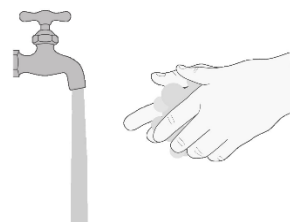
- Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra vam bodo pokazali, kako pripraviti in jemati tablete zdravila Evrysdi. Pri jemanju tablet Evrysdi natančno upoštevajte navodila zdravstvenega delavca.
- Ne jemljite ali dajajte tega zdravila, dokler vam ne pokažejo, kako pravilno pripraviti in vzeti zdravilo Evrysdi.
- Pred pripravo ali jemanjem zdravila Evrysdi in po njej si umijte roke.
- Pred uporabo preverite rok uporabnosti in ali je zdravilo poškodovano. Ne uporabite, če je rok potekel ali je zdravilo poškodovano.
- Mešanica tablet zdravila Evrysdi ne sme priti na kožo ali v oči. Če mešanica tablet zdravila Evrysdi pride na kožo, predel umijte z milom in vodo. Če zdravilo pride v stik z očmi, jih sperite z vodo.
- Mešanico tablet zdravila Evrysdi shranjujte zaščiteno pred sončno svetlobo.
- Če mešanico tablet zdravila Evrysdi polijete, območje obrišite s suho papirnato brisačo in ga nato očistite z milom in vodo. Papirnato brisačo zavržite med odpadke, roke pa si dobro umijte z milom in vodo.

Kako jemati zdravilo Evrysdi tablete

- Če jemljete tablete zdravila Evrysdi, je dnevni odmerek 1 tableta.
- Tableto vzemite celo z vodo ali tekočino, tako da 1 tableto zmešate v vsaj 1 čajni žlički (5 ml) vode sobne temperature.
- **Tablete ne** žvečite, prerežite ali drobite.
- Zdravila Evrysdi **ne** mešajte z nobeno drugo tekočino, razen z vodo.
- **Ne** vzemite mešanice tablet zdravila Evrysdi, če je minilo več kot 10 minut od dodajanja vode k tableti. Mešanico zavržite v skladu z lokalnimi predpisi in pripravite nov odmerek.
- **Ne** vzemite dodatnega odmerka, če vam je slabo (bruhate) kadar koli po jemanju zdravila Evrysdi.

Pripravite se na jemanje tablet zdravila Evrysdi

1. korak. Umijte si roke (slika A).



Slika A

2. korak. Iz pretisnega omota vzemite 1 tableto zdravila Evrysdi (slika B).



Slika B

Možnost A: Tableto zdravila Evrysdi zaužijte celo

Korak A1

Tableto zaužijte celo, z nekaj vode.

Tablete ne žvečite, prerežite ali drobite.

Ne zaužijte z nobeno drugo tekočino razen z vodo.

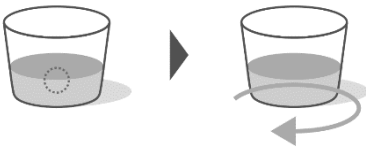
Korak A2

Umijte si roke z milom in vodo.

Možnost B: Vzemite tableto zdravila Evrysdi, zmešano v vodi

Kaj je potrebno za mešanje zdravila Evrysdi z vodo:

- 1 tableta zdravila Evrysdi
- majhna, čista prazna skodelica
- vsaj 1 čajna žlička (5 ml) vode sobne temperature za mešanje
- vsaj 1 žlica (15 ml) vode za izpiranje

Korak B1 V skodelico dajte vsaj 1 čajno žličko (5 ml) vode in dodajte 1 tableto. • Ne uporabite nobene druge tekočine, razen vode. • Mešanico shranjujte zaščiteno pred sončno svetlobo.	 Slika C
Korak B2 Skodelico nežno vrtite, dokler ni popolnoma premešana - to lahko traja do 3 minute (slika C). Po mešanju lahko ostane nekaj delcev. Za peroralno uporabo glejte korak C1. Za jemanje po cevki za hranjenje glejte korak D1.	
Vzemite zdravilo Evrysdi skozi usta.	
Korak C1 Popijte takoj po popolnem mešanju. Popijte v 10 minutah po dodajanju vode k tableti (slika D).	 Slika D
Korak C2 Ponovno napolnite skodelico z vsaj 1 žlico (15 ml) vode in zavrtite, da izperete preostanek zdravila v skodelici (slika E).	 Slika E
Korak C3 Takoj popijte (slika F). Za navodila za čiščenje pojdite na korak E1.	 Slika F

Dajanje po gastrostomi ali nazogastrični sondi

Mešanico lahko vzamete ali daste po gastrostomi ali nazogastrični sondi, ki jo namesti zdravstveni delavec. Preverite proizvajalčeva navodila glede velikosti in dimenzij enteralne sonde. Zagotovite, da je velikost sonde vsaj 8 Fr ali več, da preprečite zamašitev.

Potrebovali boste:

- majhno, čisto prazno skodelico
- 1 brizgo (prostornine med 5 ml in 20 ml), združljivo s sondo za hranjenje (oralno ali enteralno). Za pomoč pri izbiri pravilne velikosti se posvetujte s farmacevtom.

Brizga in skodelica za zdravilo nista vključeni v paket in ju lahko dobite v lekarni.

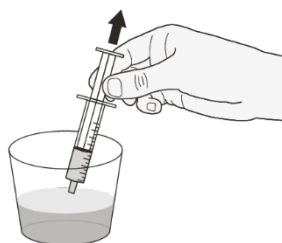
Brizgo in posodico lahko ponovno uporabite, če to dovoljujejo navodila proizvajalca.

Korak D1

Aplicirajte takoj po popolnem mešanju.

Aplicirajte v 10 minutah po dodajanju vode k tableti.

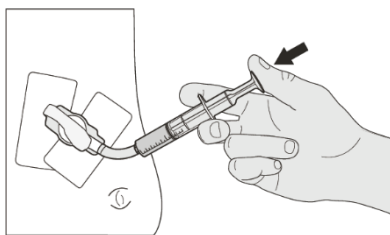
Konico brizge postavite v skodelico in počasi povlecite bat navzgor, da izvlečete vso mešanico (**slika G**).



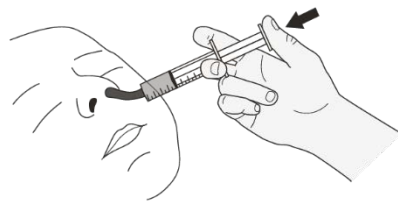
Slika G

Korak D2

Konico brizge vstavite v gastrostomo/nazogastrično sondo. Bat počasi potisnite do konca navzdol, da daste celoten odmerek zdravila Evrysdi (**sliki H1 in H2**).



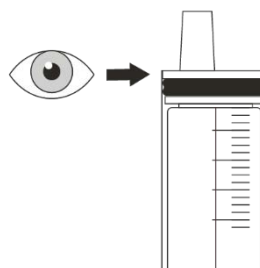
Slika H1



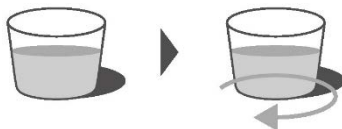
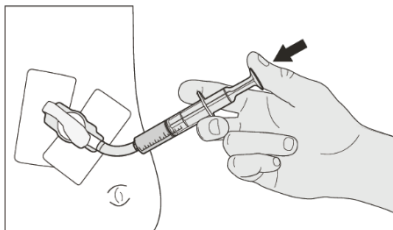
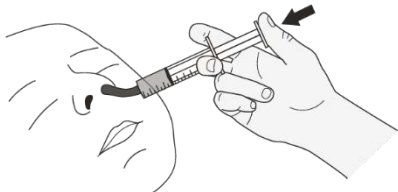
Slika H2

Korak D3

Prepričajte se, da v brizgi ni ostalo nič zdravila (**slika I**).



Slika I

Korak D4 Ponovno napolnite skodelico z vsaj 1 žlico (15 ml) vode in jo zavrtite, da zberete morebiten ostanek zdravila v skodelici (slika J). Injekcijsko brizgo postavite v skodelico in povlecite bat navzgor, da izvlečete vso mešanico.	 Slika J	
Korak D5 Z mešanico splaknite gastrostomo ali nazogastrično sondo (sliki K1 in K2). Za navodila za čiščenje pojdite na korak E1	 Slika K1	 Slika K2

Po dajanju

Korak E1

Umijte si roke z milom in vodo.

S farmacevtom se posvetujte, ali je brizga in/ali skodelica, ki jo dobite v lekarni, namenjena samo za enkratno uporabo ali jo je mogoče uporabiti večkrat.

- Brizge ali skodelice, namenjene enkratni uporabi, je treba po uporabi zavreči.
- Brizge ali skodelice za večkratno uporabo je treba očistiti takoj po uporabi. Za navodila proizvajalca se posvetujte s farmacevtom.

Predmete za enkratno uporabo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Shranjevanje zdravila Evrysdi

- Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
- Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Zdravilo Evrysdi in vsa zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom.