

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Evrysdi 0,75 mg/ml proszek do sporządzania roztworu doustnego

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda butelka zawiera 60 mg rysdyplamu w 2 g proszku do sporządzania roztworu doustnego.

Każdy ml sporządzonego roztworu zawiera 0,75 mg rysdyplamu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy ml zawiera 0,38 mg benzoesu sodu (E 211) i 2,97 mg izomaltu (E 953).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego.

Proszek w kolorze jasnożółtym, żółtym, szarawożółtym, zielonkawożółtym lub jasnozielonym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Evrysdi jest wskazany do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu *SMN2*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie rysdyplamem powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w leczeniu SMA.

Dawkowanie

Zalecaną dobową dawkę rysdyplamu ustala się według wieku i masy ciała pacjentów (patrz Tabela 1).

Tabela 1. Schemat dawkowania produktu leczniczego Evrysdi proszek do sporządzania roztworu doustnego według wieku i masy ciała

<i>Wiek* i masa ciała</i>	<i>Zalecana dawka dobową</i>
<2 miesiące	0,15 mg/kg mc.
2 miesiące do <2 lat	0,20 mg/kg mc.
≥ 2 lat (<20 kg)	0,25 mg/kg mc.
≥ 2 lat (≥ 20 kg)	5 mg

* na podstawie wieku skorygowanego w przypadku wcześniaków

Dostępne jest również dawkowanie alternatywnej postaci leku, tabletki powlekanej, przeznaczonej dla pacjentów w wieku ≥ 2 lat o masie ciała ≥ 20 kg. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Evrysdi tabletki powlekane. Tabletek ani mieszaniny tabletki nie należy podawać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (NG-tube) ani gastrostomijny (G-tube), natomiast proszek do sporządzania roztworu doustnego można podawać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomijny. Lekarz powinien przepisać odpowiednią postać farmaceutyczną produktu w

zależności od wymaganej dawki i potrzeb pacjenta, w tym jego zdolności do połykania. W przypadku pacjentów, którzy mają trudności z połknięciem całej tabletki, tabletkę można rozpuścić lub przepisać proszek do sporządzania roztworu doustnego.

Nie badano leczenia dawką dobową powyżej 5 mg.

Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawki

Jeżeli zaplanowana dawka nie zostanie przyjęta i upłynęło nie więcej niż 6 godzin od zaplanowanego przyjęcia, należy jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę. W innym razie należy opuścić pominiętą dawkę i podać kolejną dawkę zaplanowaną na kolejny dzień.

Jeżeli dawka nie zostanie w pełni połknięta lub po przyjęciu dawki rysdyplamu wystąpią wymioty, nie należy podawać kolejnej dawki w celu uzupełnienia niepełnej dawki. Kolejną dawkę należy podać w ustalonym czasie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie ograniczonych danych pochodzących od pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania rysdyplamu w tej grupie pacjentów. Można oczekiwać, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie byli badani i może u nich wystąpić zwiększona ekspozycja rysdyplamu (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki rysdyplamu u pacjentów w wieku poniżej 16 dni.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Evrysdi proszek do sporządzania roztworu doustnego musi być przygotowany przez fachowy personel medyczny (np. farmaceutę) przed wydaniem pacjentowi. Zaleca się, aby osoba z fachowego personelu medycznego omówiła z pacjentem lub opiekunem sposób przygotowania zaleconej dobowej dawki leku, przed jej pierwszym podaniem.

Produkt leczniczy Evrysdi przyjmuje się doustnie, raz na dobę z posiłkiem lub bez, o mniej więcej tej samej porze każdego dnia, stosując dołączoną strzykawkę doustną wielokrotnego użytku. Nie należy mieszać produktu leczniczego Evrysdi z mlekiem lub mlekiem modyfikowanym.

Produkt leczniczy Evrysdi należy przyjąć bezpośrednio po pobraniu go do strzykawki doustnej. Jeśli produkt nie zostanie przyjęty w ciągu 5 minut, należy usunąć go ze strzykawki doustnej i przygotować nową dawkę. Jeśli produkt leczniczy Evrysdi rozleje się lub zetknie ze skórą, miejsce kontaktu należy przemyć wodą z mydłem.

Pacjent powinien napić się wody po przyjęciu produktu leczniczego Evrysdi, aby upewnić się, że produkt leczniczy został połknięty w całości. Jeżeli pacjent nie jest w stanie przełykać i ma sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomijną *in situ*, produkt leczniczy Evrysdi proszek do sporządzania roztworu doustnego może być podawany przez sondę. Sondę należy przepłukać wodą po podaniu produktu leczniczego Evrysdi.

Wybór strzykawki doustnej dla przepisanej dawki dobowej:

Rozmiar strzykawki	Objętość dawki	Dokładność podziałki strzykawki
1 ml	0,3 ml do 1 ml	0,01 ml
6 ml	1 ml do 6 ml	0,1 ml
12 ml	6,2 ml do 6,6 ml	0,2 ml

W celu obliczenia objętości dawki należy uwzględnić dokładność podziałki strzykawki. Objętość należy zaokrąglić do najbliższej kreski podziałki na wybranej strzykawce doustnej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Potencjalny toksyczny wpływ na zarodek i płód

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Pacjenci w wieku rozrodczym powinni zostać poinformowani o ryzyku i muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przynajmniej przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki przez kobiety oraz 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki przez mężczyzn. Przed rozpoczęciem leczenia rysdyplamem należy wykluczyć ciążę u pacjentek w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.6).

Potencjalny wpływ na płodność u mężczyzn

W oparciu o obserwacje z badań na zwierzętach, mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki rysdyplamu. Przed rozpoczęciem leczenia należy omówić strategię zachowania płodności z pacjentami płci męskiej w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.6 i 5.3). Wpływ rysdyplamu na płodność mężczyzn nie był badany.

Substancje pomocnicze

Izomalt

Produkt leczniczy Evrysdi zawiera izomalt (2,97 mg na ml). Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Sód

Produkt leczniczy Evrysdi zawiera 0,375 mg benzoesu sodu na ml. Benzoesan sodu może nasilać żółtaczkę (zażółcenie skóry i oczu) u noworodków (do 4. tygodnia życia).

Produkt leczniczy Evrysdi zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę 5 mg, to znaczy lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na rysdyplam

Po jednoczesnym podaniu 200 mg itrakonazolu dwa razy na dobę, silnego inhibitora CYP3A, z pojedynczą doustną dawką 6 mg rysdyplamu nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne rysdyplamu (zwiększenie AUC o 11%, zmniejszenie C_{max} o 9%). Dostosowanie dawki nie jest konieczne, gdy rysdyplam podaje się jednocześnie z inhibitorem CYP3A.

Można oczekiwać, że nie wystąpią żadne interakcje typu lek-lek za pośrednictwem szlaku FMO1 i FMO3.

Wpływ rysdyplamu na inne produkty lecznicze

Rysdyplam jest słabym inhibitorem CYP3A. Doustne podawanie rysdyplamu zdrowym dorosłym raz na dobę przez 2 tygodnie nieznacznie zwiększało ekspozycję midazolamu, sensytywnego substratu CYP3A (zwiększenie AUC o 11%; zwiększenie C_{max} o 16%). Zakres tej interakcji nie uważa się za istotny klinicznie i w związku z tym dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku substratów CYP3A.

W badaniach *in vitro* wykazano, że rysdyplam i jego główny metabolit w organizmie człowieka, M1, nie są znaczącymi inhibitorami ludzkiego MDR1, polipeptydu transportującego anion organiczny (ang. organic anion-transporting polypeptide, OATP) 1B1, OATP1B3, transportera anionu organicznego (ang. organic anion transporter) 1 i 3 (OAT 1 i 3). Jednakże rysdyplam i jego główny metabolit są w warunkach *in vitro* inhibitorami ludzkiego transportera kationów organicznych 2 (ang. organic cation transporter 2, OCT2) oraz transporterów wielolekowych i ekstruzji toksyn (ang. multidrug and toxin extrusion, MATE) 1 i MATE2-K. Nie należy spodziewać się wystąpienia interakcji z substratami OCT2, gdy lek jest podawany w stężeniach terapeutycznych. Wpływ jednoczesnego podawania rysdyplamu na farmakokinetykę substratów MATE1 i MATE2-K u ludzi jest nieznan. Dane z badań *in vitro* wskazują, że rysdyplam może zwiększać osoczowe stężenie produktów leczniczych eliminowanych za pośrednictwem MATE1 lub MATE2-K, takich jak metformina. Jeśli nie można uniknąć ich jednoczesnego podawania, należy monitorować działania toksyczne związane z lekami i w razie potrzeby rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie podawanego produktu leczniczego.

Brak jest danych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania potwierdzających zasadność jednoczesnego stosowania rysdyplamu i nusinersenu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Pacjenci w wieku rozrodczym

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pacjenci i pacjentki w wieku rozrodczym powinni stosować się do następujących wymagań związanych z antykoncepcją:

- Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować antykoncepcję o wysokiej skuteczności podczas leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.
- Zarówno pacjenci, jak i ich partnerki w wieku rozrodczym powinni zapewnić antykoncepcję o wysokiej skuteczności podczas leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Testy ciążowe

Przed rozpoczęciem terapii rysdyplamem należy sprawdzić czy pacjentka w wieku rozrodczym nie jest w ciąży. Kobiety w ciąży należy wyraźnie poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania rysdyplamu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Rysdyplam nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy rysdyplam przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Na podstawie badań na szczurach stwierdzono przenikanie rysdyplamu do mleka (patrz punkt 5.3). Ponieważ potencjalne szkodliwe działanie na niemowlę karmione piersią nie jest znane, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia.

Płodność

Mężczyźni

Wyniki badań nieklinicznych wskazują, że płodność u mężczyzn może zostać zmniejszona podczas leczenia. Obserwowano degenerację plemników i zmniejszoną liczbę plemników w narządach rozrodczych szczurów i małp (patrz punkt 5.3). Na podstawie obserwacji w badaniach na zwierzętach należy oczekiwać, że wpływ na plemniki będzie odwracalny po zakończeniu leczenia rysdyplamem.

Mężczyźni mogą rozważyć przechowanie plemników przed rozpoczęciem leczenia lub po okresie bez leczenia trwającym co najmniej 4 miesiące. Mężczyźni, którzy chcieliby zostać ojcami powinni przerwać leczenie na minimum 4 miesiące. Leczenie można wznowić po poczęciu dziecka.

Kobiety

Na podstawie danych nieklinicznych (patrz punkt 5.3) można spodziewać się braku wpływu rysdyplamu na płodność kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rysdyplam nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

U pacjentów z niemowlęcą postacią SMA do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z rysdyplamem należała gorączka (54,8%), wysypka (29,0%) i biegunka (19,4%).

U pacjentów z SMA o późniejszym początku do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z rysdyplamem należała gorączka (21,7%), ból głowy (20,0%), biegunka (16,7%) i wysypka (16,7%).

Działania niepożądane wymienione wyżej występowały bez możliwości do określenia wzorca klinicznego lub czasowego oraz na ogół ustępowały pomimo kontynuowania leczenia u pacjentów z postacią niemowlęcą SMA i SMA o późniejszym początku.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania sklasyfikowano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane z badań klinicznych (Tabela 2) wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Tabela 2. Działania niepożądane występujące u pacjentów z postacią niemowlęcą SMA i SMA o późniejszym początku na podstawie badań klinicznych z rysdyplamem i doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Postać niemowlęca SMA (Typ 1)	SMA o późniejszym początku (Typ 2 i 3)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenie układu moczowego (w tym zapalenie pęcherza)	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	Nie dotyczy	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	Bardzo często	Bardzo często
Nudności	Nie dotyczy	Często
Owrzodzenia jamy ustnej i afty	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka*	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie naczyń skóry**	Nieznana	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból stawów	Nie dotyczy	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Gorączka (w tym bardzo wysoka gorączka)	Bardzo często	Bardzo często

*Obejmuje zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, rumień, zapalenie mieszków włosowych, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową

**Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia naczyń skóry. Objawy ustąpiły po trwałym zaprzestaniu stosowania rysdyplamu. Częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Profil bezpieczeństwa stosowania u pacjentów przedobjawowych

Na podstawie analizy pierwszorzędowych wyników badania RAINBOWFISH profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Evrysdi u pacjentów przedobjawowych jest spójny z profilem bezpieczeństwa u objawowych pacjentów z niemowlęcą postacią SMA i z SMA o późniejszym początku. Do badania RAINBOWFISH włączono 26 pacjentów z przedobjawowym SMA w wieku od 16 do 41 dni w momencie podania pierwszej dawki (zakres masy ciała od 3,1 do 5,7 kg). Mediana czasu ekspozycji wynosiła 20,4 miesiąca (zakres: 10,6 do 41,9 miesiąca). Dostępne są ograniczone dane po wprowadzeniu do obrotu u noworodków w wieku <20 dni.

Profil bezpieczeństwa stosowania u pacjentów leczonych wcześniej innymi lekami modyfikującymi przebieg SMA

Profil bezpieczeństwa stosowania rysdyplamu w leczeniu SMA u wcześniej leczonych pacjentów (w tym u pacjentów wcześniej leczonych nusinersenem lub onasemnogenem abeparwowek) jest spójny z profilem bezpieczeństwa stosowania obserwowanym u wcześniej nieleczonych pacjentów z SMA, którzy otrzymywali rysdyplam w badaniach klinicznych FIREFISH, SUNFISH i RAINBOWFISH (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka na przedawkowanie rysdyplamu. W przypadku przedawkowania należy uważnie monitorować stan pacjenta i wdrożyć leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego
kod ATC: M09AX10

Mechanizm działania

Rysdyplam jest modyfikatorem składania pre-mRNA genu warunkującego przeżycie motoneuronów 2 (SMN2) opracowanym w celu leczenia SMA powodowanego przez mutacje genu SMN1 w chromosomie 5q, które prowadzą do niedoboru białka SMN. Niedobór funkcjonalnego białka SMN jest bezpośrednio powiązany z patofizjologią SMA, która obejmuje postępującą utratę motoneuronów i osłabienie mięśni. Rysdyplam koryguje składanie SMN2, aby przesunąć równowagę z pomijania eksonu 7 w kierunku włączania eksonu 7 do transkryptu mRNA, prowadząc do zwiększonego wytwarzania funkcjonalnego i stabilnego białka SMN. Tym samym rysdyplam leczy SMA poprzez zwiększanie i podtrzymanie stężenie funkcjonalnego białka SMN.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach FIREFISH (pacjenci w wieku 2-7 miesięcy w momencie włączenia do badania), SUNFISH (pacjenci w wieku 2-25 lat w momencie włączenia do badania) i JEWELFISH (pacjenci w wieku 1-60 lat w momencie włączenia do badania) u pacjentów z postacią niemowlęcą SMA i SMA o późniejszym początku stosowanie rysdyplamu prowadziło do zwiększenia ilości białka SMN we krwi z ponad 2-krotną zmianą mediany od wartości początkowej do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia we wszystkich badanych postaciach SMA. Zwiększenie to utrzymywało się przez cały okres leczenia (trwający co najmniej 24 miesiące).

Elektrofizjologia serca

Wpływ rysdyplamu na skorygowany odstęp QT (QTc) oceniono w badaniu z udziałem 47 zdrowych osób dorosłych. Rysdyplam nie wydłużał QTc po ekspozycji na terapeutyczne stężenia leku.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność rysdyplamu w leczeniu pacjentów z postacią niemowlęcą SMA (Typ 1 SMA) i SMA o późniejszym początku (Typ 2 i 3 SMA) oceniano w 2 rejestracyjnych badaniach klinicznych, FIREFISH i SUNFISH. Dane dotyczące skuteczności rysdyplamu w leczeniu przedobjawowych pacjentów z SMA oceniono w badaniu klinicznym RAINBOWFISH. Pacjenci z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 4 nie byli badani w badaniach klinicznych.

Postać niemowlęca SMA

Badanie BP39056 (FIREFISH) jest otwartym, dwuczęściowym badaniem, w którym sprawdzano skuteczność, bezpieczeństwo stosowania, farmakokinetykę i farmakodynamikę rysdyplamu u pacjentów z objawowym SMA typu 1 (u wszystkich pacjentów w badaniach genetycznych potwierdzono obecność 2 kopii genu *SMN2*). Część 1. badania FIREFISH zaplanowano w celu ustalenia dawki. W potwierdzającej części 2. badania FIREFISH oceniono skuteczność rysdyplamu. Pacjenci biorący udział w części 1. nie brali udziału w części 2.

Kluczowym punktem końcowym oceny skuteczności była możliwość siedzenia bez podparcia przez przynajmniej 5 sekund, co mierzono wg pozycji 22 skali Bayley III (ang. Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition, BSID-III), po 12 miesiącach leczenia.

Część 2. badania FIREFISH

Do części 2. badania FIREFISH włączono 41 pacjentów z SMA typu 1. Mediana wieku, w którym wystąpiły kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe SMA typu 1 wyniosła 1,5 miesiąca (zakres: 1,0-3,0 miesiące), 54% pacjentów stanowiła płeć żeńska, 54% należało do rasy białej, a 34% pacjentów było rasy żółtej. Mediana wieku w chwili włączenia do badania wyniosła 5,3 miesiąca (zakres: 2,2-6,9 miesiąca), a mediana czasu pomiędzy wystąpieniem objawów i pierwszą dawką wyniosła 3,4 miesiąca (zakres: 1,0-6,0 miesięcy). Początkowa wartość mediany wyniku skali CHOP-INTEND (ang. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease; test chorób nerwowo-mięśniowych u niemowląt szpitala dziecięcego w Filadelfii) wyniosła 22,0 punkty (zakres: 8,0-37,0), a mediana wyniku w skali HINE-2 (ang. Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2; moduł 2 badania neurologicznego niemowląt Hammersmith) wyniosła 1,0 (zakres: 0,0-5,0).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy byli w stanie siedzieć bez podparcia przynajmniej przez 5 sekund po 12 miesiącach leczenia (skala motoryki dużej BSID-III, pozycja 22). Najważniejsze punkty końcowe skuteczności u pacjentów leczonych rysdyplamem pokazano w Tabeli 3.

Tabela 3. Podsumowanie kluczowych wyników dotyczących skuteczności po miesiącu 12. i po miesiącu 24. (część 2. badania FIREFISH)

Punkty końcowe skuteczności	Odsetek pacjentów N=41 (90% CI)	
	Miesiąc 12.	Miesiąc 24.
<u>Funkcje motoryczne i kamienie milowe rozwoju</u>		
BSID-III: siedzenie bez podparcia przez przynajmniej 5 sekund	29,3% (17,8%; 43,1%) p <0,0001 ^a	61,0% (46,9%; 73,8%)
CHOP-INTEND: wynik 40 lub wyższy	56,1% (42,1%; 69,4%)	75,6% (62,2%; 86,1%)
CHOP-INTEND: wzrost o ≥4 punktów względem wyniku początkowego	90,2% (79,1%; 96,6%)	90,2% (79,1%; 96,6%)
HINE-2: pacjenci osiągający kamienie milowe motoryki ^b	78,0% (64,8%; 88,0%)	85,4% (73,2%; 93,4%)
HINE-2: siedzenie bez podparcia ^c	24,4% (13,9%; 37,9%)	53,7% (39,8%; 67,1%)
<u>Przeżycie i przeżycie wolne od zdarzeń</u>		
Przeżycie wolne od zdarzeń ^d	85,4% (73,4%; 92,2%)	82,9% (70,5%; 90,4%)
Przeżycie	92,7% (82,2%; 97,1%)	92,7% (82,2%; 97,1%)
<u>Karmienie</u>		
Możliwość karmienia doustnego ^e	82,9% (70,3%; 91,7%)	85,4% (73,2%; 93,4%)

Skróty: CHOP-INTEND=ang. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, test chorób nerwowo-mięśniowych u niemowląt szpitala dziecięcego w Filadelfii; HINE-2=ang. Module 2 of the Hammersmith Infant Neurological Examination, moduł 2 badania neurologicznego niemowląt Hammersmith.

^a Wartość p bazuje na jednostronnym dokładnym teście dwumianowym. Wynik porównano z wartością progową wynoszącą 5%.

^b Według HINE-2: wzrost o ≥2 punkty [lub wynik maksymalny] możliwości kopania LUB wzrost o ≥1 punkt kamieni milowych motoryki takich, jak kontrola głowy, obroty, siad, raczkowanie, stanie lub chód ORAZ poprawa większej liczby kategorii kamieni milowych motoryki niż liczba z pogorszeniem, jest zdefiniowane jako pacjenci z odpowiedzią w tej analizie.

^c Siedzenie bez podparcia obejmuje pacjentów, którzy osiągnęli „stabilne siedzenie” (24%, 10/41) oraz „obroty wokół osi własnego ciała” (29%, 12/41) na podstawie oceny w skali HINE-2 po miesiącu 24.

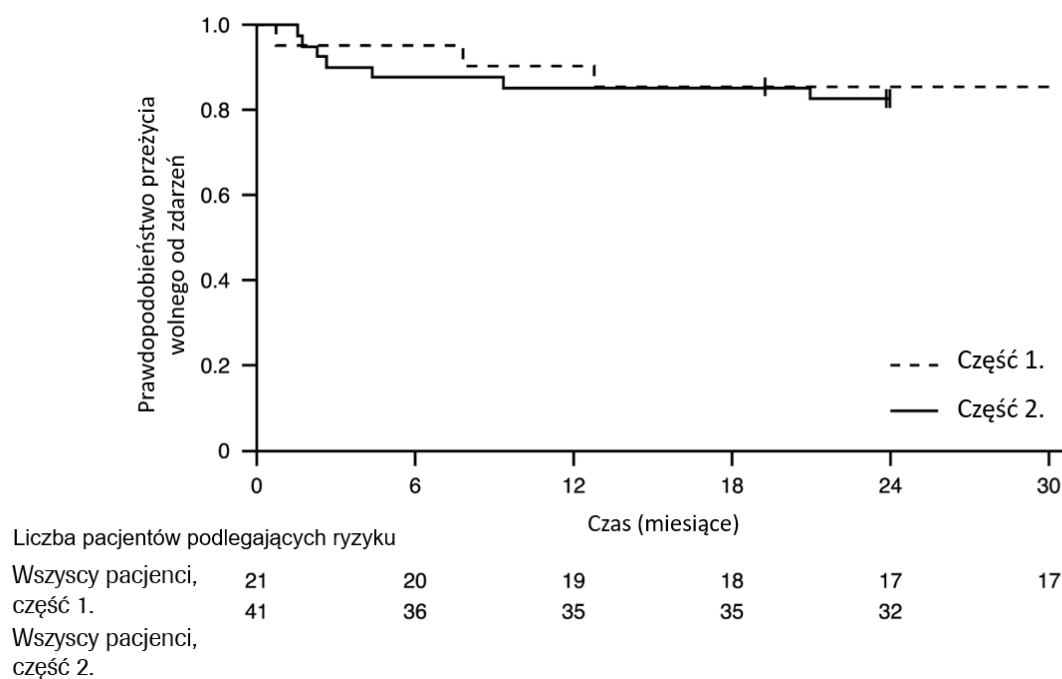
^d Zdarzenie to osiągnięcie punktu końcowego stałej wentylacji zdefiniowanej jako tracheostomia lub ≥16 godzin nieinwazyjnej wentylacji na dobę lub intubacja przez ponad 21 kolejnych dni przy nieobecności, lub po ustąpieniu, ostrego zdarzenia odwracalnego. Trzech pacjentów zmarło w ciągu pierwszych 3 miesięcy po włączeniu do badania, a 4 pacjentów osiągnęło punkt końcowy stałej wentylacji przed miesiącem 24. Ci 4 pacjenci osiągnęli wzrost wyniku w skali CHOP-INTEND o przynajmniej 4 punkty względem wartości początkowej.

^e Obejmuje pacjentów karmionych wyłącznie doustnie (łącznie 29 pacjentów) i pacjentów karmionych doustnie w połączeniu z karmieniem przez sondę żołądkową (łącznie 6 pacjentów) w miesiącu 24.

Po 24. miesiącu 44% pacjentów osiągnęło siedzenie bez podparcia przez 30 sekund (BSID-III, punkt 26). Pacjenci dalej osiągalni dodatkowe kamienie milowe rozwoju ruchowego mierzone w skali HINE-2; 80,5% było w stanie wykonywać obroty, a 27% pacjentów osiągnęło wynik w zakresie stania (12% utrzymując ciężar ciała, a 15% stojąc bez podparcia).

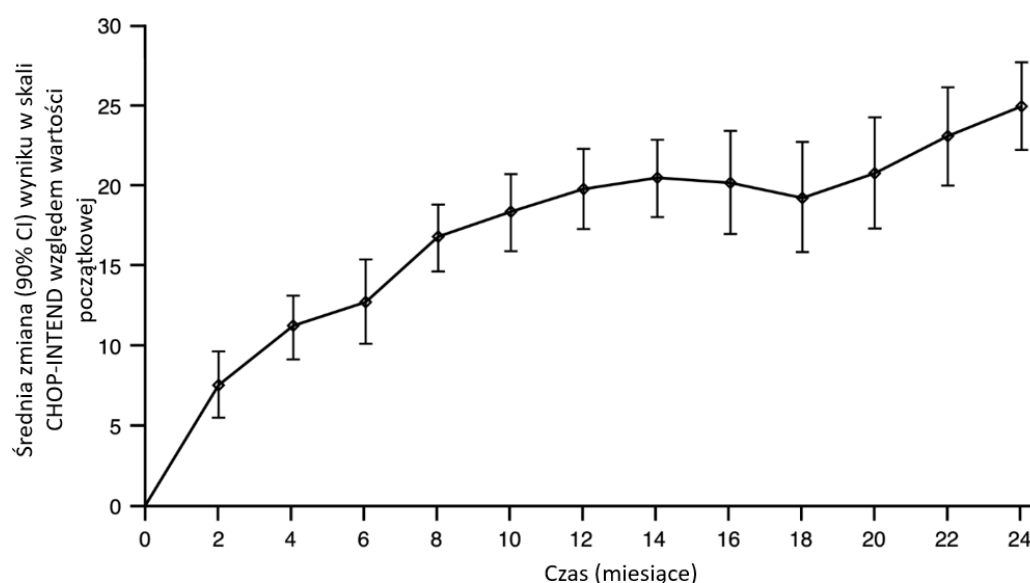
Nieleczeni pacjenci z niemowlęcą postacią SMA nigdy nie byłoby w stanie siedzieć bez podparcia i jedynie u 25% pacjentów spodziewano by się przeżycia bez stałej wentylacji w okresie dłuższym niż 14 miesięcy.

Rycina 1. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń (część 1. i część 2. badania FIREFISH)



+ Ocenzowanie danych: ocenowano dane dwóch pacjentów w części 2., ponieważ pacjent zgłosił się na wizytę po 24. miesiącu wcześniej, dane jednego pacjenta w części 1. zostały ocenzone po zakończeniu leczenia i śmierci 3,5 miesiąca później.

Rycina 2. Średnia zmiana względem wartości początkowej w ogólnym wyniku CHOP-INTEND (część 2. badania FIREFISH)



Część 1. badania FIREFISH

Skuteczność rysdyplamu u pacjentów z SMA typu 1 potwierdzają także wyniki z części 1. badania FIREFISH. W przypadku 21 pacjentów z części 1., charakterystyka wyjściowa była spójna z objawowymi pacjentami z SMA typu 1. Mediana wieku w chwili włączenia do badania wyniosła 6,7 miesiąca (zakres: 3,3-6,9 miesiąca), a mediana czasu pomiędzy początkiem objawów a podaniem pierwszej dawki wyniosła 4,0 miesiące (zakres: 2,0-5,8 miesiąca).

Łącznie 17 pacjentów otrzymało dawkę terapeutyczną rysdyplamu (dawkę wybraną do części 2.). Po 12 miesiącach leczenia 41% (7/17) pacjentów było w stanie siedzieć samodzielnie przez przynajmniej 5 sekund (BSID-III, pozycja 22). Po 24 miesiącach leczenia jeszcze 3 dalszych pacjentów otrzymujących dawkę terapeutyczną było w stanie siedzieć samodzielnie przez przynajmniej 5 sekund, co dało łącznie 10 pacjentów (59%), którzy osiągnęli ten krok milowy w rozwoju ruchowym.

Po 12 miesiącach 90% (19/21) pacjentów pozostawało przy życiu bez zdarzeń (bez trwałej wentylacji) i osiągnęło wiek 15 miesięcy lub starszy. Po minimum 33 miesiącach leczenia 81% (17/21) pacjentów pozostawało przy życiu bez zdarzeń osiągając wiek 37 miesięcy lub starszy (mediana 41 miesięcy; zakres od 37 do 53 miesięcy), patrz Rycina 1. Trzech pacjentów zmarło podczas leczenia, a jeden pacjent zmarł 3,5 miesiąca po zakończeniu leczenia.

SMA o późniejszym początku

Badanie BP39055 (SUNFISH) to 2-częściowe, wieloośrodkowe badanie mające na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki i farmakodynamiki rysdyplamu u pacjentów z SMA typu 2 lub typu 3 w wieku pomiędzy 2 a 25 lat. Eksploracyjna część 1. miała na celu ustalenie dawki, a confirmacyjna część 2. była badaniem randomizowanym, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Pacjenci z części 1. nie brali udziału w części 2.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana względem wyniku początkowego w miesiącu 12. mierzona w skali MFM32. MFM32 pozwala oceniać szeroki zakres funkcji motorycznych w różnorodnej grupie pacjentów z SMA. Ogólny wynik MFM32 wyraża się jako procent (zakres: 0-100) maksymalnego wyniku, który można osiągnąć, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepsze funkcje motoryczne.

Część 2. badania SUNFISH

Część 2. badania SUNFISH to randomizowana, kontrolowana placebo, z podwójnie ślepą próbą część badania SUNFISH z udziałem 180 pacjentów niechodzących z SMA typu 2 (71%) lub typu 3 (29%). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup w stosunku 2:1, otrzymując rysdyplam w dawce terapeutycznej (patrz punkt 4.2) lub placebo. Dokonano stratyfikacji randomizacji według grupy wiekowej (2 do 5, 6 do 11, 12 do 17, 18 do 25 lat).

Mediana wieku pacjentów na początku leczenia wyniosła 9,0 lat (zakres wieku 2-25 lat), mediana czasu pomiędzy wystąpieniem początkowych objawów SMA a pierwszym leczeniem wyniosła 102,6 (1-275) miesiąca. Łącznie 30% pacjentów było w wieku od 2 do 5 lat, 32% było w wieku od 6 do 11 lat, 26% było w wieku 12-17 lat, a 12% było w wieku od 18 do 25 lat w chwili włączenia do badania. Spośród 180 pacjentów włączonych do badania 51% stanowiły kobiety, 67% pacjentów było rasy białej, a 19% było rasy żółtej. W momencie włączenia do badania 67% pacjentów miało skoliozę (32% pacjentów z ciężką skoliozą). Średni początkowy wynik MFM32 pacjentów wyniósł 46,1, a wynik zrewidowanej skali oceny kończyn górnych (ang. Revised Upper Limb Module, RULM) wyniósł 20,1. Charakterystyka początkowa była dobrze wyważona pomiędzy grupami otrzymującymi rysdyplam i placebo, poza skoliozą (63% pacjentów w grupie otrzymującej rysdyplam i 73% pacjentów w grupie kontrolnej otrzymującej placebo).

Analiza pierwszorzędownego punktu końcowego w części 2. badania SUNFISH, czyli zmiany całkowitego wyniku MFM32 względem wartości początkowej w miesiącu 12., wykazała klinicznie znaczącą i statystycznie znamioną różnicę pomiędzy pacjentami leczonymi rysdyplamem a placebo.

Wyniki analizy pierwszorzędowego punktu końcowego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w Tabeli 4, na Rycinie 3 i Rycinie 4.

Tabela 4. Podsumowanie skuteczności u pacjentów z SMA o późniejszym początku w 12. miesiącu leczenia (część 2. badania SUNFISH)

Punkt końcowy	Rysdyplam (N = 120)	Placebo (N = 60)
Pierwszorzędowy punkt końcowy:		
Zmiana całkowitego wyniku MFM32 ¹ w miesiącu 12 względem wartości początkowej Średnia LS (95%, CI)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
Różnica względem placebo Wartość szacunkowa (95% CI) Wartość p ²	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
Drugorzędowe punkty końcowe:		
Odsetek pacjentów ze zmianą w całkowitym wyniku MFM32 względem wartości początkowej ¹ o co najmniej 3 punkty w miesiącu 12 (95% CI) ¹	38,3% (28,9; 47,6)	23,7% (12,0; 35,4)
Iloraz szans dla odpowiedzi całkowitej (95% CI) Skorygowana (nieskorygowana) wartość p ^{3,4}	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Zmiana całkowitego wyniku RULM w miesiącu 12 względem wartości początkowej ⁵ Średnia LS (95% CI)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
Różnica względem wartości szacunkowych dla placebo (95% CI) Skorygowana (nieskorygowana) wartość p ^{2,4}	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

LS=najmniejsze kwadraty

^{1.} W oparciu o zasadę dla brakujących danych w MFM32, 6 pacjentów wyłączono z analizy (rysdyplam n=115; kontrola placebo n=59).

^{2.} Dane analizowano wykorzystując model mieszany dla powtarzanych pomiarów z całkowitym wynikiem początkowym, leczeniem, wizytą, grupą wiekową, interakcją leczenie-wizyta i interakcją wartość wyjściowa-wizyta.

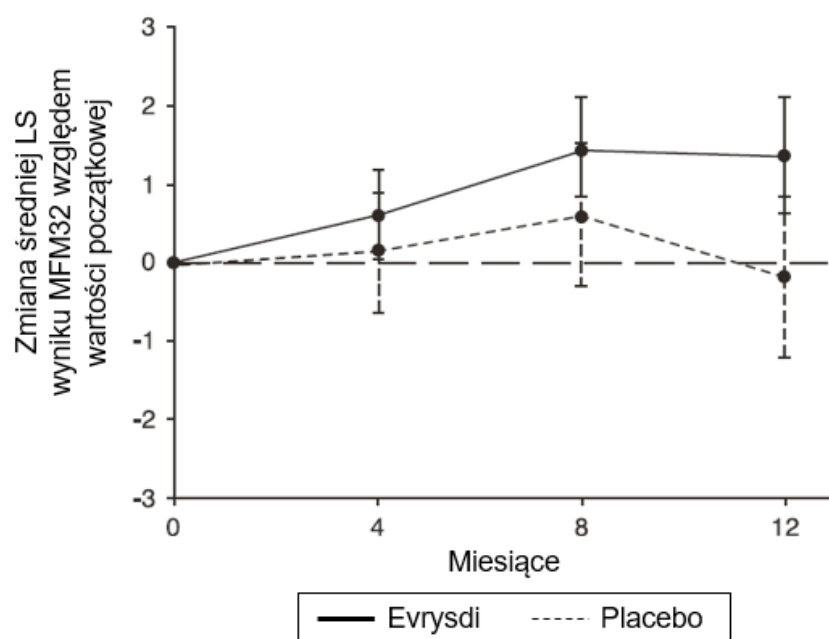
^{3.} Dane analizowano wykorzystując regresję logistyczną dla całkowitego wyniku początkowego, leczenia i grupy wiekowej.

^{4.} Skorygowaną wartość p uzyskano dla punktów końcowych zawartych w testowaniu hierarchicznym i uzyskano ją w oparciu o wszystkie wartości p z punktów końcowych w kolejności hierarchii do aktualnego punktu końcowego.

^{5.} W oparciu o zasadę dla brakujących danych w RULM, 3 pacjentów wyłączono z analizy (rysdyplam n=119; kontrola placebo n=58).

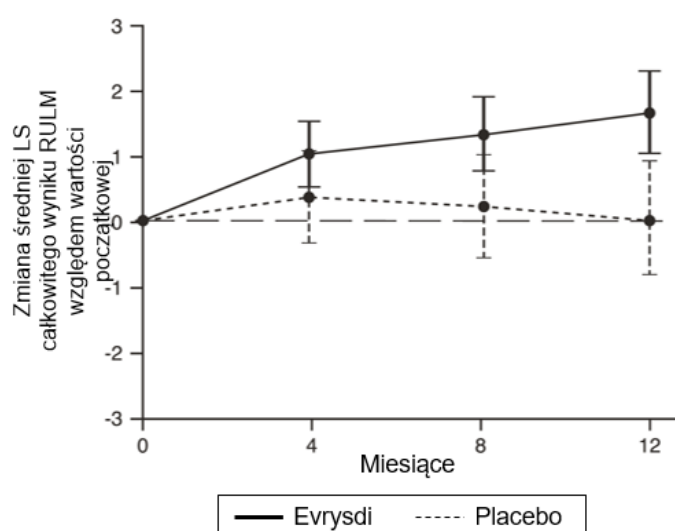
Po zakończeniu leczenia trwającego 12 miesięcy 117 pacjentów nadal otrzymywało rysdyplam. W chwili przeprowadzania analizy po 24 miesiącach, u tych pacjentów, którzy byli leczeni rysdyplamem przez 24 miesiące stwierdzono utrzymanie się poprawy funkcji motorycznych pomiędzy miesiącem 12. a miesiącem 24. Średnia zmiana w MFM32 względem stanu początkowego wyniosła 1,83 (95% CI: 0,74; 2,92), a w RULM zmiana ta wyniosła 2,79 (95% CI: 1,94; 3,64).

Rycina 3. Średnia zmiana całkowitego wyniku MFM32 w okresie 12 miesięcy względem wartości początkowej w części 2. badania SUNFISH¹



¹Różnica średniej najmniejszych kwadratów (LS) dla zmiany w wyniku MFM32 względem wartości początkowej [95% CI]

Rycina 4. Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali RULM w ciągu 12 miesięcy względem wartości początkowej w części 2. badania SUNFISH¹



¹Różnica średniej najmniejszych kwadratów (LS) dla zmiany w wyniku RULM względem wartości początkowej [95% CI]

Część 1. badania SUNFISH

Skuteczność stosowania u pacjentów z SMA o późniejszym początku została także poparta wynikami części 1. badania SUNFISH mającej na celu ustalenie dawki. Do części 1. włączono 51 pacjentów z SMA typu 2 i 3 (w tym 7 pacjentów ambulatoryjnych) w wieku pomiędzy 2 a 25 lat. Po 1 roku leczenia nastąpiła klinicznie znacząca poprawa funkcjonowania motorycznego mierzonego za pomocą MFM32, ze średnią zmianą względem wartości początkowej wynoszącą 2,7 punktu (95% CI: 1,5; 3,8). Poprawa wyniku MFM32 została utrzymana przez okres do 2 lat podczas leczenia (średnia zmiana o 2,7 punktu [95% CI: 1,2; 4,2]).

Stosowanie u pacjentów wcześniej leczonych innymi lekami modyfikującymi przebieg SMA (badanie JEWELFISH)

Badanie BP39054 (JEWELFISH, n = 174) to otwarte jednoramienne badanie prowadzone w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, tolerancji, farmakokinetyki i farmakodynamiki rysdyplamu w niemowlęcej postaci SMA i SMA o późniejszym początku (mediana wieku 14 lat [zakres: 1-60 lat]), którzy byli wcześniej leczeni innymi zatwierdzonymi (nusinersen n = 76, onasemnogen abeparrowek n = 14) lub eksperymentalnymi lekami modyfikującymi przebieg SMA. W punkcie początkowym wśród 168 pacjentów w wieku od 2 do 60 lat, 83% miało skoliozę, a u 63% pacjentów wynik w skali HFMSE (ang. Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, rozszerzona skala sprawności motorycznej Hammersmith) wyniósł <10 punktów.

W analizie przeprowadzonej po 24 miesiącach leczenia, pacjenci w wieku od 2 do 60 lat wykazywali ogólną stabilizację funkcji motorycznych w skali MFM-32 i RULM (odpowiednio n = 137 i n = 133). Pacjenci w wieku poniżej 2 lat (n = 6) utrzymali lub osiągnęli takie kamienie milowe rozwoju ruchowego, jak kontrola głowy, obroty i siedzenie bez podparcia. Wszyscy chodzący pacjenci (w wieku od 5 do 46 lat, n = 15) utrzymali zdolność chodzenia.

Przedobjawowy SMA (badanie RAINBOWFISH)

Badanie BN40703 (RAINBOWFISH) to otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie prowadzone w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa stosowania, farmakokinetyki i farmakodynamiki rysdyplamu u niemowląt w wieku od urodzenia do 6 tygodni (w chwili podania pierwszej dawki), u których postawiono genetyczną diagnozę SMA, ale jeszcze nie wystąpiły u nich objawy choroby.

Skuteczność u pacjentów z przedobjawowym SMA oceniono po 12 miesiącach u 26 pacjentów (populacja zgodna z zamiarem leczenia [ang. *intent-to-treat*, ITT]) leczonych rysdyplamem: u ośmiu pacjentów, 13 pacjentów i 5 pacjentów występowały odpowiednio 2, 3 i ≥ 4 kopie genu *SMN2*. Mediana wieku tych pacjentów w chwili podania pierwszej dawki wyniosła 25 dni (zakres: 16 do 41 dni), 62% stanowiły dziewczynki, a 85% pacjentów było rasy kaukaskiej. W punkcie początkowym mediana wyniku w skali CHOP-INTEND wyniosła 51,5 punktu (zakres: 35,0 do 62,0), mediana wyniku w skali HINE-2 wyniosła 2,5 punktu (zakres: 0 do 6,0), a mediana amplitudy złożonego mięśniowego potencjału czynnościowego (ang. *compound muscle action potential*, CMAP) nerwu łokciowego wyniosła 3,6 mV (zakres: 0,5 do 6,7 mV).

Populacja do oceny pierwszorzędowej miary skuteczności (N=5) obejmowała pacjentów z 2 kopiami genu *SMN2* i wyjściową amplitudą CMAP $\geq 1,5$ mV. U tych pacjentów mediana wyniku w skali CHOP-INTEND wyniosła 48,0 (zakres: 36,0 do 52,0), mediana wyniku w skali HINE-2 wyniosła 2,0 (zakres: 1,0 do 3,0), a mediana amplitudy CMAP wyniosła 2,6 mV (zakres: 1,6 do 3,8 mV) w punkcie początkowym.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów w populacji do oceny pierwszorzędowej miary skuteczności, którzy byli w stanie siedzieć bez podparcia przez przynajmniej 5 sekund (pozycja 22 skali BSID-III) po 12 miesiącach; statystycznie istotny i klinicznie znaczący odsetek pacjentów osiągnął ten kamień milowy w porównaniu z ustalonym *a priori* kryterium sprawności wynoszącym 5%.

Najważniejsze punkty końcowe skuteczności u pacjentów leczonych rysdypilamem przedstawiono w Tabelach 5 i 6 oraz na Rycinie 5.

Tabela 5. Zdolność siedzenia według definicji pozycji 22 skali BSID-III u pacjentów przedobjawowych w miesiącu 12.

Punkt końcowy oceny skuteczności	Populacja		
	Do oceny pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności (N=5)	Pacjenci z 2 kopiami genu <i>SMN2</i> ^a (N=8)	ITT (N=26)
Odsetek pacjentów siedzących bez podparcia przez przynajmniej 5 sekund (pozycja 22 w skali BSID-III); (90% CI)	80% (34,3%; 99,0%) $p < 0,0001^b$	87,5% (52,9%; 99,4%)	96,2% (83,0%; 99,8%)

Skróty: BSID-III = skala rozwoju niemowląt i małych dzieci opracowana przez Bayleya, wyd. III; CI=przedział ufności; ITT=populacja zgodna z zamiarem leczenia.

^aU pacjentów z 2 kopiami genu *SMN2* mediana amplitudy CMAP wyniosła 2,0 (zakres: 0,5 – 3,8) w punkcie początkowym.

^b Wartość p bazuje na jednostronnym dokładnym teście dwumianowym. Wynik porównano z wartością progową wynoszącą 5%.

Ponadto, 80% (4/5) populacji do oceny pierwszorzędowej miary skuteczności, 87,5% (7/8) pacjentów z 2 kopiami genu *SMN2* i 80,8% (21/26) pacjentów z populacji ITT osiągnęło siedzenie bez podparcia przez 30 sekund (pozycja 26 skali BSID-III).

Pacjenci z populacji ITT również osiągnęli kamienie milowe motoryki mierzone w skali HINE-2 w miesiącu 12. (N=25). W tej populacji 96,0% pacjentów było w stanie siedzieć (1 pacjent [1/8 pacjentów z 2 kopiami genu *SMN2*] osiągnął zdolność stabilnego siedzenia, a 23 pacjentów [6/8, 13/13, 4/4 pacjentów odpowiednio z 2, 3 i ≥ 4 kopiami genu *SMN2*] potrafiło wykonywać obroty wokół osi własnego ciała). Ponadto 84% pacjentów potrafiło stać; 32% (N=8) potrafiło stać z podparciem (3/8, 3/13 i 2/4 pacjentów odpowiednio z 2, 3 i ≥ 4 kopiami genu *SMN2*), a 52% (N=13) potrafiło stać bez pomocy (1/8, 10/13 i 2/4 pacjentów odpowiednio z 2, 3 i ≥ 4 kopiami genu *SMN2*). Co więcej, 72% pacjentów było w stanie podskakiwać, chodzić przy meblach lub chodzić; 8% (N=2) pacjentów potrafiło odbijać się od podłogi (2/8 pacjentów z 2 kopiami genu *SMN2*), 16% (N=4) potrafiło chodzić przy meblach (3/13 i 1/4 pacjentów odpowiednio z 3 i ≥ 4 kopiami genu *SMN2*) i 48% (N=12) było w stanie samodzielnie chodzić (1/8, 9/13 i 2/4 pacjentów odpowiednio z 2, 3 i ≥ 4 kopiami genu *SMN2*). Siedmiu pacjentów nie było badanych pod kątem chodzenia w miesiącu 12.

Tabela 6. Podsumowanie najważniejszych punktów końcowych u przedobjawowych pacjentów w miesiącu 12.

Punkty końcowe oceny skuteczności	Populacja ITT (N=26)
<u>Funkcje motoryczne</u>	
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik całkowity 50 lub większy w skali CHOP-INTEND (90 CI%)	92% ^a (76,9%; 98,6%)
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik całkowity 60 lub większy w skali CHOP-INTEND (90 CI%)	80% ^a (62,5%; 91,8%)
<u>Odżywianie</u>	
Odsetek pacjentów ze zdolnością do doustnego odżywiania się (90 CI%)	96,2% ^b (83,0%; 99,8%)
<u>Korzystanie z opieki zdrowotnej</u>	
Odsetek pacjentów bez hospitalizacji ^c (90 CI%)	92,3% (77,7%; 98,6%)
<u>Przeżycie wolne od zdarzeń^d</u>	
Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń (90 CI%)	100% (100%, 100%)

Skróty: CHOP-INTEND= ang. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, test chorób nerwowo-mięśniowych u niemowląt szpitala dziecięcego w Filadelfii; CI=przedział ufności

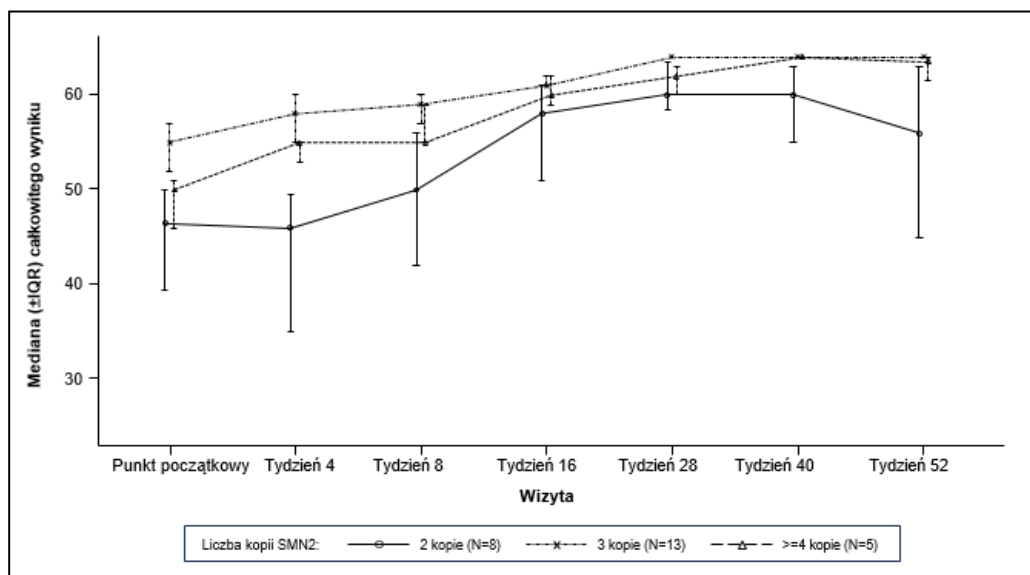
^a Na podstawie N=25

^b Jeden pacjent nie był oceniany.

^c Hospitalizacje obejmują wszystkie przyjęcia do szpitala, które trwały co najmniej dwa dni i które nie są związane z wymogami badania.

^d Zdarzenie odnosi się do zgonu lub trwałej wentylacji; trwałą wentylację zdefiniowano jako tracheostomia lub ≥ 16 godzin nieinwazyjnej wentylacji na dobę lub intubacja przez >21 kolejnych dni przy nieobecności, lub po ustąpieniu, ostrego zdarzenia odwracalnego.

Rycina 5. Mediana całkowitych wyników w skali CHOP-INTEND według wizyty i liczby kopii genu SMN2 (populacja ITT)



Skróty: IQR = przedział międzykwartylowy; SMN2 = gen warunkujący przeżycie motoneuronów 2

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne scharakteryzowano u zdrowych dorosłych i u pacjentów z SMA.

Po zastosowaniu leczenia roztworem doustnym farmakokinetyka rysdyplamu miała w przybliżeniu charakter liniowy dla dawek z przedziału od 0,6 do 18 mg. Farmakokinetykę rysdyplamu najlepiej opisywał model farmakokinetyki populacyjnej z trójkompartmentowym modelem przejścia w procesie wchłaniania, dwukompartmentową dystrybucją i eliminacją pierwszego rzędu. Masa ciała i wiek okazały się mieć znaczący wpływ na farmakokinetykę.

Szacowana ekspozycja (średnie AUC_{0-24h}) u pacjentów z niemowlęcą postacią SMA (wiek 2-7 miesięcy w chwili włączenia do badania) otrzymujących dawkę terapeutyczną 0,2 mg/kg mc. raz na dobę wyniosła 1930 ng.h/ml. Szacowana średnia ekspozycja u przedobjawowych niemowląt (w wieku od 16 dni do <2 miesięcy) uczestniczących w badaniu RAINBOWFISH wyniosła 2020 ng.h/ml po 2 tygodniach podawania dawki 0,15 mg/kg mc. raz na dobę. Szacowana ekspozycja u pacjentów z SMA o późniejszym początku (2-25 lat w chwili włączenia do badania) w badaniu SUNFISH (część 2.) otrzymujących dawkę terapeutyczną (0,25 mg/kg mc. raz na dobę u pacjentów o masie ciała <20 kg; 5 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała ≥ 20 kg) wyniosła 2070 ng.h/ml po 1 roku leczenia i 1940 ng.h/ml po 5 latach leczenia. Szacowana ekspozycja (średnie AUC_{0-24h}) u pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie z powodu SMA (w wieku od 1 do 60 lat w chwili włączenia do badania) wyniosła 1700 ng.h/ml po podaniu dawki terapeutycznej 0,25 mg/kg mc. lub 5 mg. Obserwowane stężenie maksymalne (średnie C_{max}) wyniosło 194 ng/ml po podaniu dawki 0,2 mg/kg mc. w badaniu FIREFISH, 140 ng/ml w części 2. badania SUNFISH i 129 ng/ml w badaniu JEWELFISH, a szacowane stężenie maksymalne po podaniu dawki 0,15 mg/kg mc. w badaniu RAINBOWFISH wynosi 111 ng/ml.

Wchłanianie

Rysdyplam jest szybko wchłaniany po podaniu na czczo przy t_{max} w osoczu wahającym się od 1 do 5 godzin po podaniu roztworu proszku do sporządzania roztworu doustnego. Na podstawie danych pochodzących od 47 zdrowych uczestników pokarm (wysokotłuszczowe, wysokokaloryczne śniadanie) nie miał istotnego wpływu na ekspozycję na rysdyplam. W badaniach klinicznych rysdyplam był podawany z porannym posiłkiem lub po karmieniu piersią.

Dystrybucja

Rysdyplam jest równomiernie dystrybuowany do wszystkich części ciała, w tym do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), przenikając przez barierę krew-mózg i w ten sposób prowadząc do zwiększenia ilości białka SMN w OUN i całym organizmie. Stężenia rysdyplamu w osoczu i białka SMN we krwi odzwierciedlają jego dystrybucję i działanie farmakodynamiczne na tkanki, takie jak mózg i mięśnie.

Szacunkowe parametry farmakokinetyki populacyjnej wyniosły 98 l w przypadku pozornej objętości dystrybucji w kompartmencie centralnym, 93 l w przypadku objętości w kompartmentach obwodowych i 0,68 l/godzinę w przypadku klirensu między kompartmentami.

Rysdyplam wiąże się głównie z albuminami w surowicy, bez wiązania się z alfa-1 kwaśną glikoproteiną, a wolna frakcja wynosi 11%.

Metabolizm

Rysdyplam jest metabolizowany głównie przez FMO1 i FMO3, a także przez CYPs 1A1, 2J2, 3A4 i 3A7.

Po jednoczesnym podaniu 200 mg itrakonazolu dwa razy na dobę, silnego inhibitora CYP3A, z pojedynczą doustną dawką 6 mg rysdyplamu nie obserwowano klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę rysdyplamu (zwiększenie AUC o 11%, zmniejszenie C_{max} o 9%).

Eliminacja

W analizie farmakokinetyki populacyjnej klirens pozorny (CL/F) rysdyplamu oszacowano na 2,6 l/h. Efektywny okres półtrwania rysdyplamu wyniósł około 50 godzin u pacjentów z SMA.

Rysdyplam nie jest substratem ludzkiego białka oporności wielolekowej 1 (MDR1).

Około 53% dawki (14% niezmienionego rysdyplamu) było wydalone z kałem, a 28% z moczem (8% rysdyplamu w postaci niezmienionej). Lek macierzysty był głównym składnikiem obecnym w osoczu, stanowiąc 83% substancji związanej z lekiem w krwioobiegu. Farmakologicznie nieaktywny metabolit M1 został zidentyfikowany jako główny metabolit obecny w krwioobiegu.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież

Masę ciała i wiek zidentyfikowano jako współzmiennie w analizie farmakokinetyki populacyjnej. Na podstawie takiego modelu dawka jest dostosowywana w oparciu o wiek (poniżej i powyżej 2 miesięcy i 2 lat) oraz masy ciała (do 20 kg), aby uzyskać podobną ekspozycję dla całego zakresu wieku i masy ciała. Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne u pacjentów w wieku poniżej 20 dni, ponieważ tylko jeden 16-dniowy noworodek otrzymał rysdyplam w niższej dawce (0,04 mg/kg) w badaniach klinicznych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań w celu zbadania farmakokinetyki u pacjentów z SMA w wieku powyżej 60 lat. Osoby niechorujące na SMA w wieku do 69 lat zostały włączone do badań klinicznych oceniających farmakokinetykę, co wskazuje, że dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów w wieku do 69 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań w celu zbadania farmakokinetyki rysdyplamu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wydalanie rysdyplamu w postaci niezmienionej przez nerki jest niewielkie (8%).

Zaburzenia czynności wątroby

Łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę rysdyplamu. Po pojedynczym doustnym podaniu 5 mg rysdyplamu średni stosunek C_{max} i AUC wyniósł 0,95 i 0,80 u osób z łagodnymi (n=8) oraz 1,20 i 1,08 u osób z umiarkowanymi z (n=8) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z odpowiadającymi im osobami zdrowymi z grupy kontrolnej (n=10). Bezpieczeństwo i farmakokinetyka u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie były badane.

Pochodzenie etniczne

Farmakokinetyka rysdyplamu nie różni się u Japończyków i osób rasy białej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zaburzenia płodności

Leczenie rysdyplamem wiązało się z zatrzymaniem rozwoju męskich komórek rozrodczych u szczurów i małp bez marginesów bezpieczeństwa w oparciu o ekspozycję ogólnoustrojową po podaniu dawki niepowodującej szkodliwego działania (ang. no observed adverse effect level, NOAEL). Takie działanie prowadziło do degeneracji spermatocytów, degeneracji/martwicy nabłonka plemnikotwórczego i oligo/aspermii w najądrzu. Wpływ rysdyplamu na plemniki jest prawdopodobnie związany z zakłócaniem przez rysdyplam cyklu komórkowego dzielących się komórek oraz jest charakterystyczny dla etapu i należy spodziewać się, że będzie odwracalny. Nie obserwowano wpływu na narządy rozrodcze samic szczurów i małp po leczeniu rysdyplamem.

Nie przeprowadzono badań płodności ani badań poświęconych wczesnemu rozwojowi zarodków z jednoczesnym podawaniem rysdyplamu, ponieważ zatrzymanie rozwoju plemników i działanie embriotoksyczne w wyniku leczenia zostały już stwierdzone podczas leczenia szczurów i małp w innych badaniach toksyczności. Nie obserwowano zaburzeń płodności u samców lub samic w dwóch badaniach, w których doszło do parzenia się szczurów, bądź to po zakończeniu 13-tygodniowego okresu leczenia począwszy od zakończenia karmienia, bądź po 8 tygodniach od ukończenia 4-tygodniowego okresu leczenia rozpoczynającego się w wieku 4 dni.

Wpływ na strukturę siatkówki

Przewlekłe podawanie rysdyplamu małpom dostarczyło dowodów na wpływ leku na siatkówkę, polegający na degeneracji fotoreceptorów rozpoczynającej się na obwodzie siatkówki. Po przerwaniu leczenia skutki obserwowane w elektroretinografii były częściowo odwracalne, jednak degeneracja fotoreceptorów utrzymywała się. Wpływ rysdyplamu na siatkówkę monitorowano przy użyciu optycznej koherentnej tomografii (ang. optical coherence tomography, OCT) i za pomocą elektroretinografii (ERG). Działanie obserwowano przy narażeniu przekraczającym 2-krotność ekspozycji występującej u ludzi po podaniu dawki terapeutycznej bez marginesu bezpieczeństwa w oparciu o ekspozycję ogólnoustrojową przy poziomie narażenia NOAEL. Nie otrzymano takich wyników w przypadku szczurów albinosów i pigmentowanych, którym rysdyplam podawano długotrwale przy ekspozycji przewyższającej ekspozycję u małp. Takich wyników nie obserwowano w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z SMA poddawanych regularnym kontrolnym badaniom okulistycznym (w tym badaniu SD OCT i ocenie funkcji wzrokowych).

Wpływ na tkanki nabłonka

Wpływ na tkanki skóry, krtani i powiek oraz przewód pokarmowy był widoczny u szczurów i małp leczonych rysdyplamem. Zmiany były początkowo widoczne po podaniu dużych dawek w leczeniu trwającym 2 tygodnie i dłużej. W przypadku przewlekłej, trwającej 39 tygodni, terapii podawanej małpom, poziom narażenia NOEL występował przy ekspozycji 2-krotnie przekraczającej przeciętną ekspozycję u ludzi osiąganą po podaniu dawek terapeutycznych.

Wpływ na parametry hematologiczne

W teście mikrojądrowym z użyciem szpiku kostnego szczurów, dotyczącym toksyczności ostrej obserwowano ponad 50% zmniejszenie stosunku erytrocytów polichromatycznych (młodych) do normochromatycznych (dojrzałych), wskazujące na znaczny toksyczny wpływ na szpik kostny, przy dużych dawkach dla ekspozycji 15-krotnie przekraczającej przeciętną ekspozycję u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. Podczas dłuższego leczenia szczurów trwającego 26 tygodni marginesy narażenia do poziomu narażenia NOAEL były około 4-krotnie większe od przeciętnej ekspozycji u ludzi po podaniu dawki terapeutycznej.

Genotoksyczność

Rysdyplam nie wykazuje mutagennego działania w teście Ames. W komórkach ssaków *in vitro* i w szpiku kostnym szczurów rysdyplam zwiększa częstość występowania komórek mikrojądrowych. Indukcję mikrojąder w szpiku kostnym obserwowano w kilku badaniach toksycznego działania na szczury (zwierzęta dorosłe i młode). Najwyższe stężenie substancji, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL) w badaniach jest związane z ekspozycją stanowiącą około 1,5-krotność ekspozycji przy dawkach terapeutycznych u ludzi. Dane wskazują, że ten wpływ jest pośredni i wtórny do zakłócania przez rysdyplam cyklu komórkowego dzielących się komórek. Rysdyplam nie ma potencjału do bezpośredniego uszkodzenia DNA.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach na ciężarnych samicach szczura, którym podawano rysdyplam, wyraźne było toksyczne działanie na zarodek i płód w postaci mniejszej masy płodu i opóźnionego rozwoju. Wartość NOAEL dla tego działania około dwukrotnie przewyższała poziomy ekspozycji osiąganę przy dawkach

terapeutycznych rysdyplamu stosowanych u pacjentów. W badaniach na ciężarnych samicach królika działanie dysmorficzne obserwowano przy ekspozycji związanej także z działaniem toksycznym na samice. Dotyczyło to czterech (4%) płodów z 4 miotów (22%) z wodogłowiem. Wartość NOAEL stanowiła około 4-krotność poziomów ekspozycji osiąganych po podaniu dawek terapeutycznych rysdyplamu u pacjentów.

W badaniu nad rozwojem przed- i pourodzeniowym szczurów, którym codziennie podawano rysdyplam, rysdyplam powodował nieznaczne opóźnienie długości ciąży. Badania nad ciężarnymi szczurami i szczurami podczas laktacji wykazały, że rysdyplam przenika przez barierę łożyska oraz do mleka.

Rakotwórczość

Rysdyplam nie wykazywał potencjalnego działania rakotwórczego u transgenicznych myszy rasH2 w okresie 6 miesięcy oraz w 2-letnim badaniu prowadzonym na szczurach, w którym narażenie było równoważne z narażeniem u ludzi po zastosowaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD). Statystycznie istotne zwiększenie występowania guzów nowotworowych gruczołu napletkowego u samców szczura oraz gruczołu łechtaczkowego u samic szczura obserwowane po podaniu dawki stanowiącej 4-krotność narażenia po podaniu MRHD jest nieistotne z punktu widzenia stosowania leku u ludzi, ponieważ oba te narządy są właściwe dla gryzoni.

Badania na młodych zwierzętach

Badania na młodych zwierzętach ujawniły brak szczególnego ryzyka dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

mannitol (E 421)

izomalt (E 953)

aromat truskawkowy: naturalne substancje aromatyczne, preparaty aromatyczne, maltodekstryna kukurydziana, modyfikowana skrobia kukurydziana woskowa (E1450)

kwas winowy (E334)

sodu benzoatan (E211)

makrogol 6000 (E 1521)

sukraloza

kwas askorbinowy (E300)

disodu edetynian dwuwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Proszek do sporządzania roztworu doustnego

2 lata

Sporządzony roztwór doustny

64 dni, przechowywany w lodówce (2 do 8°C).

W razie konieczności pacjent lub opiekun pacjenta mogą przechowywać roztwór doustny w temperaturze pokojowej (poniżej 40°C) przez okres, który łącznie nie przekracza 120 godzin (5 dni). Roztwór doustny powinien zostać umieszczony z powrotem w lodówce, gdy nie jest już konieczne utrzymywanie butelki w temperaturze pokojowej. Należy kontrolować całkowity czas przechowywania poza lodówką (poniżej 40°C).

Roztwór doustny powinien zostać usunięty, jeżeli był przechowywany w temperaturze pokojowej (poniżej 40°C) przez okres dłuższy niż 120 godzin (5 dni) lub był przez jakikolwiek okres przechowywany w temperaturze powyżej 40°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek do sporządzania roztworu doustnego

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

Sporządzony roztwór doustny

Warunki przechowywania produktu leczniczego po sporządzeniu, patrz punkt 6.3.

Roztwór doustny przechowywać w oryginalnej butelce ze szkła oranżowego w celu ochrony przed światłem i zawsze trzymać butelkę w pozycji pionowej z mocno dokręconą zakrętką.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego typu III z nakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci.

Każde pudełko tekturowe zawiera; jedną butelkę, 1 adapter do butelki typu press-in, dwie oranżowe strzykawki doustne wielokrotnego użytku o objętości 1 ml z podziałką, dwie oranżowe strzykawki doustne wielokrotnego użytku o objętości 6 ml i jedną oranżową strzykawkę doustną wielokrotnego użytku o objętości 12 ml z podziałką.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed wydaniem pacjentowi proszek rysdyplamu musi zostać rozpuszczony przez osobę z fachowego personelu medycznego (np. farmaceutę) w celu uzyskania roztworu doustnego.

Przygotowanie

Należy zachować ostrożność podczas przygotowania produktu leczniczego Evrysdi proszek do sporządzania roztworu doustnego (patrz 4.4). Unikać wdychania i bezpośredniego kontaktu suchego proszku i sporządzonego roztworu ze skórą i błonami śluzowymi.

Należy założyć rękawiczki jednorazowe na czas sporządzania roztworu oraz wycierania powierzchni zewnętrznych butelki/nakrętki i czyszczenia powierzchni roboczej po sporządzeniu roztworu. W przypadku kontaktu należy dokładnie umyć miejsce kontaktu mydłem i wodą; oczy przepłukać wodą.

Instrukcja rozpuszczania:

1. Delikatnie opukać dno zamkniętej szklanej butelki, aby poruszyć proszek.
2. Zdjąć nakrętkę. Nie wyrzucać nakrętki.
3. Ostrożnie wlać 79 ml oczyszczonej wody lub wody do wstrzykiwań do butelki z rysdyplamem, aby uzyskać 0,75 mg/ml roztworu doustnego.

4. Przytrzymać butelkę z lekiem jedną ręką na stole. Włożyć adapter typu press-in do szyjki butelki, dociskając go drugą ręką. Upewnić się, że adapter jest całkowicie dociśnięty do brzegu butelki.
5. Nakrętkę nałożyć na butelkę i mocno zamknąć butelkę. Upewnić się, że jest całkowicie zamknięta, a następnie mocno wstrząsać przez 15 sekund. Odczekać 10 minut. Otrzymany roztwór powinien być przejrzysty. Następnie znowu wstrząsać butelką przez kolejne 15 sekund.
6. Na etykiecie butelki i opakowaniu tekturowym zapisać datę „Usunąć po” dotyczącą roztworu. (Datę „Usunąć po” oblicza się jako 64 dni po sporządzeniu roztworu; dzień sporządzenia roztworu liczony jest jako dzień 0). Włożyć butelkę z powrotem do oryginalnego pudełka tekturowego ze strzykawkami (w torebkach), ulotką dla pacjenta i broszurą „Instrukcja użycia”. Przechowywać pudełko tekturowe w lodówce (2°C – 8°C).

Usunąć wszelkie niewykorzystane resztki produktu 64 dni po sporządzeniu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1531/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2021 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Evrysdi 5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg rysdyplamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Bładożółta, okrągła i wypukła tabletka powlekana, o średnicy około 6,5 mm, z wytłoczonym napisem EVR na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Evrysdi jest wskazany do stosowania w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni 5q (SMA) u pacjentów z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 1, typu 2 lub typu 3 lub posiadających od jednej do czterech kopii genu *SMN2*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie rysdyplamem powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w leczeniu SMA.

Dawkowanie

Zalecana dobową dawkę rysdyplamu tabletki powlekane u pacjentów w wieku ≥ 2 lat o masie ciała ≥ 20 kg wynosi 5 mg.

Dostępna jest alternatywna postać leku, roztwór doustny, przeznaczony dla pacjentów ze wszystkich grup wiekowych oraz pacjentów, którzy mogą wymagać stosowania sondy nosowo-żołądkowej lub gastrostomijnej. Należy zapoznać się z ChPL produktu leczniczego Evrysdi proszek do sporządzania roztworu doustnego. Lekarz powinien przepisać odpowiednią postać farmaceutyczną produktu w zależności od wymaganej dawki i potrzeb pacjenta, w tym jego zdolności do połykania. W przypadku pacjentów, którzy mają trudności z połknięciem całej tabletki, tabletkę można rozpuścić lub przepisać proszek do sporządzania roztworu doustnego.

Nie badano leczenia dawką dobową powyżej 5 mg.

Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawki

Jeżeli zaplanowana dawka nie zostanie przyjęta i upłynęło nie więcej niż 6 godzin od zaplanowanego przyjęcia, należy jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę. W innym razie należy opuścić pominiętą dawkę i podać kolejną dawkę zaplanowaną na kolejny dzień.

Jeżeli dawka nie zostanie w pełni połknięta lub po przyjęciu dawki rysdyplamu wystąpią wymioty, nie należy podawać kolejnej dawki w celu uzupełnienia niepełnej dawki. Kolejną dawkę należy podać w ustalonym czasie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie ograniczonych danych pochodzących od pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania rysdyplamu w tej grupie pacjentów. Można oczekiwać, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie byli badani i może u nich wystąpić zwiększona ekspozycja rysdyplamu (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie rysdyplamu tabletki powlekane u dzieci w wieku <2 lat i o masie ciała <20 kg nie jest właściwe.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zaleca się, aby przedstawiciel fachowego personelu medycznego omówił z pacjentem lub opiekunem sposób przygotowania zalecanej dobowej dawki produktu leczniczego przed jej pierwszym podaniem.

Produkt leczniczy Evrysdi przyjmuje się doustnie, raz na dobę z posiłkiem lub bez, o mniej więcej tej samej porze każdego dnia.

Tabletki powlekane należy połykać w całości lub rozpuścić w niewielkiej ilości wody o temperaturze pokojowej (patrz punkt 6.6). Tabletek nie należy żuć, kroić ani kruszyć.

Po rozpuszczeniu produktu leczniczego Evrysdi w wodzie, należy przyjąć go natychmiast. Produktu leczniczego Evrysdi nie wolno rozpuszczać w żadnym innym płynie niż woda. Jeśli przygotowana mieszanina nie zostanie zużyta w ciągu 10 minut od dodania wody, należy ją wyrzucić. Nie należy narażać przygotowanej mieszaniny na działanie światła słonecznego.

Jeśli przygotowana mieszanina produktu leczniczego Evrysdi rozleje się lub zetknie ze skórą, miejsce kontaktu należy przemyć wodą z mydłem.

Nie należy podawać przygotowanej mieszaniny przez sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomijną. Jeśli konieczne jest podanie przez sondę nosowo-żołądkową lub gastrostomijną, należy użyć produktu leczniczego Evrysdi proszek do sporządzania roztworu doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Potencjalny toksyczny wpływ na zarodek i płód

W badaniach na zwierzętach obserwowano toksyczny wpływ na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Pacjenci w wieku rozrodczym powinni zostać poinformowani o ryzyku i muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przynajmniej przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki przez kobiety oraz 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki przez mężczyzn. Przed rozpoczęciem leczenia rysdyplamem należy wykluczyć ciążę u pacjentek w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.6).

Potencjalny wpływ na płodność u mężczyzn

W oparciu o obserwacje z badań na zwierzętach, mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki rysdyplamu. Przed rozpoczęciem leczenia należy omówić strategię zachowania płodności z pacjentami płci męskiej w wieku rozrodczym (patrz punkty 4.6 i 5.3). Wpływ rysdyplamu na płodność mężczyzn nie był badany.

Substancje pomocnicze

Sód

Produkt leczniczy Evrysdi zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 5 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na rysdyplam

Omeprazol nie miał wpływu na farmakokinetykę rysdyplamu podawanego w postaci tabletek. Tabletkę rysdyplamu może zatem być podawana jednocześnie z lekiem zwiększającym pH soku żołądkowego (inhibitorami pompy protonowej, antagonistami H₂ i lekami zobojętniającymi sok żołądkowy).

Po jednoczesnym podaniu 200 mg itrakonazolu dwa razy na dobę, silnego inhibitora CYP3A, z pojedynczą doustną dawką 6 mg rysdyplamu nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne rysdyplamu (zwiększenie AUC o 11%, zmniejszenie C_{max} o 9%). Dostosowanie dawki nie jest konieczne, gdy rysdyplam podaje się jednocześnie z inhibitorem CYP3A.

Można oczekiwać, że nie wystąpią żadne interakcje typu lek-lek za pośrednictwem szlaku FMO1 i FMO3.

Wpływ rysdyplamu na inne produkty lecznicze

Rysdyplam jest słabym inhibitorem CYP3A. Doustne podawanie rysdyplamu zdrowym dorosłym raz na dobę przez 2 tygodnie nieznacznie zwiększało ekspozycję midazolamu, sensytywnego substratu CYP3A (zwiększenie AUC o 11%; zwiększenie C_{max} o 16%). Zakres tej interakcji nie uważa się za istotny klinicznie i w związku z tym dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku substratów CYP3A.

W badaniach *in vitro* wykazano, że rysdyplam i jego główny metabolit w organizmie człowieka, M1, nie są znaczącymi inhibitorami ludzkiego MDR1, polipeptydu transportującego anion organiczny (ang. organic anion-transporting polypeptide, OATP) 1B1, OATP1B3, transportera anionu organicznego (ang. organic anion transporter, OAT) 1 i 3 (OAT 1 i 3). Jednakże rysdyplam i jego metabolit są w warunkach *in vitro* inhibitorami ludzkiego transportera kationów organicznych 2 (ang. organic cation transporter 2, OCT2) oraz transporterów wielolekowych i ekstruzji toksyn (ang. multidrug and toxin extrusion, MATE) 1 i MATE2-K. Nie należy spodziewać się wystąpienia interakcji z substratami OCT2, gdy lek jest podawany w stężeniach terapeutycznych. Wpływ jednoczesnego podawania rysdyplamu na farmakokinetykę substratów MATE1 i MATE2-K u ludzi jest nieznan. Dane z badań *in vitro* wskazują, że rysdyplam może zwiększać osoczowe stężenie produktów leczniczych eliminowanych za pośrednictwem MATE1 lub MATE2-K, takich jak metformina. Jeśli nie można uniknąć ich jednoczesnego podawania, należy monitorować działania toksyczne związane z lekami i w razie potrzeby rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie podawanego produktu leczniczego.

Brak jest danych dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania potwierdzających zasadność jednoczesnego stosowania rysdyplamu i nusinersenu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Pacjenci w wieku rozrodczym

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pacjenci i pacjentki w wieku rozrodczym powinni stosować się do następujących wymagań związanych z antykoncepcją:

- Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować antykoncepcję o wysokiej skuteczności podczas leczenia i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.
- Zarówno pacjenci, jak i ich partnerki w wieku rozrodczym powinni zapewnić antykoncepcję o wysokiej skuteczności podczas leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki.

Testy ciążowe

Przed rozpoczęciem terapii rysdyplamem należy sprawdzić czy pacjentka w wieku rozrodczym nie jest w ciąży. Kobiety w ciąży należy wyraźnie poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania rysdyplamu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Rysdyplam nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy rysdyplam przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Na podstawie badań na szczurach stwierdzono przenikanie rysdyplamu do mleka (patrz punkt 5.3). Ponieważ potencjalne szkodliwe działanie na niemowlę karmione piersią nie jest znane, nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia.

Płodność

Mężczyźni

Wyniki badań nieklinicznych wskazują, że płodność u mężczyzn może zostać zmniejszona podczas leczenia. Obserwowano degenerację plemników i zmniejszoną liczbę plemników w narządach rozrodczych szczurów i małp (patrz punkt 5.3). Na podstawie obserwacji w badaniach na zwierzętach należy oczekiwać, że wpływ na plemniki będzie odwracalny po zakończeniu leczenia rysdyplamem.

Mężczyźni mogą rozważyć przechowanie plemników przed rozpoczęciem leczenia lub po okresie bez leczenia trwającym co najmniej 4 miesiące. Mężczyźni, którzy chcieliby zostać ojcami powinni przerwać leczenie na minimum 4 miesiące. Leczenie można wznowić po poczęciu dziecka.

Kobiety

Na podstawie danych nieklinicznych (patrz punkt 5.3) można spodziewać się braku wpływu rysdyplamu na płodność kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rysdyplam nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

U pacjentów z niemowlęcą postacią SMA do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z rysdyplamem należała gorączka (54,8%), wysypka (29,0%) i biegunka (19,4%).

U pacjentów z SMA o późniejszym początku do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z rysdyplamem należała gorączka (21,7%), ból głowy (20,0%), biegunka (16,7%) i wysypka (16,7%).

Działania niepożądane wymienione wyżej występowały bez możliwości do określenia wzorca klinicznego lub czasowego oraz na ogół ustępowały pomimo kontynuowania leczenia u pacjentów z postacią niemowlęcą SMA i SMA o późniejszym początku.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane w każdej kategorii częstości występowania sklasyfikowano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane z badań klinicznych (Tabela 1) wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA.

Tabela 1. Działania niepożądane występujące u pacjentów z postacią niemowlęcą SMA i SMA o późniejszym początku na podstawie badań klinicznych z rysydylamem i doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Postać niemowlęca SMA (Typ 1)	SMA o późniejszym początku (Typ 2 i 3)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenie układu moczowego (w tym zapalenie pęcherza)	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	Nie dotyczy	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	Bardzo często	Bardzo często
Nudności	Nie dotyczy	Często
Owrzodzenia jamy ustnej i afty	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka*	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie naczyń skóry**	Nieznana	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Ból stawów	Nie dotyczy	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Gorączka (w tym bardzo wysoka gorączka)	Bardzo często	Bardzo często

*Obejmuje zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, rumień, zapalenie mieszków włosowych, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową

**Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki zapalenia naczyń skóry. Objawy ustąpiły po trwałym zaprzestaniu stosowania rysydylamu. Częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

Profil bezpieczeństwa stosowania u pacjentów przedobjawowych

Na podstawie analizy pierwszorzędowych wyników badania RAINBOWFISH profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Evrysdi u pacjentów przedobjawowych jest spójny z profilem bezpieczeństwa u objawowych pacjentów z niemowlęcą postacią SMA i z SMA o późniejszym początku. Do badania RAINBOWFISH włączono 26 pacjentów z przedobjawowym SMA w wieku od 16 do 41 dni w momencie podania pierwszej dawki (zakres masy ciała od 3,1 do 5,7 kg). Mediana czasu ekspozycji wynosiła 20,4 miesiąca (zakres: 10,6 do 41,9 miesiąca). Dostępne są ograniczone dane po wprowadzeniu do obrotu u noworodków w wieku <20 dni.

Profil bezpieczeństwa stosowania u pacjentów leczonych wcześniej innymi lekami modyfikującymi przebieg SMA

Profil bezpieczeństwa stosowania rysydylamu w leczeniu SMA u wcześniej leczonych pacjentów (w tym u pacjentów wcześniej leczonych nusinersenem lub onasemnogenem abeparwówek) jest spójny z profilem bezpieczeństwa stosowania obserwowanym u wcześniej nieleczonych pacjentów z SMA, którzy otrzymywali rysydylam w badaniach klinicznych FIREFISH, SUNFISH i RAINBOWFISH (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znana odtrutka na przedawkowanie rysdyplamu. W przypadku przedawkowania należy uważnie monitorować stan pacjenta i wdrożyć leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego
kod ATC: M09AX10

Mechanizm działania

Rysdyplam jest modyfikatorem składania pre-mRNA genu warunkującego przeżycie motoneuronów 2 (SMN2) opracowanym w celu leczenia SMA powodowanego przez mutacje genu SMN1 w chromosomie 5q, które prowadzą do niedoboru białka SMN. Niedobór funkcjonalnego białka SMN jest bezpośrednio powiązany z patofizjologią SMA, która obejmuje postępującą utratę motoneuronów i osłabienie mięśni. Rysdyplam koryguje składanie SMN2, aby przesunąć równowagę z pomijania eksonu 7 w kierunku włączania eksonu 7 do transkryptu mRNA, prowadząc do zwiększonego wytwarzania funkcjonalnego i stabilnego białka SMN. Tym samym rysdyplam leczy SMA poprzez zwiększanie i podtrzymanie stężenie funkcjonalnego białka SMN.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach FIREFISH (pacjenci w wieku 2-7 miesięcy w momencie włączania do badania), SUNFISH (pacjenci w wieku 2-25 lat w momencie włączania do badania) i JEWELFISH (pacjenci w wieku 1-60 lat w momencie włączania do badania) u pacjentów z postacią niemowlęcą SMA i SMA o późniejszym początku stosowanie rysdyplamu prowadziło do zwiększenia ilości białka SMN we krwi z ponad 2-krotną zmianą mediany od wartości początkowej do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia we wszystkich badanych postaciach SMA. Zwiększenie to utrzymywało się przez cały okres leczenia (trwający co najmniej 24 miesiące).

Elektrofizjologia serca

Wpływ rysdyplamu na skorygowany odstęp QT (QTc) oceniono w badaniu z udziałem 47 zdrowych osób dorosłych. Rysdyplam nie wydłużał QTc po ekspozycji na terapeutyczne stężenia leku.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność rysdyplamu w leczeniu pacjentów z postacią niemowlęcą SMA (Typ 1 SMA) i SMA o późniejszym początku (Typ 2 i 3 SMA) oceniano w 2 rejestracyjnych badaniach klinicznych, FIREFISH i SUNFISH. Dane dotyczące skuteczności rysdyplamu w leczeniu przedobjawowych pacjentów z SMA oceniono w badaniu klinicznym RAINBOWFISH. Pacjenci z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 4 nie byli badani w badaniach klinicznych.

Postać niemowlęca SMA

Badanie BP39056 (FIREFISH) jest otwartym, dwuczęściowym badaniem, w którym sprawdzano skuteczność, bezpieczeństwo stosowania, farmakokinetykę i farmakodynamikę rysdyplamu u pacjentów z objawowym SMA typu 1 (u wszystkich pacjentów w badaniach genetycznych potwierdzono obecność 2 kopii genu *SMN2*). Część 1. badania FIREFISH zaplanowano w celu ustalenia dawki. W potwierdzającej części 2. badania FIREFISH oceniono skuteczność rysdyplamu. Pacjenci biorący udział w części 1. nie brali udziału w części 2.

Kluczowym punktem końcowym oceny skuteczności była możliwość siedzenia bez podparcia przez przynajmniej 5 sekund, co mierzono wg pozycji 22 skali Bayley III (ang. Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition, BSID-III), po 12 miesiącach leczenia.

Część 2. badania FIREFISH

Do części 2. badania FIREFISH włączono 41 pacjentów z SMA typu 1. Mediana wieku, w którym wystąpiły kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe SMA typu 1 wyniosła 1,5 miesiąca (zakres: 1,0-3,0 miesiące), 54% pacjentów stanowiła płeć żeńska, 54% należało do rasy białej, a 34% pacjentów było rasy żółtej. Mediana wieku w chwili włączenia do badania wyniosła 5,3 miesiąca (zakres: 2,2-6,9 miesiąca), a mediana czasu pomiędzy wystąpieniem objawów a pierwszą dawką wyniosła 3,4 miesiąca (zakres: 1,0-6,0 miesięcy). Początkowa wartość mediany wyniku skali CHOP-INTEND (ang. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease; test chorób nerwowo-mięśniowych u niemowląt szpitala dziecięcego w Filadelfii) wyniosła 22,0 punkty (zakres: 8,0-37,0), a mediana wyniku w skali HINE-2 (ang. Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2; moduł 2 badania neurologicznego niemowląt Hammersmith) wyniosła 1,0 (zakres: 0,0-5,0).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy byli w stanie siedzieć bez podparcia przynajmniej przez 5 sekund po 12 miesiącach leczenia (skala motoryki dużej BSID-III, pozycja 22). Najważniejsze punkty końcowe skuteczności u pacjentów leczonych rysdyplamem pokazano w Tabeli 2.

Tabela 2. Podsumowanie kluczowych wyników dotyczących skuteczności po miesiącu 12. i po miesiącu 24. (część 2. badania FIREFISH)

Punkty końcowe skuteczności	Odsetek pacjentów N=41 (90% CI)	
	Miesiąc 12.	Miesiąc 24.
<u>Funkcje motoryczne i kamienie milowe rozwoju</u>		
BSID-III: siedzenie bez podparcia przez przynajmniej 5 sekund	29,3% (17,8%; 43,1%) p <0,0001 ^a	61,0% (46,9%; 73,8%)
CHOP-INTEND: wynik 40 lub wyższy	56,1% (42,1%; 69,4%)	75,6% (62,2%; 86,1%)
CHOP-INTEND: wzrost o ≥4 punktów względem wyniku początkowego	90,2% (79,1%; 96,6%)	90,2% (79,1%; 96,6%)
HINE-2: pacjenci osiągający kamienie milowe motoryki ^b	78,0% (64,8%; 88,0%)	85,4% (73,2%; 93,4%)
HINE-2: siedzenie bez podparcia ^c	24,4% (13,9%; 37,9%)	53,7% (39,8%; 67,1%)
<u>Przeżycie i przeżycie wolne od zdarzeń</u>		
Przeżycie wolne od zdarzeń ^d	85,4% (73,4%; 92,2%)	82,9% (70,5%; 90,4%)
Przeżycie	92,7% (82,2%; 97,1%)	92,7% (82,2%; 97,1%)
<u>Karmienie</u>		
Możliwość karmienia doustnego ^e	82,9% (70,3%; 91,7%)	85,4% (73,2%; 93,4%)

Skróty: CHOP-INTEND=ang. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, test chorób nerwowo-mięśniowych u niemowląt szpitala dziecięcego w Filadelfii; HINE-2=ang. Module 2 of the Hammersmith Infant Neurological Examination, moduł 2 badania neurologicznego niemowląt Hammersmith.

^a Wartość p bazuje na jednostronnym dokładnym teście dwumianowym. Wynik porównano z wartością progową wynoszącą 5%.

^b Według HINE-2: wzrost o ≥2 punkty [lub wynik maksymalny] możliwości kopania LUB wzrost o ≥1 punkt kamieni milowych motoryki takich, jak kontrola głowy, obroty, siad, raczkowanie, stanie lub chód ORAZ poprawa większej liczby kategorii kamieni milowych motoryki niż liczba z pogorszeniem, jest zdefiniowane jako pacjenci z odpowiedzią w tej analizie.

^c Siedzenie bez podparcia obejmuje pacjentów, którzy osiągnęli „stabilne siedzenie” (24%, 10/41) oraz „obroty wokół osi własnego ciała” (29%, 12/41) na podstawie oceny w skali HINE-2 po miesiącu 24.

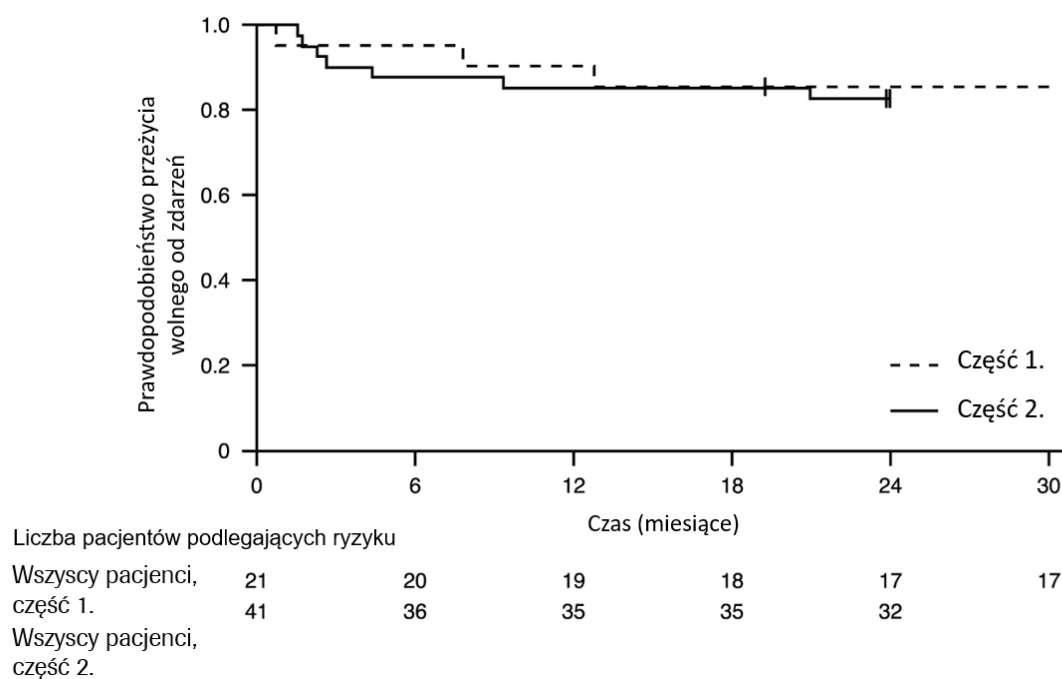
^d Zdarzenie to osiągnięcie punktu końcowego stałej wentylacji zdefiniowanej jako tracheostomia lub ≥16 godzin nieinwazyjnej wentylacji na dobę lub intubacja przez ponad 21 kolejnych dni przy nieobecności, lub po ustąpieniu, ostrego zdarzenia odwracalnego. Trzech pacjentów zmarło w ciągu pierwszych 3 miesięcy po włączeniu do badania, a 4 pacjentów osiągnęło punkt końcowy stałej wentylacji przed miesiącem 24. Ci 4 pacjenci osiągnęli wzrost wyniku w skali CHOP-INTEND o przynajmniej 4 punkty względem wartości początkowej.

^e Obejmuje pacjentów karmionych wyłącznie doustnie (łącznie 29 pacjentów) i pacjentów karmionych doustnie w połączeniu z karmieniem przez sondę żołądkową (łącznie 6 pacjentów) w miesiącu 24.

Po 24. miesiącu 44% pacjentów osiągnęło siedzenie bez podparcia przez 30 sekund (BSID-III, punkt 26). Pacjenci dalej osiągalni dodatkowe kamienie milowe rozwoju ruchowego mierzone w skali HINE-2; 80,5% było w stanie wykonywać obroty, a 27% pacjentów osiągnęło wynik w zakresie stania (12% utrzymując ciężar ciała, a 15% stojąc bez podparcia).

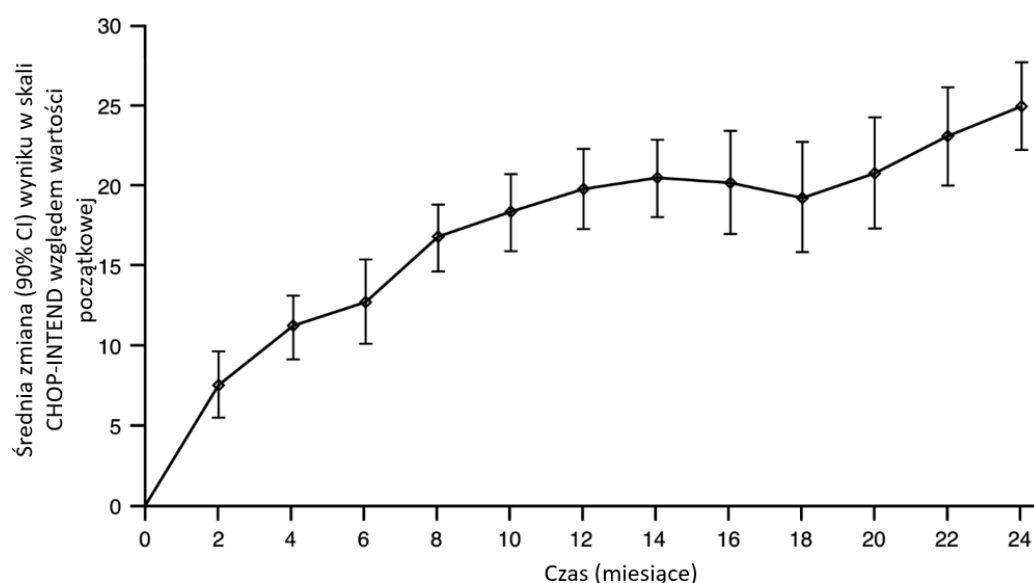
Nieleczeni pacjenci z niemowlęcą postacią SMA nigdy nie byłoby w stanie siedzieć bez podparcia i jedynie u 25% pacjentów spodziewano by się przeżycia bez stałej wentylacji w okresie dłuższym niż 14 miesięcy.

Rycina 1. Wykres Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od zdarzeń (część 1. i część 2. badania FIREFISH)



+ Ocenzowanie danych: ocenowano dane dwóch pacjentów w części 2., ponieważ pacjenci zgłosili się na wizytę po 24. miesiącu wcześniej, dane jednego pacjenta w części 1. zostały ocenzone po zakończeniu leczenia i śmierci 3,5 miesiąca później.

Rycina 2. Średnia zmiana względem wartości początkowej w ogólnym wyniku CHOP-INTEND (część 2. badania FIREFISH)



Część 1. badania FIREFISH

Skuteczność rysdyplamu u pacjentów z SMA typu 1 potwierdzają także wyniki z części 1. badania FIREFISH. W przypadku 21 pacjentów z części 1., charakterystyka wyjściowa była spójna z objawowymi pacjentami z SMA typu 1. Mediana wieku w chwili włączenia do badania wyniosła 6,7 miesiąca (zakres: 3,3-6,9 miesiąca), a mediana czasu pomiędzy początkiem objawów a podaniem pierwszej dawki wyniosła 4,0 miesiące (zakres: 2,0-5,8 miesiąca).

Łącznie 17 pacjentów otrzymało dawkę terapeutyczną rysdyplamu (dawkę wybraną do części 2.). Po 12 miesiącach leczenia 41% (7/17) pacjentów było w stanie siedzieć samodzielnie przez przynajmniej 5 sekund (BSID-III, pozycja 22). Po 24 miesiącach leczenia jeszcze 3 dalszych pacjentów otrzymujących dawkę terapeutyczną było w stanie siedzieć samodzielnie przez przynajmniej 5 sekund, co dało łącznie 10 pacjentów (59%), którzy osiągnęli ten krok milowy w rozwoju ruchowym.

Po 12 miesiącach 90% (19/21) pacjentów pozostawało przy życiu bez zdarzeń (bez trwałej wentylacji) i osiągnęło wiek 15 miesięcy lub starszy. Po minimum 33 miesiącach leczenia 81% (17/21) pacjentów pozostawało przy życiu bez zdarzeń osiągając wiek 37 miesięcy lub starszy (mediana 41 miesięcy; zakres od 37 do 53 miesięcy), patrz Rycina 1. Trzech pacjentów zmarło podczas leczenia, a jeden pacjent zmarł 3,5 miesiąca po zakończeniu leczenia.

SMA o późniejszym początku

Badanie BP39055 (SUNFISH) to 2-częściowe, wieloośrodkowe badanie mające na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa, farmakokinetyki i farmakodynamiki rysdyplamu u pacjentów z SMA typu 2 lub typu 3 w wieku pomiędzy 2 a 25 lat. Eksploracyjna część 1. miała na celu ustalenie dawki, a confirmacyjna część 2. była badaniem randomizowanym, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Pacjenci z części 1. nie brali udziału w części 2.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana względem wyniku początkowego w miesiącu 12. mierzona w skali MFM32. MFM32 pozwala oceniać szeroki zakres funkcji motorycznych w różnorodnej grupie pacjentów z SMA. Ogólny wynik MFM32 wyraża się jako procent (zakres: 0-100) maksymalnego wyniku, który można osiągnąć, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepsze funkcje motoryczne.

Część 2. badania SUNFISH

Część 2. badania SUNFISH to randomizowana, kontrolowana placebo, z podwójnie ślepą próbą część badania SUNFISH z udziałem 180 pacjentów niechodzących z SMA typu 2 (71%) lub typu 3 (29%). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup w stosunku 2:1, otrzymując rysdyplam w dawce terapeutycznej (patrz punkt 4.2) lub placebo. Dokonano stratyfikacji randomizacji według grupy wiekowej (2 do 5, 6 do 11, 12 do 17, 18 do 25 lat).

Mediana wieku pacjentów na początku leczenia wyniosła 9,0 lat (zakres wieku 2-25 lat), mediana czasu pomiędzy wystąpieniem początkowych objawów SMA a pierwszym leczeniem wyniosła 102,6 (1-275) miesiąca. Łącznie 30% pacjentów było w wieku od 2 do 5 lat, 32% było w wieku od 6 do 11 lat, 26% było w wieku 12-17 lat, a 12% było w wieku od 18 do 25 lat w chwili włączenia do badania. Spośród 180 pacjentów włączonych do badania 51% stanowiły kobiety, 67% pacjentów było rasy białej, a 19% było rasy żółtej. W momencie włączenia do badania 67% pacjentów miało skoliozę (32% pacjentów z ciężką skoliozą). Średni początkowy wynik MFM32 pacjentów wyniósł 46,1, a wynik zrewidowanej skali oceny kończyn górnych (ang. Revised Upper Limb Module, RULM) wyniósł 20,1. Charakterystyka początkowa była dobrze wyważona pomiędzy grupami otrzymującymi rysdyplam i placebo, poza skoliozą (63% pacjentów w grupie otrzymującej rysdyplam i 73% pacjentów w grupie kontrolnej otrzymującej placebo).

Analiza pierwszorzędownego punktu końcowego w części 2. badania SUNFISH, czyli zmiany całkowitego wyniku MFM32 względem wartości początkowej w miesiącu 12., wykazała klinicznie znaczącą i statystycznie znamioną różnicę pomiędzy pacjentami leczonymi rysdyplamem a placebo.

Wyniki analizy pierwszorzędowego punktu końcowego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w Tabeli 3, na Rycinie 3 i Rycinie 4.

Tabela 3. Podsumowanie skuteczności u pacjentów z SMA o późniejszym początku w 12. miesiącu leczenia (część 2. badania SUNFISH)

Punkt końcowy	Rysdyplam (N = 120)	Placebo (N = 60)
Pierwszorzędowy punkt końcowy:		
Zmiana całkowitego wyniku MFM32 ¹ w miesiącu 12 względem wartości początkowej Średnia LS (95%, CI)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
Różnica względem placebo Wartość szacunkowa (95% CI) Wartość p ²	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
Drugorzędowe punkty końcowe:		
Odsetek pacjentów ze zmianą w całkowitym wyniku MFM32 względem wartości początkowej ¹ o co najmniej 3 punkty w miesiącu 12 (95% CI) ¹	38,3% (28,9; 47,6)	23,7% (12,0; 35,4)
Iloraz szans dla odpowiedzi całkowitej (95% CI) Skorygowana (nieskorygowana) wartość p ^{3,4}	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Zmiana całkowitego wyniku RULM w miesiącu 12 względem wartości początkowej ⁵ Średnia LS (95% CI)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
Różnica względem wartości szacunkowych dla placebo (95% CI) Skorygowana (nieskorygowana) wartość p ^{2,4}	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

LS=najmniejsze kwadraty

^{1.} W oparciu o zasadę dla brakujących danych w MFM32, 6 pacjentów wyłączono z analizy (rysdyplam n=115; kontrola placebo n=59).

^{2.} Dane analizowano wykorzystując model mieszany dla powtarzanych pomiarów z całkowitym wynikiem początkowym, leczeniem, wizytą, grupą wiekową, interakcją leczenie-wizyta i interakcją wartość wyjściowa-wizyta.

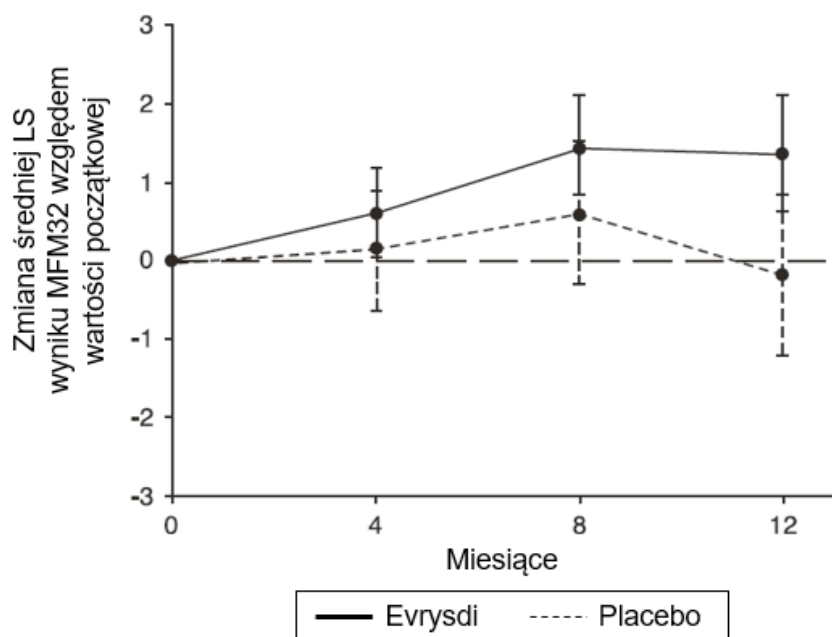
^{3.} Dane analizowano wykorzystując regresję logistyczną dla całkowitego wyniku początkowego, leczenia i grupy wiekowej.

^{4.} Skorygowaną wartość p uzyskano dla punktów końcowych zawartych w testowaniu hierarchicznym i uzyskano ją w oparciu o wszystkie wartości p z punktów końcowych w kolejności hierarchii do aktualnego punktu końcowego.

^{5.} W oparciu o zasadę dla brakujących danych w RULM, 3 pacjentów wyłączono z analizy (rysdyplam n=119; kontrola placebo n=58).

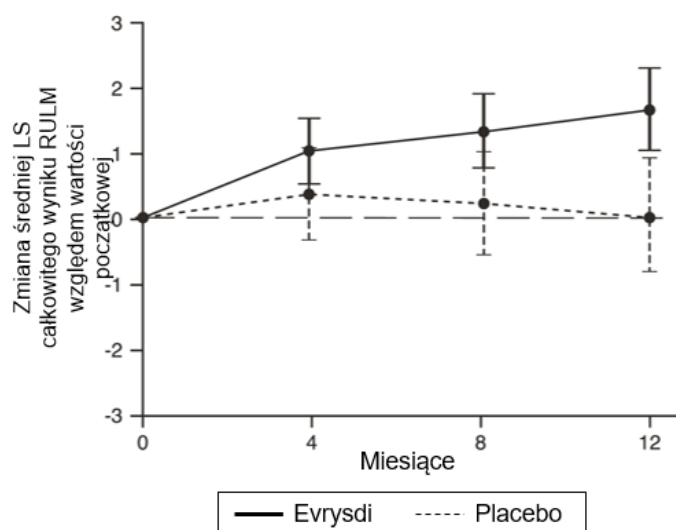
Po zakończeniu leczenia trwającego 12 miesięcy 117 pacjentów nadal otrzymywało rysdyplam. W chwili przeprowadzania analizy po 24 miesiącach, u tych pacjentów, którzy byli leczeni rysdyplamem przez 24 miesiące stwierdzono utrzymanie się poprawy funkcji motorycznych pomiędzy miesiącem 12. a miesiącem 24. Średnia zmiana w MFM32 względem stanu początkowego wyniosła 1,83 (95% CI: 0,74; 2,92), a w RULM zmiana ta wyniosła 2,79 (95% CI: 1,94; 3,64).

Rycina 3. Średnia zmiana całkowitego wyniku MFM32 w okresie 12 miesięcy względem wartości początkowej w części 2. badania SUNFISH¹



¹Różnica średniej najmniejszych kwadratów (LS) dla zmiany w wyniku MFM32 względem wartości początkowej [95% CI]

Rycina 4. Średnia zmiana całkowitego wyniku w skali RULM w ciągu 12 miesięcy względem wartości początkowej w części 2. badania SUNFISH¹



¹Różnica średniej najmniejszych kwadratów (LS) dla zmiany w wyniku RULM względem wartości początkowej [95% CI]

Część 1. badania SUNFISH

Skuteczność stosowania u pacjentów z SMA o późniejszym początku została także poparta wynikami części 1. badania SUNFISH mającej na celu ustalenie dawki. Do części 1. włączono 51 pacjentów z SMA typu 2 i 3 (w tym 7 pacjentów ambulatoryjnych) w wieku pomiędzy 2 a 25 lat. Po 1 roku leczenia nastąpiła klinicznie znacząca poprawa funkcjonowania motorycznego mierzonego za pomocą MFM32, ze średnią zmianą względem wartości początkowej wynoszącą 2,7 punktu (95% CI: 1,5; 3,8). Poprawa wyniku MFM32 została utrzymana przez okres do 2 lat podczas leczenia (średnia zmiana o 2,7 punktu [95% CI: 1,2; 4,2]).

Stosowanie u pacjentów wcześniej leczonych innymi lekami modyfikującymi przebieg SMA (badanie JEWELFISH)

Badanie BP39054 (JEWELFISH, n = 174) to otwarte jednoramienne badanie prowadzone w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, tolerancji, farmakokinetyki i farmakodynamiki rysdyplamu w niemowlęcej postaci SMA i SMA o późniejszym początku (mediana wieku 14 lat [zakres: 1-60 lat]), którzy byli wcześniej leczeni innymi zatwierdzonymi (nusinersen n = 76, onasemnogen abeparrowek n = 14) lub eksperymentalnymi lekami modyfikującymi przebieg SMA. W punkcie początkowym wśród 168 pacjentów w wieku od 2 do 60 lat, 83% miało skoliozę, a u 63% pacjentów wynik w skali HFMSE (ang. Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, rozszerzona skala sprawności motorycznej Hammersmith) wyniósł <10 punktów.

W analizie przeprowadzonej po 24 miesiącach leczenia, pacjenci w wieku od 2 do 60 lat wykazywali ogólną stabilizację funkcji motorycznych w skali MFM-32 i RULM (odpowiednio n = 137 i n = 133). Pacjenci w wieku poniżej 2 lat (n = 6) utrzymali lub osiągnęli takie kamienie milowe rozwoju ruchowego, jak kontrola głowy, obroty i siedzenie bez podparcia. Wszyscy chodzący pacjenci (w wieku od 5 do 46 lat, n = 15) utrzymali zdolność chodzenia.

Przedobjawowy SMA (badanie RAINBOWFISH)

Badanie BN40703 (RAINBOWFISH) to otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie prowadzone w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa stosowania, farmakokinetyki i farmakodynamiki rysdyplamu u niemowląt w wieku od urodzenia do 6 tygodni (w chwili podania pierwszej dawki), u których postawiono genetyczną diagnozę SMA, ale jeszcze nie wystąpiły u nich objawy choroby.

Skuteczność u pacjentów z przedobjawowym SMA oceniono po 12 miesiącach u 26 pacjentów (populacja zgodna z zamiarem leczenia [ang. *intent-to-treat*, ITT]) leczonych rysdyplamem: u ośmiu pacjentów, 13 pacjentów i 5 pacjentów występowały odpowiednio 2, 3 i ≥ 4 kopie genu *SMN2*. Mediana wieku tych pacjentów w chwili podania pierwszej dawki wyniosła 25 dni (zakres: 16 do 41 dni), 62% stanowiły dziewczynki, a 85% pacjentów było rasy kaukaskiej. W punkcie początkowym mediana wyniku w skali CHOP-INTEND wyniosła 51,5 punktu (zakres: 35,0 do 62,0), mediana wyniku w skali HINE-2 wyniosła 2,5 punktu (zakres: 0 do 6,0), a mediana amplitudy złożonego mięśniowego potencjału czynnościowego (ang. *compound muscle action potential*, CMAP) nerwu łokciowego wyniosła 3,6 mV (zakres: 0,5 do 6,7 mV).

Populacja do oceny pierwszorzędowej miary skuteczności (N=5) obejmowała pacjentów z 2 kopiami genu *SMN2* i wyjściową amplitudą CMAP $\geq 1,5$ mV. U tych pacjentów mediana wyniku w skali CHOP-INTEND wyniosła 48,0 (zakres: 36,0 do 52,0), mediana wyniku w skali HINE-2 wyniosła 2,0 (zakres: 1,0 do 3,0), a mediana amplitudy CMAP wyniosła 2,6 mV (zakres: 1,6 do 3,8 mV) w punkcie początkowym.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów w populacji do oceny pierwszorzędowej miary skuteczności, którzy byli w stanie siedzieć bez podparcia przez przynajmniej 5 sekund (pozycja 22 skali BSID-III) po 12 miesiącach; statystycznie istotny i klinicznie znaczący odsetek pacjentów osiągnął ten kamień milowy w porównaniu z ustalonym *a priori* kryterium sprawności wynoszącym 5%.

Najważniejsze punkty końcowe skuteczności u pacjentów leczonych rysdypilamem przedstawiono w Tabelach 4 i 5 oraz na Rycinie 5.

Tabela 4. Zdolność siedzenia według definicji pozycji 22 skali BSID-III u pacjentów przedobjawowych w miesiącu 12.

Punkt końcowy oceny skuteczności	Populacja		
	Do oceny pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności (N=5)	Pacjenci z 2 kopiami genu <i>SMN2</i> ^a (N=8)	ITT (N=26)
Odsetek pacjentów siedzących bez podparcia przez przynajmniej 5 sekund (pozycja 22 w skali BSID-III); (90% CI)	80% (34,3%; 99,0%) $p < 0,0001^b$	87,5% (52,9%; 99,4%)	96,2% (83,0%; 99,8%)

Skróty: BSID-III = skala rozwoju niemowląt i małych dzieci opracowana przez Bayleya, wyd. III; CI=przedział ufności; ITT=populacja zgodna z zamiarem leczenia.

^aU pacjentów z 2 kopiami genu *SMN2* mediana amplitudy CMAP wyniosła 2,0 (zakres: 0,5 – 3,8) w punkcie początkowym.

^b Wartość p bazuje na jednostronnym dokładnym teście dwumianowym. Wynik porównano z wartością progową wynoszącą 5%.

Ponadto, 80% (4/5) populacji do oceny pierwszorzędowej miary skuteczności, 87,5% (7/8) pacjentów z 2 kopiami genu *SMN2* i 80,8% (21/26) pacjentów z populacji ITT osiągnęło siedzenie bez podparcia przez 30 sekund (pozycja 26 skali BSID-III).

Pacjenci z populacji ITT również osiągnęli kamienie milowe motoryki mierzone w skali HINE-2 w miesiącu 12. (N=25). W tej populacji 96,0% pacjentów było w stanie siedzieć (1 pacjent [1/8 pacjentów z 2 kopiami genu *SMN2*] osiągnął zdolność stabilnego siedzenia, a 23 pacjentów [6/8, 13/13, 4/4 pacjentów odpowiednio z 2, 3 i ≥ 4 kopiami genu *SMN2*] potrafiło wykonywać obroty wokół osi własnego ciała). Ponadto 84% pacjentów potrafiło stać; 32% (N=8) potrafiło stać z podparciem (3/8, 3/13 i 2/4 pacjentów odpowiednio z 2, 3 i ≥ 4 kopiami genu *SMN2*), a 52% (N=13) potrafiło stać bez pomocy (1/8, 10/13 i 2/4 pacjentów odpowiednio z 2, 3 i ≥ 4 kopiami genu *SMN2*). Co więcej, 72% pacjentów było w stanie podskakiwać, chodzić przy meblach lub chodzić; 8% (N=2) pacjentów potrafiło odbijać się od podłogi (2/8 pacjentów z 2 kopiami genu *SMN2*), 16% (N=4) potrafiło chodzić przy meblach (3/13 i 1/4 pacjentów odpowiednio z 3 i ≥ 4 kopiami genu *SMN2*) i 48% (N=12) było w stanie samodzielnie chodzić (1/8, 9/13 i 2/4 pacjentów odpowiednio z 2, 3 i ≥ 4 kopiami genu *SMN2*). Siedmiu pacjentów nie było badanych pod kątem chodzenia w miesiącu 12.

Tabela 5. Podsumowanie najważniejszych punktów końcowych u przedobjawowych pacjentów w miesiącu 12.

Punkty końcowe oceny skuteczności	Populacja ITT (N=26)
<u>Funkcje motoryczne</u>	
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik całkowity 50 lub większy w skali CHOP-INTEND (90 CI%)	92% ^a (76,9%; 98,6%)
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik całkowity 60 lub większy w skali CHOP-INTEND (90 CI%)	80% ^a (62,5%; 91,8%)
<u>Odżywianie</u>	
Odsetek pacjentów ze zdolnością do doustnego odżywiania się (90 CI%)	96,2% ^b (83,0%; 99,8%)
<u>Korzystanie z opieki zdrowotnej</u>	
Odsetek pacjentów bez hospitalizacji ^c (90 CI%)	92,3% (77,7%; 98,6%)
<u>Przeżycie wolne od zdarzeń^d</u>	
Odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od zdarzeń (90 CI%)	100% (100%, 100%)

Skróty: CHOP-INTEND= ang. Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, test chorób nerwowo-mięśniowych u niemowląt szpitala dziecięcego w Filadelfii; CI=przedział ufności

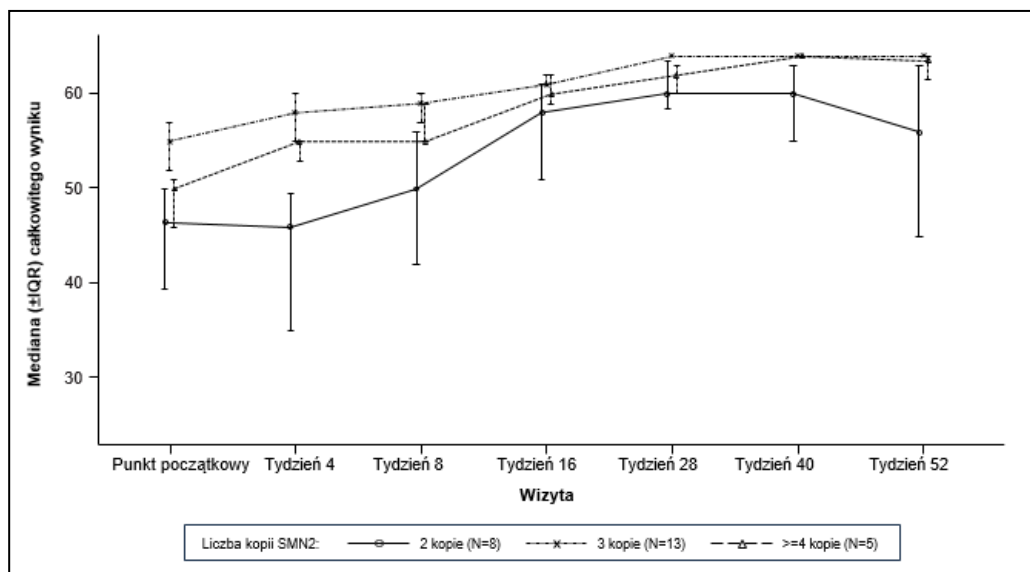
^a Na podstawie N=25

^b Jeden pacjent nie był oceniany.

^c Hospitalizacje obejmują wszystkie przyjęcia do szpitala, które trwały co najmniej dwa dni i które nie są związane z wymogami badania.

^d Zdarzenie odnosi się do zgonu lub trwałej wentylacji; trwałą wentylację zdefiniowano jako tracheostomia lub ≥ 16 godzin nieinwazyjnej wentylacji na dobę lub intubacja przez >21 kolejnych dni przy nieobecności, lub po ustąpieniu, ostrego zdarzenia odwracalnego.

Rycina 5. Mediana całkowitych wyników w skali CHOP-INTEND według wizyty i liczby kopii genu SMN2 (populacja ITT)



Skróty: IQR = przedział międzykwartylowy; SMN2 = gen warunkujący przeżycie motoneuronów 2

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne scharakteryzowano u zdrowych dorosłych i u pacjentów z SMA.

Po zastosowaniu leczenia roztworem doustnym farmakokinetyka rysdyplamu miała w przybliżeniu charakter liniowy dla dawek z przedziału od 0,6 do 18 mg. Farmakokinetykę rysdyplamu najlepiej opisywał model farmakokinetyki populacyjnej z trójkompartментowym modelem przejścia w procesie wchłaniania, dwukompartментową dystrybucją i eliminacją pierwszego rzędu. Masa ciała i wiek okazały się mieć znaczący wpływ na farmakokinetykę.

Szacowana ekspozycja (średnie AUC_{0-24h}) u pacjentów z niemowlęcą postacią SMA (wiek 2-7 miesięcy w chwili włączenia do badania) otrzymujących dawkę terapeutyczną 0,2 mg/kg mc. raz na dobę wyniosła 1930 ng.h/ml. Szacowana średnia ekspozycja u przedobjawowych niemowląt (w wieku od 16 dni do <2 miesięcy) uczestniczących w badaniu RAINBOWFISH wyniosła 2020 ng.h/ml po 2 tygodniach podawania dawki 0,15 mg/kg mc. raz na dobę. Szacowana ekspozycja u pacjentów z SMA o późniejszym początku (2-25 lat w chwili włączenia do badania) w badaniu SUNFISH (część 2.) otrzymujących dawkę terapeutyczną (0,25 mg/kg mc. raz na dobę u pacjentów o masie ciała <20 kg; 5 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała ≥ 20 kg) wyniosła 2070 ng.h/ml po 1 roku leczenia i 1940 ng.h/ml po 5 latach leczenia. Szacowana ekspozycja (średnie AUC_{0-24h}) u pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie z powodu SMA (w wieku od 1 do 60 lat w chwili włączenia do badania) wyniosła 1700 ng.h/ml po podaniu dawki terapeutycznej 0,25 mg/kg mc. lub 5 mg. Obserwowane stężenie maksymalne (średnie C_{max}) wyniosło 194 ng/ml po podaniu dawki 0,2 mg/kg mc. w badaniu FIREFISH, 140 ng/ml w części 2. badania SUNFISH i 129 ng/ml w badaniu JEWELFISH, a szacowane stężenie maksymalne po podaniu dawki 0,15 mg/kg mc. w badaniu RAINBOWFISH wynosi 111 ng/ml.

Wchłanianie

Rysdyplam jest szybko wchłaniany po podaniu na czczo przy t_{max} w osoczu wahającym się od 2 do 4,5 godzin po doustnym podaniu tabletki powlekanej połkniętej w całości lub rozpuszczonej w wodzie. Ekspozycja na rysdyplam po podaniu tabletki powlekanej połkniętej w całości lub rozpuszczonej w wodzie była biorównoważna z proszkiem do sporządzania roztworu doustnego. Pokarm (wysokotłuszczowe, wysokokaloryczne śniadanie) nie miał istotnego wpływu na ekspozycję na rysdyplam. W badaniach klinicznych rysdyplam był podawany z porannym posiłkiem lub po karmieniu piersią.

Dystrybucja

Rysdyplam jest równomiernie dystrybuowany do wszystkich części ciała, w tym do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), przenikając przez barierę krew-mózg i w ten sposób prowadząc do zwiększenia ilości białka SMN w OUN i całym organizmie. Stężenia rysdyplamu w osoczu i białka SMN we krwi odzwierciedlają jego dystrybucję i działanie farmakodynamiczne na tkanki, takie jak mózg i mięśnie.

Szacunkowe parametry farmakokinetyki populacyjnej wyniosły 98 l w przypadku pozornej objętości dystrybucji w kompartmencie centralnym, 93 l w przypadku objętości w kompartmentach obwodowych i 0,68 l/godzinę w przypadku klirensu między kompartmentami.

Rysdyplam wiąże się głównie z albuminami w surowicy, bez wiązania się z alfa-1 kwaśną glikoproteiną, a wolna frakcja wynosi 11%.

Metabolizm

Rysdyplam jest metabolizowany głównie przez FMO1 i FMO3, a także przez CYPs 1A1, 2J2, 3A4 i 3A7.

Po jednoczesnym podaniu 200 mg itrakonazolu dwa razy na dobę, silnego inhibitora CYP3A, z pojedynczą doustną dawką 6 mg rysdyplamu nie obserwowano klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę rysdyplamu (zwiększenie AUC o 11%, zmniejszenie $C_{\max}$ o 9%).

Eliminacja

W analizie farmakokinetyki populacyjnej klirens pozorny (CL/F) rysdyplamu oszacowano na 2,6 l/h. Efektywny okres półtrwania rysdyplamu wyniósł około 50 godzin u pacjentów z SMA.

Rysdyplam nie jest substratem ludzkiego białka oporności wielolekowej 1 (MDR1).

Około 53% dawki (14% niezmienionego rysdyplamu) było wydalone z kałem, a 28% z moczem (8% rysdyplamu w postaci niezmienionej). Lek macierzysty był głównym składnikiem obecnym w osoczu, stanowiąc 83% substancji związanej z lekiem w krwiobiegu. Farmakologicznie nieaktywny metabolit M1 został zidentyfikowany jako główny metabolit obecny w krwiobiegu.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież

Masę ciała i wiek zidentyfikowano jako współzmiennie w analizie farmakokinetyki populacyjnej. Na podstawie takiego modelu dawka jest dostosowywana w oparciu o wiek (poniżej i powyżej 2 miesięcy i 2 lat) oraz masy ciała (do 20 kg), aby uzyskać podobną ekspozycję dla całego zakresu wieku i masy ciała. Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne u pacjentów w wieku poniżej 20 dni, ponieważ tylko jeden 16-dniowy noworodek otrzymał rysdyplam w niższej dawce (0,04 mg/kg) w badaniach klinicznych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań w celu zbadania farmakokinetyki u pacjentów z SMA w wieku powyżej 60 lat. Osoby niechorujące na SMA w wieku do 69 lat zostały włączone do badań klinicznych oceniających farmakokinetykę, co wskazuje, że dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów w wieku do 69 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań w celu zbadania farmakokinetyki rysdyplamu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Wydalanie rysdyplamu w postaci niezmienionej przez nerki jest niewielkie (8%).

Zaburzenia czynności wątroby

Łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie miały istotnego wpływu na farmakokinetykę rysdyplamu. Po pojedynczym doustnym podaniu 5 mg rysdyplamu średni stosunek $C_{\max}$ i AUC wyniósł 0,95 i 0,80 u osób z łagodnymi ($n=8$) oraz 1,20 i 1,08 u osób z umiarkowanymi ($n=8$) zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z odpowiadającymi im osobami zdrowymi z grupy kontrolnej ($n=10$). Bezpieczeństwo i farmakokinetyka u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie były badane.

Pochodzenie etniczne

Farmakokinetyka rysdyplamu nie różni się u Japończyków i osób rasy białej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zaburzenia płodności

Leczenie rysdyplamem wiązało się z zatrzymaniem rozwoju męskich komórek rozrodczych u szczurów i małp bez marginesów bezpieczeństwa w oparciu o ekspozycję ogólnoustrojową po podaniu dawki niepowodującej szkodliwego działania (ang. no observed adverse effect level, NOAEL). Takie działanie prowadziło do degeneracji spermatocytów, degeneracji/martwicy nabłonka plemnikotwórczego i oligo/aspermii w najądrzu. Wpływ rysdyplamu na plemniki jest prawdopodobnie związany z zakłócaniem przez rysdyplam cyklu komórkowego dzielących się komórek oraz jest

charakterystyczny dla etapu i należy spodziewać się, że będzie odwracalny. Nie obserwowano wpływu na narządy rozrodcze samic szczurów i małp po leczeniu rysdyplamem.

Nie przeprowadzono badań płodności ani badań poświęconych wczesnemu rozwojowi zarodków z jednoczesnym podawaniem rysdyplamu, ponieważ zatrzymanie rozwoju plemników i działanie embriotoksyczne w wyniku leczenia zostały już stwierdzone podczas leczenia szczurów i małp w innych badaniach toksyczności. Nie obserwowano zaburzeń płodności u samców lub samic w dwóch badaniach, w których doszło do parzenia się szczurów, bądź to po zakończeniu 13-tygodniowego okresu leczenia począwszy od zakończenia karmienia, bądź po 8 tygodniach od ukończenia 4-tygodniowego okresu leczenia rozpoczynającego się w wieku 4 dni.

Wpływ na strukturę siatkówki

Przewlekłe podawanie rysdyplamu małpom dostarczyło dowodów na wpływ leku na siatkówkę, polegający na degeneracji fotoreceptorów rozpoczynającej się na obwodzie siatkówki. Po przerwaniu leczenia skutki obserwowane w elektroretinografii były częściowo odwracalne, jednak degeneracja fotoreceptorów utrzymywała się. Wpływ rysdyplamu na siatkówkę monitorowano przy użyciu optycznej koherentnej tomografii (ang. optical coherence tomography, OCT) i za pomocą elektroretinografii (ERG). Działanie obserwowano przy narażeniu przekraczającym 2-krotność ekspozycji występującej u ludzi po podaniu dawki terapeutycznej bez marginesu bezpieczeństwa w oparciu o ekspozycję ogólnoustrojową przy poziomie narażenia NOAEL. Nie otrzymano takich wyników w przypadku szczurów albinosów i pigmentowanych, którym rysdyplam podawano długotrwale przy ekspozycji przewyższającej ekspozycję u małp. Takich wyników nie obserwowano w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z SMA poddawanych regularnym kontrolnym badaniom okulistycznym (w tym badaniu SD OCT i ocenie funkcji wzrokowych).

Wpływ na tkanki nabłonka

Wpływ na tkanki skóry, krtani i powiek oraz przewód pokarmowy był widoczny u szczurów i małp leczonych rysdyplamem. Zmiany były początkowo widoczne po podaniu dużych dawek w leczeniu trwającym 2 tygodnie i dłużej. W przypadku przewlekłej, trwającej 39 tygodni, terapii podawanej małpom, poziom narażenia NOAEL występował przy ekspozycji 2-krotnie przekraczającej przeciętną ekspozycję u ludzi osiąganą po podaniu dawek terapeutycznych.

Wpływ na parametry hematologiczne

W teście mikrojądrowym z użyciem szpiku kostnego szczurów, dotyczącym toksyczności ostrej obserwowano ponad 50% zmniejszenie stosunku erytrocytów polichromatycznych (młodych) do normochromatycznych (dojrzałych), wskazujące na znaczny toksyczny wpływ na szpik kostny, przy dużych dawkach dla ekspozycji 15-krotnie przekraczającej przeciętną ekspozycję u ludzi po podaniu dawek terapeutycznych. Podczas dłuższego leczenia szczurów trwającego 26 tygodni marginesy narażenia do poziomu narażenia NOAEL były około 4-krotnie większe od przeciętnej ekspozycji u ludzi po podaniu dawki terapeutycznej.

Genotoksyczność

Rysdyplam nie wykazuje mutagennego działania w teście Ames. W komórkach ssaków *in vitro* i w szpiku kostnym szczurów rysdyplam zwiększa częstość występowania komórek mikrojądrowych. Indukcję mikrojąder w szpiku kostnym obserwowano w kilku badaniach toksycznego działania na szczury (zwierzęta dorosłe i młode). Najwyższe stężenie substancji, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL) w badaniach jest związane z ekspozycją stanowiącą około 1,5-krotność ekspozycji przy dawkach terapeutycznych u ludzi. Dane wskazują, że ten wpływ jest pośredni i wtórny do zakłócania przez rysdyplam cyklu komórkowego dzielących się komórek. Rysdyplam nie ma potencjału do bezpośredniego uszkodzenia DNA.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach na ciężarnych samicach szczura, którym podawano rysdyplam, wyraźne było toksyczne działanie na zarodek i płód w postaci mniejszej masy płodu i opóźnionego rozwoju. Wartość NOAEL dla tego działania około dwukrotnie przewyższała poziomy ekspozycji osiągane przy dawkach terapeutycznych rysdyplamu stosowanych u pacjentów. W badaniach na ciężarnych samicach królika działanie dysmorficzne obserwowano przy ekspozycji związanej także z działaniem toksycznym na samicę. Dotyczyło to czterech (4%) płodów z 4 miotów (22%) z wodogłowiem. Wartość NOAEL stanowiła około 4-krotność poziomów ekspozycji osiąganych po podaniu dawek terapeutycznych rysdyplamu u pacjentów.

W badaniu nad rozwojem przed- i pourodzeniowym szczurów, którym codziennie podawano rysdyplam, rysdyplam powodował nieznaczne opóźnienie długości ciąży. Badania nad ciężarnymi szczurami i szczurami podczas laktacji wykazały, że rysdyplam przenika przez barierę łożyska oraz do mleka.

Rakotwórczość

Rysdyplam nie wykazywał potencjalnego działania rakotwórczego u transgenicznych myszy rasH2 w okresie 6 miesięcy oraz w 2-letnim badaniu prowadzonym na szczurach, w którym narażenie było równoważne z narażeniem u ludzi po zastosowaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD). Statystycznie istotne zwiększenie występowania guzów nowotworowych gruczołu napletkowego u samców szczura oraz gruczołu łechtaczkowego u samic szczura obserwowane po podaniu dawki stanowiącej 4-krotność narażenia po podaniu MRHD jest nieistotne z punktu widzenia stosowania leku u ludzi, ponieważ oba te narządy są właściwe dla gryzoni.

Badania na młodych zwierzętach

Badania na młodych zwierzętach ujawniły brak szczególnego ryzyka dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

kwas winowy (E 334)
mannitol (E 421)
celuloza mikrokrystaliczna (E460)
krzemionka koloidalna bezwodna (E 551)
krospowidon
sodu fumaran stearylowy
aromat truskawkowy: naturalne substancje aromatyczne, preparaty aromatyczne, maltodekstryna
kukurydziana, modyfikowana skrobia kukurydziana woskowa (E1450)

Otoczka

alkohol poliwinylowy
tytanu dwutlenek (E 171)
makrogol 3350 (E 1521)
talk (E 553b)
żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Tabletki powlekane

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Evrysdi tabletki powlekane jest dostępny w blistrach perforowanych Aluminium/Aluminium podzielnych na dawki pojedyncze, zawierających 7 tabletek powlekanych. Opakowanie zawiera 28 x 1 tabletek powlekanych (4 blistry po 7 x 1 tabletek).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy zapoznać się z Instrukcją użycia znajdującą się na końcu ulotki dołączonej do opakowania, która zawiera szczegółowe informacje dotyczące przygotowania i podawania tabletek powlekanych produktu leczniczego Evrysdi.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1531/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 marca 2021 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

**A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY <WYTWÓRCY
ODPOWIEDZIALNI> ZA ZWOLNIENIE SERII**

**B WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

**C INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**D WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation efficacy study, PAES): długoterminowe prospektywne, obserwacyjne badanie w celu dalszej oceny postępu choroby u pacjentów z SMA (zarówno przedobjawowych, jak i objawowych) posiadających 1 do 4 kopii genu <i>SMN2</i> leczonych rysydylamem, w porównaniu z danymi dotyczącymi naturalnej historii u pacjentów nieleczonych.	2030

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Evrysdi 0,75 mg/ml proszek do sporządzania roztworu doustnego
rysdyplam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ <SUBSTANCJI CZYNNYCH>

1 butelka zawiera 60 mg rysdyplamu w 2 g proszku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również sodu benzoesan (E 211) i izomalt (E 953).
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego

1 butelka

Zawiera również 1 adapter do butelki typu press-in, 5 strzykawek wielokrotnego użytku (dwie strzykawki o pojemności 1 ml, dwie strzykawki o pojemności 6 ml i jedną strzykawkę o pojemności 12 ml)

5. SPOSÓB I DROGA <DROGI>PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Do podawania doustnego po sporządzeniu

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wdychać proszku. Unikać kontaktu proszku i sporządzonego roztworu ze skórą

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Proszek Termin ważności (EXP)

Roztwór doustny. Usunąć po (dd-mm-rrrr)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w szczelnie zamkniętej butelce w celu ochrony przed wilgocią.

Sporządzony roztwór doustny: Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Przechowywać w oryginalnej szczelnie zamkniętej butelce, zawsze w pozycji pionowej.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1531/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

evryski 0,75 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Evrysdi 0,75 mg/ml proszek do sporządzania roztworu doustnego
rysdyplam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ <SUBSTANCJI CZYNNYCH>

1 butelka zawiera 60 mg rysdyplamu w 2 g proszku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również sodu benzoesan (E 211) i izomalt (E 953).
Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego

5. SPOSÓB I DROGA <DROGI>PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Do podawania doustnego

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Unikać kontaktu ze skórą

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Proszek: EXP

Roztwór doustny. Usunąć po (dd-mm-rrrr)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Proszek: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Sporządzony roztwór doustny: Przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w pozycji pionowej.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1531/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Evrysdi 5 mg tabletki powlekane
rysdyplam

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ <SUBSTANCJI CZYNNYCH>

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg rysdyplamu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Więcej informacji, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA <DROGI>PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1531/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

evrysdi 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER PERFOROWANY Z DAWKĄ POJEDYNCZĄ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Evrysdi 5 mg tabletki
rysdyplam

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration GmbH Roche Logo

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn. wt. śr. czw. pt. sob. ndz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Evrysdi 0,75 mg/ml proszek do sporządzania roztworu doustnego rysdyplam

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, w tym wszelkie działania niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Informacje zawarte w tej ulotce są przeznaczone dla pacjenta, opiekuna pacjenta lub dziecka – w tej ulotce osoba ta będzie określona mianem „pacjenta”.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Evrysdi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Evrysdi
3. Jak przyjmować lek Evrysdi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Evrysdi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Evrysdi i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Evrysdi i w jakim celu się go stosuje

Lek Evrysdi zawiera substancję czynną rysdyplam. Należy on do grupy leków zwanych „modyfikatorami składania pre-mRNA”.

Lek Evrysdi jest stosowany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) u dorosłych i dzieci.

- SMA jest chorobą występującą rodzinie – jest to choroba genetyczna.
- Choroba jest spowodowana niedoborem białka umożliwiającego przeżycie motoneuronów (ang. *survival motor neuron*, SMN) w organizmie.

Niewystarczająca ilość białka SMN powoduje utratę motoneuronów. Motoneurony to komórki nerwowe kontrolujące mięśnie.

- Prowadzi to do osłabienia i zaniku mięśni.
- Może to utrudniać wykonywanie codziennych ruchów, takich jak kontrola głowy i szyi, siedzenie, raczkowanie i chodzenie.
- Choroba może także osłabiać mięśnie odpowiedzialne za oddychanie i połykanie.

Jak działa lek Evrysdi

Lek Evrysdi wspomaga organizm w wytwarzaniu większej ilości białka SMN.

- Oznacza to utratę mniejszej liczby motoneuronów - może to poprawić funkcjonowanie mięśni u osób z SMA.

U niemowląt, u których występuje SMA typu 1 stosowanie leku Evrysdi może:

- zwiększyć przeżycie
- zmniejszyć potrzebę oddychania wspomaganego mechanicznie
- pomóc w utrzymaniu zdolności doustnego odżywiania.

U dzieci (w wieku od niemowlęcego do nastoletniego) i u osób dorosłych z typem 2 i 3 SMA stosowanie leku Evrysdi może:

- zatrzymać pogarszanie się kontroli nad mięśniami
- poprawić kontrolę nad mięśniami.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Evrysdi

Kiedy nie przyjmować leku Evrysdi:

- jeśli pacjent ma uczulenie na rysdyplam lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą przed przyjęciem leku Evrysdi.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Evrysdi należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Leczenie lekiem Evrysdi może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko lub może wpłynąć na płodność mężczyzn. Patrz punkty „**Ciąża**”, „**Antykoncepcja**” i „**Wpływ na płodność mężczyzn**”, aby uzyskać więcej informacji.

Lek Evrysdi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o przyjmowaniu któregośkolwiek z następujących leków obecnie lub kiedykolwiek w przeszłości:

- metforminy – leku stosowanego w leczeniu cukrzycy typu 2
- leków stosowanych w leczeniu SMA

Ciąża

Przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem lekarz prowadzący powinien zlecić pacjentce test ciążowy, ponieważ lek Evrysdi może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko.

- Nie przyjmować tego leku, jeśli pacjentka jest w ciąży.
- Nie należy zająć w ciążę:
 - podczas leczenia lekiem Evrysdi i
 - przez jeden miesiąc po zakończeniu przyjmowania leku Evrysdi.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Pacjentka wraz z lekarzem zdecydują, co jest najlepsze dla pacjentki i jej nienarodzonego dziecka.

Antykoncepcja

Kobiety

Należy stosować wysoce skuteczną metodę kontroli urodzeń:

- podczas przyjmowania tego leku i
- przez jeden miesiąc po zakończeniu przyjmowania tego leku.

Należy porozmawiać z lekarzem o wysoce skutecznych metodach kontroli urodzeń, które mogą być stosowane przez pacjentkę i jej partnera.

Mężczyźni

Jeśli partnerka pacjenta jest kobietą w wieku rozrodczym, nie może ona zajść w ciążę.

Należy stosować prezerwatywy:

- podczas przyjmowania tego leku i
- przez 4 miesiące po zakończeniu przyjmowania tego leku.

Należy porozmawiać z lekarzem o wysoce skutecznych metodach kontroli urodzeń, które mogą być stosowane przez pacjenta i jego partnerkę.

Karmienie piersią

Nie karmić piersią podczas przyjmowania tego leku, ponieważ ten lek może przenikać do mleka kobiet karmiących piersią i mieć szkodliwy wpływ na dziecko.

Należy porozmawiać z lekarzem o tym, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać przyjmowanie leku Evrysdi.

Wpływ na płodność mężczyzn

Lek Evrysdi może zmniejszać płodność mężczyzn podczas leczenia i przez okres do 4 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

- Jeśli pacjent planuje mieć dziecko, powinien zwrócić się o poradę do lekarza.
- Nie należy być dawcą nasienia podczas leczenia i przez 4 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Jest mało prawdopodobne, by ten lek wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Evrysdi zawiera sól

Lek Evrysdi zawiera niewielką ilość sodu (soli) – mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu. To znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu” i może być stosowany przez osoby pozostające na diecie niskosodowej.

Lek Evrysdi proszek do sporządzania roztworu doustnego zawiera 0,375 mg benzoesanu sodu na ml. Benzoesan sodu może nasilać żółtaczkę (zażółcenie skóry i oczu) u noworodków (do 4. tygodnia życia).

Lek Evrysdi zawiera izomalt

Lek Evrysdi proszek do sporządzania roztworu doustnego zawiera 2,97 mg izomaltu na ml leku. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Evrysdi

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jeśli pacjent stosuje lek Evrysdi proszek do sporządzania roztworu doustnego, powinien otrzymać lek w postaci płynu w butelce. Lek Evrysdi jest płynem przygotowywanym przez farmaceutę i nazywanym w tej ulotce „roztworem doustnym” lub „lekiem”. Nie należy stosować leku, jeśli ma on postać proszku w butelce; w takiej sytuacji należy skontaktować się z farmaceutą.

Lek Evrysdi jest także dostępny w postaci tabletek powlekanych. Lekarz pomoże pacjentowi wybrać postać leku odpowiednią dla pacjenta.

Jaką ilość leku Evrysdi należy przyjąć

Lekarz dobierze odpowiednią dawkę leku Evrysdi w oparciu o wiek i masę ciała pacjenta.

Dawkę dobową należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.

- Nie zmieniać dawki bez konsultacji z lekarzem.

Kiedy i jak przyjmować lek Evrysdi

Do opakowania z lekiem dołączono **broszurę „Instrukcja użycia”**. W broszurze pokazano jak pobrać dawkę przy pomocy dołączonej strzykawki doustnej wielokrotnego użytku. Lek można przyjmować:

- doustnie lub
- przez sondę pokarmową

Należy uważnie przeczytać załączoną „Instrukcję użycia” i stosować się do podanych w niej wskazówek dotyczących przyjmowania lub podawania leku Evrysdi.

Lek Evrysdi należy przyjmować:

- raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze - pomoże to pacjentowi pamiętać o przyjęciu leku
- z posiłkiem lub bez
- natychmiast po pobraniu go do strzykawki doustnej. Jeśli lek nie zostanie przyjęty w ciągu 5 minut, należy usunąć go ze strzykawki doustnej i pobrać nową dawkę.

Lek należy popić wodą. Nie należy mieszać leku z mlekiem lub mlekiem modyfikowanym.

Jeśli lek Evrysdi zetknie się ze skórą, należy przemyć to miejsce wodą z mydłem.

Jak długo przyjmować lek Evrysdi

Lekarz powie pacjentowi, jak długo przyjmować lek Evrysdi. Nie należy przerywać leczenia lekiem Evrysdi, chyba, że tak zaleci lekarz.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Evrysdi

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Evrysdi należy skontaktować się z lekarzem lub natychmiast udać się do szpitala.

- Należy zabrać ze sobą lek i tę ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku Evrysdi lub wystąpienie wymiotów po przyjęciu dawki

Pominięcie przyjęcia dawki:

- Jeśli od zwykłej pory przyjęcia leku Evrysdi upłynęło mniej niż 6 godzin - należy przyjąć pominiętą dawkę zaraz po przypomnieniu sobie o niej.
- Jeśli od zwykłej pory przyjęcia leku Evrysdi upłynęło więcej niż 6 godzin - należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Wymioty po przyjęciu leku Evrysdi:

- Nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze następnego dnia.

Rozlanie leku Evrysdi

W przypadku rozlania tego leku należy osuszyć miejsce rozlania suchym ręcznikiem papierowym, a następnie umyć je wodą z mydłem. Wyrzucić ręcznik papierowy do kosza na śmieci, a następnie dokładnie umyć ręce wodą z mydłem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- biegunka
- wysypka
- ból głowy
- gorączka

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

- nudności
- owrzodzenia jamy ustnej
- zakażenie pęcherza moczowego
- ból stawów

Częstość nieznana: nie wiadomo jak często występują te działania

- zapalenie małych naczyń krwionośnych głównie w obrębie skóry (zapalenie naczyń skórnych).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Evrysdi

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Roztwór doustny przechowywać w lodówce (2 do 8°C). W razie konieczności pacjent może przechowywać roztwór doustny w temperaturze pokojowej (poniżej 40°C) przez okres, który łącznie nie przekracza 120 godzin (5 dni). Roztwór doustny należy umieścić z powrotem w lodówce, gdy nie jest już konieczne przechowywanie butelki w temperaturze pokojowej.
- Należy kontrolować całkowity czas przechowywania poza lodówką (w temperaturze poniżej 40°C). Jak podano powyżej, suma przedziałów czasowych poza lodówką nie może przekraczać 120 godzin.
- Roztwór doustny pozostaje stabilny przez 64 dni po sporządzeniu, gdy jest przechowywany w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C. Farmaceuta wpisze termin ważności na etykiecie butelki i oryginalnym pudełku tekturowym po „Usunąć po”. Nie używać roztworu po upływie daty „Usunąć po” lub usunąć lek, jeśli butelka była przechowywana w temperaturze pokojowej (poniżej 40°C) przez okres łącznie przekraczający 120 godzin (5 dni).
- Usunąć lek, jeśli butelka była przechowywana przez jakikolwiek okres w temperaturze przekraczającej 40°C.
- Lek przechowywać w oryginalnej butelce w celu ochrony przed światłem.
- Butelkę z lekiem przechowywać w pozycji pionowej ze szczelnie dokręconą nakrętką.
- Po pobraniu leku Evrysdi do strzykawki doustnej należy go natychmiast zużyć. Nie przechowywać roztworu Evrysdi w strzykawce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Evrysdi

- Substancją czynną leku jest rysdyplam.
- Każdy ml roztworu doustnego zawiera 0,75 mg rysdyplamu.
- Pozostałe składniki to: mannitol (E 421), izomalt (E 953), aromat truskawkowy [naturalne substancje aromatyczne, preparaty aromatyczne, maltodekstryna kukurydziana, modyfikowana skrobia kukurydziana woskowa (E1450)], kwas winowy (E 334), sodu benzoesan (E 211), makrogol 6000 (E 1521), sukraloza, kwas askorbinowy (E 300), disodu edetynian dwuwodny (patrz punkt 2 „Lek Evrysdi zawiera sól” i „Lek Evrysdi zawiera izomalt”).

Jak wygląda lek Evrysdi i co zawiera opakowanie

- Lek Evrysdi proszek do sporządzania roztworu doustnego jest dostarczany pacjentowi w postaci roztworu doustnego przygotowanego przez farmaceutę.
- Roztwór doustny ma smak truskawkowy, jest w kolorze od zielonkawożółtego do żółtego, objętość roztworu wynosi 80 ml.
- Każde pudełko tekturowe zawiera 1 butelkę, 1 adapter do butelki typu press-in, dwie oranżowe strzykawki doustne wielokrotnego użytku o pojemności 1 ml z podziałką, dwie oranżowe strzykawki doustne wielokrotnego użytku o pojemności 6 ml z podziałką i jedną oranżową strzykawkę doustną wielokrotnego użytku o pojemności 12 ml z podziałką ułatwiającą pobranie właściwej dawki leku.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja Użycia – Podawanie

Evrysdi 0,75 mg/ml proszek do sporządzania roztworu doustnego

rysdyplam

Należy przeczytać i zrozumieć tę **Instrukcję użycia** przed rozpoczęciem stosowania leku Evrysdi. Ta instrukcja wyjaśnia, jak przygotowywać i podawać lek Evrysdi za pomocą strzykawki doustnej, sondy gastrostomijnej (G-tube) lub sondy nosowo-żołądkowej (NG-tube).

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących stosowania leku Evrysdi należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

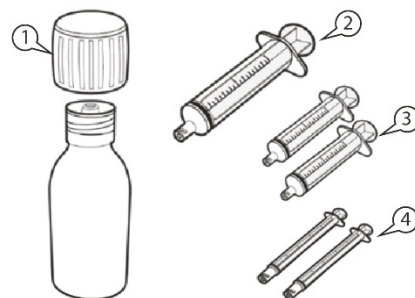
Pacjent powinien otrzymać lek Evrysdi w postaci płynu w butelce. Lek Evrysdi jest przygotowywany przez farmaceutę tak, by miał postać roztworu doustnego. **Nie** stosować leku, jeśli ma on postać proszku znajdującego się w butelce; w takim przypadku należy skontaktować się z farmaceutą.

Ważne informacje o leku Evrysdi

- Do odmierzenia dawki dobowej należy zawsze używać strzykawek doustnych wielokrotnego użytku znajdujących się w opakowaniu.
- Należy zapoznać się z punktem „**Jak wybrać strzykawkę doustną odpowiednią dla danej dawki leku Evrysdi**”.
- W razie pytań związanych z wyborem właściwej strzykawki doustnej i odmierzania dawki dobowej należy zwrócić się do farmaceuty.
- W razie zgubienia lub uszkodzenia strzykawki (-ek) doustnej (-ych) należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, którzy doradzą pacjentowi jak dalej przyjmować lek.
- Jeśli adapter butelki nie znajduje się w butelce, **nie** używać leku Evrysdi i skontaktować się z farmaceutą.
- Roztwór doustny może być przechowywany w temperaturze pokojowej (poniżej 40°C) przez okres, który łącznie nie przekracza 120 godzin (5 dni). Należy kontrolować całkowity czas przechowywania poza lodówką (poniżej 40°C).
- **Nie** używać leku Evrysdi po terminie „**Usunąć po**” zapisanym na etykiecie butelki lub w sytuacji, gdy pacjent lub opiekun pacjenta przechowywali butelkę w temperaturze pokojowej (poniżej 40°C) przez okres łącznie przekraczający 120 godzin (5 dni). Należy zapytać farmaceutę o podanie terminu „**Usunąć po**”, jeśli nie został on zapisany na etykiecie butelki.
- Usunąć lek, jeśli butelka była przechowywana przez jakikolwiek okres w temperaturze przekraczającej 40°C.
- **Nie** mieszać leku Evrysdi z mlekiem lub mlekiem modyfikowanym.
- **Nie** używać leku Evrysdi, jeśli butelka lub strzykawka doustna są uszkodzone.
- **Unikać** kontaktu leku Evrysdi ze skórą. Jeśli lek Evrysdi dostanie się na skórę, należy przemyć to miejsce wodą z mydłem.
- W przypadku rozlania leku Evrysdi należy osuszyć miejsce rozlania suchym ręcznikiem papierowym, a następnie umyć je wodą z mydłem. Wyrzucić ręcznik papierowy do kosza na śmieci, a następnie dokładnie umyć ręce wodą z mydłem.
- Jeśli ilość leku Evrysdi pozostająca w butelce jest niewystarczająca do podania dawki, należy wyrzucić butelkę z pozostałym lekiem Evrysdi i zużyte strzykawki doustne, zgodnie z lokalnie obowiązującymi przepisami; należy użyć nowej butelki z lekiem Evrysdi, aby otrzymać pełną dawkę. **Nie mieszać** leku Evrysdi pochodzącego z nowej butelki z lekiem z aktualnie używanej butelki.

Każde pudełko tekturowe z lekiem EVRYSDI zawiera (patrz rycina A):

1. 1 Butelkę z lekiem Evrysdi oraz adapter i nakrętkę
2. 1 strzykawkę doustną o pojemności 12 ml (w torebce)
3. 2 strzykawki doustne o pojemności 6 ml (w torebkach)
4. 2 strzykawki doustne o pojemności 1 ml (w torebkach)
5. 1 broszurę z Instrukcją użycia (nie pokazano)
6. 1 ulotkę dołączoną do opakowania (nie pokazano)



Rycina A

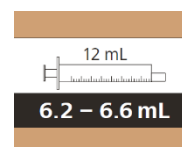
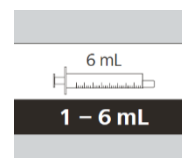
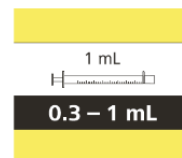
Jak przechowywać lek Evrysdi

Pełna informacja, patrz punkt 5 „*Jak przechowywać lek Evrysdi*” w ulotce dołączonej do opakowania.

A) Pobieranie objętości leku odpowiadającej danej dawce

Jak wybrać strzykawkę doustną odpowiednią dla danej dawki leku Evrysdi

- Jeśli dawka dobową leku Evrysdi wynosi od 0,3 ml do 1 ml, należy użyć strzykawki doustnej o pojemności 1 ml (żółta etykieta).
- Jeśli dawka dobową leku Evrysdi wynosi od 1 ml do 6 ml, należy użyć strzykawki doustnej o pojemności 6 ml (szara etykieta).
- Jeśli dawka dobową leku Evrysdi jest większa niż 6 ml, należy użyć strzykawki doustnej o pojemności 12 ml (brązowa etykieta).



Należy zapytać lekarza prowadzącego lub farmaceutę jak zaokrąglić dobową dawkę leku dla siebie lub swojego dziecka do najbliższej wartości na podziałce strzykawki.

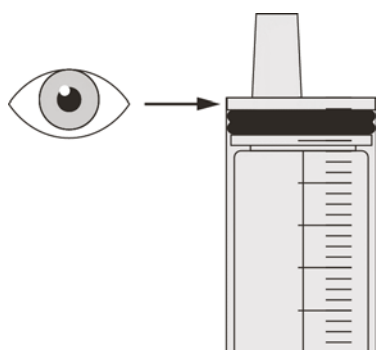
Jak pobrać dawkę leku Evryski



Rycina B

Krok A1

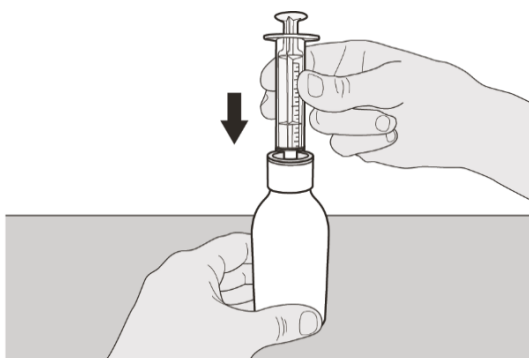
Zdjąć nakrętkę przyciskając ją mocno w dół, a następnie przekręcając w lewo (w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara) (patrz Rycina B). Nie wyrzucać nakrętki.



Rycina C

Krok A2

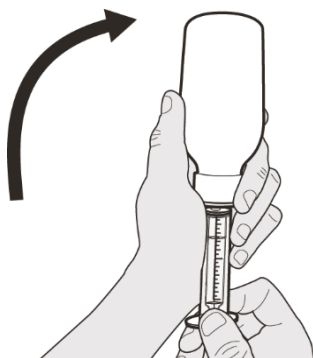
Docisnąć tłok strzykawki doustnej do samego dołu, aby usunąć mogące w niej zalegać powietrze (patrz Rycina C).



Rycina D

Krok A3

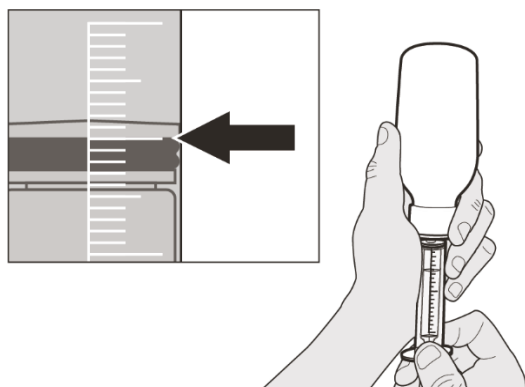
Trzymając butelkę pionowo wprowadzić czubek strzykawki do adaptera butelki (patrz Rycina D).



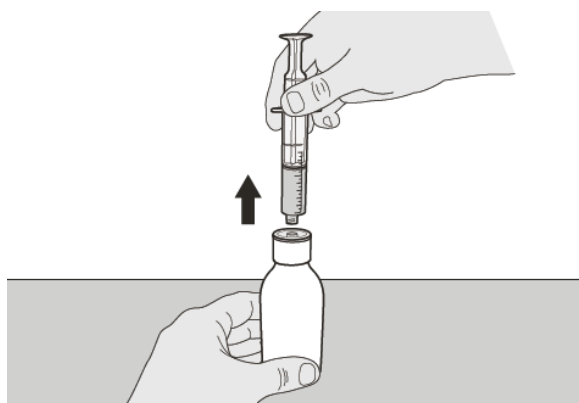
Rycina E

Krok A4

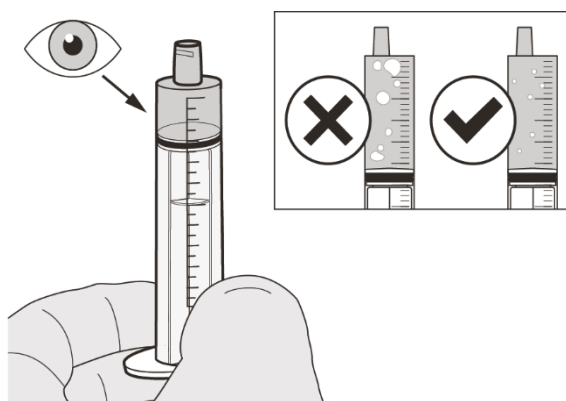
Ostrożnie obrócić butelkę do góry dnem utrzymując czubek strzykawki mocno wciśnięty do adaptera butelki (patrz Rycina E).



Rycina F



Rycina G



Rycina H

Krok A5

Powoli odciągnąć tłok, aby pobrać dawkę leku Evrysdi. Górna krawędź czarnej uszczelki tłoka musi zrównać się ze znacznikiem w ml na strzykawce doustnej, odpowiadającym dawce dobowej (patrz Rycina F).

Po pobraniu odpowiedniej dawki **przytrzymać tłok w miejscu w pozycji nieruchomej.**

Krok A6

Nadal przytrzymywać tłok w miejscu w pozycji nieruchomej.

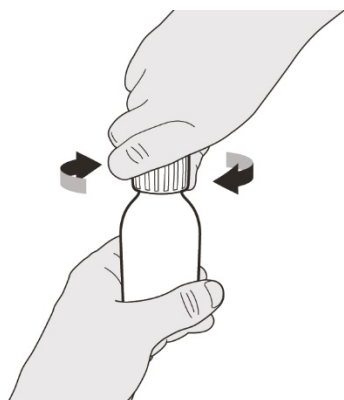
Pozostawić strzykawkę doustną w butelce i obrócić butelkę z powrotem do pozycji pionowej. Postawić butelkę na płaskiej powierzchni. Odłączyć strzykawkę doustną od adaptera butelki delikatnie pociągając ją w kierunku do góry (patrz Rycina G).

Krok A7

Trzymać strzykawkę z czubkiem skierowanym do góry. Obejrzeć lek znajdujący się w strzykawce. **Jeśli** w strzykawce doustnej widoczne są duże pęcherzyki powietrza (patrz Rycina H) **lub jeśli** została pobrana niewłaściwa dawka leku Evrysdi, ponownie wprowadzić czubek strzykawki do adaptera butelki. Opuścić tłok do samego dołu, aby cały lek znalazł się z powrotem w butelce i powtórzyć czynności opisane w Krokach od A4 do A7.

Lek Evrysdi należy podać natychmiast po pobraniu go do strzykawki doustnej.

Jeśli lek nie zostanie podany w **ciągu 5 minut**, należy usunąć lek ze strzykawki doustnej i pobrać nową dawkę.



Rycina I

Krok A8

Nałożyć nakrętkę z powrotem na butelkę. Przekręcić nakrętkę w prawo (zgodnie z ruchem wskazówek zegara), aby szczelnie zamknąć butelkę (patrz Rycina I). Nie zdejmować adaptera z butelki.

Jeśli pacjent przyjmuje dawkę leku Evrysdi doustnie, należy postępować zgodnie ze wskazówkami podanymi w punkcie „**B) Jak przyjmować dawkę leku Evrysdi doustnie**”.

Jeśli pacjent przyjmuje dawkę leku Evrysdi przez sondę gastrostomijną, należy postępować zgodnie ze wskazówkami podanymi w punkcie „**C) Jak podawać dawkę leku Evrysdi przez sondę gastrostomijną**”.

Jeśli pacjent przyjmuje dawkę leku Evrysdi przez sondę nosowo-żołądkową, należy postępować zgodnie ze wskazówkami podanymi w punkcie „**D) Jak podawać dawkę leku Evrysdi przez sondę nosowo-żołądkową**”.

Strzykawki doustne do podawania leku Evrysdi są kompatybilne z systemem ENFit®. Jeśli sonda żołądkowa używana przez pacjenta nie jest kompatybilna z systemem ENFit®, konieczne może być zastosowanie łącznika przejściowego ENFit®, aby połączyć strzykawkę z lekiem Evrysdi z sondą gastrostomijną lub nosowo-żołądkową.

B) Jak przyjmować dawkę leku Evrysdi doustnie

Podczas przyjmowania dawki leku Evrysdi doustnie należy siedzieć w pozycji wyprostowanej.



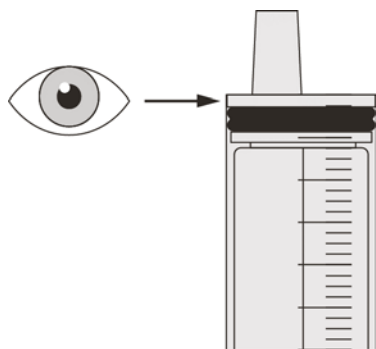
Rycina J

Krok B1

Włożyć strzykawkę do ust tak, aby jej czubek dotykał jednego z policzków.

Powoli przyciskać tłok do samego dołu, aby podać pełną dawkę leku Evrysdi (patrz Rycina J).

Podanie leku Evrysdi na tylną ścianę gardła lub zbyt szybkie opróżnienie strzykawki może spowodować zakrztuszenie się.



Rycina K

Krok B2

Sprawdzić, czy w strzykawce doustnej nie ma już leku (patrz Rycina K).



Rycina L

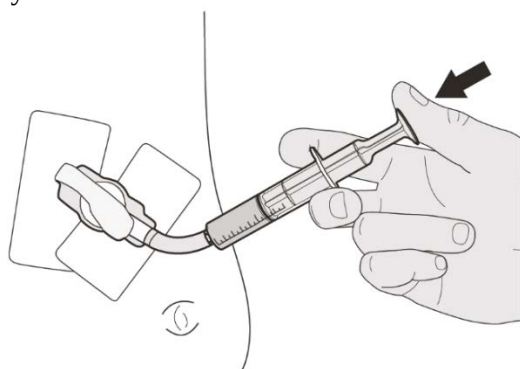
Krok B3

Bezpośrednio po przyjęciu dawki leku Evrysdi **popić** lek wodą (patrz Rycina L).

Przejdź do Kroku E, aby dowiedzieć się, jak wyczyścić strzykawkę.

C) Jak podawać dawkę leku Evrysdi przez sondę gastrostomijną

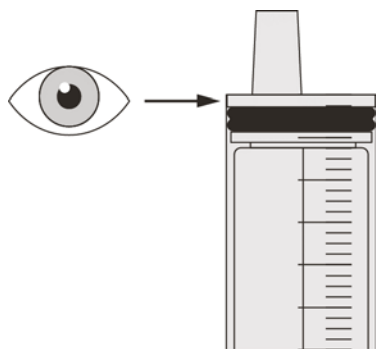
Jeśli lek Evrysdi jest podawany przez sondę gastrostomijną, należy poprosić lekarza lub pielęgniarkę, by pokazał pacjentowi jak skontrolować sondę gastrostomijną przed podaniem leku Evrysdi.



Rycina M

Krok C1

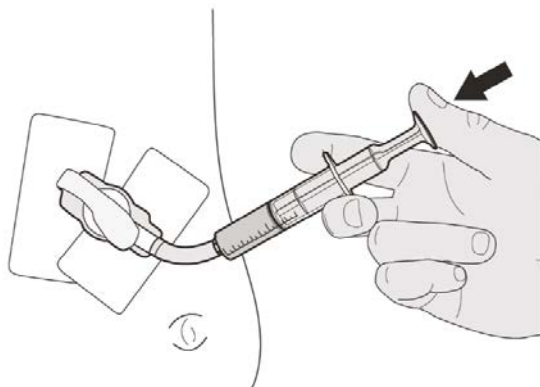
Umieścić czubek strzykawki doustnej w sondzie gastrostomijnej. Powoli opuszczać tłok do samego dołu, aby podać pełną dawkę leku Evrysdi (patrz Rycina M).



Rycina N

Krok C2

Sprawdzić, czy w strzykawce doustnej nie ma już leku (patrz Rycina N).



Rycina O

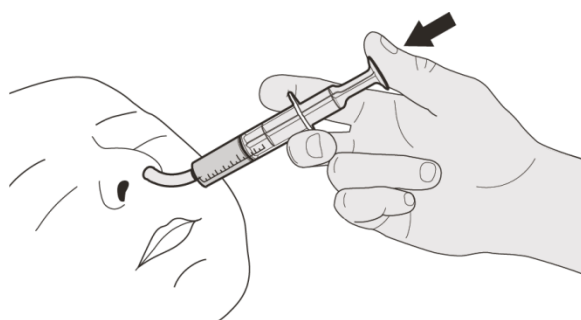
Krok C3

Przepłukać sondę gastrostomijną 10-20 ml wody bezpośrednio po podaniu dawki leku Evrysdi (patrz Rycina O).

Przejdź do Kroku E, aby dowiedzieć się, jak wyczyścić strzykawkę.

D) Jak podawać dawkę leku Evrysdi przez sondę nosowo-żołądkową

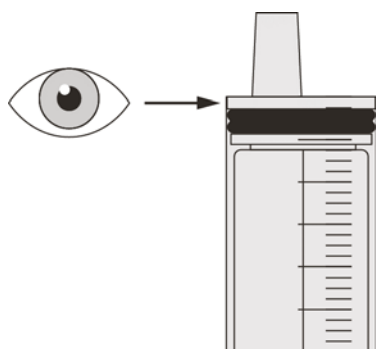
Jeśli lek Evrysdi jest podawany przez sondę nosowo-żołądkową, należy poprosić lekarza lub pielęgniarkę, by pokazał pacjentowi jak skontrolować sondę nosowo-żołądkową przed podaniem leku Evrysdi.



Rycina P

Krok D1

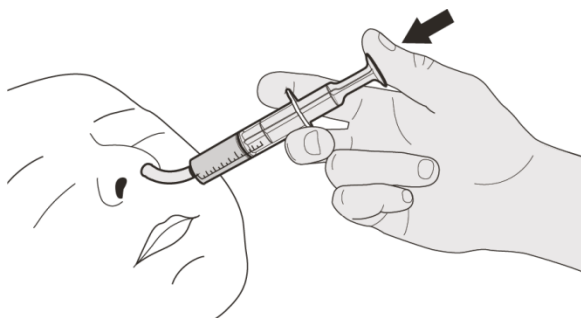
Umieścić czubek strzykawki doustnej w sondzie nosowo-żołądkowej. Powoli opuszczać tłok do samego dołu, aby podać pełną dawkę leku Evrysdi (patrz Rycina P).



Rycina Q

Krok D2

Sprawdzić, czy w strzykawce doustnej nie ma już leku (patrz Rycina Q).



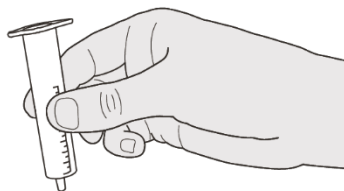
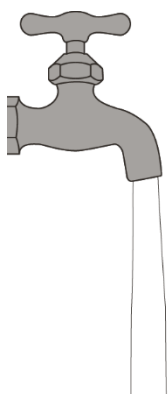
Rycina R

Krok D3

Przepłukać sondę nosowo-żołądkową 10-20 ml wody bezpośrednio po podaniu dawki leku Evrysdi (patrz Rycina R).

Przejdź do Kroku E, aby dowiedzieć się, jak wyczyścić strzykawkę.

E) Jak czyścić strzykawkę doustną po użyciu

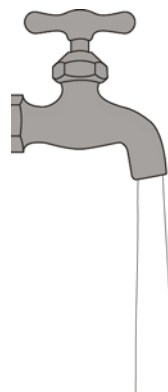


Rycina S

Krok E1

Wyjmij tłok ze strzykawki doustnej.

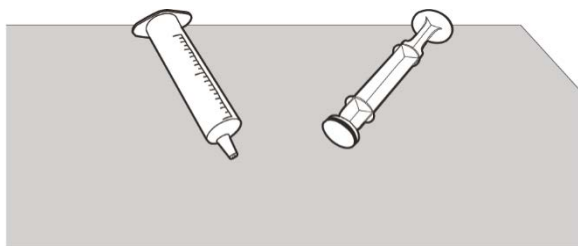
Wypłucz cylinder strzykawki doustnej pod strumieniem czystej wody (patrz Rycina S).



Rycina T

Krok E2

Wypłucz tłok pod strumieniem czystej wody (patrz Rycina T).



Rycina U

Krok E3

Sprawdź, czy cylinder i tłok strzykawki doustnej są czyste.

Odłóż cylinder i tłok strzykawki doustnej na czystą powierzchnię w bezpiecznym miejscu do wyschnięcia (patrz Rycina U).

Umyj ręce.

Po wyschnięciu umieść tłok z powrotem w strzykawce doustnej i przechowuj razem z lekiem.

Instrukcja Sporządzania Roztworu

Evrysdi 0,75 mg/ml

proszek do sporządzania roztworu doustnego

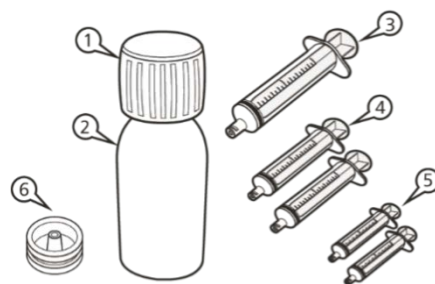
rysdyplam

Instrukcja sporządzania roztworu

(WYŁĄCZNIE DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO [NP. FARMACEUTÓW])

Każde pudełko tekturowe z lekiem Evrysdi zawiera (patrz Rycina A):

1. 1 nakrętkę
2. 1 butelkę z lekiem Evrysdi
3. 1 strzykawkę doustną o pojemności 12 ml (w torebce)
4. 2 strzykawki doustne o pojemności 6 ml (w torebkach)
5. 2 strzykawki doustne o pojemności 1 ml (w torebkach)
6. 1 adapter do butelki typu press-in
7. 1 ulotkę dołączoną do opakowania (nie pokazano)
8. 1 Instrukcję sporządzania roztworu (nie pokazano)
9. 1 Instrukcję użycia (nie pokazano)



Rycina A

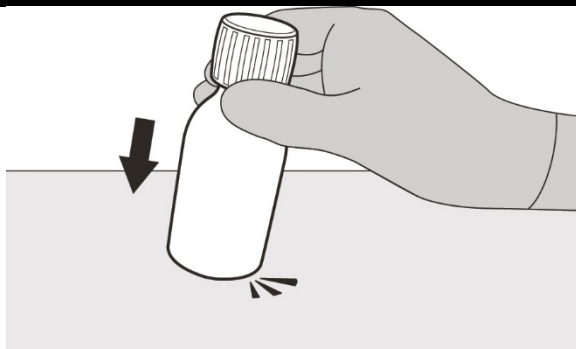
Ważne informacje o leku Evrysdi

- **Unikać wdychania** proszku z lekiem Evrysdi.
- **Używać rękawiczek.**
- **Nie** używać po upływie terminu ważności proszku. Termin ważności proszku jest podany na etykiecie butelki.
- **Nie** wydawać sporządzonego roztworu, jeśli data „Usunąć po” roztworu wypada później niż termin ważności proszku.
- **Unikać kontaktu** leku ze skórą. Jeśli lek dostanie się na skórę, należy przemyć to miejsce wodą z mydłem.
- **Nie** używać leku, jeśli którykolwiek z materiałów został uszkodzony lub gdy go brakuje.
- Do sporządzania leku należy używać wody oczyszczonej lub wody do wstrzykiwań.
- Nie dołączać do opakowania dodatkowych strzykawek doustnych oprócz strzykawek znajdujących się w pudełku tekturowym.

Jak przechowywać lek Evrysdi

- Proszek (lek przed sporządzeniem roztworu) przechowywać w temperaturze pokojowej ($<25^{\circ}\text{C}$) w pudełku tekturowym ze szczelnie zamkniętą butelką, w celu ochrony przed wilgocią.
- Roztwór (po sporządzeniu) przechowywać w lodówce w temperaturze (2 do 8°C), w pudełku tekturowym w pozycji pionowej.
- Roztwór doustny przechowywać w oryginalnej butelce, zawsze w pozycji pionowej, ze szczelnie dokręconą zakrętką.

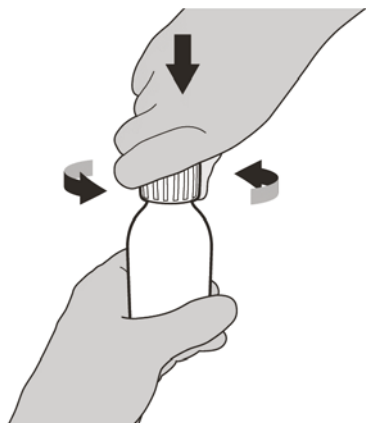
Sporządzanie roztworu



Rycina B

Krok 1

Delikatnie opukać dno butelki, aby poruszyć proszek (patrz Rycina B).



Rycina C

Krok 2

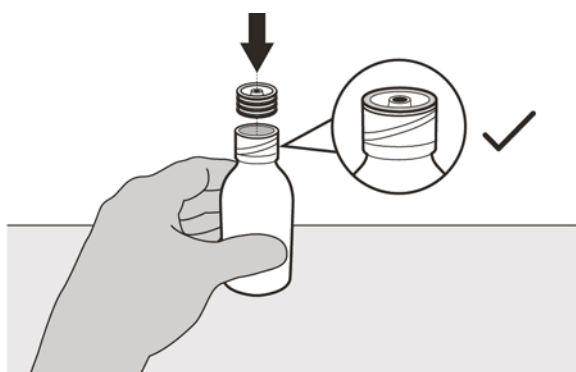
Zdjąć nakrętkę przyciskając ją mocno w dół, a następnie przekręcając w lewo (w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara) (patrz Rycina C). Nie wyrzucać nakrętki.



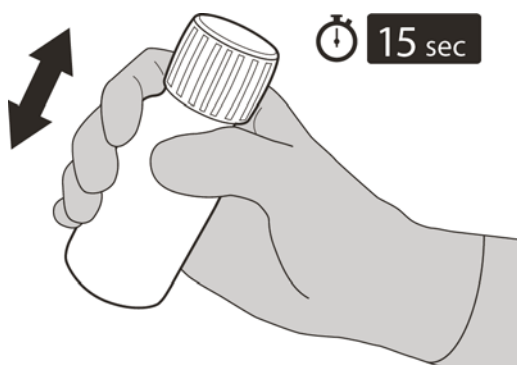
Rycina D

Krok 3

Ostrożnie wlać 79 ml wody oczyszczonej lub wody do wstrzykiwań do butelki z lekiem (patrz Rycina D).



Rycina E



Rycina F



Rycina G

Krok 4

Przytrzymać butelkę z lekiem jedną ręką na stole.

Włożyć adapter typu press-in do szyjki butelki, dociskając go drugą ręką. Upewnić się, że adapter jest całkowicie dociśnięty do brzegu butelki (patrz Rycina E).

Krok 5

Ponownie nałożyć nakrętkę na butelkę. Przekręcić nakrętkę w prawo (w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara), aby zamknąć butelkę.

Upewnić się, że butelka jest całkowicie zamknięta, a następnie mocno wstrząsać przez 15 sekund (patrz Rycina F).

Odczekać 10 minut. Otrzymany **roztwór powinien być przejrzysty**.

Następnie znowu wstrząsać butelką przez 15 sekund.

Krok 6

Obliczyć datę „Usunąć po” wypadającą **64 dni** po sporządzeniu roztworu (Uwaga: dzień sporządzenia roztworu liczony jest jako dzień 0. Na przykład, jeśli sporządzenie roztworu zostało wykonane 1 kwietnia, data „Usunąć po” przypada 4 czerwca).

Zapisać datę „Usunąć po” dotyczącą roztworu na etykiecie butelki (patrz Rycina G) i pudełku tekturowym.

Włożyć butelkę z powrotem do pudełka tekturowego, wraz ze strzykawkami (w torebkach), ulotką dołączoną do opakowania i broszurą „Instrukcja użycia”. Przechowywać pudełko tekturowe w lodówce (2°C - 8°C).

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Evrysdi 5 mg tabletki powlekane rysdyplam

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, w tym wszelkie działania niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Informacje zawarte w tej ulotce są przeznaczone dla pacjenta, opiekuna pacjenta lub dziecka – w tej ulotce osoba ta będzie określona mianem „pacjenta”.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Evrysdi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Evrysdi
3. Jak przyjmować lek Evrysdi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Evrysdi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Evrysdi i w jakim celu się go stosuje

Lek Evrysdi zawiera substancję czynną rysdyplam. Należy on do grupy leków zwanych „modyfikatorami składania *pre-mRNA*”.

Lek Evrysdi jest stosowany w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni (ang. *spinal muscular atrophy*, SMA) u dorosłych i dzieci.

- SMA jest chorobą występującą rodzinnie – jest to choroba genetyczna.
- Choroba jest spowodowana niedoborem białka umożliwiającego przeżycie motoneuronów (ang. *survival motor neuron*, SMN) w organizmie.

Niewystarczająca ilość białka SMN powoduje utratę motoneuronów. Motoneurony to komórki nerwowe kontrolujące mięśnie.

- Prowadzi to do osłabienia i zaniku mięśni.
- Może to utrudniać wykonywanie codziennych ruchów, takich jak kontrola głowy i szyi, siedzenie, raczkowanie i chodzenie.
- Choroba może także osłabiać mięśnie odpowiedzialne za oddychanie i połykanie.

Jak działa lek Evrysdi

Lek Evrysdi wspomaga organizm w wytwarzaniu większej ilości białka SMN.

- Oznacza to utratę mniejszej liczby motoneuronów - może to poprawić funkcjonowanie mięśni u osób z SMA.

U niemowląt, u których występuje SMA typu 1 stosowanie leku Evrysdi może:

- zwiększyć przeżycie
- zmniejszyć potrzebę oddychania wspomagane mechanicznie

- pomóc w utrzymaniu zdolności doustnego odżywiania.

U dzieci (w wieku od niemowlęcego do nastoletniego) i u osób dorosłych z typem 2 i 3 SMA stosowanie leku Evrysdi może:

- zatrzymać pogarszanie się kontroli nad mięśniami
- poprawić kontrolę nad mięśniami.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Evrysdi

Kiedy nie przyjmować leku Evrysdi:

- jeśli pacjent ma uczulenie na rysdyplam lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Evrysdi.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Evrysdi należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Leczenie lekiem Evrysdi może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko lub może wpłynąć na płodność mężczyzn. Patrz punkty „Ciąża”, „Antykoncepcja” i „Wpływ na płodność mężczyzn”, aby uzyskać więcej informacji.

Lek Evrysdi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o przyjmowaniu któregośkolwiek z następujących leków obecnie lub kiedykolwiek w przeszłości:

- metforminy – leku stosowanego w leczeniu cukrzycy typu 2
- leków stosowanych w leczeniu SMA

Ciąża

Przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem lekarz prowadzący powinien zlecić pacjentce test ciążowy, ponieważ lek Evrysdi może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko.

- Nie przyjmować tego leku, jeśli pacjentka jest w ciąży.
- Nie należy zająć w ciążę:
 - podczas leczenia lekiem Evrysdi i
 - przez jeden miesiąc po zakończeniu przyjmowania leku Evrysdi.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi prowadzącemu. Pacjentka wraz z lekarzem zdecydują, co jest najlepsze dla pacjentki i jej nienarodzonego dziecka.

Antykoncepcja

Kobiety

Należy stosować wysoce skuteczną metodę kontroli urodzeń:

- podczas przyjmowania tego leku i
- przez jeden miesiąc po zakończeniu przyjmowania tego leku.

Należy porozmawiać z lekarzem o wysoce skutecznych metodach kontroli urodzeń, które mogą być stosowane przez pacjentkę i jej partnera.

Mężczyźni

Jeśli partnerka pacjenta jest kobietą w wieku rozrodczym, nie może ona zajść w ciążę. Należy stosować prezerwatywy:

- podczas przyjmowania tego leku i
- przez 4 miesiące po zakończeniu przyjmowania tego leku.

Należy porozmawiać z lekarzem o wysoce skutecznych metodach kontroli urodzeń, które mogą być stosowane przez pacjenta i jego partnerkę.

Karmienie piersią

Nie karmić piersią podczas przyjmowania tego leku, ponieważ ten lek może przenikać do mleka kobiet karmiących piersią i mieć szkodliwy wpływ na dziecko.

Należy porozmawiać z lekarzem o tym, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać przyjmowanie leku Evrysdi.

Wpływ na płodność mężczyzn

Lek Evrysdi może zmniejszać płodność mężczyzn podczas leczenia i przez okres do 4 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki.

- Jeśli pacjent planuje mieć dziecko, powinien zwrócić się o poradę do lekarza.
- Nie należy być dawcą nasienia podczas leczenia i przez 4 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by ten lek wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Evrysdi zawiera sól

Lek Evrysdi zawiera niewielką ilość sodu (soli) – mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu. To znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu” i może być stosowany przez osoby pozostające na diecie niskosodowej.

3. Jak przyjmować lek Evrysdi

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Pacjent otrzyma opakowania zawierające blistry z lekiem Evrysdi w postaci tabletek powlekanych, zwanych w tej ulotce „tabletkami”. Ten lek jest także dostępny w postaci roztworu doustnego. Lekarz pomoże pacjentowi wybrać postać leku odpowiednią dla pacjenta.

Jaką ilość leku Evrysdi należy przyjąć

Jeśli pacjent otrzyma lek Evrysdi tabletki powlekane, dawka wynosi 5 mg (jedna tabletka) raz na dobę.

Dawkę dobową należy przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza.

- Nie zmieniać dawki bez konsultacji z lekarzem.

Kiedy i jak przyjmować lek Evrysdi

Należy zapoznać się z „**Instrukcją użycia**” znajdującą się na końcu tej ulotki. Należy postępować dokładnie według podanych wskazówek. W Instrukcji dokładnie pokazano jak przygotować i przyjmować lek Evrysdi w postaci mieszaniny.

Lek Evrysdi należy przyjmować:

- raz na dobę, mniej więcej o tej samej porze - pomoże to pacjentowi pamiętać o przyjęciu leku
- z posiłkiem lub bez.

Lekarz może zalecić pacjentowi przyjmowanie leku Evrysdi tabletki powlekane na jeden z dwóch sposobów:

- Lek Evrysdi przyjąć doustnie. Każdą tabletkę należy połknąć w całości, popijając wodą.
 - Nie należy kroić, rozkruszać ani żuć tabletek.

Lub

- Lek Evrysdi przyjąć doustnie po rozpuszczeniu w niewielkiej ilości wody o temperaturze pokojowej.
 - Leku Evrysdi nie należy mieszać z żadnymi płynami innymi niż woda.
 - Mieszaninę tabletki Evrysdi należy przyjąć natychmiast po wymieszaniu tabletki z wodą. Jeśli tabletka nie zostanie przyjęta w ciągu 10 minut od dodania wody, należy wyrzucić mieszaninę i przygotować nową dawkę.
 - Nie należy narażać przygotowanej mieszaniny tabletki leku Evrysdi na działanie światła słonecznego.
 - Należy unikać kontaktu mieszaniny tabletki Evrysdi ze skórą lub oczami. Jeśli lek Evrysdi zetknie się ze skórą, należy przemyć to miejsce wodą z mydłem. Jeśli lek Evrysdi dostanie się do oczu, należy przemyć oczy wodą.
 - Nie należy podawać mieszaniny tabletki przez sondę pokarmową.

Jak długo przyjmować lek Evrysdi

Lekarz powie pacjentowi, jak długo przyjmować lek Evrysdi. Nie należy przerywać leczenia lekiem Evrysdi, chyba, że tak zaleci lekarz.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Evrysdi

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Evrysdi należy skontaktować się z lekarzem lub natychmiast udać się do szpitala.

- Należy zabrać ze sobą lek i tę ulotkę.

Pominięcie przyjęcia leku Evrysdi lub wystąpienie wymiotów po przyjęciu dawki

Pominięcie przyjęcia dawki:

- Jeśli od zwykłej pory przyjęcia leku Evrysdi upłynęło mniej niż 6 godzin - należy przyjąć pominiętą dawkę zaraz po przypomnieniu sobie o niej.
- Jeśli od zwykłej pory przyjęcia leku Evrysdi upłynęło więcej niż 6 godzin - należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Wymioty po przyjęciu leku Evrysdi:

- Nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze następnego dnia.

Rozlanie leku Evrysdi

W przypadku rozlania mieszaniny tabletki leku Evrysdi należy osuszyć miejsce rozlania suchym ręcznikiem papierowym, a następnie umyć je wodą z mydłem. Wyrzucić ręcznik papierowy do kosza na śmieci, a następnie dokładnie umyć ręce wodą z mydłem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- biegunka
- wysypka
- ból głowy
- gorączka

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób

- nudności
- owrzodzenia jamy ustnej
- zakażenie pęcherza moczowego
- ból stawów

Częstość nieznana: nie wiadomo jak często występują te działania

- zapalenie małych naczyń krwionośnych głównie w obrębie skóry (zapalenie naczyń skórnych)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie lub pielęgniарce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Evrysdi

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Evrysdi

- Substancją czynną tabletek powlekanych jest rysdyplam.
- Każda tabletkę powlekana zawiera 5 mg rysdyplamu.
- Pozostałe składniki to: kwas winowy (E 334), mannitol (E 421), celuloza mikrokrystaliczna, krzemionka koloidalna bezwodna (E 551), krospowidon, aromat truskawkowy [naturalne substancje aromatyczne, preparaty aromatyczne, maltodekstryna kukurydziana, modyfikowana skrobia kukurydziana woskowa (E1450)] i sodu fumaran stearylowy, alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol 3350 (E 1521), talk (E 553b) i żelaza tlenek żółty (E 172).

Jak wygląda lek Evrysdi i co zawiera opakowanie

- Tabletki Evrysdi to bladożółte, okrągłe, wypukłe tabletki powlekane z napisem EVR odcisniętym na jednej stronie.
- Lek Evrysdi jest dostarczany w opakowaniach zawierających 28 x 1 tabletek powlekanych. W opakowaniu znajdują się 4 aluminiowe blistry perforowane z dawką pojedynczą, każdy po 7 tabletek.
 - Blistry posiadają skrótowe oznaczenia dni tygodnia, ułatwiające pamiętanie o codziennym przyjęciu dawki:

pn. wt. śr. czw. pt. sob. ndz.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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

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

Italia

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja Użycia – Podawanie

Evrysdi tabletki powlekane

Ta Instrukcja użycia zawiera informacje o sposobie przygotowania i przyjmowania leku Evrysdi.

- Informacje zawarte w tej Instrukcji użycia dotyczą przyjmowania lub podawania tego leku – jednak w tej instrukcji będzie to określane słowem „przyjmowanie”.

Przed rozpoczęciem

Należy przeczytać tę Instrukcję użycia przed pierwszym przyjęciem leku Evrysdi tabletki powlekane i za każdym razem, gdy pacjent otrzyma nowe opakowanie z lekiem. Mogą pojawić się nowe informacje.

Tabletki powlekane Evrysdi mogą być przyjmowane w całości lub wymieszane z niewielką ilością wody o temperaturze pokojowej, a następnie przyjęte doustnie.

Nie należy podawać leku Evrysdi tabletki powlekane przez sondę pokarmową.

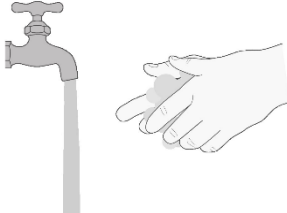
Ważne informacje

- Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka pokażą pacjentowi jak przygotować i zażyć tabletki Evrysdi. Należy zawsze przyjmować tabletki Evrysdi dokładnie według zaleceń osoby z fachowego personelu medycznego.
- Nie należy przyjmować ani podawać tego leku zanim pacjentowi nie zostanie pokazane, jak właściwie przygotować i przyjmować lek Evrysdi.
- Przed i po przygotowaniu lub zażyciu leku Evrysdi należy umyć ręce.
- Przed użyciem należy sprawdzić datę ważności i obejrzeć produkt pod kątem uszkodzeń. Nie używać, jeśli produkt jest przeterminowany lub uszkodzony.
- Unikać kontaktu mieszaniny tabletki Evrysdi ze skórą lub oczami. Jeśli mieszanina tabletki Evrysdi zetknie się ze skórą, należy przemyć to miejsce wodą z mydłem. Jeśli mieszanina tabletki dostanie się do oczu, należy przepłukać oczy wodą.
- Mieszaninę tabletki Evrysdi należy trzymać z dala od światła słonecznego.
- W przypadku rozlania mieszaniny tabletki Evrysdi należy osuszyć miejsce rozlania suchym ręcznikiem papierowym, a następnie umyć je wodą z mydłem. Wyrzucić ręcznik papierowy do kosza na śmieci, a następnie dokładnie umyć ręce wodą z mydłem.

Jak przyjmować tabletki Evrysdi

- W przypadku przyjmowania tabletek Evrysdi, dawka dobową to 1 tabletka.
- Tabletki należy przyjmować w całości popijając wodą lub w postaci płynu przez zmieszanie 1 tabletki z przynajmniej 1 łyżeczką (5 ml) wody o temperaturze pokojowej.
- **Nie** należy żuć, kroić ani rozkruszać tabletki.
- **Nie** należy mieszać leku Evrysdi z żadnymi płynami innymi niż woda.
- **Nie** należy przyjmować mieszaniny tabletki Evrysdi, jeśli od dodania wody do tabletki upłynęło więcej niż 10 minut. Należy wyrzucić mieszaninę zgodnie z lokalnie obowiązującymi wymogami i przygotować nową dawkę.

- **Nie** należy przyjmować dodatkowej dawki, jeśli w dowolnym czasie po zażyciu leku Evrysdi wystąpią wymioty.

Przygotowanie do zażycia tabletki Evrysdi	
Krok 1. Umyć ręce. (Rycina A).	 Rycina A
Krok 2. Wyjąć 1 tabletkę leku Evrysdi z blistra (Rycina B).	 Rycina B

Opcja A: Połknięcie tabletki Evrysdi w całości

Krok A1

Połknąć tabletkę w całości popijając wodą.

Nie należy żuć, kroić lub rozkruszać tabletki.

Nie połykać tabletki z żadnym innym płynem niż woda.

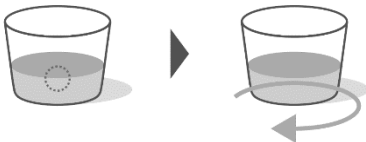
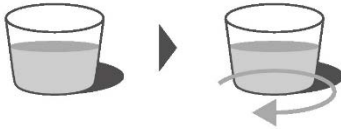
Krok A2

Umyć ręce wodą z mydłem.

Opcja B: Przyjąć tabletkę Evrysdi zmieszaną z wodą

Materiały potrzebne do wymieszania leku Evrysdi z wodą:

- 1 tabletkę leku Evrysdi
- mały, czysty, pusty kubek
- woda o temperaturze pokojowej w objętości przynajmniej 1 łyżeczki do herbaty (5 ml) do zmieszania
- woda w objętości przynajmniej 1 łyżki stołowej (15 ml) do wypłukania

Krok B1 Do kubka wlać wodę w objętości przynajmniej 1 łyżeczki do herbaty (5 ml) – następnie wrzucić do kubka 1 tabletkę. • Nie używać żadnych płynów innych niż woda, • Trzymać mieszaninę z dala od światła słonecznego.	 Rycina C
Krok B2 Delikatnie obracać kubkiem do czasu całkowitego wymieszania składników – może to zająć do 3 minut (Rycina C).	
Krok B3 Wypić mieszaninę natychmiast, w ciągu 10 minut od dodania wody do tabletki (Rycina D).	 Rycina D
Krok B4 Ponownie wlać do kubka wodę w objętości przynajmniej 1 łyżki stołowej (15 ml) i obracać kubek, aby wymieszać wszelkie pozostałości leku (Rycina E).	 Rycina E
Krok B5 Wypić natychmiast (Rycina F).	 Rycina F
Krok B6 Umyć ręce wodą z mydłem.	

Przechowywanie leku Evrysdi

- Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
- Przechowywać lek Evrysdi i wszystkie leki w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.