

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Evrysdi 0,75 mg/ml prášek pro perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje risdiplamum 60 mg ve 2 g prášku pro perorální roztok.

Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje risdiplamum 0,75 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 0,38 mg natrium-benzoátu (E 211) a 2,97 mg isomaltu (E 953).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální roztok. Světle žlutý, žlutý, šedožlutý, zelenožlutý nebo světle zelený prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Evrysdi je indikován k léčbě spinální svalové atrofie (SMA) vázané na dlouhé raménko 5. chromozomu u pacientů ve věku od 2 měsíců s klinickou diagnózou SMA 1. typu, 2. typu nebo 3. typu nebo s jednou až čtyřmi kopiemi genu *SMN2*.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Evrysdi má být zahájena lékařem se zkušenostmi s léčbou SMA.

Dávkování

Doporučená denní dávka přípravku Evrysdi se stanoví podle věku a tělesné hmotnosti pacienta (viz tabulka 1). Přípravek Evrysdi se podává perorálně jednou denně po jídle vždy přibližně ve stejnou denní dobu.

Tabulka 1. Dávkovací režim podle věku a tělesné hmotnosti

<i>Věk a tělesná hmotnost</i>	<i>Doporučená denní dávka</i>
2 měsíce až < 2 roky	0,20 mg/kg
≥ 2 roky (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 roky (≥ 20 kg)	5 mg

Léčba denní dávkou vyšší než 5 mg nebyla studována.

Opožděné nebo vynechané dávky

V případě vynechání plánované dávky je třeba podat vynechanou dávku co nejdříve, jestliže od plánované doby podání neuplynulo 6 hodin. V opačném případě je třeba vynechanou dávku vynechat a další dávku podat další den v pravidelném plánovaném čase.

Pokud nedojde k polknutí celé dávky přípravku Evrysdi nebo pokud dojde po podání dávky ke zvracení, není třeba podávat další dávku k doplnění objemu dávky. Další dávku je třeba podat v pravidelném plánovaném čase.

Starší pacienti

U starších pacientů se nevyžaduje žádná úprava dávkování na základě omezených údajů u pacientů nad 65 let (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Risdiplam nebyl u této populace studován. U pacientů s poruchou funkce ledvin se nepředpokládá žádný požadavek na úpravu dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se nevyžaduje žádná úprava dávkování. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nebyli studováni a může u nich dojít ke zvýšení expozice risdiplamu (viz body 5.1 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost risdiplamu u pediatrických pacientů ve věku do 2 měsíců nebyla dosud stanovena (viz bod 5.1). Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Evrysdi musí před výdejem rekonstituovat zdravotnický pracovník (např. lékárník). Doporučuje se, aby zdravotnický pracovník ještě před podáním první dávky prodiskutoval způsob přípravy předepsané denní dávky s pacientem nebo pečující osobou.

Přípravek Evrysdi se podává perorálně z poskytnuté perorální stříkačky pro opakované použití jednou denně po jídle vždy přibližně ve stejnou denní dobu. Kojencům je třeba přípravek Evrysdi podat po kojení. Přípravek Evrysdi nelze přidávat do mléka ani umělého mléka.

Přípravek Evrysdi je třeba podat okamžitě po natažení do perorální stříkačky. Není-li podán během 5 minut, je třeba jej vytlačit ze stříkačky, zlikvidovat a připravit novou dávku. Při potřísnění kůže přípravkem Evrysdi nebo při jeho rozlítí je třeba plochu opláchnout mýdlem a vodou.

Po podání přípravku Evrysdi se má pacient napít vody, aby došlo k úplnému polknutí léčivého přípravku. Pacientovi, který nemůže polykat a má zavedenu nasogastrickou nebo gastrostomickou sondu, lze přípravek Evrysdi podat sondou. Po podání přípravku Evrysdi je třeba sondu promýt vodou.

Volba perorální stříkačky pro předepsanou denní dávku:

<i>Velikost stříkačky</i>	<i>Objem dávky</i>	<i>Značení na stříkačce</i>
6 ml	1 ml až 6 ml	0,1 ml
12 ml	6,2 ml až 6,6 ml	0,2 ml

Při výpočtu objemu dávky je třeba vzít v úvahu značení na stříkačce. Objem dávky se zaokrouhluje na nejbližší dílek vyznačený na zvolené perorální stříkačce.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Možná embryofetální toxicita

Ve studiích na zvířatech byla zjištěna embryofetální toxicita (viz bod 5.3). Pacienty ve fertilním věku je třeba seznámit s riziky a pacienti musí používat vysoce účinnou antikoncepci během léčby a nejméně 1 měsíc po poslední dávce v případě žen a 4 měsíce po poslední dávce v případě mužů. U pacientek ve fertilním věku je třeba před zahájením léčby přípravkem Evrysdi zkontrolovat případné těhotenství (viz bod 4.6).

Možné účinky na mužskou fertilitu

Na základě údajů ze studií na zvířatech nemají muži během léčby a 4 měsíce po poslední dávce přípravku Evrysdi darovat sperma. Před zahájením léčby mužů ve fertilním věku je třeba s pacienty probrat možnosti zachování fertility (viz body 4.6 a 5.3). Účinky přípravku Evrysdi na mužskou fertilitu nebyly u člověka hodnoceny.

Retinální toxicita

Účinky přípravku Evrysdi na stavbu oční sítnice pozorované v neklinických studiích bezpečnosti nebyly v klinických studiích s pacienty s SMA zjištěny. Dlouhodobé údaje jsou ale dosud omezené. Klinický význam těchto neklinických zjištění z dlouhodobého hlediska proto nebyl dosud stanoven (viz bod 5.3).

Pomocné látky

Isomalt

Přípravek Evrysdi obsahuje isomalt (2,97 mg v jednom ml). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Přípravek Evrysdi obsahuje 0,375 mg natrium-benzoátu v jednom ml roztoku. Natrium-benzoát může zesílit žloutenku (zežloutnutí kůže a očí) u novorozenců (do 4 týdnů věku).

Přípravek Evrysdi obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce 5 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Risdiplam je metabolizován primárně jaterními enzymy flavinmonooxygenázou 1 a 3 (FMO1 a 3) a také enzymy cytochromu P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 a 3A7. Risdiplam není substrátem lidského proteinu mnohočetné lékové rezistence 1 (MDR1).

Účinky jiných léčivých přípravků na risdiplam

Souběžné podání silného inhibitoru CYP3A itakonazolu 200 mg dvakrát denně s jednorázovou perorální dávkou risdiplamu 6 mg nemělo klinicky významný účinek na farmakokinetické parametry risdiplamu (11% zvýšení AUC, 9% snížení C_{max}). Při souběžném podání přípravku Evrysdi a inhibitoru CYP3A nejsou požadovány žádné úpravy dávkování.

Nepředpokládají se žádné lékové interakce prostřednictvím drah FMO1 a FMO3.

Účinky risdiplamu na jiné léčivé přípravky

Risdiplam je slabým inhibitorem CYP3A. Risdiplam podávaný perorálně jednou denně po dobu 2 týdnů zdravým dospělým subjektům mírně zvýšil expozici midazolamu, citlivého substrátu CYP3A (AUC 11 %, C_{max} 16 %). Má se za to, že rozsah interakce není klinicky významný, žádná úprava dávkování pro substráty CYP3A se proto nevyžaduje.

Risdiplam a jeho hlavní lidský metabolit M1 nejsou podle studií *in vitro* významnými inhibitory lidského MDR1, polypeptidů přenášejících organické anionty (OATP)1B1, OATP1B3, transportérů organických aniontů (OAT) 1 a 3. Nicméně, risdiplam a jeho metabolit M1 jsou *in vitro* inhibitory lidského transportéru organických kationtů 2 (OCT2) a transportérů zajišťujících extruzi mnohočetných léků a toxických sloučenin (MATE)1 a MATE2-K. Při terapeutických koncentracích léčiv se neočekává žádná interakce se substráty OCT2. Účinek souběžného podání risdiplamu na farmakokinetiku substrátů MATE1 a MATE2-K u člověka není znám. Risdiplam může podle údajů *in vitro* zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků vylučovaných pomocí MATE1 nebo MATE2-K, jako je metformin. Nelze-li se souběžnému podání vyhnout, je třeba sledovat lékové toxicity a v případě potřeby je třeba zvážit snížení dávky souběžně podávaného léčivého přípravku.

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti ani bezpečnosti, které by podporovaly souběžné užívání risdiplamu a nusinersenu.

Možnost synergických účinků souběžného podávání risdiplamu a retinotoxických léků nebyla hodnocena. Při souběžném užívání léků se známou či suspektní retinální toxicitou se proto doporučuje opatrnost.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Pacienti ve fertilním věku

Antikoncepce u mužů a žen

Muži i ženy ve fertilním věku mají dodržovat následující požadavky na antikoncepci:

- Pacientky ve fertilním věku mají používat vysoce účinnou antikoncepci během léčby a nejméně 1 měsíc po poslední dávce.
- Pacienti a jejich partnerky ve fertilním věku mají zajistit používání vysoce účinné antikoncepce během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce.

Těhotenské testy

U pacientek ve fertilním věku je třeba před zahájením léčby přípravkem Evrysdi zkontrolovat případné těhotenství. Těhotné pacientky je třeba jednoznačně poučit o možném riziku pro plod.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Evrysdi těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Evrysdi se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda se risdiplam vylučuje do lidského mateřského mléka. Ve studiích na potkanech se risdiplam do mléka vylučoval (viz bod 5.3). Protože možné riziko pro kojence není známo, nedoporučuje se během léčby kojit.

Fertilita

Muži

Podle neklinických údajů může léčba ohrozit mužskou fertilitu. V reprodukčních orgánech potkanů a opic byla zjištěna degenerace a snížený počet spermií (viz bod 5.3). Na základě studií na zvířatech se předpokládá, že účinky na semenné buňky budou po vysazení risdiplamu reverzibilní.

Muži mohou zvážit konzervaci semene před zahájením léčby nebo nejméně po 4 měsících bez léčby. Muži, kteří chtějí počít, mají léčbu nejméně na 4 měsíce přerušit. Po početí lze léčbu opět zahájit.

Ženy

Na základě neklinických údajů (viz bod 5.3) se neočekává účinek risdiplamu na ženskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Evrysdi nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

U pacientů s SMA s nástupem v dětství byly nejčastějšími nežádoucími účinky zjištěnými v klinických studiích s přípravkem Evrysdi pyrexie (54,8 %), vyrážka (29,0 %) a průjem (19,4 %).

U pacientů s SMA s pozdějším nástupem byly nejčastějšími nežádoucími účinky zjištěnými v klinických studiích s přípravkem Evrysdi pyrexie (21,7 %), bolest hlavy (20,0 %), průjem (16,7 %) a vyrážka (16,7 %).

Výše uvedené nežádoucí účinky se vyskytovaly bez zjevného klinického či časového vzorce a u pacientů s SMA s nástupem v dětství i s pozdějším nástupem přes pokračující léčbu obecně odezněly.

Viz také bod 5.3 o účincích přípravku Evrysdi pozorovaných v neklinických studiích.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnost nežádoucích účinků se definuje následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$ pacientů); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$ pacientů); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$ pacientů); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$ pacientů); velmi vzácné ($< 1/10\,000$ pacientů). Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích (tabulka 2) jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky u pacientů s SMA s nástupem v dětství a s pozdějším nástupem zjištěné v klinických studiích s přípravkem Evrysdi

Třída orgánových systémů	SMA s nástupem v dětství (1. typ)	SMA s pozdějším nástupem (2. a 3. typ)
Gastrointestinální poruchy		
Průjem	Velmi časté	Velmi časté
Nauzea	Neuplatňuje se	Časté
Vřídky v ústech a aftózní vřídky	Časté	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
Vyrážka*	Velmi časté	Velmi časté
Poruchy nervového systému		
Bolest hlavy	Neuplatňuje se	Velmi časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Pyrexie (včetně hyperpyrexie)	Velmi časté	Velmi časté
Infekce a infestace		
Infekce močových cest (včetně cystitidy)	Časté	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Artralgie	Neuplatňuje se	Časté

* Zahrnuje dermatitidu, akneiformní dermatitidu, alergickou dermatitidu, erytém, folikulitidu, vyrážku, erytematózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulózní vyrážku.

Bezpečnostní profil u pacientů po předchozí léčbě jinými léčivými přípravky modifikujícími průběh SMA

Podle primární analýzy údajů ze studie JEWELFISH odpovídá bezpečnostní profil přípravku Evrysdi při léčbě SMA u pacientů po předchozí léčbě jinými léčivými přípravky modifikujícími průběh SMA, kteří dostávali přípravek Evrysdi po dobu až 59 měsíců (včetně pacientů po předchozí léčbě nusinersenem [n = 76] nebo onasemnogenem abeparvovekem [n = 14]), bezpečnostnímu profilu dosud neléčených pacientů, kteří dostávali přípravek Evrysdi ve studiích FIREFISH, SUNFISH a RAINBOWFISH (viz bod 5.1).

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena kožní vaskulitida. Příznaky odezněly po trvalém ukončení podávání přípravku Evrysdi. Četnost z dostupných údajů nelze určit.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pro případ předávkování přípravkem Evrysdi není k dispozici žádné známé antidotum. Pacient, u kterého dojde k předávkování, má být pečlivě sledován a má mu být poskytnuta podpůrná péče.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva pro poruchy muskuloskeletálního systému
ATC kód: M09AX10

Mechanismus účinku

Risdiplam je modifikátor sestřihu pre-mRNA vzniklé přepisem genu *SMN2* (survival of motor neuron 2). Risdiplam je určen k léčbě SMA způsobené mutacemi genu *SMN1* na dlouhém raménku chromozomu 5, které vedou k deficitu SMN proteinu. Deficit funkčního proteinu SMN přímo souvisí s patofyziologií SMA, která zahrnuje progredující ztrátu motoneuronů a svalovou slabost. Risdiplam upravuje sestřih pre-mRNA genu *SMN2* tak, že posunuje rovnováhu od mRNA s vyloučeným exonem 7 ve prospěch mRNA zařazeným exonem 7. Tím se zvyšuje tvorba funkčního a stabilního proteinu SMN. Zvyšováním a udržováním hladin funkčního proteinu SMN risdiplam léčí SMA.

Farmakodynamické účinky

Risdiplam vedl v klinických studiích ke zvýšení hladiny proteinu SMN v krvi s více než 2násobným mediánem změny po 4 týdnech od zahájení léčby oproti výchozí hodnotě u všech hodnocených typů SMA. Zvýšení trvalo během léčebného období (nejméně 24 měsíců).

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Evrysdi v léčbě pacientů s SMA s nástupem v dětství (SMA 1. typu) i u pacientů s SMA s pozdějším nástupem (SMA 2. a 3. typu) byla hodnocena ve 2 pivotních klinických studiích, FIREFISH a SUNFISH. Pacienti s klinickou diagnózou SMA 4. typu nebyli v klinických studiích studováni.

SMA s nástupem v dětství

Studie BP39056 (FIREFISH) je otevřená studie se 2 částmi k hodnocení účinnosti, bezpečnosti, farmakokinetiky a farmakodynamiky přípravku Evrysdi v léčbě symptomatické SMA 1. typu (všichni pacienti měli genetický průkaz onemocnění se 2 kopiemi genu *SMN2*). Část 1 studie FIREFISH byla určena ke stanovení dávky. V konfirmační části 2 studie FIREFISH se hodnotila účinnost přípravku Evrysdi. Pacienti z části 1 se neúčastnili části 2.

Hlavním cílovým parametrem účinnosti byla schopnost sedu bez pomoci po dobu nejméně 5 sekund měřená pomocí položky 22 motorické vývojové škály dle Bayleyové, Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (BSID-III), po 12 měsících léčby.

Studie FIREFISH část 2

Do části 2 studie FIREFISH bylo zařazeno 41 pacientů s SMA 1. typu. Medián věku při nástupu klinických projevů a příznaků SMA 1. typu byl 1,5 měsíce (rozmezí: 1,0 – 3,0 měsíce), 54 % byly dívky, 54 % byli běloši a 34 % byli Asiaté. Medián věku při zařazení byl 5,3 měsíce (rozmezí: 2,2 – 6,9 měsíce) a medián doby od nástupu příznaků do první dávky byl 3,4 měsíce (rozmezí: 1,0 – 6,0 měsíců). Medián výchozího skóre testu Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) byl 22,0 bodů (rozmezí: 8,0 – 37,0) a medián výchozího skóre testu Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2 (HINE-2) byl 1,0 (rozmezí: 0,0 – 5,0).

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů schopných sedu bez pomoci po dobu nejméně 5 sekund po 12 měsících léčby (položka 22 motorické škály z BSID-III). Hlavní cílové parametry účinnosti pro pacienty léčené přípravkem Evrysdi uvádí tabulka 3.

Tabulka 3. Souhrn hlavních výsledků účinnosti po 12 měsících a po 24 měsících (studie FIREFISH část 2)

Cílové parametry účinnosti	Podíl pacientů n = 41 (90% CI)	
	12. měsíc	24. měsíc
<u>Motorické funkce a vývojové milníky</u>		
BSID-III: sed bez pomoci po dobu nejméně 5 sekund	29,3 % (17,8 %; 43,1 %) p < 0,0001 ^a	61,0 % (46,9 %; 73,8 %)
Skóre CHOP-INTEND: nejméně 40 bodů	56,1 % (42,1 %; 69,4 %)	75,6 % (62,2 %; 86,1 %)
Skóre CHOP-INTEND: zvýšení o ≥ 4 body oproti výchozí hodnotě	90,2 % (79,1 %; 96,6 %)	90,2 % (79,1 %; 96,6 %)
Skóre HINE-2: odpověď z hlediska motorických milníků ^b	78,0 % (64,8 %; 88,0 %)	85,4 % (73,2 %; 93,4 %)
Skóre HINE-2: sed bez pomoci ^c	24,4 % (13,9 %; 37,9 %)	53,7 % (39,8 %; 67,1 %)
<u>Přežití a přežití bez příhod</u>		
Přežití bez příhod ^d	85,4 % (73,4 %; 92,2 %)	82,9 % (70,5 %; 90,4 %)
Přežití	92,7 % (82,2 %; 97,1 %)	92,7 % (82,2 %; 97,1 %)
<u>Krmení</u>		
Schopnost krmení perorálně ^e	82,9 % (70,3 %; 91,7 %)	85,4 % (73,2 %; 93,4 %)

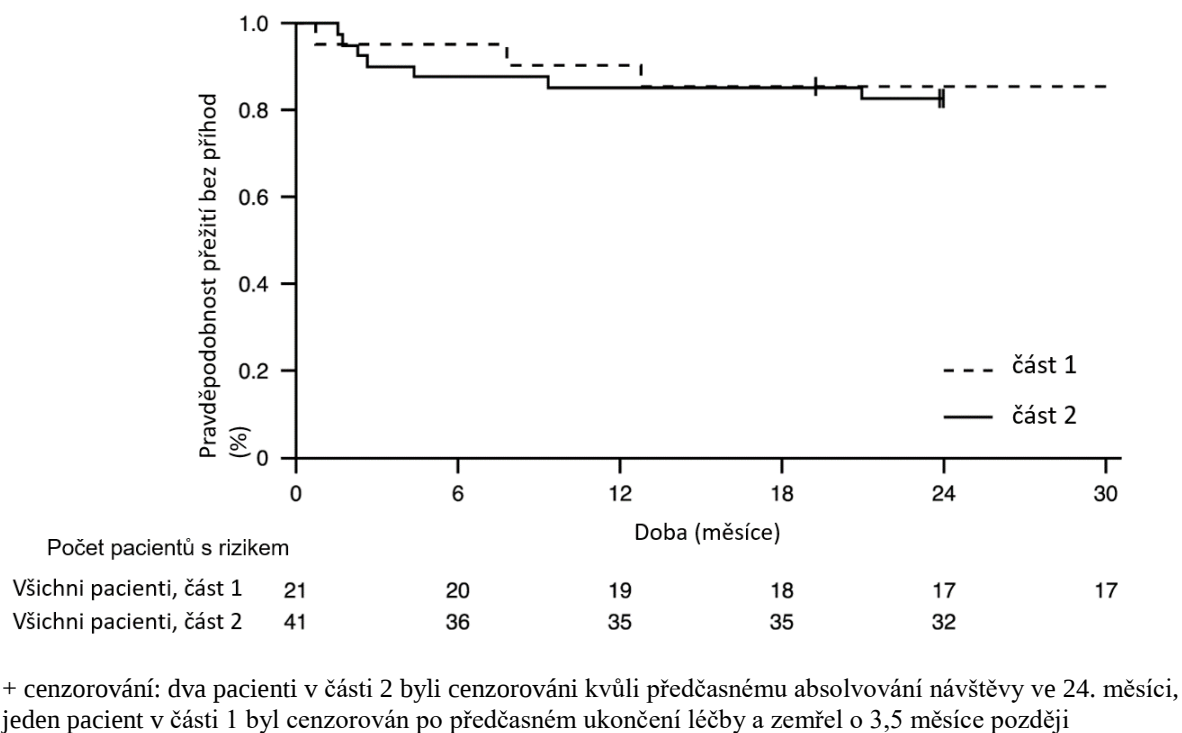
Zkratky: CHOP-INTEND – Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2 – modul 2 Hammersmith Infant Neurological Examination.

- ^a Hodnota p je stanovena pomocí jednostranného exaktního binomického testu. Výsledek je porovnán s mezní hodnotou 5 %.
- ^b Podle HINE-2: zvýšení (nebo maximální skóre) schopnosti kopu o ≥ 2 body NEBO zvýšení motorických milníků držení hlavy, převálení, sed, plazení, stoj nebo chůze o ≥ 1 bod; odpověď z hlediska motorických milníků je pro účely této analýzy definována jako zlepšení ve více kategoriích motorických milníků, než v kolika došlo ke zhoršení.
- ^c Sed bez pomoci zahrnuje pacienty, kteří dosáhli „stabilního sedu“ (24 %; 10/41) a „otáčení vsedě“ (29 %; 12/41) hodnocené pomocí HINE-2 ve 24. měsíci.
- ^d Příhoda splňující kritéria cílového parametru trvalé ventilace je definována jako tracheostomie nebo ≥ 16 hodin neinvazivní ventilace denně nebo intubace po dobu > 21 po sobě jdoucích dnů bez akutní reverzibilní příhody nebo po vyřešení akutní reverzibilní příhody. Tři pacienti zemřeli během prvních 3 měsíců po zařazení do studie a 4 pacienti splnili kritéria cílového parametru trvalé ventilace do 24. měsíce. Tito 4 pacienti dosáhli zvýšení výchozího skóre CHOP-INTEND nejméně o 4 body.
- ^e Zahrnuje pacienty krmené výhradně perorálně (celkem 29 pacientů) a pacienty krmené perorálně v kombinaci s výživovou sondou (celkem 6 pacientů) ve 24. měsíci.

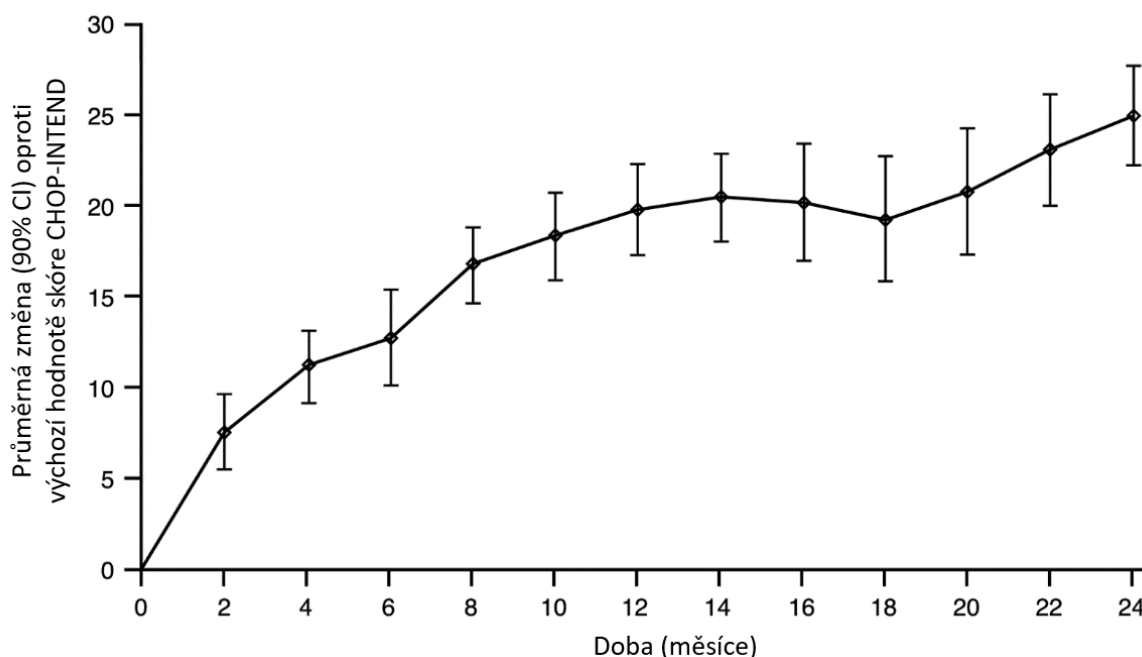
Po 24 měsících splňovalo 44 % pacientů kritéria sedu bez pomoci po dobu 30 sekund (položka 26 BSID-III). Pacienti nadále splňovali další motorické milníky měřené podle HINE-2; 80,5 % se dokázalo převálet a 27 % pacientů se dokázalo postavit (12 % dokázalo unést váhu a 15 % dokázalo stát s podporou).

Neléčení pacienti s SMA s nástupem v dětství by nikdy nedokázali sedět bez pomoci a u pouze 25 % by bylo možné předpokládat přežití bez trvalé ventilace po dosažení věku 14 měsíců.

Obrázek 1. Kaplan-Meierova křivka přežití bez příhod (studie FIREFISH část 1 a část 2)



Obrázek 2. Průměrná změna oproti výchozí hodnotě celkového skóre CHOP-INTEND (studie FIREFISH část 2)



Studie FIREFISH část 1

Účinnost přípravku Evrysdi v léčbě SMA 1. typu také dokládají výsledky studie FIREFISH část 1. Výchozí charakteristiky 21 pacientů z části 1 odpovídaly symptomatickým pacientům s SMA 1. typu. Medián věku při zařazení do studie byl 6,7 měsíce (rozmezí: 3,3 – 6,9 měsíce) a medián doby od nástupu příznaků do první dávky byl 4,0 měsíce (rozmezí: 2,0 – 5,8 měsíce).

Terapeutickou dávku přípravku Evrysdi (zvolenou pro část 2) užívalo celkem 17 pacientů. Po 12 měsících léčby dokázalo sedět bez pomoci po dobu nejméně 5 sekund (položka 22 BSID-III) 41 % (7/17) těchto pacientů. Po 24 měsících léčby terapeutickou dávkou dokázali sedět bez pomoci po dobu nejméně 5 sekund další 3 pacienti; tohoto motorického mezníku tak dosáhlo celkem 10 pacientů (59 %).

Po 12 měsících léčby přežilo bez příhody (bez trvalé ventilace) a dosáhlo věku nejméně 15 měsíců 90 % (19/21) pacientů. Po nejméně 33 měsících léčby přežilo bez příhody a dosáhlo věku nejméně 37 měsíců (medián 41 měsíců; rozmezí od 37 do 53 měsíců) 81 % (17/21) pacientů, viz obrázek 1. Během léčby zemřeli 3 pacienti a 1 pacient zemřel 3,5 měsíce po předčasném ukončení léčby.

SMA s pozdějším nástupem

Studie BP39055 (SUNFISH) je multicentrická studie se 2 částmi k hodnocení účinnosti, bezpečnosti, farmakokinetiky a farmakodynamiky přípravku Evrysdi v léčbě pacientů s SMA 2. typu nebo 3. typu od 2 do 25 let. Část 1 byla určena ke stanovení dávky a část 2 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná konfirmační část. Pacienti z části 1 se neúčastnili části 2.

Primárním cílovým parametrem byla změna skóre motorické škály Motor Function Measure-32 (MFM32) po 12 měsících oproti výchozí hodnotě. Skóre MFM32 dokáže zhodnotit širokou škálu motorických funkcí u nejrůznějších pacientů s SMA. Celkové skóre MFM32 se vyjadřuje jako procento (rozmezí: 0 – 100) maximálního možného skóre; vyšší skóre přitom vyjadřuje lepší motorické funkce.

Studie SUNFISH část 2

Studie SUNFISH část 2 je randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná část studie SUNFISH se 180 nechodícími pacienty s SMA 2. typu (71 %) nebo 3. typu (29 %). Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 do ramena s terapeutickou dávkou přípravku Evrysdi (viz bod 4.2) a do ramena s placebem. Randomizace byla stratifikována podle věkové skupiny (2 – 5, 6 – 11, 12 – 17, 18 – 25 let).

Medián věku pacientů při zahájení léčby byl 9,0 let (rozmezí: 2 – 25 let), medián doby od nástupu počátečních příznaků SMA do první dávky byl 102,6 měsíce (rozmezí: 1 – 275 měsíců). Při zařazení do studie bylo celkem 30 % pacientů ve věku od 2 do 5 let, 32 % bylo ve věku od 6 do 11 let, 26 % bylo ve věku od 12 do 17 let a 12 % bylo ve věku od 18 do 25 let. Ze 180 pacientů zařazených do studie bylo 51 % ženského pohlaví, 67 % bělochů a 19 % Asiatů. Výchozí skoliózu mělo 67 % pacientů (32 % pacientů mělo těžkou skoliózu). Pacienti měli průměrné výchozí skóre MFM32 = 46,1 a skóre Revised Upper Limb Module (RULM) = 20,1. Výchozí demografické charakteristiky byly mezi ramenem s přípravkem Evrysdi a ramenem s placebem vyvážené s výjimkou skoliózy (63 % pacientů v rameni s přípravkem Evrysdi a 73 % pacientů v rameni s placebem).

Primární analýza výsledků studie SUNFISH část 2 pro změnu celkového skóre MFM32 po 12 měsících oproti výchozí hodnotě prokázala klinicky významný a statisticky významný rozdíl mezi pacienty v rameni s přípravkem Evrysdi a v rameni s placebem. Výsledky primární analýzy a hlavní sekundární cílové parametry uvádí tabulka 4, obrázek 3 a obrázek 4.

Tabulka 4. Souhrn parametrů účinnosti u pacientů s SMA s pozdějším nástupem po 12 měsících léčby (studie SUNFISH část 2)

Cílový parametr	Evrysdi (n = 120)	Placebo (n = 60)
Primární cílový parametr:		
změna oproti výchozí hodnotě celkového skóre MFM32 ¹ po 12 měsících průměrná hodnota (LS) (95% CI)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
rozdíl oproti placebo odhad (95% CI) hodnota p ²	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
Sekundární cílové parametry:		
podíl pacientů se změnou oproti výchozí hodnotě celkového skóre MFM32 ¹ nejméně 3 po 12 měsících (95% CI) ¹	38,3 % (28,9; 47,6)	23,7 % (12,0; 35,4)
poměr šancí pro celkovou odpověď (95% CI) upravená (neupravená) hodnota p ^{3,4}	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	
změna oproti výchozí hodnotě celkového skóre RULM ⁵ po 12 měsících průměrná hodnota (LS) (95% CI)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
odhad rozdílu oproti placebo (95% CI) upravená (neupravená) hodnota p ^{2,4}	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

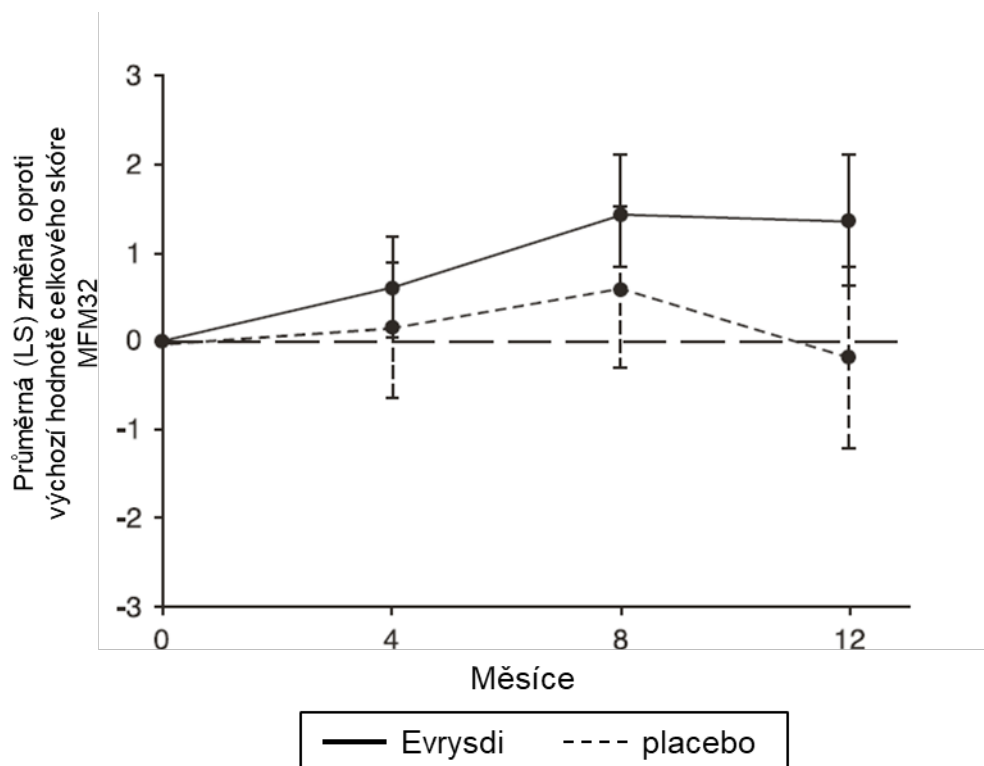
LS – metoda nejmenších čtverců, CI interval spolehlivosti

1. Na základě pravidla pro chybějící údaje o MFM32 bylo z analýzy vyloučeno 6 pacientů (přípravek Evrysdi: n = 115; placebo: n = 59).
2. K analýze údajů byla použita metoda opakovaných měření s modelováním smíšených účinků s výchozím celkovým skóre, léčbou, návštěvou, věkovou skupinou, vztahem léčba-návštěva a vztahem výchozí status-návštěva.
3. K analýze údajů byla použita logistická regrese s výchozím celkovým skóre, léčbou a věkovou skupinou.
4. Upravená hodnota p byla dovozena pro cílové parametry zahrnuté do hierarchického testování na základě všech hodnot p pro cílové parametry v pořadí hierarchie až do současného cílového parametru.
5. Na základě pravidla pro chybějící údaje o RULM byli z analýzy vyloučeni 3 pacienti (přípravek Evrysdi: n = 119; placebo: n = 58).

Po dokončení 12měsíční léčby pokračovalo 117 pacientů v léčbě přípravkem Evrysdi. Analýza po 24 měsících léčby ukázala, že u těchto pacientů léčených přípravkem Evrysdi po dobu 24 měsíců bylo

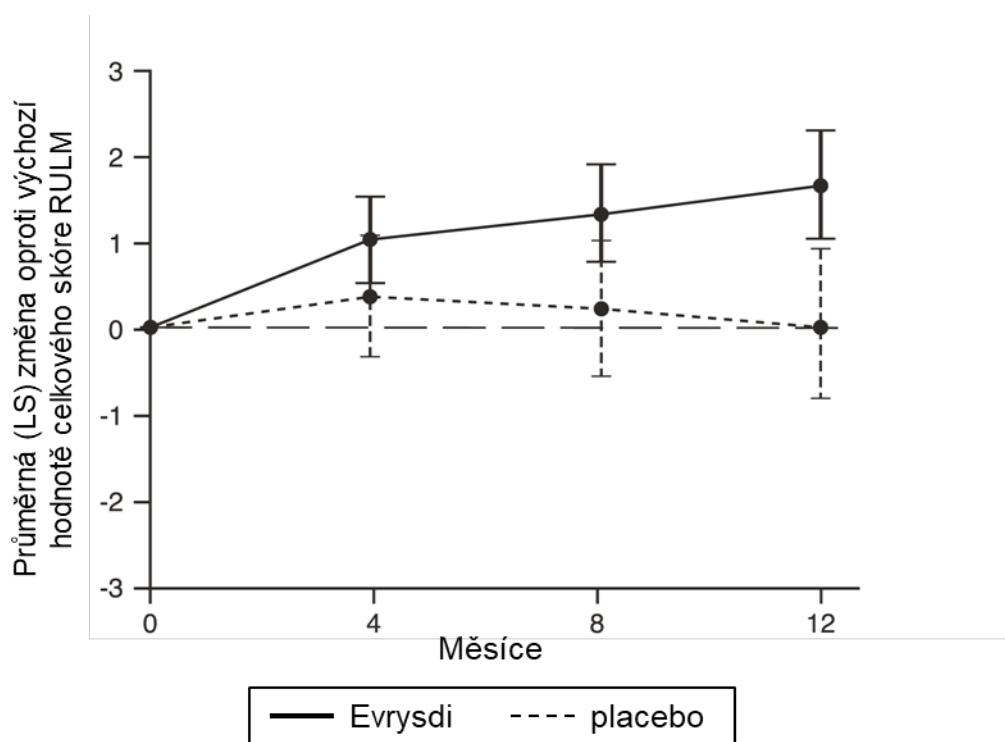
celkové dosažené zlepšení motorických funkcí zachováno v období mezi 12. měsícem a 24. měsícem. Průměrná změna oproti výchozí hodnotě skóre MFM32 byla 1,83 (95% CI: 0,74; 2,92) a skóre RULM 2,79 (95% CI: 1,94; 3,64).

Obrázek 3. Průměrná změna oproti výchozí hodnotě celkového skóre MFM32 během 12 měsíců ve studii SUNFISH část 2¹



¹ Průměrný rozdíl metodou nejmenších čtverců (LS) pro změnu oproti výchozí hodnotě skóre MFM32 [95% CI].

Obrázek 4. Průměrná změna oproti výchozí hodnotě celkového skóre RULM během 12 měsíců ve studii SUNFISH část 2¹



¹ Průměrný rozdíl metodou nejmenších čtverců (LS) pro změnu oproti výchozí hodnotě skóre RULM [95% CI].

Studie SUNFISH část 1

Účinnost u pacientů s SMA s pozdějším nástupem byla také doložena výsledky části 1 studie SUNFISH ke stanovení dávky. Do části 1 bylo zařazeno 51 pacientů s SMA 2. typu a 3. typu (včetně 7 chodících pacientů) od 2 do 25 let. Po 1 roku léčby došlo ke klinicky významnému zlepšení motorických funkcí měřených pomocí MFM32, s průměrnou změnou oproti výchozí hodnotě o 2,7 bodu (95% CI: 1,5; 3,8). Zlepšení MFM32 trvalo až po 2 roky léčby (průměrná změna o 2,7 bodu [95% CI: 1,2; 4,2]).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Evrysdi u jedné podskupiny pediatrické populace v indikaci spinální svalové atrofie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Použití u pacientů po předchozí léčbě jinými léčivými přípravky modifikujícími průběh SMA (JEWELFISH)

Studie BP39054 (JEWELFISH, n = 174) je jednoramenná, otevřená studie k hodnocení bezpečnosti, snášenlivosti, farmakokinetiky a farmakodynamiky přípravku Evrysdi při léčbě pacientů se SMA s nástupem v dětství a s pozdějším nástupem (medián věku 14 let [rozmezí od 1 roku do 60 let]) po předchozí léčbě jiným schváleným léčivým přípravkem modifikujícím průběh SMA (nusinersen n = 76, onasemnogen abeparvovek n = 14) nebo hodnoceným léčivým přípravkem modifikujícím průběh SMA. Při zahájení léčby mělo 83 % ze 168 pacientů ve věku od 2 do 60 let skoliózu a 63 % mělo skóre na škále Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) < 10 bodů.

Při analýze po 24 měsících léčby byla u pacientů ve věku od 2 do 60 let zjištěna celková stabilizace motorických funkcí měřená pomocí skóre MFM32 (n = 137) a RULM (n = 133). Pacienti do věku 2 let (n = 6) si zachovali úroveň nebo dosáhli úrovně motorických milníků, jako jsou držení hlavy, převálení a sed bez opory. Všichni chodící pacienti (ve věku 5 až 46 let, n = 15) si zachovali schopnost chůze.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické (PK) parametry byly charakterizovány u zdravých dospělých subjektů a u pacientů s SMA.

PK risdiplamu po podání ve formě perorálního roztoku byla přibližně lineární mezi 0,6 a 18 mg. PK risdiplamu nejlépe popisoval populační PK model s absorpcí ve třech tranzitních kompartmentech, dispozíci ve dvou kompartmentech a eliminací 1. řádu. PK byla významně ovlivněna tělesnou hmotností a věkem.

Odhadovaná expozice (průměrná AUC_{0-24h}) pro pacienty s SMA s nástupem v dětství (ve věku od 2 do 7 měsíců při zařazení) při terapeutické dávce 0,2 mg/kg jednou denně byla 1 930 ng.h/ml. Odhadovaná expozice pro pacienty s SMA s pozdějším nástupem (ve věku od 2 do 25 let při zařazení) ve studii SUNFISH (část 2) při terapeutické dávce (0,25 mg/kg jednou denně pro pacienty s tělesnou hmotností < 20 kg; 5 mg jednou denně pro pacienty s tělesnou hmotností ≥ 20 kg) byla 2 070 ng.h/ml. Odhadovaná expozice (průměrná AUC_{0-24h}) pro již léčené pacienty s SMA (ve věku od 1 roku do 60 let při zařazení) byla 1 700 ng.h/ml při terapeutické dávce 0,25 mg/kg nebo 5 mg. Pozorovaná maximální koncentrace (průměrná C_{max}) byla 194 ng/ml při dávce 0,2 mg/kg ve studii FIREFISH, 120 ng/ml ve studii SUNFISH část 2 a 129 ng/ml ve studii JEWELFISH.

Absorpce

Risdiplam nalačno se rychle vstřebával s plazmatickou t_{max} v rozmezí od 1 do 4 hodin po perorálním podání. Podle omezených údajů ($n = 3$) nemělo jídlo (vysokokalorická snídaně s vysokým obsahem tuku) na expozici risdiplamu žádný významný účinek. V klinických studiích byl risdiplam podáván při ranním jídle nebo po kojení.

Distribuce

Risdiplam je rovnoměrně distribuován do všech částí organismu včetně centrálního nervového systému (CNS), kam proniká hematoencefalickou bariérou. To vede ke zvýšení hladiny proteinu SMN v CNS i v celém organismu. Koncentrace risdiplamu v plazmě a proteinu SMN v krvi jsou odrazem distribuce risdiplamu a farmakodynamických účinků ve tkáních, jako je mozek a svaly.

Odhadované populační PK parametry byly 98 l pro zdánlivý objem distribuce v centrálním kompartmentu, 93 l pro periferní objem a 0,68 l/h pro interkompartmentální clearance.

Risdiplam se váže převážně na sérový albumin, bez vazby na alfa-1 kyselý glykoprotein, s volnou frakcí 11 %.

Biotransformace

Risdiplam je metabolizován primárně prostřednictvím FMO1 a FMO3 a také CYP 1A1, 2J2, 3A4 a 3A7.

Souběžné podání silného inhibitoru CYP3A itrakonazolu 200 mg dvakrát denně s jednorázovou perorální dávkou risdiplamu 6 mg nemělo klinicky významný účinek na PK parametry risdiplamu (11% zvýšení AUC, 9% snížení C_{max}).

Eliminace

Zdánlivá clearance (Cl/F) risdiplamu odhadnutá pomocí populačních PK analýz byla 2,6 l/h. Efektivní poločas risdiplamu u pacientů s SMA byl přibližně 50 hodin.

Risdiplam není substrátem lidského proteinu mnohočetné lékové rezistence 1 (MDR1).

Přibližně 53 % dávky (14 % nezměněného risdiplamu) bylo vyloučeno stolicí a 28 % (8 % nezměněného risdiplamu) bylo vyloučeno močí. Hlavní složkou zjištěnou v plazmě byl nemetabolizovaný lék, který odpovídal 83 % cirkulujícího materiálu. Hlavním cirkulujícím metabolitem byl farmakologicky neaktivní metabolit M1.

Farmakokinetika ve zvláštních populacích

Pediatrická populace

Kovariátami v populační PK analýze byly tělesná hmotnost a věk. Dávka se proto upravuje podle věku (do 2 let a nad 2 roky) a tělesné hmotnosti (až do 20 kg) k zajištění obdobné expozice pro pacienty s různým věkem a tělesnou hmotností. U dětí do 2 měsíců nejsou dostupné žádné údaje.

Starší populace

Nebyly provedeny žádné studie přímo určené k hodnocení PK u pacientů s SMA nad 60 let. Subjekty bez SMA až do 69 let byly zařazeny do klinických PK studií, podle kterých není u pacientů až do 69 let třeba žádná úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné studie ke zhodnocení PK risdiplamu u pacientů s poruchou funkce ledvin. Vylučování nezměněného risdiplamu močí je méně významné (8 %).

Porucha funkce jater

Lehká a středně těžká porucha funkce jater PK risdiplamu významně neovlivňovala. Průměrné poměry pro C_{max} a AUC po podání jednorázové perorální dávky 5 mg risdiplamu byly 0,95 a 0,80 u pacientů s lehkou ($n = 8$) a 1,20 a 1,08 u pacientů se středně těžkou ($n = 8$) poruchou funkce jater ve srovnání se spárovanými kontrolními zdravými subjekty ($n = 10$). Bezpečnost a PK risdiplamu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyly hodnoceny.

Etnický původ

PK risdiplamu se u japonských subjektů a subjektů bílé rasy nelišila.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Porucha fertility

Podávání risdiplamu potkanům a opicím při systémových expozicích na úrovni dávky bez pozorovatelných nežádoucích účinků (NOAEL) bylo spojeno se zastavením růstu samčích zárodečných buněk bez bezpečnostních mezí. Tyto účinky vedly k degeneraci spermatocytů, degeneraci/nekróze epitelu semenotvorných kanálků a oligospermii/aspermii v nadvarleti. Účinky risdiplamu na semenné buňky pravděpodobně souvisí s narušením cyklu buněčného dělení risdiplamem, které je specifické pro vývojové stadium a bude pravděpodobně reverzibilní. U samic potkanů a opic nebyly po podání risdiplamu zjištěny žádné účinky na reprodukční orgány.

Nebyly provedeny žádné studie fertility ani raného embryonálního vývoje se souběžným podáváním risdiplamu, protože jiné studie toxicity při léčbě potkanů a opic doložily zastavení růstu samčích zárodečných buněk a embryotoxický potenciál. Ve dvou studiích, ve kterých byli páření potkani po absolvování 13týdenního léčebného období zahájeného po odstavení nebo 8 týdnů po absolvování 4týdenního léčebného období zahájeného ve stáří 4 dnů, nebyla zjištěna žádná porucha samčí fertility ani samičí fertility.

Účinek na strukturu oční sítnice

Chronické podávání risdiplamu opicím prokázalo účinek na oční sítnici v podobě degenerace fotoreceptorů s počátkem na okrajích sítnice. Účinky na retinogram byly částečně reverzibilní po vysazení risdiplamu, degenerace fotoreceptorů ale reverzibilní nebyla. Účinky byly měřeny pomocí optické koherentní tomografie (OCT) a elektroretinografie (ERG). Účinky byly zjištěny při expozicích

překračujících 2násobek expozice při terapeutické dávce u člověka bez bezpečnostní meze při systémových expozicích na úrovni NOAEL. Podobné účinky nebyly zjištěny u albínů ani pigmentovaných potkanů po chronickém podávání risdiplamu při expozicích vyšších než u opic.

Účinek na epitelové tkáně

Podávání risdiplamu vyvolalo u potkanů a opic histologicky prokázané účinky na kůži, hrtan a oční víčka a trávicí trakt. Ke zjevným změnám začínalo docházet nejméně po 2 týdnech podávání vysokých dávek. Chronické podávání opicím po dobu 39 týdnů mělo NOAEL při expozici vyšší než 2násobek průměrné expozice při terapeutické dávce u člověka.

Účinek na hematologické parametry

Akutní mikronukleární test kostní dřeně u potkanů po podávání vysokých dávek s expozicí vyšší než 15násobek průměrné expozice při terapeutické dávce u člověka prokázal více než 50% snížení poměru polychromních (mladých) a normochromních (dospělých) červených krvinek, které nasvědčuje podstatné toxicitě pro kostní dřeň. Při delším podávání potkanům po dobu 26 týdnů se expoziční rozpětí do NOAEL rovnala přibližně 4násobku průměrné expozice dosažené při terapeutické dávce u člověka.

Genotoxicita

Risdiplam není mutagenní při bakteriálním reverzním mutačním vyšetření. Risdiplam zvyšuje četnost výskytu mikronukleárních buněk v savčích buňkách *in vitro* a v kostní dřeni potkanů. Mikronukleární indukce v kostní dřeni byla zjištěna v několika studiích toxicity u potkanů (dospělých i juvenilních). NOAEL ve studiích souvisí s expozicí rovnou přibližně 1,5násobné expozici při terapeutické dávce u člověka. Podle zjištěných údajů jde o nepřímý účinek vyvolaný narušením cyklu buněčného dělení risdiplamem. Risdiplam nemá potenciál k přímému poškození DNA.

Reprodukční toxicita

Ve studiích březích potkanů byla po podání risdiplamu prokázána embryofetální toxicita s nižší hmotností plodu a opožděným vývojem. NOAEL pro tento účinek byla přibližně 2násobná ve srovnání s expozicemi dosahovanými při užívání terapeutické dávky risdiplamu u pacientů. Ve studiích s březími králíky byly zjištěny dysmorfogenní účinky při expozicích, které zároveň souvisely s toxicitou pro matku. Jednalo se o 4 (4 %) plody ze 4 (22 %) vrhů s hydrocefalem. NOAEL byla přibližně 4násobná ve srovnání s expozicemi dosahovanými při užívání terapeutické dávky risdiplamu u pacientů.

V pre- a postnatální vývojové studii na potkanech s každodenním podáním risdiplamu vyvolal risdiplam mírné prodloužení gestace. Podle studií březích a kojících samic potkanů prochází risdiplam placentou a vylučuje se do mléka.

Kancerogenita

Probíhá dvouletá studie kancerogenity s potkany. Studie s rasH2 transgenními myši se 6měsíční léčbou nepřinesla žádné důkazy tumorigenního potenciálu.

Studie na juvenilních zvířatech

Studie na juvenilních zvířatech neodhalují žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

mannitol (E 421)
isomalt (E 953)
jahodové aroma
kyselina vinná (E 334)
natrium-benzoát (E 211)
makrogol (polyethylenglykol 6000)
sukralóza
kyselina askorbová (E 300)
dihydrát dinatrium-edetátu

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Prášek pro perorální roztok

2 roky

Rekonstituovaný perorální roztok

64 dnů při uchovávání v chladničce (2 °C až 8 °C).

Pokud je potřeba, pacient nebo jeho pečující osoba mohou uchovávat perorální roztok při pokojové teplotě (do 40 °C) po dobu, která nepřesáhne v součtu 120 hodin (5 dnů). Perorální roztok se má vrátit do chladničky, pokud již není potřeba uchovávat lahvičku při pokojové teplotě. Celkový čas mimo chladničku (do 40 °C) je třeba sledovat.

Perorální roztok se musí zlikvidovat, pokud byl uchováván při pokojové teplotě (do 40 °C) po dobu, která přesáhla v součtu 120 hodin (5 dnů), nebo pokud byl uchováván po jakoukoli dobu při teplotě nad 40 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Prášek pro perorální roztok

Uchovávejte v původní jantarově hnědé skleněné lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovaný perorální roztok

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3. Uchovávejte perorální roztok v původní jantarově hnědé skleněné lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem, a lahvičku vždy uchovávejte ve svislé poloze dobře uzavřenou víčkem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jantarově hnědá skleněná lahvička třídy III s dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem garantujícím neporušenost obalu.

Jedna krabička obsahuje jednu lahvičku, jeden vtláčovací adaptér do lahvičky, dvě 6ml a dvě 12ml jantarově hnědé stříkačky pro perorální podání se stupnicí pro opakované použití.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Evrysdi ve formě prášku musí před výdejem rekonstituovat na perorální roztok zdravotnický pracovník (např. lékárník).

Příprava

S přípravkem Evrysdi ve formě prášku pro perorální roztok je třeba zacházet opatrně (viz bod 4.4). Suchý prášek ani rekonstituovaný roztok nevdechujte a zabraňte přímému styku s kůží a sliznicemi.

Během rekonstituce a při otírání vnějšího povrchu lahvičky/víčka a čištění pracovní plochy po rekonstituci používejte jednorázové rukavice. Zasaženou pokožku nebo sliznice omyjte důkladně mýdlem a vodou; zasažené oči vypláchněte vodou.

Návod k rekonstituci:

1. Jemným poklepáním na dno uzavřené skleněné lahvičky uvolněte prášek.
2. Sejměte víčko. Víčko nevyhazujte.
3. Opatrně nalijte 79 ml čisté vody nebo vody pro injekci do lahvičky s přípravkem Evrysdi. Získáte tak perorální roztok s koncentrací 0,75 mg/ml.
4. Jednou rukou přidržíte lahvičku na stole. Druhou rukou zatlačte do hrdla lahvičky adaptér. Zkontrolujte, zda je adaptér zatlačený na doraz.
5. Nasad'te víčko na lahvičku a důkladně víčko utáhněte. Zkontrolujte, zda je víčko pevně dotažené, a pak lahvičku důkladně 15 sekund protřepávejte. Počkejte 10 minut. Výsledný roztok musí být čirý. Poté roztok znovu dalších 15 sekund důkladně protřepávejte.
6. Zapište datum „Zlikvidujte po“ roztoku na štítek lahvičky a na krabičku. (Datum „Zlikvidujte po“ se stanoví jako 64 dnů po rekonstituci, den rekonstituce se počítá jako den 0.) Vraťte lahvičku zpět do původní krabičky se stříkačkami (ve váčcích), příbalovou informací a návodem k použití.

64 dnů po rekonstituci veškerý nespotřebovaný přípravek zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/21/1531/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. března 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- ### • Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedené opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): dlouhodobá prospektivní, observační studie k dalšímu zhodnocení progresu onemocnění u pacientů s SMA (presymptomatických i symptomatických) s 1 až 4 kopiemi genu <i>SMN2</i> , kteří jsou léčeni risdiplamem, ve srovnání s údaji při přirozeném průběhu onemocnění u neléčených pacientů.	2030

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Evrysdi 0,75 mg/ml prášek pro perorální roztok
risdiplamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje risdiplamum 60 mg ve 2,0 g prášku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje také natrium-benzoát (E 211) a isomalt (E 953).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro perorální roztok

1 lahvička

Balení také obsahuje 1 vtláčovací adaptér do lahvičky, 4 stříkačky (dvě na 6 ml a dvě na 12 ml) pro opakované použití

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Perorální podání po rekonstituci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Prášek nevdechujte. Zabraňte potřísnění kůže práškem a rekonstituovaným roztokem.

8. POUŽITELNOST

Prášek Použitelné do:

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

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Rekonstituovaný perorální roztok: Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte v původní lahvičce, dobře uzavřené, a vždy ve svislé poloze.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1531/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Evrysdi

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Evrysdi 0,75 mg/ml prášek pro perorální roztok
risdiplamum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna lahvička obsahuje risdiplamum 60 mg ve 2,0 g prášku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Přípravek obsahuje také natrium-benzoát (E 211) a isomalt (E 953).
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro perorální roztok

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Zabraňte potřísnění kůže

8. POUŽITELNOST

Prášek: EXP

Perorální roztok. Zlikvidujte po

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Připravený perorální roztok: Uchovávejte v chladničce. Uchovávejte v původní dobře uzavřené lahvičce a vždy ve svislé poloze.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1531/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD - 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD - DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Evrysdi 0,75 mg/ml prášek pro perorální roztok

risdiplamum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete nebo než Vaše dítě začne tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Evrysdi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete nebo než Vaše dítě začne přípravek Evrysdi užívat
3. Jak se přípravek Evrysdi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Evrysdi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Evrysdi a k čemu se používá

Co je přípravek Evrysdi

Přípravek Evrysdi je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku risdiplam.

K čemu se přípravek Evrysdi používá

Přípravek Evrysdi se používá k léčbě genetického onemocnění s názvem spinální svalová atrofie (SMA). Lze jej použít u pacientů ve věku od 2 měsíců.

Co je spinální svalová atrofie

Spinální svalová atrofie (SMA) je onemocnění vyvolané nedostatkem proteinu (bílkoviny) nazývaného „survival motor neuron (přežití motoneuronu)“ (SMN) v organismu. Při nedostatku proteinu SMN můžete Vy nebo Vaše dítě přijít o motoneurony, druh nervových buněk ovládajících svaly. To vede ke svalové slabosti a úbytku svalové tkáně, které mohou ovlivnit pohyby potřebné ke každodenním činnostem, jako jsou držení hlavy a krku, sed, plazení a chůze. Zároveň mohou být oslabeny svaly používané k dýchání a polykání.

Jak přípravek Evrysdi působí

Risdiplam, léčivá látka v přípravku Evrysdi, působí tak, že přispívá k tvorbě většího množství proteinu SMN v organismu. Tím se snižuje úbytek motoneuronů, což může zlepšit fungování svalů u pacientů s SMA.

U kojenců s SMA 1. typu léčených v klinických studiích po dobu 1 roku přípravek Evrysdi pomáhal:

- prodloužit délku života a snížit potřebu ventilace na pomoc dýchání ve srovnání s neléčenými kojenčí s SMA (pouze u 25 % neléčených kojenců se očekává, že zůstanou naživu bez potřeby stálé ventilace déle než 14 měsíců věku ve srovnání s 85 % pacientů po 1 roce léčby přípravkem Evrysdi),
- zachovat schopnost krmení ústy u 83 % pacientů.

U starších dětí, dospívajících a dospělých s SMA 2. a 3. typu může přípravek Evrysdi udržovat nebo zlepšovat ovládání svalů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete nebo než Vaše dítě začne přípravek Evrysdi užívat

Neužívejte přípravek Evrysdi

- jestliže jste alergický(á) nebo jestliže je Vaše dítě alergické na risdiplam nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete nebo než Vaše dítě začne přípravek Evrysdi užívat.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Evrysdi Vámi nebo Vaším dítětem se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Léčba přípravkem Evrysdi může poškodit nenarozené dítě nebo ovlivnit mužskou plodnost. Další informace jsou uvedeny v části „**Těhotenství, antikoncepce, kojení a mužská plodnost**“.

Další léčivé přípravky a přípravek Evrysdi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo které Vaše dítě užívá, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které Vaše dítě v nedávné době užívalo nebo které možná budete Vy nebo Vaše dítě užívat.

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru zejména tehdy, jestliže užíváte nebo jste dříve užíval(a) kterýkoli z následujících přípravků:

- metformin - přípravek k léčbě diabetu (cukrovky) 2. typu
- přípravky k léčbě SMA

Těhotenství, antikoncepce, kojení a mužská plodnost

Těhotenství

- Neužívejte přípravek Evrysdi, pokud jste těhotná. Užívání tohoto přípravku během těhotenství by totiž mohlo nenarozené dítě poškodit.
- Před zahájením léčby přípravkem Evrysdi Vám lékař musí nechat udělat těhotenský test. Přípravek Evrysdi totiž může nenarozené dítě poškodit.
- Pokud během léčby přípravkem Evrysdi otěhotníte, okamžitě to sdělte lékaři.

Spolu s lékařem rozhodnete, co je pro Vás a pro nenarozené dítě nejlepší.

Antikoncepce

Pro ženy

Neotěhotněte:

- během léčby přípravkem Evrysdi a
- jeden měsíc po ukončení léčby přípravkem Evrysdi.

Proberte s lékařem spolehlivé antikoncepční metody, které byste Vy a Váš partner měli používat během léčby a jeden měsíc po ukončení léčby.

Pro muže

Máte-li partnerku, která může otěhotnět, je třeba zabránit otěhotnění. Během léčby přípravkem Evrysdi a další 4 měsíce po ukončení léčby používejte kondomy.

Kojení

Během užívání přípravku nekojte. Přípravek Evrysdi totiž může přecházet do mateřského mléka, a může tak dítě poškodit.

Poradte se s lékařem, zda máte přestat kojit nebo zda máte přestat užívat přípravek Evrysdi.

Mužská plodnost

Přípravek Evrysdi může podle studií na zvířatech zhoršovat mužskou plodnost během léčby a po dobu až 4 měsíců od poslední dávky. Plánujete-li mít dítě, poradte se s lékařem.

Během léčby a po další 4 měsíce od poslední dávky přípravku Evrysdi nesmíte darovat sperma.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není pravděpodobné, že by přípravek Evrysdi ovlivnil schopnost řídit dopravní prostředky a obsluhovat stroje.

Přípravek Evrysdi obsahuje sodík

Přípravek Evrysdi obsahuje malé množství sodíku (soli) – dokonce i nejvyšší denní dávka 5 mg (6,6 ml perorálního roztoku s koncentrací 0,75 mg/ml) obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku. To znamená, že je v podstatě „bez sodíku“ a mohou jej užívat pacienti s nízkým obsahem sodíku.

Přípravek Evrysdi obsahuje 0,375 mg natrium-benzoátu v jednom ml roztoku. Natrium-benzoát může zesílit žloutenku (zežloutnutí kůže a očí) u novorozenců (do 4 týdnů věku).

Přípravek Evrysdi obsahuje isomalt

Přípravek Evrysdi obsahuje 2,97 mg isomaltu v jednom ml roztoku. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte nebo Vaše dítě nesnáší některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete nebo než Vaše dítě začne tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Evrysdi užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Přípravek Evrysdi máte dostat jako tekutinu v lahvičce. Jestliže lahvička obsahuje prášek, přípravek nepoužívejte a obraťte se na lékárníka.

Zároveň se pečlivě seznamte s **návodem k použití** v příloze s pokyny o způsobu užívání nebo podávání přípravku Evrysdi a dodržujte jej.

Jaká dávka přípravku Evrysdi se užívá

- **Dospívající a dospělí:** denní dávka přípravku Evrysdi je 5 mg (6,6 ml roztoku užívaného ústy).
- **Kojenci a děti:** lékař zvolí správnou dávku přípravku Evrysdi na základě věku a tělesné hmotnosti Vašeho dítěte.

Denní dávku musíte Vy nebo Vaše dítě užívat podle pokynů lékaře. Bez porady s lékařem dávku neměňte.

Kdy a jak se přípravek Evrysdi užívá

- Přípravek Evrysdi je tekutina, která je připravena lékárníkem a na kterou se v této příbalové informaci odkazuje jako na „roztok“ nebo „přípravek“.
- Přípravek Evrysdi užívejte jednou denně po jídle vždy zhruba ve stejnou denní dobu. Snadněji si tak zapamatujete, kdy máte přípravek užít.
- Po užití přípravku se napijte vody. Nepřidávejte přípravek do mléka ani umělého mléka.
- Přípravek Evrysdi užijte nebo podejte okamžitě po natažení do perorální stříkačky. Nepodáte-li jej během 5 minut, vytlačte jej ze stříkačky, zlikvidujte a natáhněte novou dávku.
- Dojde-li k potřísnění Vaší kůže nebo kůže dítěte přípravkem Evrysdi, opláchněte zasaženou kůži mýdlem a vodou.

Seznamte se s návodem k použití

Balení obsahuje **návod k použití**. Návod k použití ukazuje, jak se natahuje dávka do perorální stříkačky pro opakované použití, kterou jste dostal(a). Vy (nebo Vaše dítě) můžete přípravek užívat:

- ústy nebo
- gastrostomickou sondou nebo
- nasogastrickou sondou.

Jak dlouho se přípravek Evrysdi užívá

Lékař Vám sdělí, jak dlouho budete potřebovat Vy nebo Vaše dítě přípravek Evrysdi užívat. Bez pokynu lékaře přípravek Evrysdi nevysazujte.

Jestliže jste užil(a) nebo jestliže Vaše dítě užilo více přípravku Evrysdi, než jste měl(a) nebo než Vaše dítě mělo

Jestliže jste užil(a) nebo jestliže Vaše dítě užilo více přípravku Evrysdi, než jste měl(a) nebo než Vaše dítě mělo, okamžitě to oznamte lékaři nebo se odeberte do nemocnice. Vezměte si s sebou balení s přípravkem a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít nebo podat Vašemu dítěti přípravek Evrysdi nebo jestliže jste po dávce zvracel(a) nebo jestliže Vaše dítě po dávce zvracelo

- Jestliže od obvyklé doby užití přípravku Evrysdi uplynulo méně než 6 hodin, vezměte si nebo podejte Vašemu dítěti zapomenutou dávku, jakmile si na ni vzpomenete.
- Jestliže od obvyklé doby užití přípravku Evrysdi uplynulo více než 6 hodin, zapomenutou dávku vynechte a vezměte si nebo podejte Vašemu dítěti až následující dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.
- Jestliže jste po dávce přípravku Evrysdi zvracel(a) nebo jestliže Vaše dítě po dávce přípravku Evrysdi zvracelo, nepodávejte náhradní dávku. Místo toho podejte až následující dávku další den v obvyklou dobu.

Jestliže jste rozlil(a) přípravek Evrysdi

Jestliže jste rozlil(a) přípravek Evrysdi, osušte potřísněný povrch suchým papírovým ubrouskem a pak povrch opláchněte mýdlem a vodou. Papírový ubrousek vyhoďte do odpadu a ruce si důkladně umyjte mýdlem a vodou.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- průjem
- vyrážka
- bolest hlavy
- horečka

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob

- pocit na zvracení
- vřídky v ústech
- infekce močového měchýře
- bolest kloubů

Následující nežádoucí účinek byl hlášen po uvedení přípravku Evrysdi na trh, ale četnost výskytu není známa:

- zánět malých krevních cév převážně postihující kůži (kožní vaskulitida).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Evrysdi uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Uchovávejte perorální roztok v chladničce (2 °C až 8 °C). Pokud je potřeba, Vy nebo Vaše pečující osoba můžete uchovávat perorální roztok při pokojové teplotě (do 40 °C) po dobu, která nepřesáhne v součtu 120 hodin (5 dnů). Vraťte perorální roztok do chladničky, pokud již není potřeba uchovávat lahvičku při pokojové teplotě.
- Sledujte celkový čas mimo chladničku (do 40 °C). Jak je uvedeno výše, součet časových intervalů mimo chladničku nesmí přesáhnout 120 hodin.
- Perorální roztok je stálý po dobu 64 dnů od přípravy lékárníkem, pokud je uchováván v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C. Lékárník vyznačí dobu použitelnosti na štítek lahvičky a na původní krabičku za „Zlikvidujte po“. Po uvedeném datu „Zlikvidujte po“ roztok nepoužívejte nebo přípravek zlikvidujte, pokud lahvička byla uchovávána při pokojové teplotě (do 40 °C) po dobu, která přesáhla v součtu 120 hodin (5 dnů).
- Přípravek zlikvidujte, pokud lahvička byla uchovávána po jakoukoli dobu při teplotě nad 40 °C.
- Uchovávejte v původní lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Uchovávejte lahvičku s přípravkem ve svislé poloze dobře uzavřenou víčkem.
- Přípravek Evrysdi natažený do perorální stříkačky okamžitě použijte. Neuchovávejte roztok přípravku Evrysdi ve stříkačce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Evrysdi obsahuje

- Léčivou látkou v perorálním roztoku je risdiplamum.
- Jeden ml perorálního roztoku obsahuje risdiplamum 0,75 mg.
- Dalšími složkami jsou mannitol (E 421), isomalt (E 953), jahodové aroma, kyselina vinná (E 334), natrium-benzoát (E 211), makrogol (polyethylenglykol 6000), sukralóza, kyselina askorbová (E 300), dihydrát dinatrium-edetátu (viz bod 2 „Přípravek Evrysdi obsahuje sodík“ a „Přípravek Evrysdi obsahuje isomalt“).

Jak přípravek Evrysdi vypadá a co obsahuje toto balení

- Prášek pro perorální roztok, který se dodává jako perorální roztok po přípravě lékárníkem.
- Roztok je zelenožlutý až žlutý perorální roztok s jahodovým aroma a objem roztoku je 80 ml.
- Jedna krabička obsahuje 1 lahvičku, 1 vtačovací adaptér do lahvičky, dvě 6ml a dvě 12ml jantarově hnědé stříkačky pro perorální podání pro opakované použití se stupnicí, která Vám pomůže natáhnout správnou dávku.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

NÁVOD K POUŽITÍ – PODÁNÍ

Evrysdi 0,75 mg/ml prášek pro perorální roztok

risdiplamum

Před zahájením léčby přípravkem Evrysdi se pečlivě seznamte s **návodem k použití**. Návod k použití ukazuje, jak se připravuje a podává přípravek Evrysdi perorální stříkačkou, gastrostomickou sondou nebo nasogastrickou sondou.

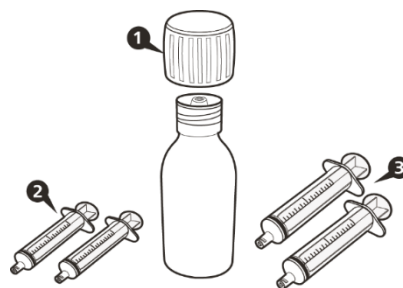
Případné dotazy týkající se užívání přípravku Evrysdi proberte s lékařem nebo lékárníkem. Přípravek Evrysdi máte dostat jako tekutinu v lahvičce. Lékárník přípravek Evrysdi připraví v podobě perorálního roztoku. Jestliže lahvička obsahuje prášek, přípravek **nepoužívejte** a obraťte se na lékárníka.

Důležité informace o přípravku Evrysdi

- Požádejte lékaře nebo lékárníka, aby Vám ukázal, kterou perorální stříkačku máte používat a jak se odměřuje denní dávka.
- K odměření denní dávky vždy používejte perorální stříkačky pro opakované použití obsažené v balení.
- Balení obsahuje vždy dvě perorální stříkačky pro každou velikost pro případ ztráty nebo poškození jedné z nich. V případě ztráty nebo poškození obou perorálních stříkaček se obraťte na lékaře nebo lékárníka. Poradí Vám, jak máte v užívání přípravku pokračovat.
- Viz bod „**Jak zvolit správnou perorální stříkačku pro dávku přípravku Evrysdi**“. S případnými dotazy týkajícími se výběru správné perorální stříkačky se obraťte na lékárníka.
- Pokud na lahvičce není nasazen adaptér pro perorální stříkačky, přípravek Evrysdi **nepoužívejte** a obraťte se na lékárníka.
- Perorální roztok může být uchováván při pokojové teplotě (do 40 °C) po dobu, která nepřesáhne v součtu 120 hodin (5 dnů). Sledujte celkový čas mimo chladničku (do 40 °C).
- Přípravek Evrysdi **nepoužívejte** po datu „**Zlikvidujte po**“ vyznačeném na štítku lahvičky nebo pokud jste Vy nebo Vaše pečující osoba uchovával(a) lahvičku při pokojové teplotě (do 40 °C) po dobu, která přesáhla v součtu 120 hodin (5 dnů). Není-li datum „**Zlikvidujte po**“ na štítku lahvičky vyznačeno, zeptejte se lékárníka.
- Přípravek zlikvidujte, pokud lahvička byla uchovávána po jakoukoli dobu při teplotě nad 40 °C.
- **Nepřidávejte** přípravek Evrysdi do mléka ani umělého mléka.
- Je-li lahvička nebo perorální stříkačka s přípravkem Evrysdi poškozena, přípravek **nepoužívejte**.
- **Zabraňte** potřísnění kůže přípravkem Evrysdi. Dojde-li k potřísnění kůže přípravkem Evrysdi, opláchněte zasaženou kůži mýdlem a vodou.
- Při rozliti přípravku Evrysdi osušte potřísněný povrch suchým papírovým ubrouskem, a pak povrch opláchněte mýdlem a vodou. Papírový ubrousek vyhoďte do odpadu a ruce si důkladně umyjte mýdlem a vodou.
- Nezbyvá-li v lahvičce dostatek přípravku Evrysdi pro dávku, lahvičku se zbytkem přípravku Evrysdi a použité perorální stříkačky zlikvidujte v souladu s místními požadavky; pro úplnou dávku použijte novou lahvičku s přípravkem Evrysdi. **Nemíchejte** přípravek Evrysdi z nové lahvičky s přípravkem Evrysdi ze staré lahvičky.

**Jedna krabička přípravku Evrysdi obsahuje
(viz obrázek A):**

- 1.** 1 lahvičku přípravku Evrysdi s adaptérem a víčkem
- 2.** 2 perorální stříkačky 6 ml (ve váčcích)
- 3.** 2 perorální stříkačky 12 ml (ve váčcích)
- 4.** 1 návod k použití (není na obrázku)
- 5.** 1 příbalová informace (není na obrázku)



Obrázek A

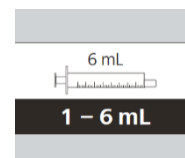
Jak přípravek Evrysdi uchovávat

Podrobné informace naleznete v bodu 5 „*Jak přípravek Evrysdi uchovávat*“ příbalové informace.

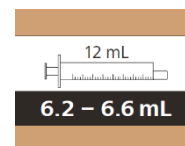
A) Natažení objemu dávky

Jak zvolit správnou perorální stříkačku pro dávku přípravku Evrysdi

- Při denní dávce přípravku Evrysdi od 1 do 6 ml používejte perorální stříkačku s objemem 6 ml (šedý štítek). Lékař nebo lékárník Vám poradí, jak máte Vaši denní dávku nebo denní dávku Vašeho dítěte zaokrouhlit na nejbližší 0,1 ml.



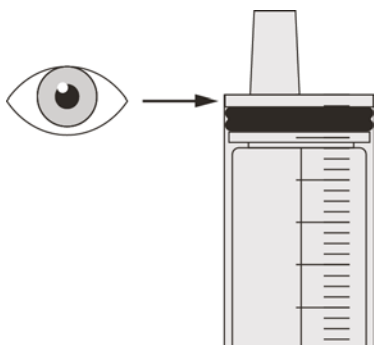
- Při denní dávce přípravku Evrysdi větší než 6 ml používejte perorální stříkačku s objemem 12 ml (hnědý štítek). Lékař nebo lékárník Vám poradí, jak máte Vaši denní dávku nebo denní dávku Vašeho dítěte zaokrouhlit na nejbližší 0,2 ml.



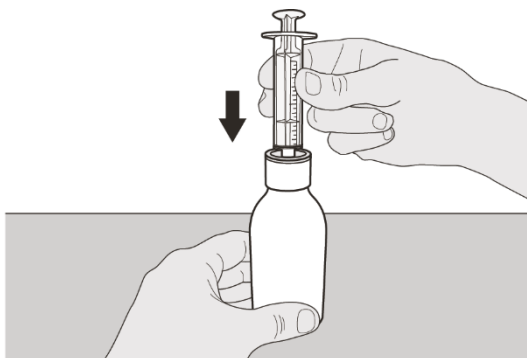
Jak natáhnout dávku přípravku Evrysdi



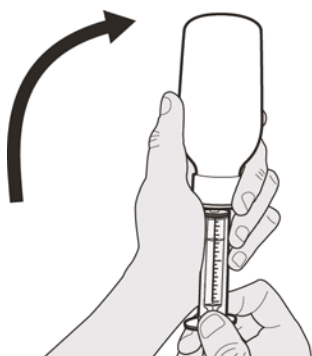
Obrázek B



Obrázek C



Obrázek D



Obrázek E

Krok A1

Zatlačte na víčko, otočte jej směrem doleva (proti směru hodinových ručiček) a sejměte jej (viz obrázek B). Víčko nevyhazujte.

Krok A2

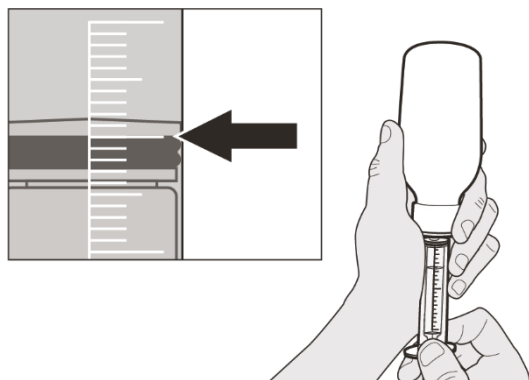
Stlačením pístu perorální stříkačky až na doraz vytlačte ze stříkačky všechn vzduch (viz obrázek C).

Krok A3

Zasuňte hrot stříkačky do adaptéru lahvičky. Lahvičku přitom držte ve vzpřímené poloze (viz obrázek D).

Krok A4

Hrot stříkačky držte pevně v adaptéru lahvičky, a přitom lahvičku opatrně otočte dnem vzhůru (viz obrázek E).

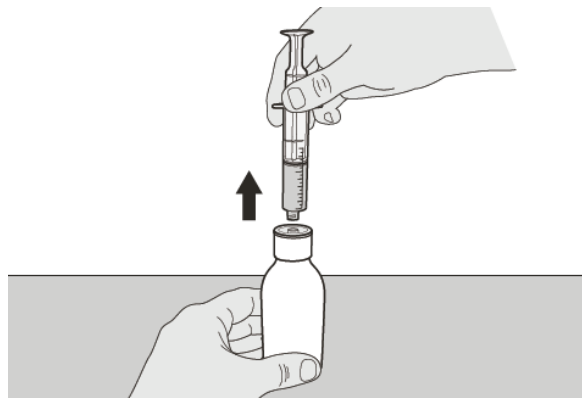


Obrázek F

Krok A5

Pomalým tahem pístu natáhněte do stříkačky dávku přípravku Evrysdi. Horní plocha černého pístu musí být přesně na rysce měřítka s ml, která odpovídá denní dávce (viz obrázek F).

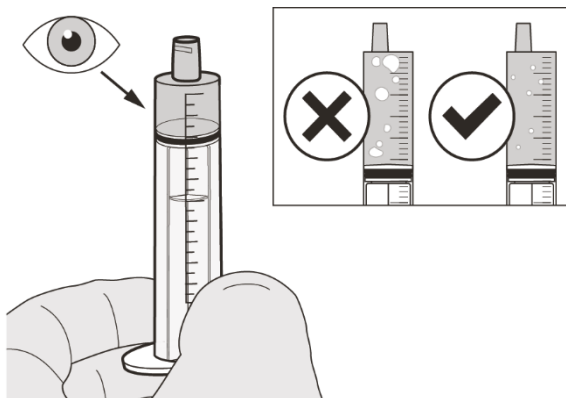
Píst po natažení správné dávky přidržíte, aby se v adaptéru nehýbal.



Obrázek G

Krok A6

Píst neustále přidržíte, aby se v adaptéru nehýbal. Lahvičku i s nasazenou stříkačkou obraťte zpět dnem dolů do vzpřímené polohy. Lahvičku postavte na rovný povrch. Jemně rovným směrem vytáhněte perorální stříkačku z adaptéru lahvičky (viz obrázek G).



Obrázek H

Krok A7

Stříkačku zvedněte hrotem nahoru. Zkontrolujte přípravek ve stříkačce. **Jestliže** stříkačka obsahuje velké vzduchové bublinky (viz obrázek H) **nebo jestliže** stříkačka obsahuje chybnou dávku přípravku Evrysdi, pevně zasuňte hrot stříkačky do adaptéru lahvičky. Stlačením pístu až na doraz vytlačte celý objem přípravku do lahvičky a znovu zopakujte kroky A4 až A7.

Přípravek Evrysdi musíte užít nebo podat okamžitě po natažení do perorální stříkačky.

Nepodáte-li jej **během 5 minut**, vytlačte přípravek ze stříkačky, zlikvidujte a natáhněte novou dávku.



Obrázek I

Krok A8

Nasad'te víčko zpět na lahvičku. Otáčejte víčkem doprava (po směru hodinových ručiček), až ho pevně dotáhnete (viz obrázek I). Nevyjímejte adaptér z lahvičky.

Při podání dávky přípravku Evrysdi ústy postupujte podle pokynů v bodu „**B) Podání dávky přípravku Evrysdi ústy**“.

Při podání dávky přípravku Evrysdi gastrostomickou sondou postupujte podle pokynů v bodu „**C) Podání dávky přípravku Evrysdi gastrostomickou sondou (G sonda)**“.

Při podání dávky přípravku Evrysdi nasogastrickou sondou postupujte podle pokynů v bodu „**D) Podání dávky přípravku Evrysdi nasogastrickou sondou (NG sonda)**“.

Perorální stříkačky přípravku Evrysdi jsou speciálně navrženy tak, aby se daly použít se systémem ENFit. Pokud máte sondu k výživě, kterou nelze použít se systémem ENFit, může být k připojení stříkačky přípravku Evrysdi ke G sondě nebo k NG sondě zapotřebí použít konektor k připojení na systém ENFit.

B) Podání dávky přípravku Evrysdi ústy

Při podání dávky přípravku Evrysdi ústy je třeba sedět rovně.



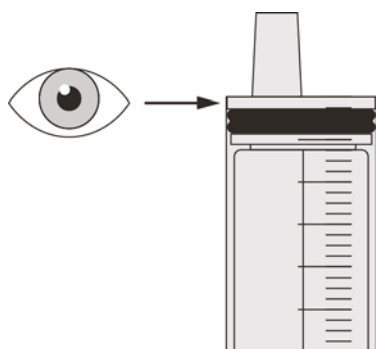
Obrázek J

Krok B1

Zaveďte perorální stříkačku do úst **hrotem podél jedné z tváří**.

Pomalým stlačením pístu až na doraz vytlačte celou dávku přípravku Evrysdi (viz obrázek J).

Při vytlačení přípravku Evrysdi až dozadu do krku nebo příliš rychle může nastat dušení.



Obrázek K

Krok B2

Zkontrolujte, zda ve stříkačce nezbyl žádný přípravek (viz obrázek K).



Obrázek L

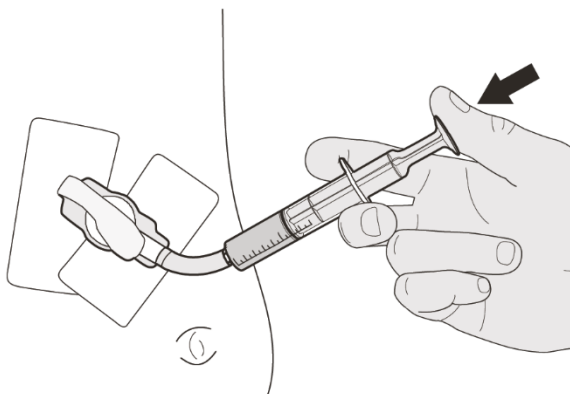
Krok B3

Dávku přípravku Evrysdi ihned **zapijte** trochou vody (viz obrázek L).

Přejděte ke kroku E a stříkačku vyčistěte.

C) Podání dávky přípravku Evrysdi gastrostomickou sondou

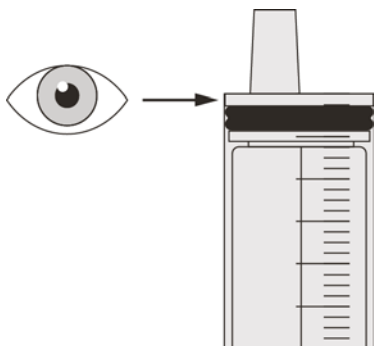
Při podávání přípravku Evrysdi gastrostomickou sondou nejprve požádejte lékaře nebo zdravotní sestru o ukázkou kontroly gastrostomické sondy před podáním přípravku Evrysdi.



Obrázek M

Krok C1

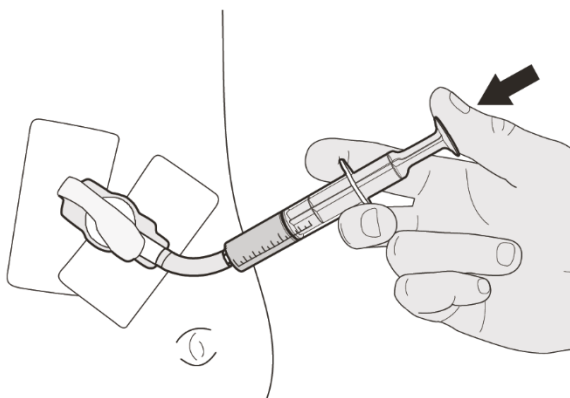
Zaveďte hrot perorální stříkačky do gastrostomické sondy. Pomalým stlačením pístu až na doraz vytlačte celou dávku přípravku Evrysdi (viz obrázek M).



Obrázek N

Krok C2

Zkontrolujte, zda ve stříkačce nezbyl žádný přípravek (viz obrázek N).



Obrázek O

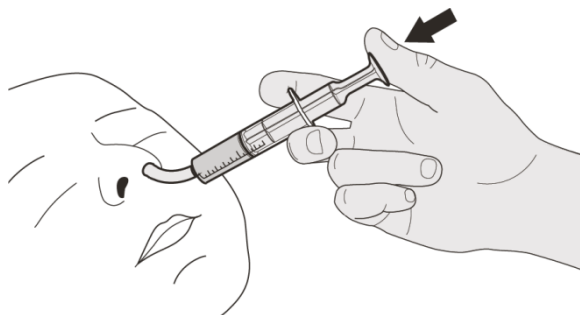
Krok C3

Okamžitě po podání dávky přípravku Evrysdi propláchněte gastrostomickou sondu 10 – 20 ml vody (viz obrázek O).

Přejděte ke kroku E a stříkačku vyčistěte.

D) Podání dávky přípravku Evrysdi nasogastrickou sondou

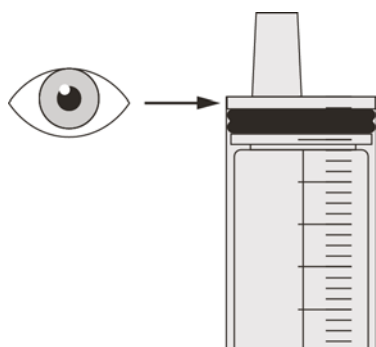
Při podávání přípravku Evrysdi nasogastrickou sondou nejprve požádejte lékaře nebo zdravotní sestru o ukázkou kontroly nasogastrické sondy před podáním přípravku Evrysdi.



Obrázek P

Krok D1

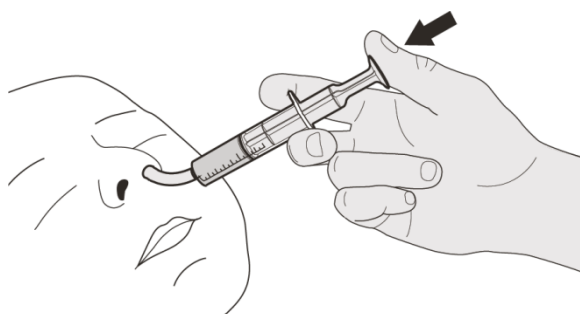
Zaveďte hrot perorální stříkačky do nasogastrické sondy. Pomalým stlačením pístu až na doraz vytlačte celou dávku přípravku Evrysdi (viz obrázek P).



Obrázek Q

Krok D2

Zkontrolujte, zda ve stříkačce nezbyl žádný přípravek (viz obrázek Q).



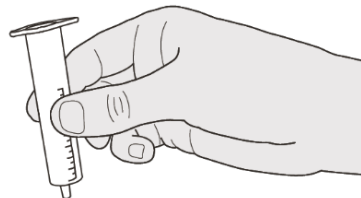
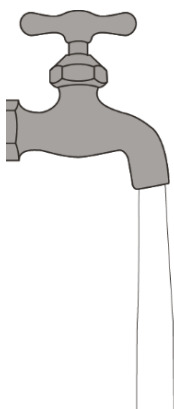
Obrázek R

Krok D3

Okamžitě po podání dávky přípravku Evrysdi propláchněte nasogastrickou sondu 10 – 20 ml vody (viz obrázek R).

Přejděte ke kroku E a stříkačku vyčistěte.

E) Vyčištění perorální stříkačky po použití

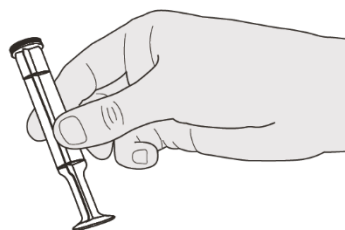
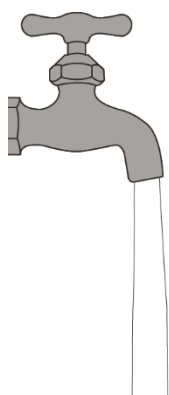


Obrázek S

Krok E1

Vyjměte píst z perorální stříkačky.

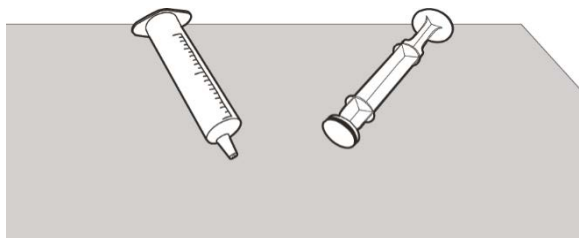
Důkladně opláchněte válec stříkačky čistou vodou (viz obrázek S).



Obrázek T

Krok E2

Důkladně opláchněte píst čistou vodou (viz obrázek T).



Obrázek U

Krok E3

Zkontrolujte, zda jsou válec a píst perorální stříkačky čisté.

Položte válec i píst stříkačky na čistou plochu na bezpečném místě a nechte je uschnout (viz obrázek U).

Umyjte si ruce.

Po uschnutí zasuňte píst do válce stříkačky a stříkačku uložte spolu s přípravkem.

NÁVOD K REKONSTITUCI

Evrysdi 0,75 mg/ml

prášek pro perorální roztok

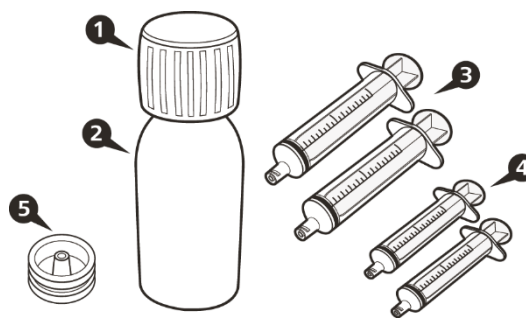
risdiplamum

Návod k rekonstituci

(POUZE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY (NAPŘ. LÉKÁRNÍKY))

**Jedna krabička přípravku Evrysdi obsahuje
(viz obrázek A):**

- 1.** 1 víčko
- 2.** 1 lahvičku přípravku Evrysdi
- 3.** 2 perorální stříkačky 12 ml (ve váčcích)
- 4.** 2 perorální stříkačky 6 ml (ve váčcích)
- 5.** 1 vtláčovací adaptér do lahvičky
- 6.** 1 příbalová informace (není na obrázku)
- 7.** 1 návod k rekonstituci (není na obrázku)
- 8.** 1 návod k použití (není na obrázku)



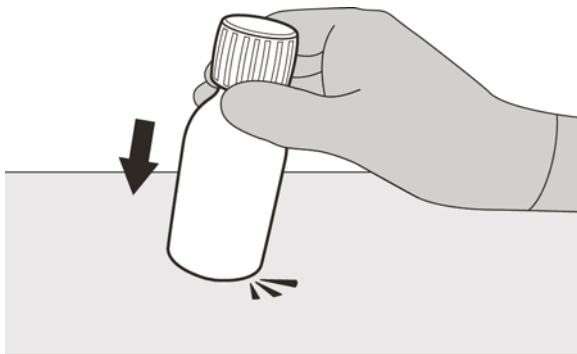
Obrázek A

Důležité informace o přípravku Evrysdi

- Prášek přípravku Evrysdi **nevdechujte**.
- **Pracujte v rukavicích.**
- Po uplynutí doby použitelnosti prášek **nepoužívejte**. Doba použitelnosti prášku je uvedena na štítku lahvičky.
- Rekonstituovaný roztok **nevydávejte**, jestliže datum „Zlikvidujte po“ roztoku překračuje dobu použitelnosti původního prášku.
- **Zabraňte potřísnění** kůže přípravkem. Dojde-li k potřísnění kůže přípravkem, opláchněte zasaženou kůži mýdlem a vodou.
- Balení přípravku, které je poškozeno nebo není úplné, **nepoužívejte**.
- K rekonstituci přípravku použijte čistou vodu nebo vodu pro injekci.
- K perorálním stříkačkám v krabičce nepřidávejte žádné další perorální stříkačky.

Jak přípravek Evrysdi uchovávat

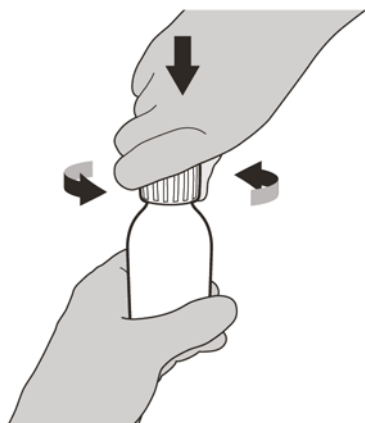
- Uchovávejte prášek (přípravek před rekonstitucí) při pokojové teplotě a v krabičce.
- Uchovávejte roztok (přípravek po rekonstituci) v chladničce (2 °C až 8 °C) a v krabičce ve svislé poloze.
- Uchovávejte perorální roztok v původní lahvičce a lahvičku vždy uchovávejte ve svislé poloze dobře uzavřenou víčkem.



Obrázek B

1. krok

Jemným poklepáním na lahvičku uvolněte prášek (viz obrázek B).



Obrázek C

2. krok

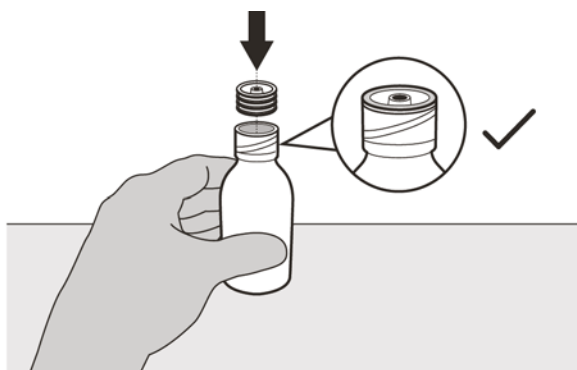
Zatlačte na víčko, otočte jej směrem doleva (proti směru hodinových ručiček) (viz obrázek C). Víčko nevyhazujte.



Obrázek D

3. krok

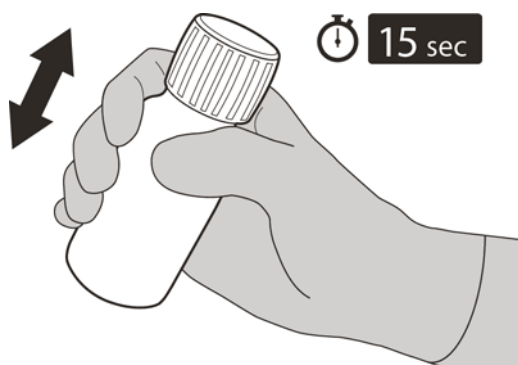
Opatrně vlijte do lahvičky s přípravkem 79 ml čišťené vody nebo vody pro injekci (viz obrázek D).



Obrázek E

4. krok

Jednou rukou přidržte lahvičku na stole. Druhou rukou zatlačte do hrdla lahvičky adaptér. Zkontrolujte, zda je adaptér zatlačený na doraz (viz obrázek E).



Obrázek F



Obrázek G

5. krok

Nasad'te víčko zpět na lahvičku. Otáčejte víčkem doprava (po směru hodinových ručiček), až ho dotáhnete.

Zkontrolujte, zda je víčko pevně dotažené, a pak lahvičku důkladně 15 sekund protřepávejte (viz obrázek F).

Počkejte 10 minut. Výsledný roztok musí být **čirý**.

Poté roztok znovu dalších 15 sekund důkladně protřepávejte.

6. krok

Stanovte datum „Zlikvidujte po“ **jako 64 dnů** po rekonstituci. (Poznámka: den rekonstituce se počítá jako den 0. Např. při rekonstituci provedené 1. dubna je datum „Zlikvidujte po“ 4. června.)

Zapište datum „Zlikvidujte po“ roztoku na štítek lahvičky (viz obrázek G) a na krabičku.

Vraťte lahvičku zpět do původní krabičky se stříkačkami (ve váčcích), příbalovou informací a návodem k použití. Uchovávejte krabičku v chladničce.