

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Evrysdi 0,75 mg/ml pulbere pentru soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține risdiplam 60 mg în 2 g pulbere pentru soluție orală.

Fiecare ml de soluție reconstituită conține risdiplam 0,75 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml conține benzoat de sodiu (E211) 0,38 mg și izomalt 2,97 mg (E 953).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție orală. Pulbere de culoare galben deschis, galbenă, galben-cenușiu, galben-verzui sau verde deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Evrysdi este indicat pentru tratamentul amiotrofiei spinale (atrofie musculară spinală, AMS) 5q la pacienți cu un diagnostic clinic de AMS tip 1, tip 2 sau tip 3 sau cu una până la patru copii ale genei *SMN2*.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Evrysdi trebuie inițiat de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a AMS.

Doze

Doza de Evrysdi recomandată pentru administrarea zilnică este stabilită în funcție de vârstă și greutatea corporală (vezi tabelul 1). Evrysdi se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeași oră, în fiecare zi.

Tabelul 1. Schema de administrare în funcție de vârstă și greutatea corporală

<i>Vârsta* și greutatea corporală</i>	<i>Doza zilnică recomandată</i>
Vârsta < 2 luni	0,15 mg/kg
Vârsta de 2 luni până la < 2 ani	0,20 mg/kg
Vârsta ≥ 2 ani (< 20 kg)	0,25 mg/kg
Vârsta ≥ 2 ani (≥ 20 kg)	5 mg

* pe baza vârstei corectate pentru nou-născuți prematuri

Tratamentul cu doze zilnice mai mari de 5 mg nu a fost investigat.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

În cazul în care se omite o doză planificată, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil, dacă au trecut mai puțin de 6 ore de la momentul programat pentru doza respectivă. În caz contrar, nu se va mai utiliza doza omisă și se va administra următoarea doză, la ora programată obișnuită din ziua următoare.

Dacă o doză nu este înghițită în întregime sau apar vărsături după administrarea unei doze de Evrysdi, nu trebuie administrată o altă doză pentru a compensa doza incompletă. Doza următoare trebuie administrată la ora programată obișnuită.

Vârstnici

Pe baza datelor limitate provenite de la subiecți cu vârsta de 65 de ani și peste, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Risdiplam nu a fost studiat la această categorie de pacienți. Nu se anticipează necesitatea ajustării dozei la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost investigați și pot prezenta un nivel crescut de expunere la risdiplam (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Copii și adolescenți

Utilizarea Evrysdi pentru AMS la pacienții cu vârsta de 2 luni și mai mică este susținută de datele de farmacocinetică și siguranță provenite de la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de la 16 zile și peste (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2). Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru risdiplam la pacienții cu vârsta mai mică de 16 zile.

Mod de administrare

Administrare orală.

Înainte de eliberarea din circuitul medical, Evrysdi trebuie reconstituit de un profesionist din domeniul sănătății (de exemplu, farmacist).

Este recomandat ca profesionistul din domeniul sănătății (PDS) să discute cu pacientul sau cu persoana care îl îngrijește despre modul în care se pregătește doza zilnică prescrisă, înainte de administrarea primei doze.

Evrysdi se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeași oră zilnic, cu ajutorul seringii reutilizabile pentru administrare orală furnizate. La sugarii care sunt alăptați, Evrysdi trebuie administrat după alăptare. Evrysdi nu trebuie amestecat cu lapte sau formule de lapte.

Evrysdi trebuie administrat imediat după ce a fost extras în seringă pentru administrare orală. Dacă nu este administrat în interval de 5 minute, trebuie eliminat din seringă pentru administrare orală și pregătită o nouă doză. Dacă soluția de Evrysdi se varsă sau ajunge în contact cu pielea, zona respectivă trebuie spălată cu apă și săpun.

Pacientul trebuie să bea apă după administrarea Evrysdi, pentru a se asigura faptul că medicamentul a fost înghițit în întregime. Dacă pacientul nu poate înghiți și are montată o sondă nazogastrică sau o gastrostomă *in situ*, Evrysdi poate fi administrat prin tubul respectiv. După administrarea Evrysdi, tubul trebuie clătit cu apă.

Selectarea seringii pentru administrarea orală a dozei zilnice prescrise:

<i>Dimensiunea seringii</i>	<i>Volumul de dozare</i>	<i>Gradațiile seringii</i>
1 ml	0,3 ml până la 1 ml	0,01 ml
6 ml	1 ml până la 6 ml	0,1 ml
12 ml	6,2 ml până la 6,6 ml	0,2 ml

Pentru calcularea volumului de dozare se vor utiliza gradațiile seringii. Volumul dozei trebuie rotunjit până la cea mai apropiată gradație marcată pe seringă orală selectată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Potențială toxicitate embrio-fetală

În studiile efectuate la animale a fost observată apariția toxicității embrio-fetale (vezi pct. 5.3). Pacienții cu potențial reproductiv trebuie informați cu privire la riscuri și trebuie să utilizeze metode contraceptive cu grad înalt de eficacitate pe durata tratamentului și timp de încă minimum 1 lună după administrarea ultimei doze, în cazul pacienților de sex feminin, și 4 luni după administrarea ultimei doze, în cazul pacienților de sex masculin. Înainte de inițierea terapiei cu Evrysdi trebuie exclusă prezența sarcinii la paciențele cu potențial fertil (vezi pct. 4.6).

Efecte potențiale asupra fertilității masculine

Având în vedere observațiile din studiile pe animale, pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă pe durata tratamentului și timp de încă 4 luni după administrarea ultimei doze de Evrysdi. Înainte de a se iniția tratamentul, trebuie purtată o discuție despre strategiile de preservare a fertilității cu pacienții de sex masculin având potențial fertil (vezi pct. 4.6 și 5.3). Efectele Evrysdi asupra fertilității masculine nu au fost investigate la om.

Excipienți

Izomalt

Evrysdi conține izomalt (2,97 mg per ml). Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Evrysdi conține benzoat de sodiu 0,375 mg per ml. Benzoatul de sodiu poate accentua icterul (îngălbenire a pielii și ochilor) la nou-născuți (cu vârsta de până la 4 luni).

Evrysdi conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per o doză de 5 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Risdiplam este metabolizat preponderent de enzimele hepatice flavin monooxigenaze 1 și 3 (FMO1 și 3), precum și de enzimele citocromului P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 și 3A7. Risdiplam nu constituie un substrat pentru proteina 1 umană asociată cu rezistența la medicamente multiple (*human multidrug resistance protein 1*, MDR1).

Efectele altor medicamente asupra risdiplam

Administrarea itraconazolului, un inhibitor puternic al CYP3A, în doză de 200 mg de două ori pe zi, concomitent cu o doză unică de risdiplam 6 mg, administrată oral, nu a avut efecte relevante clinic asupra parametrilor FC ai risdiplamului (creștere cu 11% a valorilor ASC, scădere cu 9% a C_{max}). Nu sunt necesare ajustări ale dozelor atunci când Evrysdi este administrat concomitent cu un inhibitor al CYP3A.

Nu sunt anticipate interacțiuni medicamentoase pe calea enzimelor FMO1 și FMO3.

Efectele risdiplamului asupra altor medicamente

Risdiplam este un inhibitor slab al CYP3A. La subiecții adulți sănătoși, administrarea pe cale orală a risdiplamului o dată pe zi, timp de 2 săptămâni, a determinat o creștere ușoară a expunerii la midazolam, un substrat sensibil al CYP3A (ASC 11%; C_{max} 16%). Amploarea interacțiunii nu este considerată relevantă din punct de vedere clinic și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei în cazul administrării concomitente cu medicamente substrat pentru CYP3A. O magnitudine similară a efectului este de așteptat la copii și sugari cu vârsta peste 2 luni, pe baza modelării farmacocinetice pe bază fiziologică (PBPK).

Studiile *in vitro* au demonstrat că risdiplamul și principalul său metabolit uman, M1, nu inhibă semnificativ MDR1 umană, polipeptidele transportoare de anioni organici (OATP)1B1, OATP1B3, și transportorii anionici organici 1 și 3 (OAT 1 și 3). Cu toate acestea, risdiplamul și metabolitul acestuia au inhibat *in vitro* transportorul uman de cationi organici 2 (OCT2) și transportorii polimedicaament și de extruziune a toxinelor (MATE)1 și MATE2-K. La concentrații plasmatice terapeuice de risdiplam, nu sunt anticipate interacțiuni cu substraturile pentru OCT2. Pe baza datelor din studiile *in vitro*, risdiplamul poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor eliminate pe calea MATE1 sau MATE2-K. Nu se cunoaște efectul administrării concomitente de risdiplam asupra farmacocineticii medicamentelor substrat pentru MATE1/MATE2-K. Pe baza datelor din studiile *in vitro*, risdiplamul poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor eliminate pe calea MATE1 sau MATE2-K, precum metforminul. Dacă nu poate fi evitată administrarea concomitentă, se vor monitoriza toxicitățile induse de medicament și, dacă este necesar, se va lua în considerare reducerea dozei medicamentului administrat concomitent.

Nu există date privind eficacitatea sau siguranța care să susțină utilizarea concomitentă a risdiplamului și nusinersenului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Pacienți cu potențial reproductiv

Contracepția la pacienți de sex masculin și feminin

Pacienții de sex masculin și feminin cu potențial reproductiv trebuie să respecte următoarele cerințe referitoare la contracepție:

- Pacienții de sex feminin cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive cu grad înalt de eficacitate pe durata tratamentului și timp de încă cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze.

- Pacienții de sex masculin și partenerii acestora, femeile cu potențial fertil, trebuie să se asigure amândoi că utilizează metode contraceptive cu grad înalt de eficacitate pe durata tratamentului și timp de încă cel puțin 4 luni de la administrarea ultimei doze.

Test de sarcină

Înainte de inițierea terapiei cu Evrysdi trebuie exclusă prezența sarcinii la pacientele cu potențial fertil. Femeile gravide trebuie să fie informate în mod clar despre riscul potențial pentru făt.

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea Evrysdi la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi punctul 5.3).

Evrysdi nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă risdiplam se excretă în laptele matern la om. Studiile la șobolan indică faptul că risdiplamul se excretă în lapte (vezi pct. 5.3). Întrucât nu se cunoaște potențialul nociv pentru sugarul alăptat, se recomandă evitarea alăptării pe durata tratamentului.

Fertilitatea

Pacienții de sex masculin

Pe baza datelor non-clinice, fertilitatea masculină poate fi compromisă în timpul tratamentului. La șobolan și maimuță au fost observate degenerare și reducere a numărului de spermatozoizi la nivelul organelor reproducătoare (vezi pct. 5.3). Pe baza observațiilor din studiile la animale, este de așteptat ca efectele asupra celulelor spermatice să fie reversibile odată cu întreruperea administrării de risdiplam.

Pacienții de sex masculin pot opta pentru crioconservarea spermei înainte de inițierea tratamentului sau după o perioadă de minimum 4 luni în care nu au mai utilizat tratamentul. Pacienții de sex masculin care doresc să procreeze trebuie să întrerupă tratamentul timp de minimum 4 luni. Tratamentul poate fi reluat după concepție.

Pacienții de sex feminin

Pe baza datelor non-clinice (vezi pct. 5.3), nu se anticipează niciun efect al risdiplamului asupra fertilității la femei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Evrysdi nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

La pacienții cu AMS cu debut în perioada infantilă, reacțiile adverse cel mai frecvent observate în studiile clinice cu Evrysdi au fost pirexia (54,8%), erupția cutanată tranzitorie (29,0%) și diareea (19,4%).

La pacienții cu AMS cu debut tardiv, reacțiile adverse cel mai frecvent observate în studiile clinice cu Evrysdi au fost pirexia (21,7%), cefaleea (20,0%), diareea (16,7%) și erupția cutanată tranzitorie (16,7%).

Reacțiile adverse listate mai sus nu au avut un model de evoluție clinică sau temporală identificabil și, în general, s-au remis în pofida continuării tratamentului, atât la pacienții cu AMS cu debut în perioada infantilă, cât și la pacienții cu AMS cu debut tardiv.

Pe baza analizei primare din studiul RAINBOWFISH, profilul de siguranță al Evrysdi la pacienți presimptomatici este în concordanță cu profilul de siguranță al pacienților simptomatici cu debut în perioada infantilă și cu debut tardiv al AMS. Studiul RAINBOWFISH a înrolat 26 pacienți cu AMS presimptomatică, cu vârsta cuprinsă între 16 și 41 de zile, în momentul administrării primei doze (greutatea a variat de la 3,1 kg până la 5,7 kg). Durata mediană a expunerii a fost de 20,4 luni (interval cuprins între: 10,6 și 41,9 luni). După punerea pe piață sunt disponibile date limitate la nou-născuții cu vârsta <20 de zile.

Vezi, de asemenea pct. 5.3 pentru efectele Evrysdi observate în studiile nonclinice.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Categoria de frecvență corespunzătoare fiecărei reacții adverse la medicament se bazează pe convenția următoare: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$). Reacțiile adverse raportate din studiile clinice (tabelul 2) sunt prezentate conform sistemului MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe.

Tabelul 2. Reacții adverse induse de medicament la pacienții cu AMS cu debut în perioada infantilă și cu debut tardiv, pe baza studiilor clinice cu Evrysdi

Aparate, sisteme și organe	AMS cu debut în perioada infantilă (Tipul 1)	AMS cu debut tardiv (Tipul 2 și 3)
Tulburări gastro-intestinale		
Diaree	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Greață	Nu este cazul	Frecvente
Ulcerații bucale și ulcere aftoase	Frecvente	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Erupție cutanată tranzitorie*	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului nervos		
Cefalee	Nu este cazul	Foarte frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Pirexie (inclusiv hiperpirexie)	Foarte frecvente	Foarte frecvente
Infecții și infestări		
Infecție a tractului urinar (inclusiv cistită)	Frecvente	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Artralgie	Nu este cazul	Frecvente

*Include dermatită, dermatită acneiformă, dermatită alergică, eritem, foliculită, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată papulară

Profilul de siguranță la pacienții tratați anterior cu alte terapii modificatoare de boală pentru AMS

Pe baza analizei primare a studiului JEWELFISH, profilul de siguranță al Evrysdi în tratamentul pacienților cu AMS, tratați anterior, cărora li s-a administrat Evrysdi timp de până la 59 de luni (inclusiv cei tratați anterior cu nusinersen [n=76] sau cu onasemnogen abeparvovec [n=14]) este în concordanță cu profilul de siguranță la pacienții netratați anterior cu AMS tratați anterior cu Evrysdi în studiile FIREFISH, SUNFISH și RAINBOWFISH (vezi pct. 5.1).

Experiența după punerea pe piață

Pe parcursul experienței după punerea pe piață au fost raportate cazuri de vasculită cutanată. Simptomele s-au remis după întreruperea definitivă a tratamentului cu Evrysdi. Frecvența cazurilor nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște niciun antidot pentru cazurile de supradozaj cu Evrysdi. În eventualitatea unui supradozaj, pacientul va fi monitorizat îndeaproape, cu instituirea de măsuri suportive.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente pentru tulburările sistemului musculo-scheletic, codul ATC: M09AX10

Mecanism de acțiune

Risdiplam este un modulator al matisării ARN premesager ce codifică proteina pentru supraviețuirea neuronului motor 2 (*survival of motor neuron 2, SMN2*), conceput pentru a trata AMS cauzată de mutațiile genei *SMN1* la nivelul cromozomului 5q, care duc la deficitul de proteină SMN. Deficitul de proteină SMN funcțională este direct corelat cu fiziopatologia AMS, care implică pierderea progresivă a neuronilor motorii și slăbiciune musculară. Risdiplam rectifică procesul de asamblare ARN pentru *SMN2* prin favorizarea retenției la locul eliminării a exonului 7, la nivelul transcripției ARN mesager, având ca rezultat creșterea producerii proteinei SMN funcționale și stabile. În acest fel, risdiplam tratează AMS prin creșterea concentrațiilor proteinei SMN funcționale, precum și prin menținerea acestor concentrații.

Efecte farmacodinamice

În studiile FIREFISH (pacienți cu vârsta cuprinsă între 2-7 luni în momentul înrolării), SUNFISH (pacienți cu vârsta cuprinsă între 2-25 ani în momentul înrolării) și JEWELFISH (pacienți cu vârsta cuprinsă între 1-60 ani în momentul înrolării) efectuate la pacienți cu AMS cu debut în perioada infantilă și AMS cu debut tardiv, risdiplam a determinat o creștere a concentrațiilor proteinei SMN din sânge, până la valori mediane de peste 2 ori mai mari decât de cele inițiale, în interval de 4 săptămâni de la inițierea tratamentului pentru toate tipurile de AMS studiate. Această creștere s-a menținut pe parcursul întregii perioade de tratament (de minimum 24 luni).

Electrofiziologie cardiacă

Efectul risdiplam privind intervalul QT a fost evaluat în cadrul unui studiu efectuat la 47 subiecți adulți sănătoși. La expunerea terapeutică, risdiplam nu a prelungit intervalul QT.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Evrysdi în tratamentul pacienților care prezintă AMS cu debut în perioada infantilă (AMS de tip 1) și cu debut tardiv (AMS de tip 2 și 3) a fost evaluată în 2 studii clinice pivot, FIREFISH și SUNFISH. Datele de eficacitate ale Evrysdi pentru tratamentul pacienților cu AMS presimptomatică au fost evaluate în studiul clinic RAINBOWFISH. Pacienții cu un diagnostic clinic de AMS de tip 4 nu au fost incluși în studiile clinice.

AMS cu debut în perioada infantilă

Studiul BP39056 (FIREFISH) este un studiu deschis, cu 2 părți, pentru investigarea eficacității, siguranței, FC și farmacodinamicii (FD) Evrysdi la pacienți cu AMS de tip 1 simptomatică (toți pacienții au prezentat boală confirmată citogenetic, cu 2 copii ale genei *SMN2*). Partea 1 a studiului FIREFISH a fost planificată să determine doza adecvată pentru utilizare. Partea a 2-a, confirmativă, a studiului FIREFISH, a evaluat eficacitatea tratamentului cu Evrysdi. Pacienții din partea 1 nu au fost incluși în partea a 2-a.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost capacitatea de a sta în poziția șezut fără susținere timp de cel puțin 5 secunde, evaluată pe baza itemului 22 al scalei pentru dezvoltare motorie grosieră din cadrul Scalelor Bayley privind dezvoltarea sugarului și copilului mic - ediția a treia (*Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition*, BSID-III), după 12 luni de tratament.

Studiul FIREFISH Partea 2

În partea a 2-a a studiului FIREFISH au fost înrolați 41 de pacienți cu AMS de tip 1. Vârsta mediană a debutului semnelor și simptomelor clinice ale AMS de tip 1 a fost 1,5 luni (interval: 1,0-3,0 luni), 54% dintre pacienți au fost de sex feminin, 54% au fost de rasă caucaziană și 34% de rasă asiatică. Vârsta mediană la înrolare a fost de 5,3 luni (interval: 2,2-6,9 luni) și intervalul median de timp între debutul simptomelor și momentul administrării primei doze a fost de 3,4 luni (interval: 1,0-6,0 luni). La momentul inițial, scorul median la Testul pentru sugari al Children's Hospital of Philadelphia privind bolile neuromusculare (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*, CHOP-INTEND) a fost de 22,0 puncte (interval: 8,0-37,0), iar scorul median la modulul 2 al Examinării neurologice Hammersmith pentru sugari (*Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2*, HINE-2) a fost 1,0 (interval: 0,0-5,0).

Criteriul de evaluare principal a fost procentul pacienților capabili să stea în poziția șezut fără susținere timp de minimum 5 secunde, după 12 luni de tratament (scala de evaluare a motricității grosiere din BSID-III, item 22). Rezultatele în baza criteriilor cheie de evaluare a eficacității la pacienții tratați cu Evrysdi sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3. Rezumatul principalelor rezultate de eficacitate în luna 12 și în luna 24 (FIREFISH, Partea a 2-a)

Criterii de evaluare a eficacității	Procentul pacienților N=41 (În 90%)	
	Luna a 12-a	Luna a 24-a
<u>Repere ale funcției și dezvoltării motorii</u>		
BSID-III: stat în șezut fără susținere timp de minim 5 secunde	29,3% (17,8%, 43,1%) p <0,0001 ^a	61,0% (46,9%, 73,8%)
CHOP-INTEND: scor de 40 sau peste	56,1% (42,1%, 69,4%)	75,6% (62,2%, 86,1%)
CHOP-INTEND: creștere cu ≥ 4 puncte față de scorul inițial	90,2% (79,1%, 96,6%)	90,2% (79,1%, 96,6%)
HINE-2: pacienți cu răspuns în baza reperelor privind funcția motorie ^b	78,0% (64,8%, 88,0%)	85,4% (73,2%, 93,4%)
HINE-2: stat în șezut fără susținere ^c	24,4% (13,9%, 37,9%)	53,7% (39,8%, 67,1%)
<u>Supraviețuirea și supraviețuirea fără evenimente</u>		
Supraviețuirea fără evenimente ^d	85,4% (73,4%, 92,2%)	82,9% (70,5%, 90,4%)
Supraviețuirea	92,7% (82,2%, 97,1%)	92,7% (82,2%, 97,1%)
<u>Hrănirea</u>		
Capacitatea de hrănire pe cale orală ^e	82,9% (70,3%, 91,7%)	85,4% (73,2%, 93,4%)

Abrevieri: CHOP-INTEND=Testul pentru sugari al Children's Hospital of Philadelphia privind bolile neuromusculare (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*); HINE-2=modulul 2 al Examinării neurologice Hammersmith pentru sugari (*Module 2 of the Hammersmith Infant Neurological Examination*).

^a valoarea p este bazată pe un test binomial exact unilateral. Rezultatul este comparat cu un prag de 5%.

^b Conform HINE-2: o creștere ≥ 2 puncte [sau scor maximal] a capacității de a lovi, SAU creștere ≥ 1 punct pe reperele funcției motorii de control al capului, rostogolit, stat în șezut, mers de-a bușilea, stat în picioare sau mers și îmbunătățirea, în loc de agravare, pe mai multe categorii de repere ale funcției motorii, este calificată drept răspuns pentru această analiză.

^c Statul în șezut fără susținere include pacienții care au putut menține o "poziție șezândă stabilă" (24%, 10/41) și capabili de "rotire" (29%, 12/41), conform evaluării pe scala HINE-2, în luna a 24-a.

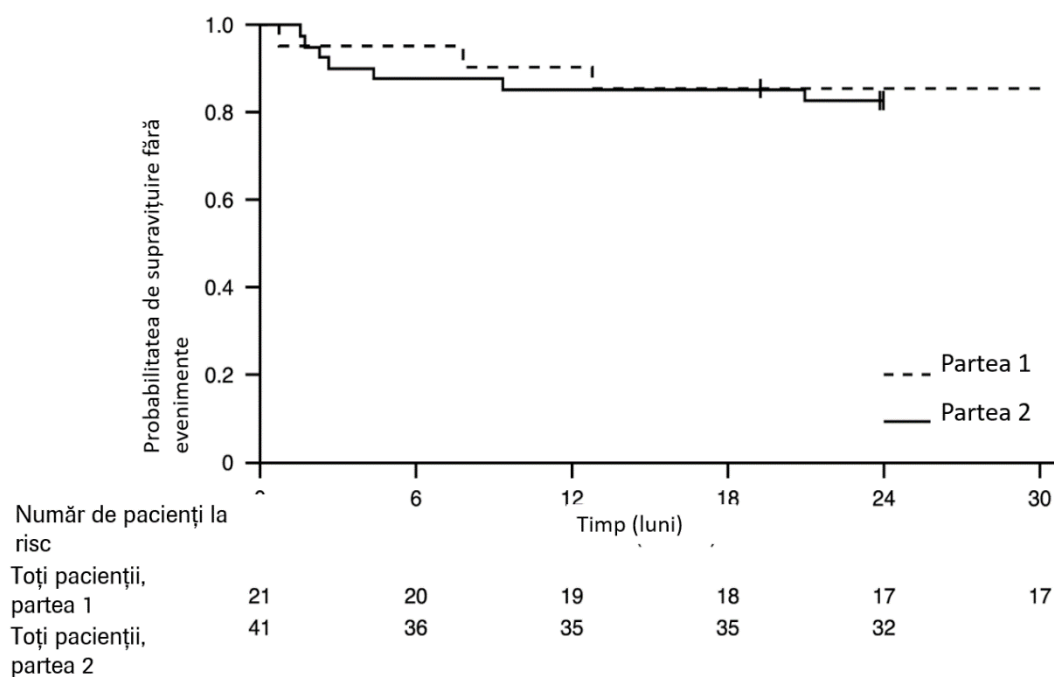
^d Un eveniment este reprezentat de îndeplinirea criteriului de ventilație permanentă, definită ca traheostomie sau ventilație neinvazivă ≥ 16 ore pe zi sau intubație > 21 zile consecutive în absența sau după rezoluția unui eveniment acut reversibil. Trei pacienți au decedat în timpul primelor 3 luni după înrolarea în studiu și patru pacienți au îndeplinit criteriul de ventilație permanentă înainte de luna a 24-a. Acești 4 pacienți au obținut o creștere de cel puțin 4 puncte a scorului CHOP-INTEND față de valorile inițiale.

^e Procentul include pacienți care au fost hrăniți exclusiv pe cale orală (29 pacienți, în total) și pacienți hrăniți în mod combinat, pe cale orală și prin tub de alimentare gastrică (6 pacienți, în total), în luna a 24-a.

În luna a 24-a, 44% dintre pacienți au fost capabili să mențină poziția șezut fără susținere timp de 30 de secunde (BSID-III, item 26). Pacienții au continuat să prezinte răspuns și pentru alte categorii de repere ale funcției motorii, conform evaluării prin HINE-2; 80,5% au fost capabili de rotire și 27% dintre pacienți au îndeplinit un criteriu de menținere a poziției verticale (12% susținerea propriei greutate și 15% stat în picioare cu susținere).

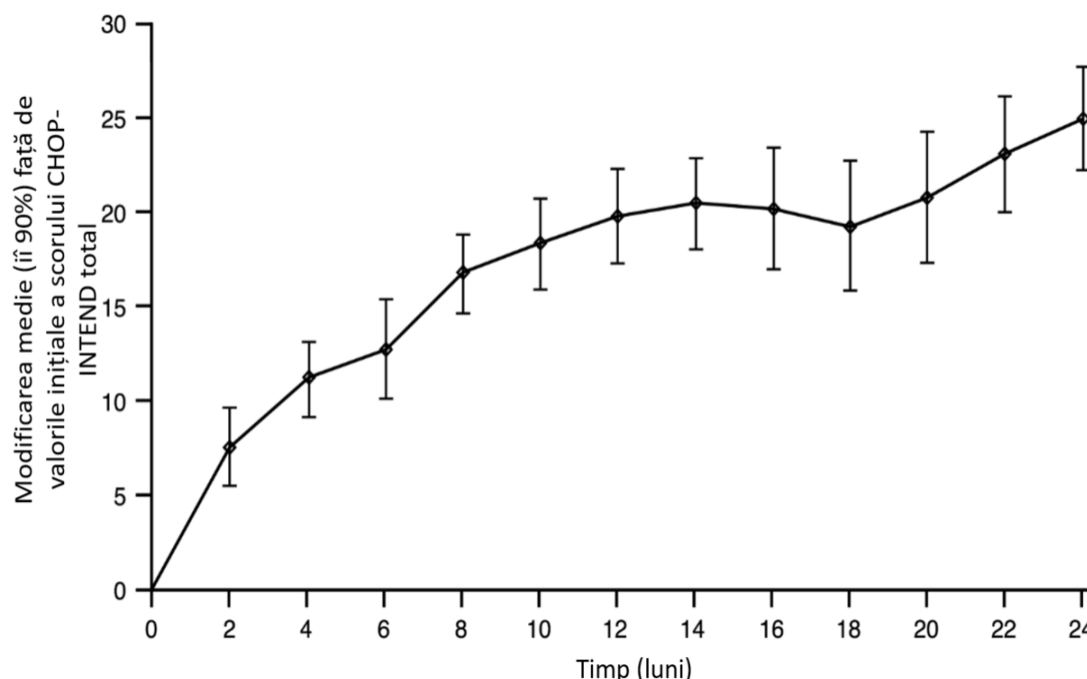
Pacienții cu AMS cu debut în perioada infantilă care nu beneficiază de tratament nu ar fi niciodată capabili să stea în șezut fără susținere și se estimează că doar 25% ar supraviețui fără ventilație permanentă după vârsta de 14 luni.

Figura 1. Graficul Kaplan-Meier pentru supraviețuirea fără evenimente (studiul FIREFISH, partea 1 și partea a 2-a)



+ Cenzurați: doi pacienți din partea a 2-a au fost cenzurați din cauza prezentării premature a pacienților la vizita din luna a 24-a, un pacient din partea 1 a fost cenzurat după întreruperea tratamentului și a decedat 3,5 luni mai târziu

Figura 2. Modificarea medie față de valorile inițiale a scorului CHOP-INTEND total (studiul FIREFISH, partea a 2-a)



Studiul FIREFISH Partea 1

Eficacitatea Evrysdi la pacienții cu AMS de tip 1 este susținută și de rezultatele din partea 1 a studiului FIREFISH. Caracteristicile inițiale ale celor 21 de pacienți din partea 1 au fost specifice pacienților simptomatici cu AMS de tip 1. Vârsta mediană la înrolare a fost de 6,7 luni (interval: 3,3-6,9 luni) și intervalul median de timp între debutul simptomelor și momentul administrării primei doze a fost de 4,0 luni (interval: 2,0-5,8 luni).

În total, 17 pacienți au fost tratați cu doza terapeutică de Evrysdi (doza selectată pentru partea a 2-a). După 12 luni de tratament, 41% (7/17) dintre acești pacienți au fost capabili să stea neasistați în poziția șezut minimum 5 secunde (BSID-III, item 22). După 24 luni de tratament, încă 3 pacienți tratați cu doza terapeutică au fost capabili să stea neasistați în poziția șezut minimum 5 secunde, ajungându-se la un număr total de 10 pacienți (59%) cu răspuns pe această categorie de reper al funcției motorii.

După 12 luni de tratament, 90% (19/21) dintre pacienți erau în viață, fără să fi prezentat niciun eveniment (fără ventilație permanentă) și atinseseră vârsta de 15 luni sau peste. După minimum 33 luni de tratament, 81% (17/21) dintre pacienți erau în viață, fără să fi prezentat niciun eveniment și atinseseră vârsta de 37 luni sau peste (vârsta mediană de 41 luni; interval 37 până la 53 luni), vezi figura 1. Trei pacienți au decedat pe parcursul tratamentului și un pacient a decedat la 3,5 luni după întreruperea tratamentului.

AMS cu debut tardiv

Studiul BP39055 (SUNFISH) este un studiu în 2 părți, multicentric, pentru investigarea eficacității, siguranței, FC și FD ale Evrysdi la pacienți cu AMS de tip 2 sau tip 3 și vârste cuprinse între 2 și 25 de ani. Partea 1 a avut un caracter explorator, de identificare a dozei terapeutice, și partea a 2-a a fost porțiunea de confirmare, cu protocol randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Pacienții din partea 1 nu au fost incluși în partea a 2-a.

Criteriul de evaluare principal a fost modificarea față de valorile inițiale, în luna a 12-a, a scorului obținut pe Scala de evaluare a funcției motorii cu 32 de itemi (*Motor Function Measure-32*, MFM32). Scala MFM32 are capacitatea de a evalua o gamă amplă de componente ale funcției motorii la numeroase categorii de pacienți cu AMS. Scorul MFM32 total este exprimat ca procentaj (interval: 0-100) din scorul maxim posibil, scorurile superioare indicând o funcție motorie mai bună.

Studiul SUNFISH Partea a 2

Partea a 2-a a studiului SUNFISH este porțiunea cu protocol randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a studiului, care a fost derulat la 180 de pacienți cu AMS de tip 2 (71%) sau tip 3 (29%), incapabili de deplasare. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie Evrysdi în doza terapeutică (vezi pct. 4.2), fie placebo. Randomizarea a fost stratificată în funcție de grupa de vârstă (2-5 ani, 6-11 ani, 12-17 ani și 18-25 ani).

Vârsta mediană a pacienților la începutul tratamentului a fost de 9,0 ani (interval de vârstă 2-25 de ani), intervalul median de timp între debutul simptomelor inițiale de AMS și prima administrare a tratamentului a fost de 102,6 (1-275) luni. În general, 30% au avut vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, 32% vârsta între 6 și 11 ani, 26% vârsta între 12 și 17 ani și 12% vârsta între 18 și 25 ani la înrolarea în studiu. Dintre cei 180 de pacienți incluși în studiu, 51% au fost de sex feminin, 67% au fost de rasă caucaziană și 19%, de rasă asiatică. La momentul inițial, 67% dintre pacienți aveau scolioză (32% dintre pacienți prezentau scolioză severă). Pacienții au avut un scor MFM32 mediu inițial de 46,1 și scor de 20,1 pe Modulul revizuit de evaluare a membrelor superioare (*Revised Upper Limb Module*, RULM). Caracteristicile demografice inițiale au fost bine echilibrate între brațele de tratament cu Evrysdi și administrare de placebo, cu excepția pacienților cu scolioză (63% dintre pacienți în brațul de tratament cu Evrysdi și 73% dintre pacienți în brațul de control cu administrare de placebo).

Analiza primară pentru partea a 2-a a studiului SUNFISH, care a vizat modificarea față de valorile inițiale a scorului MFM32 total în luna 12, a evidențiat o diferență relevantă clinic și semnificativă statistic între pacienții tratați cu Evrysdi și cei la care s-a administrat placebo. Rezultatele analizei primare și pentru principalele criterii de evaluare secundare sunt prezentate în Tabelul 4, Figura 3 și Figura 4.

Tabelul 4. Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea la pacienții cu AMS cu debut tardiv în luna a 12-a de tratament (studiul SUNFISH, partea a 2-a)

Criteriu de evaluare	Evrysdi (N = 120)	Placebo (N = 60)
Criteriul de evaluare principal:		
Modificarea față de valorile inițiale a scorului MFM32 total ¹ în luna a 12-a Media LS (Î 95%)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
Diferență comparativ cu placebo Estimată (Î 95%) Valoare p ²	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
Criterii de evaluare secundare:		
Procentul pacienților cu o modificare a scorului MFM32 total ¹ de 3 puncte sau mai mult față de valorile inițiale, în luna a 12-a (Î 95%) ¹	38,3% (28,9; 47,6)	23,7% (12,0; 35,4)
Raportul probabilităților pentru răspunsul global (Î 95%) Valoare p ajustată (neajustată) ^{3,4}	2,35 (1,01, 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Modificarea față de valorile inițiale a scorului RULM total ⁵ în luna a 12-a Media LS (Î 95%)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
Diferență estimată comparativ cu placebo (Î 95%) Valoare p ajustată (neajustată) ^{2,4}	1,59 (0,55, 2,62) 0,0469 (0,0028)	

LS=cele mai mici pătrate (*least squares*)

¹ Conform regulii privind datele lipsă pentru scorul MFM32, 6 pacienți au fost excluși din analiză (Evrysdi n=115; control placebo n=59).

² Date analizate folosind un model mixt cu măsurători repetate incluzând scorul total inițial, tratamentul, vizita, grupul de vârstă, tratamentul în funcție de vizită și variația valorilor inițiale în funcție de vizită.

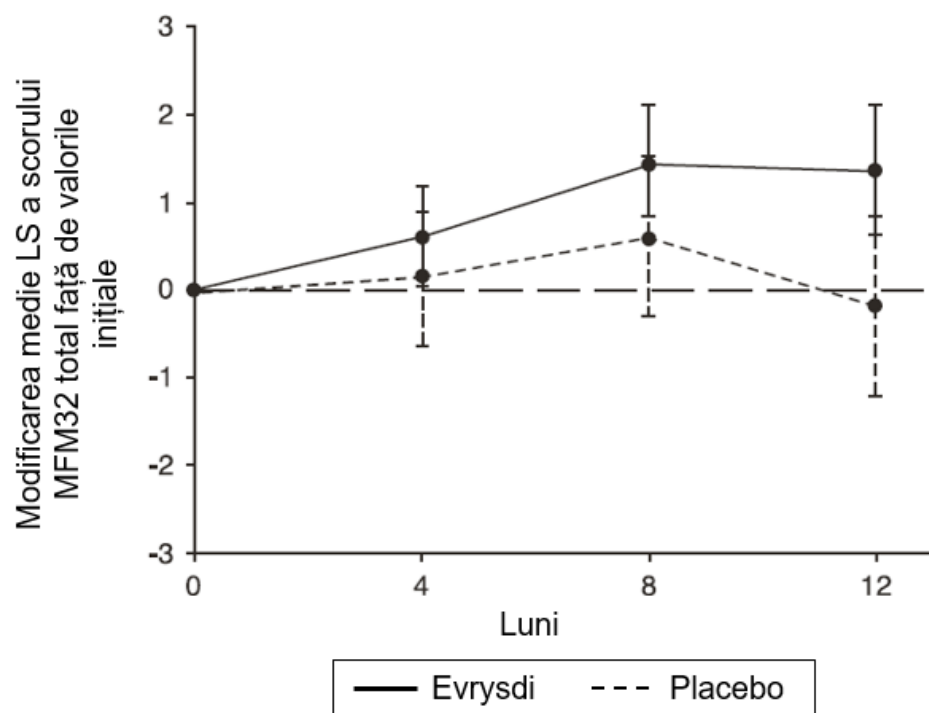
³ Date analizate prin metoda regresiei logistice, incluzând scorul total inițial, tratamentul și grupul de vârstă.

⁴ Valoarea p ajustată a fost obținută pentru criteriile incluse în testarea ierarhizată și a fost derivată pe baza tuturor valorilor p aferente criteriilor în ordinea ierarhiei până la criteriul actual

⁵ Conform regulii privind datele lipsă pentru scorul RULM, 3 pacienți au fost excluși din analiză (Evrysdi n=119; control placebo n=58).

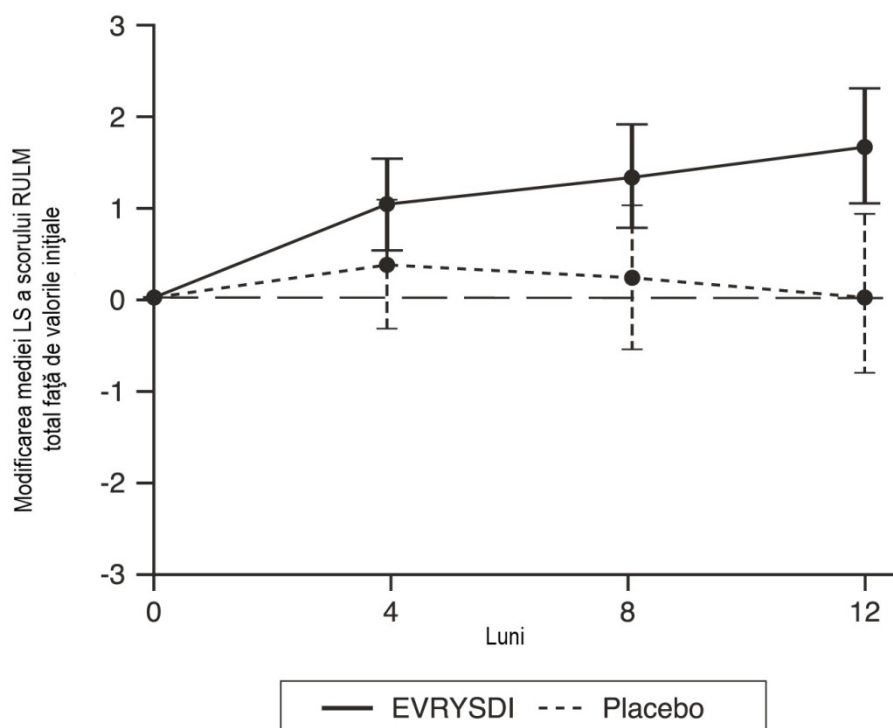
După finalizarea a 12 luni de tratament, 117 pacienți au continuat să utilizeze Evrysdi. La momentul efectuării analizei de la 24 luni, acești pacienți care au fost tratați cu Evrysdi timp de 24 luni au prezentat, în general, menținerea îmbunătățirii funcției motorii, obținute între lunile 12 și 24. Modificarea medie față de valorile inițiale a scorului MFM32 a fost de 1,83 (Î 95%: 0,74, 2,92) și de 2,79 pentru scorul RULM (Î 95%: 1,94, 3,64).

Figura 3. Modificarea medie a scorului MFM32 total față de valorile inițiale, în decursul a 12 luni, în partea a 2-a a studiului SUNFISH¹



¹Diferența în media celor mai mici pătrate (LS) pentru modificarea scorului MFM32 față de valorile inițiale [Î 95%]

Figura 4. Modificarea medie a scorului RULM total față de valorile inițiale, în decursul a 12 luni, în partea a 2-a a studiului SUNFISH¹



¹Diferența în media celor mai mici pătrate (LS) pentru modificarea scorului RULM față de valorile inițiale [Î 95%]

Studiul SUNFISH Partea 1

Eficacitatea la pacienții cu AMS cu debut tardiv a fost susținută, de asemenea, de rezultatele părții 1 a studiului SUNFISH, care a vizat identificarea dozei terapeutice. În partea 1 au fost înrolați 51 de pacienți cu AMS de tip 2 și 3 (inclusiv 7 pacienți capabili de deplasare) cu vârste cuprinse între 2 și 25 de ani. După 1 an de tratament, s-a constatat o îmbunătățire relevantă clinic a funcției motorii evaluate prin MFM32, evidențiată de o modificare medie de 2,7 puncte față de valorile inițiale (Î 95%: 1,5, 3,8). Îmbunătățirea scorului MFM32 s-a menținut până la 2 ani de tratament (modificare medie de 2,7 puncte [Î 95%: 1,2, 4,2]).

Utilizarea la pacienții tratați anterior cu alte terapii modificatoare de boală pentru AMS (JEWELFISH)

Studiul BP39054 (JEWELFISH, n=174) este un studiu cu un singur braț, în regim deschis, de investigare a siguranței, tolerabilității, FC și FD ale Evrysdi, la pacienți cu AMS cu debut în perioada infantilă și debut tardiv (vârsta mediană 14 ani [interval 1-60 ani]), cărora li s-a administrat anterior tratament cu alte terapii modificare de boală pentru AMS aprobate (nusinersen n=76, onasemnogen abeparvovec n=14 ani) sau investigaționale. La momentul inițial, din cei 168 de pacienți cu vârsta între 2-60 de ani, 83% dintre pacienți au avut scolioză și 63% au avut un scor < 10 puncte pe Scala Hammersmith extinsă privind funcționarea motorie (HFMSE - *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*).

La analiza din luna 24 a tratamentului, pacienții cu vârsta cuprinsă între 2-60 ani au prezentat stabilizarea generală a funcției motorii în MFM-32 și RULM (n=137 și, respectiv, n=133). Pacienții cu vârsta sub 2 ani (n=6) au menținut sau au atins repere motorii, cum ar fi controlul capului, rularea și așezarea independentă. Toți pacienții capabili de deplasare (cu vârsta între 5-46 ani, n=15 ani) și-au păstrat capacitatea de a merge.

AMS presimptomatică (RAINBOWFISH)

Studiul BN40703 (RAINBOWFISH) este un studiu clinic deschis, cu un singur braț, multicentric pentru investigarea eficacității, siguranței, farmacocineticii și farmacodinamicii Evrysdi la sugari, de la naștere până la vârsta de 6 săptămâni (la prima doză) care au fost diagnosticați pe cale genetică cu AMS, dar care nu prezintă încă simptome.

Eficacitatea la pacienții cu AMS presimptomatică a fost evaluată în luna 12 la 26 pacienți (populația cu intenție de tratament – ITT) tratați cu Evrysdi: opt pacienți, 13 pacienți și 5 pacienți au avut 2, 3 și respectiv ≥ 4 copii ale genei *SMN2*. Vârsta mediană a acestor pacienți la administrarea primei doze a fost de 25 de zile (interval: 16 până la 41 zile), 62% au fost de sex feminin și 85% au fost de rasă caucaziană. Scorul median CHOP-INTEND la momentul inițial a fost 51,5 (interval: 35,0 până la 62,0), scorul median HINE-2 a fost 2,5 (interval: 0 până la 6,0) și amplitudinea mediană a potențialului de acțiune muscular compus (PAMC) la stimularea nervului ulnar a fost de 3,6 mV (interval: 0,5 până la 6,7 mV).

Populația pentru evaluarea eficacității primare (N=5) a inclus pacienți cu 2 copii ale genei *SMN2* și valori inițiale ale amplitudinii PAMC $\geq 1,5$ mV. La acești pacienți, la momentul inițial scorul median CHOP-INTEND a fost 48,0 (interval: 36,0 până la 52,0), scorul median HINE-2 a fost 2,0 (interval: 1,0 până la 3,0) și amplitudinea mediană a PAMC a fost 2,6 mV (interval: 1,6 până la 3,8 mV).

Criteriul de evaluare principal a fost proporția de pacienți din populația pentru analiza primară a eficacității care sunt capabili să mențină poziția șezut fără susținere timp de cel puțin 5 secunde (scala de evaluare a motricității grosiere din BSID-III, item 22) în luna 12; acest criteriu a fost atins de către o proporție de pacienți semnificativă statistic și importantă clinic comparativ cu criteriul de performanță de 5%, prestabilit.

Criteriile principale de evaluare a eficacității la pacienții tratați cu Evrysdi sunt prezentate în Tabelele 5 și 6 și în Figura 5.

Tabelul 5. Capacitatea de a sta în șezut așa cum este definită de către BSID-III Item 22 pentru pacienții presimptomatici la Luna 12

Criteriu de evaluare a eficacității	Populația		
	Eficacitatea primară (N=5)	Pacienți cu 2 copii <i>SMN2</i> ^a (N=8)	ITT (N=26)
Proporția pacienților care stau în șezut fără susținere pentru cel puțin 5 secunde (BSID-III, Item 22); (90% Î)	80% (34,3%, 99,0%) $p < 0,0001^b$	87,5% (52,9%, 99,4%)	96,2% (83,0%, 99,8%)

Abrevieri: BSID-III = Scalele Bayley privind dezvoltarea sugarului și copilului mic - ediția a treia; Î=interval de încredere; ITT=intenție de tratament.

^a La momentul inițial pacienții cu 2 copii *SMN2* au avut o amplitudine mediană a PAMC de 2,0 (interval 0,5 – 3,8).

^b valoarea p este bazată pe un test binomial exact unilateral. Rezultatul este comparat cu un prag de 5%.

În plus, 80% (4/5) dintre pacienții evaluați pentru eficacitatea primară, 87,5% (7/8) dintre pacienții cu 2 copii *SMN2* și 80,8% (21/26) dintre pacienții incluși în populația ITT au fost capabili să mențină poziția șezut fără susținere timp de 30 (BSID – III, item 26).

Pacienții din populația ITT au atins de asemenea, repere motorii, măsurate în luna 12 pe scala HINE-2 (N=25). La nivelul acestei populații, 96,0% dintre pacienți au putut sta în șezut [1 pacient (1/8 dintre pacienții cu 2 copii *SMN2*) a putut menține o poziție șezândă stabilă și 23 de pacienți (6/8, 13/13, 4/4 dintre pacienții cu 2, 3 și respectiv ≥ 4 copii *SMN2*) au fost capabili de pivotare/rotire]. În plus, 84%

dintre pacienți au putut sta în picioare; 32% dintre pacienți (N=8) au putut sta în picioare cu susținere (3/8, 3/13 și 2/4 pacienți cu 2, 3, și respectiv ≥ 4 copii *SMN2*) și 52% (N=13) au putut sta în picioare neasistați (1/8, 10/13 și 2/4 pacienți cu 2, 3, și respectiv ≥ 4 copii *SMN2*). În plus, 72% dintre pacienți au putut flexa genunchii susținuți în poziție verticală, s-au putut deplasa cu sprijin sau au putut merge; 8% (N=2) dintre pacienți au putut flexa genunchii (2/8 pacienți cu 2 copii *SMN2*), 16% (N=4) s-au putut deplasa cu sprijin (3/13 și 1/4 pacienți cu 3 și respectiv ≥ 4 copii *SMN2*) și 48% (N=12) au putut merge independent (1/8, 9/13 și 2/4 pacienți cu 2, 3 și respectiv ≥ 4 copii *SMN2*). Șapte pacienți nu au fost testați pentru mers în luna 12.

Tabelul 6. Rezumatul rezultatelor în baza criteriilor principale de evaluare a eficacității pentru pacienții presimptomatici în Luna 12

Criterii de evaluare a eficacității	Populația ITT (N=26)
<u>Funcția Motorie</u>	
Proporția pacienților care obține un scor total de 50 sau mai mult la testul CHOP-INTEND (ÎÎ% 90)	92% ^a (76,9%, 98,6%)
Proporția pacienților care obține un scor total de 60 sau mai mult la testul CHOP-INTEND (ÎÎ% 90)	80% ^a (62,5%, 91,8%)
<u>Hrănirea</u>	
Proporția pacienților care au capacitatea de hrănire pe cale orală (ÎÎ% 90)	96,2% ^b (83,0%, 99,8%)
<u>Utilizarea resurselor medicale</u>	
Proporția pacienților fără spitalizare ^c (ÎÎ% 90)	92,3% (77,7%, 98,6%)
<u>Supraviețuirea fără evenimente^d</u>	
Proporția pacienților cu supraviețuire fără evenimente (90 ÎÎ%)	100% (100%, 100%)

Abrevieri: CHOP-INTEND= Testul pentru sugari al Children's Hospital of Philadelphia privind bolile neuromusculare (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*); ÎÎ=interval de încredere

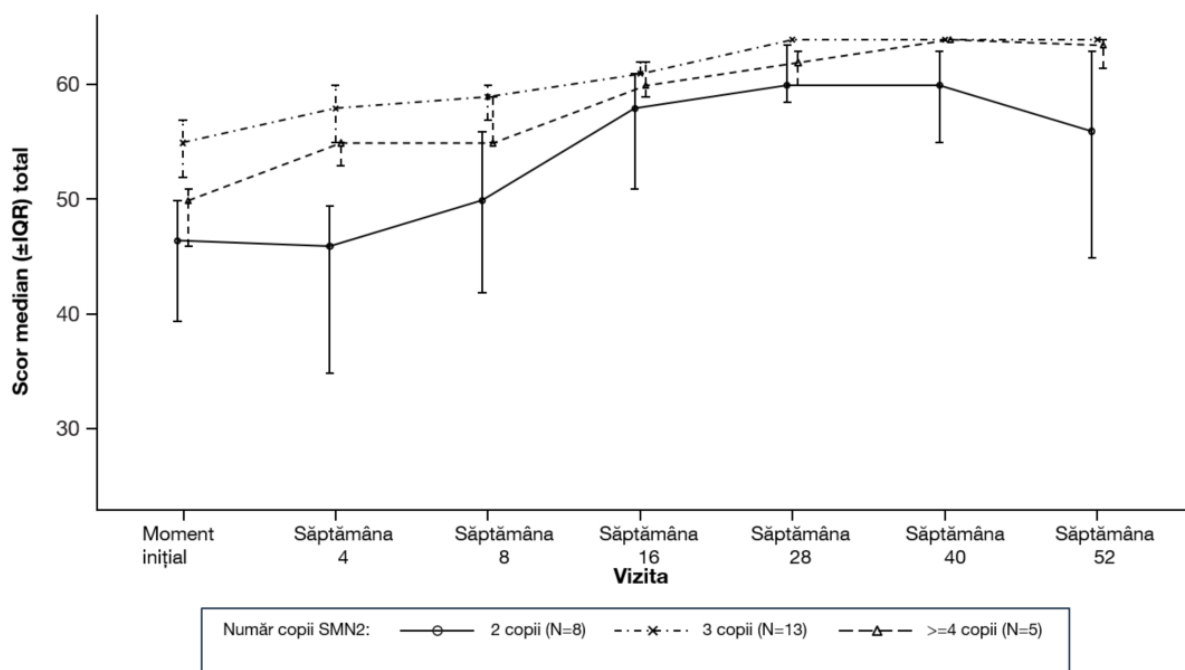
^a Pe baza N=25

^b Un pacient nu a fost evaluat.

^c Spitalizările includ toate internările în spital cu durata de cel puțin două zile, și care nu sunt datorate cerințelor studiului.

^d Un eveniment este reprezentat de îndeplinirea criteriilor de deces sau ventilație permanentă; ventilația permanentă este definită ca traheostomie sau ventilație neinvazivă ≥ 16 ore pe zi sau intubație > 21 zile consecutive în absența sau după rezoluția unui eveniment acut reversibil.

Figura 5. Scorurile mediane totale CHOP-INTEND în funcție de vizită și numărul de copii SMN2 (populația ITT)



Abrevieri: IQR = Interval intercuartilic (*interquartile range*); SMN2 = (gena pentru) supraviețuirea neuronului motor 2.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici au fost caracterizați la subiecți adulți sănătoși și la pacienți cu AMS.

După administrarea tratamentului sub formă de soluție orală, FC risdiplamului a fost aproximativ liniară, la doze cuprinse între 0,6 și 18 mg. Farmacocinetica risdiplamului a fost descrisă optim

printr-un model FC populațional cu absorbție la nivelul a trei compartimente de tranziție, distribuție în două compartimente și eliminare după o cinetică de ordinul I. S-a constatat că greutatea corporală și vârsta au un efect semnificativ asupra farmacocineticii.

Expunerea estimată (media $ASC_{0-24ore}$) pentru pacienții cu AMS cu debut în perioada infantilă (vârsta de 2-7 luni la înrolare) la administrarea dozei terapeutice de 0,2 mg/kg o dată pe zi a fost de 1930 ng x oră/ml. Expunerea medie estimată, în cazul sugarilor presimptomatici (vârsta de 16 zile până la <2 luni) din studiul RAINBOWFISH, a fost de 2020 ng x oră/ml cu doza de 0,15 mg/kg corp după 2 săptămâni de administrare o dată pe zi. Expunerea estimată pentru pacienții cu AMS cu debut tardiv (vârsta de 2-25 ani la înrolare) în studiul SUNFISH (partea a 2-a) în contextul administrării dozei terapeutice (0,25 mg/kg o dată pe zi pentru pacienții cu o greutate corporală <20 kg; 5 mg o dată pe zi pentru pacienții cu o greutate corporală ≥ 20 kg) a fost de 2070 ng x oră/ml după 1 an de tratament și de 1940 ng x oră/ml după 5 ani de tratament. Expunerea estimată (media $ASC_{0-24ore}$) pentru tratamentul AMS la pacienții tratați anterior (vârsta de 1-60 ani la înrolare) a fost de 1700 ng x oră/ml în contextul administrării dozei terapeutice de 0,25 mg/kg sau 5 mg. Concentrația plasmatică maximă observată (C_{max} medie) a fost de 194 ng/ml la administrarea dozei de 0,2 mg/kg în studiul FIREFISH, de 140 ng/ml în partea a 2-a a studiului SUNFISH și de 129 ng/ml în JEWELFISH, iar concentrația maximă estimată la administrarea dozei de 0,15 mg/kg corp în studiul RAINBOWFISH este de 111 ng/ml.

Absorbție

Risdiplam a fost absorbit rapid la administrarea în condiții de repaus alimentar, valorile t_{max} plasmatică variind între 1 și 4 ore după administrarea pe cale orală. Pe baza datelor limitate disponibile ($n=3$) ingestia de alimente (mic dejun hipercaloric, hiperlipidic) nu a avut niciun efect relevant asupra expunerii la risdiplam. În studiile clinice, risdiplam a fost administrat în timpul unei mese matinale sau după alăptare.

Distribuție

Risdiplam se distribuie uniform în toate regiunile corpului, inclusiv la nivelul sistemului nervos central (SNC), traversând bariera hemato-encefalică, determinând astfel creșterea concentrațiilor proteinei SMN la nivelul SNC și al întregului organism. Concentrațiile risdiplamului în plasmă și ale proteinei SMN în sânge reflectă distribuția acestuia și efectele farmacodinamice la nivelul unor țesuturi precum cel cerebral și muscular.

Valorile parametrilor farmacocinetici estimați la nivelul populației au fost de 98 l în cazul volumului de distribuție aparent în compartimentul central, 93 l în cazul volumului de distribuție în compartimentul periferic și de 0,68 l/oră pentru clearance-ul intercompartimental.

Risdiplam se leagă predominant de albumina serică, fără a avea nicio afinitate de legare de glicoproteina alfa-1 acidă, cu o fracțiune liberă de 11%.

Metabolizare

Risdiplam este metabolizat preponderent de FMO1 și FMO3, precum și de enzimele CYP 1A1, 2J2, 3A4, și 3A7.

Administrarea itraconazolului, un inhibitor puternic al CYP3A, în doză de 200 mg de două ori pe zi, concomitent cu o doză unică de risdiplam 6 mg, administrată oral, nu a avut efecte relevante clinic asupra parametrilor FC ai risdiplamului (creștere cu 11% a valorilor ASC, scădere cu 9% a C_{max}).

Eliminare

Analizele FC populaționale au estimat un clearance aparent (Cl/F) de 2,6 l/oră pentru risdiplam. Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică prin eliminare a risdiplamului a fost de aproximativ 50 de ore la pacienții cu AMS.

Risdiplam nu constituie un substrat pentru proteina 1 umană asociată cu rezistența la medicamente multiple (*human multidrug resistance protein 1*, MDR1).

Aproximativ 53% din doză (14% ca risdiplam nemodificat) a fost excretată în materiile fecale și 28% în urină (8% ca risdiplam nemodificat). Medicamentul inițial a fost componenta majoră identificată în plasmă, constituind 83% din substanța medicamentoasă aflată în circulație. Metabolitul inactiv farmacologic, M1, a fost identificat drept principalul metabolit circulant.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Greutatea corporală și vârsta au fost identificate drept covariabile în analiza farmacocinetică la nivelul populației. Prin urmare, pe baza unui astfel de model, doza a fost ajustată în funcție de vârstă (sub și peste 2 luni și 2 ani) și greutatea corporală (până la 20 kg), pentru a obține valori similare de expunere de-a lungul intervalului de vârstă și greutate corporală. Sunt disponibile date limitate de la pacienți cu vârsta mai mică de 20 zile, deoarece un singur nou-născut în vârstă de 16 zile a primit risdiplam la o doză mai mică (0,04 mg/kg) în studiile clinice.

Pacienți vârstnici

Nu au fost efectuate studii dedicate investigării FC la pacienți cu AMS și vârsta peste 60 de ani. În studiile de farmacocinetică clinică au fost incluși subiecți fără AMS cu vârsta până la 69 de ani, ceea ce indică faptul că nu este necesară ajustarea dozelor pentru pacienții cu vârsta până la 69 de ani.

Insuficiență renală

Nu au fost derulate studii pentru investigarea farmacocineticii risdiplamului la pacienți cu insuficiență renală. Eliminarea risdiplamului ca substanță nemodificată prin excreție renală este minoră (8%).

Insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică ușoară până la moderată nu a avut niciun impact semnificativ asupra farmacocineticii risdiplamului. După administrarea pe cale orală a unei doze unice de risdiplam 5 mg, rapoartele medii pentru C_{max} și ASC au fost de 0,95 și 0,80 la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară (n=8) și de 1,20 și 1,08 la cei cu insuficiență hepatică moderată (n=8), comparativ cu subiecții sănătoși din grupul de control corespunzător (n=10). Siguranța și FC la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu au fost studiate.

Rasă

FC risdiplamului la subiecții japonezi și de rasă caucaziană nu a fost diferită.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efecte asupra fertilității

Tratamentul cu risdiplam a fost asociat cu sechestrarea celulelor germinale masculine la șobolani și maimuțe, fără margini de siguranță, pe baza expunerilor sistemice la o valoare a dozei la care nu s-au observat reacții adverse (NOAEL). Aceste efecte au determinat degenerarea spermatocitelor, degenerarea/necroza epiteliului seminifer și oligo/aspermie la nivelul epididimului. Efectele risdiplamului asupra celulelor spermatice sunt corelate, probabil, cu o interferență a risdiplamului cu

ciclul de diviziune celulară, specifică stadiului de diviziune și se așteaptă să fie reversibilă. Nu s-au observat niciun fel de efecte asupra organelor de reproducere feminine la șobolan și maimuță în urma tratamentului cu risdiplam.

Nu s-au efectuat studii cu risdiplam privind fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce, întrucât în alte studii de toxicitate efectuate la șobolani și maimuțe au fost deja identificate, în timpul tratamentului, sechestrarea celulelor spermatice și potențial embriotoxic. Nu s-a observat nicio afectare a fertilității masculine sau feminine în cadrul a două studii în care șobolanii au fost împerecheați, fie după finalizarea unei perioade de tratament de 13 săptămâni inițiate în momentul înțărării, fie la 8 săptămâni după finalizarea unei perioade de tratament de 4 săptămâni inițiate la vârsta de 4 zile.

Efecte asupra structurii retinei

Tratamentul pe termen lung cu risdiplam la maimuțe a evidențiat un efect asupra retinei, constând în degenerescența celulelor fotoreceptoare, începând din zona periferică a retinei. Modificările pe retinogramă au fost parțial reversibile odată cu întreruperea tratamentului, dar degenerescența celulelor fotoreceptoare a fost ireversibilă. Efectele au fost monitorizate prin tomografie în coerență optică (*optical coherence tomography*, OCT) și prin electroretinografie (ERG). Efectele au fost observate în cazul unor expuneri de peste 2 ori mai mari decât expunerea la om în cazul utilizării dozei terapeutice, fără margini de siguranță pe baza expunerilor sistemice la NOAEL. La șobolanii albinoși sau pigmentați nu au fost înregistrate astfel de efecte atunci când li s-a administrat risdiplam pe termen lung, la expuneri care le depășeau pe cele atinse la maimuțe. Astfel de constatări nu au fost observate în studiile clinice la pacienții cu AMS cu monitorizare oftalmologică regulată (inclusiv OCT în domeniu spectral și evaluarea funcției vizuale).

Efecte asupra țesuturilor epiteliale

La șobolanii și maimuțele tratate cu risdiplam au fost detectate efecte vizibile asupra histologiei țesutului cutanat, de la nivelul laringelui și pleoapelor și a tractului gastro-intestinal. Modificările au început să fie vizibile la administrarea de doze mari, timp de 2 săptămâni sau pe o perioadă mai lungă. În contextul tratamentului prelungit cu durata de 39 de săptămâni la maimuțe, NOAEL a fost stabilită la o expunere de peste 2 ori mai mare decât expunerea medie la om în cazul utilizării dozei terapeutice.

Efecte asupra parametrilor hematologici

În testul de evaluare a micronucleilor din măduva osoasă după expunerea acută la medicament, efectuat la șobolani, s-a observat o reducere de peste 50% a raportului dintre eritrocitele policromatice (imature) și cele normocromatice (mature), sugestiv pentru prezența toxicității medulare semnificative, la administrarea unor doze mari, asociate cu o expunere de peste 15 ori mai mare decât expunerea medie la om în cazul utilizării dozei terapeutice. În contextul tratamentului prelungit, cu durata de 26 săptămâni, efectuat la șobolani, marjele de expunere la NOAEL au fost de aproximativ 4 ori mai mari decât expunerea medie la om în cazul utilizării dozei terapeutice.

Genotoxicitate

Risdiplam nu s-a dovedit mutagen în cadrul unui test al mutației inverse bacteriene. În cadrul testelor *in vitro* pe celule de mamifere și la nivelul măduvei osoase la șobolani, risdiplam a crescut frecvența celulelor micronucleare. Inducția micronucleilor în măduva osoasă a fost observată într-o serie de studii de toxicitate la șobolani (pui și animale adulte). Doza care nu determină reacții adverse observabile (NOAEL) administrată în cadrul studiilor se asociază cu o expunere de aproximativ 1,5 ori mai mare decât expunerea la om în cazul utilizării dozei terapeutice. Datele au indicat că acest efect este indirect și secundar unei interferențe a risdiplamului cu ciclul de diviziune celulară. Risdiplam nu are potențial de lezare directă a ADN-ului.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere

În studiile efectuate la femele de șobolan gestante, tratate cu risdiplam au fost evidente efectele toxice embrio-fetale, cu scădere a greutateii fetoșilor și întârzieri în dezvoltare. NOAEL la care a apărut acest efect a fost de aproximativ 2 ori mai mare decât valorile de expunere atinse în cazul utilizării dozei terapeutice de risdiplam la pacienți. În studiile la femele de iepure gestante au fost observate efecte dismorfogene, la expuneri care s-au asociat și cu toxicitate maternă.

Acestea au constatat în patru fetoși cu hidrocefalie (4%) din patru serii de pui (22%). NOAEL a fost de aproximativ patru ori mai mare decât valorile de expunere atinse în cazul utilizării dozei terapeutice de risdiplam la pacienți.

În studiile de dezvoltare pre- și postnatală efectuate la șobolani tratați zilnic cu risdiplam, acesta a cauzat o ușoară prelungire a duratei de gestație. Studiile la femele de șobolan gestante și în perioada de lactație au relevat faptul că risdiplamul traversează bariera placentară și se excretă în lapte.

Carcinogenitate

Risdiplam nu a evidențiat un potențial carcinogen la șoarecii transgenici rasH2 pe parcursul a 6 luni și într-un studiu cu durată de 2 ani la șobolani, la expuneri echivalente cu cele de la oamenii care au primit doza maximă recomandată la om (DMRO). Creșteri semnificative ale tumorilor glandei prepuțiale la șobolani masculi și ale glandei clitorale la șobolani femele la o doză mai mare de 4 ori expunerea la DMRO nu au relevanță la om deoarece ambele sunt organe specifice rozătoarelor.

Studiile la animale tinere

Datele din studiile efectuate la animale tinere nu evidențiază riscuri speciale pentru om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

manitol (E421)
izomalt (E 953)
aromă de căpșuni
acid tartric (E334)
benzoat de sodiu (E211)
macrogol/polietilenglicol 6000
sucraloză
acid ascorbic (E300)
edetat disodic dihidrat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Pulbere pentru soluție orală

2 ani

Soluția orală reconstituită

64 de zile, în condițiile păstrării la frigider (2°C până la 8°C).

Dacă este necesar, pacientul sau persoana care îl îngrijește poate păstra soluția orală la temperatura camerei (sub 40°C) pentru o perioadă totală de cel mult 120 ore (5 zile). Soluția orală trebuie

reintrodusă la frigider atunci când nu mai este necesară păstrarea flaconului la temperatura camerei. Trebuie monitorizată durata totală de timp când nu este ținută la frigider (sub 40°C).

Soluția orală trebuie eliminată dacă a fost păstrată la temperatura camerei (sub 40°C) o perioadă mai mare de maxim 120 de ore (5 zile) sau dacă a fost ținută la temperaturi peste 40°C pentru orice perioadă de timp.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pulbere pentru soluție orală

A se păstra în flaconul original, din sticlă de culoare brună, pentru a fi protejată de lumină.

Soluția orală reconstituită

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi pct. 6.3.

A se păstra soluția orală în flaconul original, din sticlă de culoare brună, pentru a fi protejată de lumină, flaconul fiind ținut întotdeauna în poziție verticală și având capacul bine strâns.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de tip III, din sticlă de culoare brună, cu un capac cu filet cu sistem de închidere securizat pentru copii, sigilat.

Fiecare cutie conține: un flacon, 1 adaptor pentru flacon care se fixează prin apăsare, două seringi reutilizabile de 1 ml, două seringi reutilizabile de 6 ml și o seringă reutilizabilă de 12 ml; seringile sunt pentru administrare orală, de culoare brună, prevăzute cu gradații.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de eliberarea din circuitul medical, Evrysdi sub formă de pulbere trebuie reconstituit la forma farmaceutică de soluție orală de un profesionist din domeniul sănătății (de exemplu, de către farmacist).

Pregătire

Manipularea Evrysdi pulbere pentru soluție orală trebuie făcută cu prudență (vezi pct. 4.4). Se va evita inhalarea și contactul direct cu pielea sau mucoasele al pulberii uscate și soluției reconstituite.

Se vor purta mănuși de unică folosință în timpul reconstituirii soluției și atunci când se șterge suprafața externă a flaconului/capacului și se curăță suprafața de lucru după reconstituire. În caz de contact, se spală bine zona cu apă și săpun; ochii se clătesc cu apă.

Instrucțiuni privind reconstituirea

1. Se lovește ușor cu degetul partea inferioară a flaconului închis pentru a afâna pulberea.
2. Se scoate capacul. A nu se arunca capacul.
3. Se toarnă cu atenție 79 ml de apă distilată sau apă pentru preparate injectabile în flaconul cu Evrysdi, pentru a obține soluția orală de 0,75 mg/ml.
4. Se ține cu o mână flaconul de medicament pe masă. Se introduce adaptorul pentru flacon la nivelul gurii flaconului prin apăsare cu cealaltă mână. Se va asigura faptul că adaptorul este introdus complet în gura flaconului.

5. Se reatașează capacul la flacon și se închide bine flaconul. Se va asigura faptul că flaconul este complet închis și apoi se agită energic, timp de 15 secunde. Se așteaptă 10 minute. La sfârșit trebuie să fie obținută o soluție limpede. După aceea, se agită din nou, energic, timp alte 15 secunde.
6. Se scrie pe flacon și cutie data expirării soluției, în dreptul mențiunii „A se elimina după”. (Data expirării se calculează prin adăugarea a 64 de zile după reconstituire, ziua reconstituirii fiind considerată ziua 0). Se pune flaconul înapoi în cutia originală, împreună cu seringile (în pungulițe), prospectul și broșura cu Instrucțiuni de utilizare. A se păstra cutia la frigider (2°C până la 8°C).

A se elimina orice cantitate neutilizată după 64 de zile de la reconstituire.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1531/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 Martie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarea măsură:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA): un studiu observațional, prospectiv, pe termen lung, pentru a evalua în continuare progresia bolii la pacienții cu AMS (atât simptomatică cât și pre-simptomatică) tratați cu risdiplam, cu una până la patru copii ale genei <i>SMN2</i> , în comparație cu datele istorice naturale la pacienții netratați.	2030

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Evrysdi 0,75 mg/ml pulbere pentru soluție orală
risdiplam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon conține 60 mg de risdiplam în 2,0 g pulbere.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

De asemenea, conține benzoat de sodiu (E 211) și izomalt (E 953).
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție orală

1 flacon

De asemenea, conține 1 adaptor pentru flacon cu fixare prin apăsare, 5 seringi reutilizabile (două de 1 ml, două de 6 ml și una de 12 ml).

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală după reconstituire

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A nu se inhala pulberea. Se va evita contactul direct cu pielea al pulberii și soluției reconstituite

8. DATA DE EXPIRARE

Pulbere: EXP

Soluție orală. A se elimina după (zz-ll-aaaa)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Soluția orală reconstituită: A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A se păstra în flaconul original; flaconul trebuie ținut întotdeauna în poziție verticală și având capacul bine strâns.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1531/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Evrysdi

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Evrysdi 0,75 mg/ml pulbere pentru soluție orală
risdiplam

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 flacon conține risdiplam 60 mg în 2,0 g de pulbere.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și benzoat de sodiu (E 211) și izomalt (E 953).
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

A se evita contactul cu pielea.

8. DATA DE EXPIRARE

Pulbere: EXP

Soluție orală. A se elimina după

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Soluția orală reconstituită: A se păstra la 2°C - 8°C. A se păstra în flaconul original; flaconul trebuie ținut întotdeauna în poziție verticală și având capacul bine strâns.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1531/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

Evrysdi 0,75 mg/ml pulbere pentru soluție orală risdiplam

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați sau copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Evrysdi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să luați Evrysdi
3. Cum să luați Evrysdi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Evrysdi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Evrysdi și pentru ce se utilizează

Ce este Evrysdi

Evrysdi este un medicament care conține substanța activă risdiplam.

Pentru ce este utilizat Evrysdi

Evrysdi este utilizat pentru tratamentul amiotrofiei spinale (AMS), o boală genetică.

Ce este amiotrofia spinală

AMS este cauzată de un deficit al unei proteine denumite proteina de supraviețuire a neuronului motor (*survival motor neuron*, SMN) în organism. Lipsa proteinei SMN vă poate cauza dumneavoastră sau copilului dumneavoastră pierderea neuronilor motorii, care sunt celule nervoase ce controlează mușchii. Aceasta determină slăbiciune musculară și pierderi de masă musculară, care poate afecta capacitatea de efectuare a unor mișcări obișnuite, cum ar fi controlul capului și gâtului, statul în șezut, mersul de-a bușilea și în picioare. Mușchii folosiți pentru respirație și înghițire pot fi, de asemenea, slăbiți.

Cum funcționează Evrysdi

Risdiplam, substanța activă din Evrysdi, acționează prin ajutarea organismului să producă o cantitate mai mare de proteină SMN. Acest lucru înseamnă că se pierd mai puțini neuroni motori, ceea ce poate îmbunătăți funcționarea mușchilor la persoanele cu AMS.

La sugarii cu AMS (de tip 1), tratați în studiile clinice timp de 1 an, Evrysdi a ajutat la:

- prelungirea duratei de viață și reducerea necesității asistenței respiratorii prin ventilație, comparativ cu sugarii cu AMS netratați (doar 25% dintre sugarii netratați se așteaptă să fie în viață fără a fi nevoie de ventilație permanentă după vârsta de 14 luni, comparativ cu 85% dintre pacienți după 1 an de tratament cu Evrysdi),
- menținerea capacității de a fi hrăniți pe gură la 83% dintre pacienți.

La copii (copii mici până la adolescenți) și la adulți cu AMS de tip 2 și 3, Evrysdi poate menține sau îmbunătăți controlul mușchilor.

2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să luați Evrysdi

Nu luați Evrysdi:

- dacă sunteți alergic sau copilul dumneavoastră este alergic la risdiplam sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să luați Evrysdi.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei medicale sau farmacistului înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să luați Evrysdi.

Tratamentul cu Evrysdi poate dăuna fătului sau poate afecta fertilitatea la bărbați. Vezi “**Sarcina, contracepția, alăptarea și fertilitatea la bărbați**” pentru mai multe informații.

Evrysdi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente în viitor.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale mai ales dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- metformin - un medicament utilizat pentru tratarea diabetului zaharat de tip II
- medicamente pentru tratamentul AMS

Sarcina, contracepția, alăptarea și fertilitatea la bărbați

Sarcina

- Dacă sunteți gravidă, nu luați Evrysdi. Trebuie să procedați astfel, deoarece administrarea acestui medicament în timp ce sunteți gravidă poate dăuna fătului.
- Înainte de a începe tratamentul cu Evrysdi, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să faceți un test de sarcină. Motivul este acela că Evrysdi poate avea efecte nocive asupra fătului.
- Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Evrysdi, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.

Împreună cu medicul dumneavoastră, veți decide ce este cel mai bine pentru dumneavoastră și fătul dumneavoastră.

Contracepția

Pentru femei

Nu trebuie să rămâneți gravidă:

- în timpul tratamentului cu Evrysdi și
- timp de încă o lună după ce ați încetat să luați Evrysdi.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive sigure care trebuie utilizate pe durata tratamentului și timp de încă o lună după încheierea tratamentului.

Pentru bărbați

Dacă partenera dumneavoastră este de vârstă fertilă, trebuie să evitați să rămână gravidă. Utilizați metode contraceptive sigure (de exemplu, prezervative):

- pe durata tratamentului cu Evrysdi și
- timp de încă 4 luni după ce tratamentul s-a încheiat.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive sigure care ar trebui utilizate.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timp ce luați acest medicament. Evrysdi poate trece în laptele matern și avea astfel efecte nocive asupra copilului dumneavoastră.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă trebuie să întrerupeți alăptarea sau dacă este necesar să întrerupeți tratamentul cu Evrysdi.

Fertilitatea la bărbați

Pe baza rezultatelor la animale, Evrysdi poate reduce fertilitatea la bărbați pe durata tratamentului și timp de încă 4 luni după administrarea ultimei doze. Dacă intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Nu trebuie să donați spermă pe durata tratamentului și timp de încă 4 luni după administrarea ultimei doze de Evrysdi.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Evrysdi să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule și folosi utilaje.

Evrysdi conține sodiu

Evrysdi conține o cantitate mică de sodiu (sare) - mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu chiar și în cea mai mare doză zilnică, de 5 mg (6,6 ml de soluție orală de 0,75 mg/ml). Aceasta înseamnă că, practic, „nu conține sodiu” și poate fi utilizat de persoane care urmează un regim cu restricție de sodiu.

Evrysdi conține 0,375 mg de benzoat de sodiu per ml. Benzoatul de sodiu poate accentua icterul (îngălbenirea pielii și ochilor) la nou-născuți (cu vârsta de până la 4 luni).

Evrysdi conține izomalt

Evrysdi conține izomalt 2,97 mg pe ml. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să îl întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Evrysdi

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Evrysdi trebuie să vi se furnizeze sub formă de lichid într-un flacon. Nu utilizați medicamentul din flacon dacă acesta este sub formă de pulbere și adresați-vă farmacistului.

Trebuie, de asemenea, să citiți cu atenție și să urmați indicațiile din broșura cu „**Instrucțiuni de utilizare**” inclusă în ambalaj, referitoare la modul în care să luați sau să administrați Evrysdi.

Cât de mult Evrysdi să luați

- **Adolescenți și adulți:** Doza zilnică de Evrysdi este de 5 mg (6,6 ml de soluție orală).
- **Sugari și copii:** Medicul dumneavoastră va stabili doza zilnică de Evrysdi pe baza vârstei și greutateii corporale a copilului dumneavoastră și vă va spune care este aceasta.

Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră trebuie să luați doza zilnică conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră. Nu modificați doza fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Când și cum să luați Evrysdi

- Evrysdi este un lichid preparat de către farmacist, la care se face referire prin termenul de „soluție” sau „medicament” în acest prospect.
- Luați Evrysdi o dată pe zi, după masă, în jurul aceleiași ore, în fiecare zi. Acest lucru vă va ajuta să vă amintiți când trebuie să luați medicamentul.
- Beți apă după ce luați medicamentul. Nu amestecați medicamentul cu lapte sau formule de lapte.
- Luați sau administrați Evrysdi imediat după ce a fost extras în seringă pentru administrare orală. Dacă nu l-ați administrat în interval de 5 minute, aruncați medicamentul din seringă pentru administrare orală și extrageți o nouă doză.
- Dacă soluția de Evrysdi ajunge în contact cu pielea dumneavoastră sau a copilului, spălați zona cu apă și săpun.

Citiți broșura cu „Instrucțiuni de utilizare”

O broșură cu „**Instrucțiuni de utilizare**” este inclusă în ambalaj. Vă arată cum să vă extrageți doza cu ajutorul seringii reutilizabile pentru administrare orală furnizate. Dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) puteți administra medicamentul:

- pe gură, sau
- prin tub de gastrostomă sau
- prin tub nazogastric.

Cât timp să luați Evrysdi

Medicul dumneavoastră vă va spune care este durata tratamentului cu Evrysdi pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră. Nu întrerupeți tratamentul decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă astfel.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați mai mult Evrysdi decât trebuie

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați mai mult Evrysdi decât trebuie, adresați-vă unui medic sau mergeți la cel mai apropiat spital. Luați ambalajul medicamentului și acest prospect cu dumneavoastră.

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră uitați să luați Evrysdi sau aveți vărsături după o doză

- Dacă au trecut mai puțin de 6 ore de la momentul în care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați de obicei Evrysdi, administrați doza uitată imediat ce vă amintiți.
- Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la momentul în care dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați de obicei Evrysdi, nu mai luați doza uitată și apoi administrați doza următoare la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza omisă.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți vărsături după ce ați luat o doză de Evrysdi, nu luați o altă doză. Doar luați următoarea doză, la momentul obișnuit din ziua următoare.

Dacă vărsați Evrysdi

Dacă ați vărsat din soluția de Evrysdi, ștergeți suprafața respectivă cu un prosop de hârtie uscat și apoi spălați suprafața cu apă și săpun. Aruncați prosopul de hârtie la coșul de gunoi și spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- diaree
- erupție trecătoare pe piele
- durere de cap
- febră

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- greață
- afte în interiorul gurii
- infecție a vezicii urinare
- durere articulară

După punerea pe piață a Evrysdi a fost raportată următoarea reacție adversă, însă frecvența apariției acesteia nu este cunoscută:

- inflamația vaselor mici de sânge, în special de la nivelul pielii (vasculită cutanată).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Evrysdi

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- A se păstra soluția orală la frigider (2°C – 8°C). Dacă este necesar, dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește puteți păstra soluția orală la temperatura camerei (sub 40°C) timp de maxim 120 ore (5 zile). Reintroduceți soluția orală la frigider atunci când nu mai este necesară păstrarea flaconului la temperatura camerei.
- Monitorizați durata totală de timp în care nu este ținută la frigider (sub 40°C). Așa cum este menționat mai sus, suma intervalelor de timp în care nu este ținută la frigider nu trebuie să depășească 120 ore.
- Soluția orală este stabilă timp de 64 de zile după ce farmacistul o prepară și când este păstrată la frigider la 2°C – 8°C. Farmacistul va scrie data expirării pe eticheta flaconului și cutia originală, după „A se elimina după”. Nu utilizați soluția după data scrisă pe eticheta flaconului în dreptul mențiunii „A se elimina după” sau aruncați medicamentul dacă flaconul a fost păstrat la temperatura camerei (sub 40°C) pentru o perioadă totală mai mare de 120 ore (5 zile).
- Aruncați medicamentul dacă flaconul a fost păstrat pentru orice perioadă de timp la o temperatură mai mare de 40°C.
- A se păstra medicamentul în flaconul original, pentru a fi protejat de lumină.
- A se păstra flaconul cu medicament în poziție verticală, având capacul bine strâns.
- După extragerea medicamentului din flacon în seringă pentru administrare orală, utilizați Evrysdi imediat. Nu păstrați soluția de Evrysdi la frigider în seringă.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Evrysdi

- Substanța activă din soluția orală este risdiplam.
- Fiecare ml de soluție orală conține risdiplam 0,75 mg.
- Celelalte componente sunt: manitol (E421), izomalt (E 953), aromă de căpșuni, acid tartric (E334), benzoat de sodiu (E211), macrogol/polietilenglicol 6000, sucraloză, acid ascorbic (E300), edetat disodic dihidrat (vezi pct. 2 “Evrysdi conține sodiu” și „Evrysdi conține izomalt”).

Cum arată Evrysdi și conținutul ambalajului

- Pulbere pentru soluție orală, care vi se eliberează ca o soluție orală, după pregătirea de către farmacist.
- Soluția orală are o culoare galben-verzuie până la galbenă, aromă de căpșuni, iar volumul soluției este de 80 ml.
- Fiecare cutie conține 1 flacon, 1 adaptor pentru flacon care se fixează prin apăsare, două seringi pentru administrare orală reutilizabile de 1 ml, două seringi pentru administrare orală reutilizabile de 6 ml și o seringă pentru administrare orală reutilizabile de 12 ml, de culoare brună, cu marcaje care vă ajută să extrageți doza corectă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(see Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Instrucțiuni de utilizare - Administrare

Evrysdi 0,75 mg/ml pulbere pentru soluție orală

risdiplam

Înainte de a începe să utilizați Evrysdi, asigurați-vă că ați citit și înțeles **Instrucțiunile de utilizare**. Aceste instrucțiuni vă arată modul de pregătire și administrare a Evrysdi prin intermediul seringii pentru administrare orală, tubului de gastrostomă (tub G) sau tubului nazogastric (tub NG).

Dacă aveți orice fel de întrebări cu privire la modul de utilizare a Evrysdi, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Evrysdi trebuie să fie sub formă de lichid într-un flacon atunci când vi se eliberează. Evrysdi este preparat de farmacist sub formă de soluție orală. **Nu** utilizați medicamentul din flacon dacă acesta este sub formă de pulbere și adresați-vă farmacistului.

Informații importante despre Evrysdi

- Solicitați medicului dumneavoastră sau farmacistului să vă arate ce seringă pentru administrare orală trebuie să utilizați și cum să măsurați doza dumneavoastră zilnică.
- Folosiți întotdeauna seringile pentru administrare orală reutilizabile din ambalaj, pentru a măsura doza dumneavoastră zilnică.
- Dacă seringă/seringile dumneavoastră pentru administrare orală s-a(u) pierdut sau deteriorat, luați legătura cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Aceștia vă vor sfătui despre cum să luați medicamentul în continuare.
- Citiți **“Cum să alegeți seringă pentru administrare orală adecvată pentru doza dumneavoastră de Evrysdi”**. Dacă aveți întrebări despre cum să selectați seringă pentru administrare orală potrivită, adresați-vă farmacistului.
- Dacă adaptorul pentru flacon nu este atașat la flacon, **nu** folosiți Evrysdi și adresați-vă farmacistului.
- Soluția orală poate fi păstrată la temperatura camerei (sub 40°C) timp de maxim 120 ore (5 zile). Monitorizați durata totală de timp în care nu este ținută la frigider (sub 40°C).
- **Nu** folosiți Evrysdi după data scrisă pe eticheta flaconului în dreptul mențiunii **„A se elimina după”**, dacă dumneavoastră sau persoana care vă îngrijește ați păstrat soluția orală la temperatura camerei (sub 40°C) pentru o perioadă totală mai mare de 120 ore (5 zile). Adresați-vă farmacistului dacă mențiunea **„A se elimina după”** nu este scrisă pe eticheta flaconului.
- Aruncați medicamentul dacă flaconul a fost păstrat pentru orice perioadă de timp la o temperatură mai mare de 40°C.
- **Nu** amestecați Evrysdi cu lapte sau lapte praf.
- **Nu** folosiți Evrysdi dacă flaconul este deteriorat sau seringile pentru administrare orală sunt deteriorate.
- **Evitați** contactul soluției de Evrysdi cu pielea. Dacă soluția de Evrysdi ajunge în contact cu pielea, spălați zona cu apă și săpun.
- Dacă ați vărsat din soluția de Evrysdi, ștergeți suprafața respectivă cu un prosop de hârtie uscat și apoi spălați suprafața cu apă și săpun. Aruncați prosopul de hârtie la coșul de gunoi și spălați-vă bine pe mâini cu apă și săpun.

- Dacă nu a mai rămas suficient Evrysdi în flacon pentru doza dumneavoastră, eliminați flaconul cu soluția de Evrysdi rămasă și seringile pentru administrare orală utilizate conform cerințelor locale; folosiți un nou flacon cu Evrysdi pentru doza dumneavoastră completă. **Nu amestecați** Evrysdi din noul flacon cu cantitatea rămasă în flaconul pe care îl utilizați în prezent.

Fiecare cutie cu EVRYS DI conține (vezi figura A):

1. 1 flacon cu Evrysdi prevăzut cu adaptor pentru flacon și capac
2. 1 seringă pentru administrare orală de 12 ml (în punguliță)
3. 2 seringi pentru administrare orală de 6 ml (în pungulițe)
4. 2 seringi pentru administrare orală de 1 ml (în pungulițe)
5. 1 broșură cu Instrucțiuni de utilizare (neilustrată aici)
6. 1 prospect (neilustrat aici)

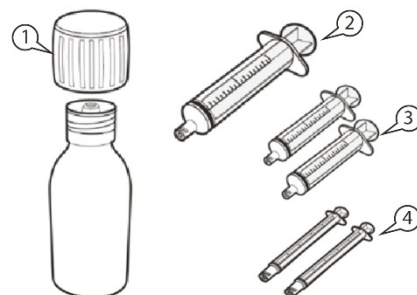


Figura A

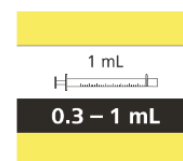
Cum se păstrează Evrysdi

Pentru informații complete, vezi pct. 5 „Cum se păstrează Evrysdi” din prospect.

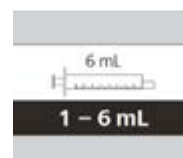
A) Extragerea volumului pentru doză

Cum să alegeți seringă pentru administrare orală adecvată pentru doza dumneavoastră de Evrysdi

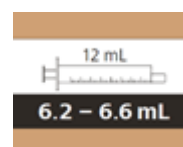
- Dacă doza dumneavoastră zilnică de Evrysdi este de 0,3 ml până la 1 ml, folosiți o seringă pentru administrare orală de 1 ml (cu etichetă galbenă).



- Dacă doza dumneavoastră zilnică de Evrysdi este de 1 ml până la 6 ml, folosiți o seringă pentru administrare orală de 6 ml (cu etichetă gri).



- Dacă doza dumneavoastră zilnică de Evrysdi este mai mare de 6 ml, folosiți o seringă pentru administrare orală de 12 ml (cu etichetă maro)



Cereți sfatul medicului dumneavoastră sau farmacistului, pentru dumneavoastră sau copil, privind rotunjirea dozei până la cea mai apropiată gradație.

Cum să extrageți doza dumneavoastră de Evrysdi



Figura B

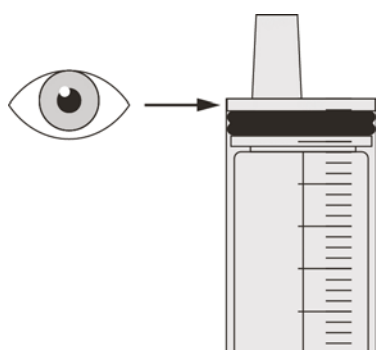


Figura C

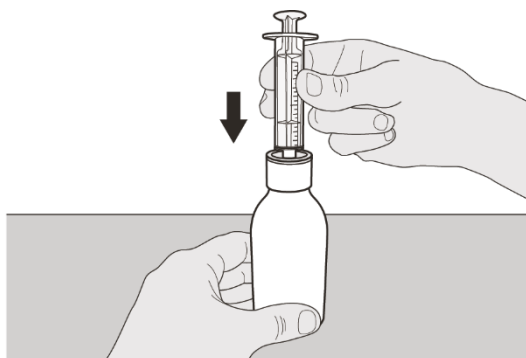


Figura D

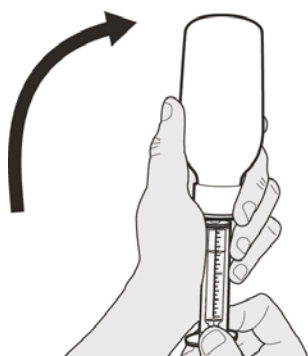


Figura E

Pasul A1

Scoateți capacul prin apăsare și apoi rotire către stânga (în sens invers acelor de ceasornic) (vezi figura B). Nu aruncați capacul.

Pasul A2

Împingeți pistonul seringii pentru administrare orală până la capăt pentru a elimina aerul din interior (vezi figura C).

Pasul A3

Ținând flaconul vertical, introduceți vârful seringii în adaptorul pentru flacon (vezi figura D).

Pasul A4

Întoarceți cu grijă flaconul cu gâtul în jos, având seringă fixată bine în adaptorul flaconului (figura E).

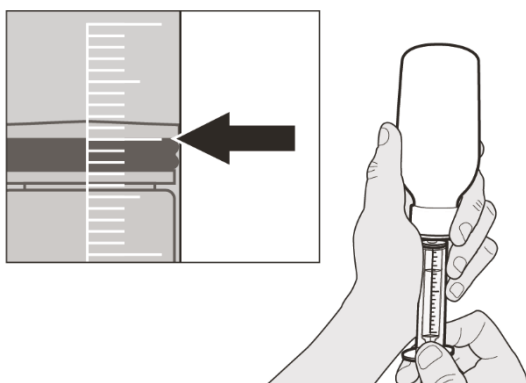


Figura F

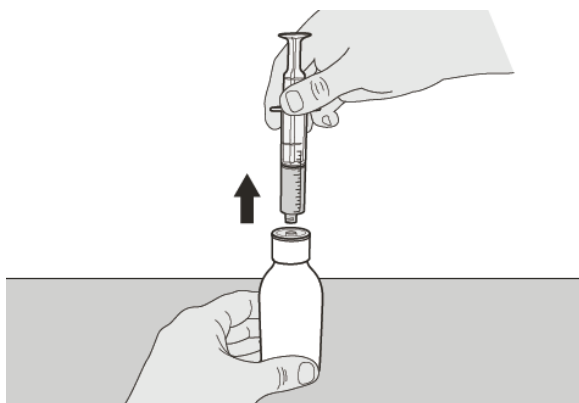


Figura G

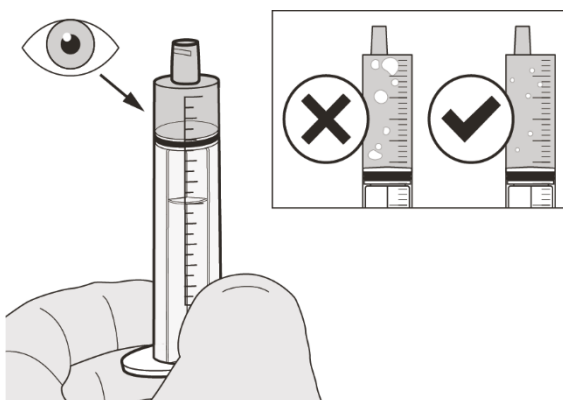


Figura H

Pasul A5

Trageți lent de pistonul seringii pentru a extrage doza dumneavoastră de Evrysdi. Capătul superior al pistonului, de culoare neagră, trebuie să se alinieze cu gradația de pe seringă pentru administrare orală corespunzătoare dozei dumneavoastră zilnice (vezi figura F).

După ce ați stabilit doza corectă, **țineți pistonul în poziție pentru a-l împiedica să se miște.**

Pasul A6

Țineți în continuare pistonul în poziție pentru a-l împiedica să se miște. Lăsați seringă pentru administrare orală în adaptorul pentru flacon și întoarceți flaconul cu gura în sus. Puneți flaconul pe o suprafață plană. Scoateți seringă pentru administrare orală din adaptorul pentru flacon trăgând ușor de seringă în sus (vezi figura G).

Pasul A7

Țineți seringă pentru administrare orală cu vârful îndreptat în sus. Verificați medicamentul din seringă orală. **Dacă** în seringă sunt bule mari de aer (vezi figura H) **sau dacă** nu ați extras doza corectă de Evrysdi, introduceți și fixați strâns vârful seringii în adaptorul pentru flacon. Apăsăți pistonul până la capăt astfel încât medicamentul să curgă înapoi în flacon și repetați pașii de la A4 la A7.

Luați sau administrați Evrysdi imediat după ce a fost extras în seringă orală.

Dacă nu l-ați administrat **în interval de 5 minute**, aruncați medicamentul din seringă orală și extrageți o nouă doză.

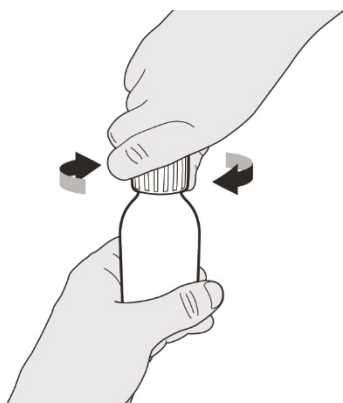


Figura I

Pasul A8

Reatașați capacul flaconului. Răsuciți capacul spre dreapta (în sensul acelor de ceasornic) pentru a închide strâns flaconul (vezi figura I). Nu scoateți adaptorul pentru flacon din flacon.

Dacă administrați doza de Evrysdi pe gură, urmați instrucțiunile de la punctul **“B) Cum să administrați doza de Evrysdi pe gură”**.

Dacă administrați doza de Evrysdi printr-un tub de gastrostomă, urmați instrucțiunile de la punctul **“C) Cum să administrați doza de Evrysdi printr-un tub de gastrostomă (tubul G)”**.

Dacă administrați doza de Evrysdi printr-un tub nazogastric, urmați instrucțiunile de la punctul **“D) Cum să administrați doza de Evrysdi printr-un tub nazogastric (tubul NG)”**.

Seringile pentru administrarea orală a Evrysdi sunt special concepute pentru a fi compatibile cu sistemul ENFit®. Dacă tubul de alimentare pe care îl folosiți nu este compatibil cu ENFit®, este posibil să aveți nevoie de un adaptor pentru ENFit® pentru a conecta seringă cu Evrysdi la tubul gastrostomic (tubul G) sau la tubul nazogastric (tubul NG).

B) Cum să administrați doza de Evrysdi pe gură

Stați în poziție verticală atunci când administrați volumul necesar pentru doza de Evrysdi.



Figura J

Pasul B1

Introduceți seringă pentru administrare orală în gură, **cu vârful spre interiorul unuia dintre obraji**.

Apăsați **lent** pistonul până la capăt pentru a administra doza completă de Evrysdi (vezi figura J).

Administrarea Evrysdi direct în spatele gâtului sau prea repede poate provoca înecarea.

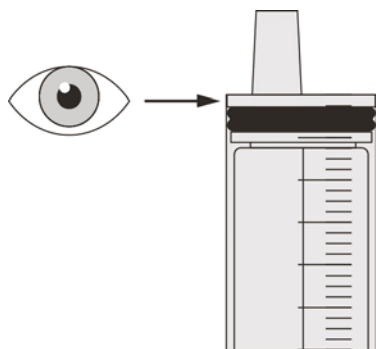


Figura K

Pasul B2

Verificați să nu mai fie medicament rămas în seringă pentru administrare orală (vezi figura K).



Figura L

Pasul B3

Beți puțină apă imediat după administrarea dozei de Evrysdi (vezi figura L).

Pentru instrucțiuni privind spălarea seringii, a se vedea pasul E.

C) Cum să administrați doza de Evrysdi printr-un tub de gastrostomă

Dacă administrați Evrysdi printr-un tub de gastrostomă, cereți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale să vă arate cum să verificați tubul de gastrostomă înainte de a administra Evrysdi.

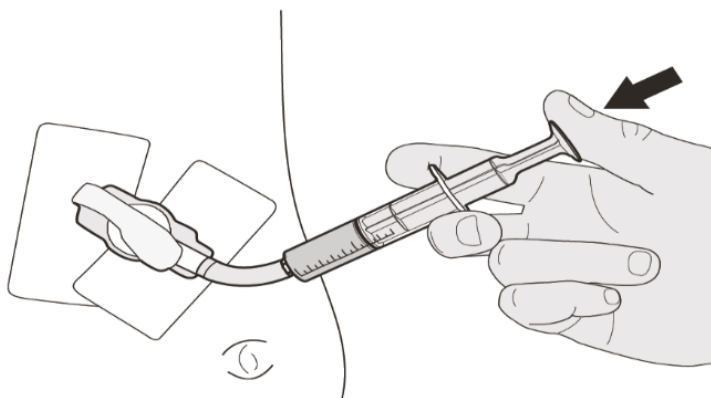


Figura M

Pasul C1

Introduceți vârful seringii în tubul de gastrostomă. Apăsați lent pistonul până la capăt pentru a administra doza completă de Evrysdi (vezi figura M).

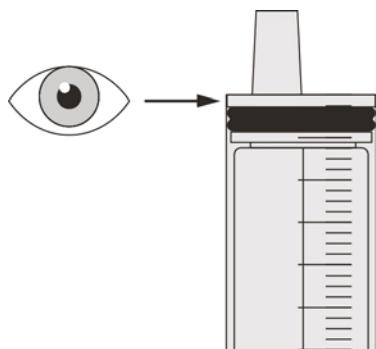


Figura N

Pasul C2

Verificați să nu mai fie medicament rămas în seringă pentru administrare orală (vezi figura N).

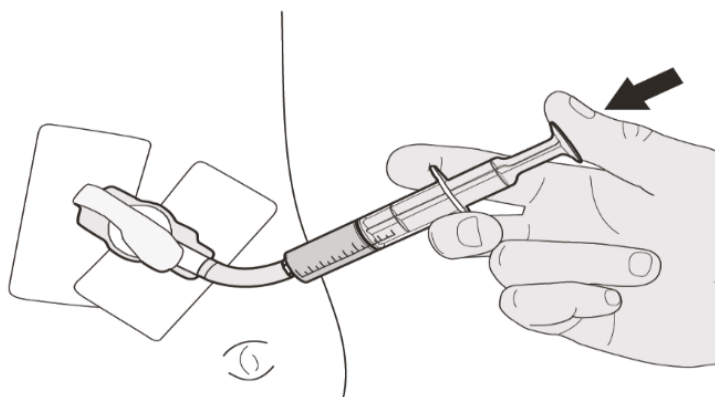


Figura O

Pasul C3

Clătiți tubul de gastrostomă cu 10-20 ml de apă, imediat după administrarea dozei de Evrysdi (vezi figura O).

Pentru instrucțiuni privind spălarea seringii, a se vedea pasul E.

D) Cum să administrați doza de Evrysdi printr-un tub nazogastric

Dacă administrați Evrysdi printr-un tub nazogastric, cereți medicului dumneavoastră asistentei medicale să vă arate cum să verificați tubul nazogastric înainte de a administra Evrysdi.

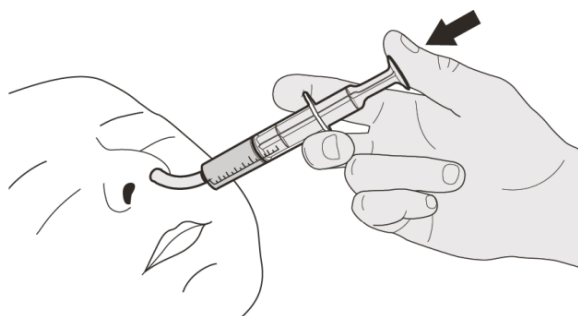


Figura P

Pasul D1

Introduceți vârful seringii orale în tubul nazogastric. Apăsați lent pistonul până la capăt pentru a administra doza completă de Evrysdi (vezi figura P).

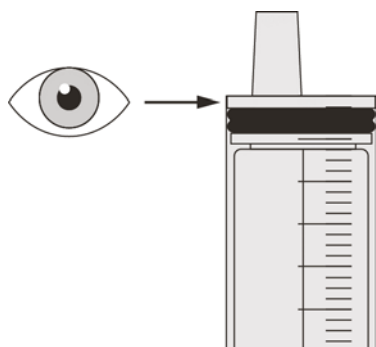


Figura Q

Pasul D2

Verificați să nu mai fie medicament rămas în seringă pentru administrare orală (vezi figura Q).

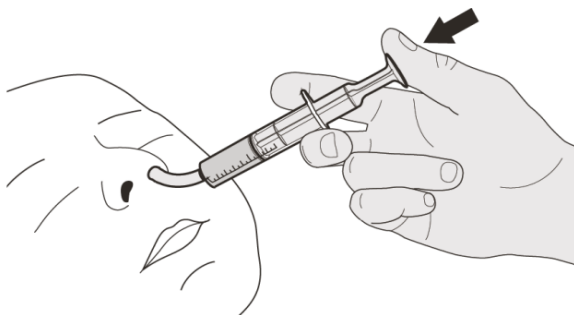


Figura R

Pasul D3

Clătiți tubul nazogastric cu 10-20 ml de apă, imediat după administrarea dozei de Evrysdi (vezi figura R).

Pentru instrucțiuni privind spălarea seringii, a se vedea pasul E.

E) Cum să spălați seringă pentru administrare orală după utilizare

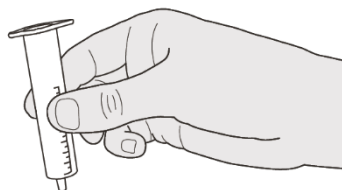
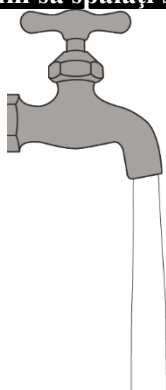


Figura S

Pasul E1

Scoateți pistonul din seringă pentru administrare orală.

Clătiți bine rezervorul seringii pentru administrare orală sub jet de apă curată (vezi figura S).

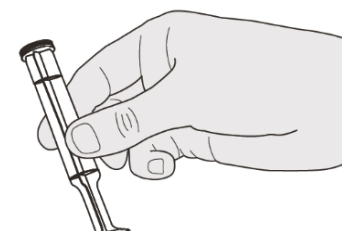
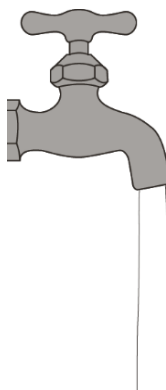


Figura T

Pasul E2

Clătiți bine pistonul sub jet de apă curată (vezi figura T).

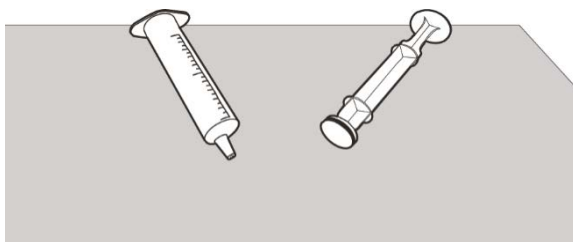


Figura U

Pasul E3

Verificați dacă rezervorul și pistonul seringii pentru administrare orală sunt curate,

Puneți rezervorul și pistonul seringii pe o suprafață curată, într-un loc sigur, pentru a le lăsa să se usuce (vezi figura U).

Spălați-vă pe mâini.

După ce pistonul și rezervorul seringii pentru administrare orală s-au uscat, reasamblați-le și depozitați seringă la un loc cu medicamentul dumneavoastră.

Instrucțiuni privind reconstituirea

Evrysdi 0,75 mg/ml

pulbere pentru soluție orală

risdiplam

Instrucțiuni privind reconstituirea

(DOAR PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII [DE EXEMPLU, FARMACIȘTII])

Fiecare cutie cu Evrysdi conține (vezi figura A):

- 1.** 1 capac
- 2.** 1 flacon cu Evrysdi
- 3.** 1 seringă pentru administrare orală de 12 ml (în punguliță)
- 4.** 2 seringi pentru administrare orală de 6 ml (în pungulițe)
- 5.** 2 seringi pentru administrare orală de 1 ml (în pungulițe)
- 6.** 1 adaptor pentru flacon cu fixare prin apăsare
- 7.** 1 prospect (neilustrat aici)
- 8.** 1 fișă cu Instrucțiuni privind reconstituirea (neilustrată aici)
- 9.** 1 broșură cu Instrucțiuni de utilizare (neilustrată aici)

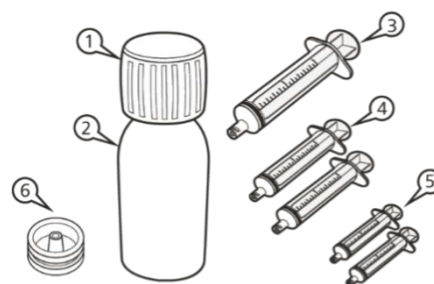


Figura A

Informații importante despre Evrysdi

- **Evitați inhalarea** pulberii de Evrysdi.
- **Folosiți mănuși.**
- **Nu** folosiți pulberea după data de expirare. Data de expirare a pulberii este tipărită pe eticheta flaconului.
- **Nu** eliberați soluția reconstituită dacă data din dreptul mențiunii „A se elimina după” a depășit data inițială de expirare a pulberii.
- **Evitați** contactul medicamentului cu pielea. Dacă soluția de medicament ajunge în contact cu pielea, spălați zona cu apă și săpun.
- **Nu** folosiți medicamentul dacă oricare dintre componentele ambalajului sunt deteriorate sau lipsesc.
- Folosiți apă distilată sau apă pentru preparate injectabile pentru a reconstitui medicamentul.
- Nu adăugați alte seringi pentru administrare orală, în afara celor furnizate în cutie.

Cum se păstrează Evrysdi

- A se păstra pulberea (medicamentul nereconstituit) la temperatura camerei, în cutie.
- A se păstra soluția (medicamentul reconstituit) la frigider (2°C până la 8°C), în cutia așezată în poziție verticală.
- A se păstra soluția orală în flaconul original; flaconul trebuie ținut întotdeauna în poziție verticală și având capacul bine strâns.

Reconstituirea

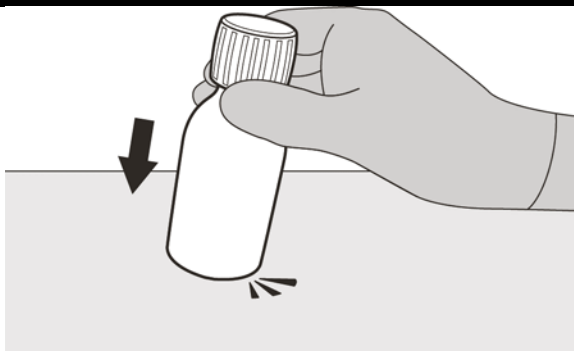


Figura B

Pasul 1

Loviți ușor cu degetul partea inferioară a flaconului pentru a afâna pulberea (vezi figura B).

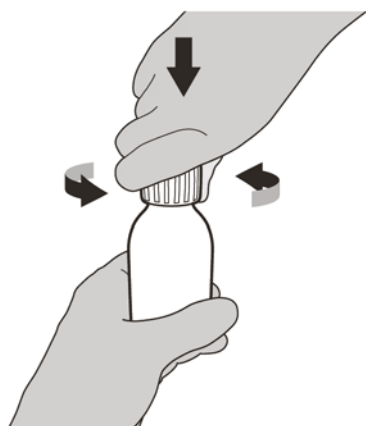


Figura C

Pasul 2

Scoateți capacul prin apăsare și apoi rotire către stânga (în sens invers acelor de ceasornic) (vezi figura C). Nu aruncați capacul.



Figura D

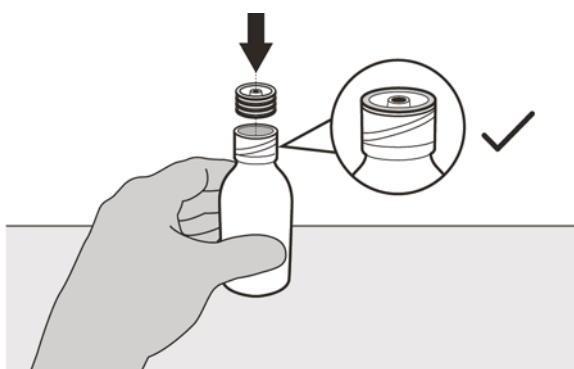


Figura E

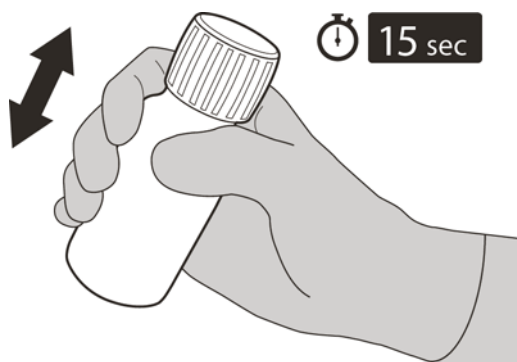


Figura F



Figura G

Pasul 3

Turnați cu atenție 79 ml de apă distilată sau apă pentru preparate injectabile în flaconul cu medicament (vezi figura D).

Pasul 4

Așezați flaconul de medicament pe o masă, ținându-l cu o mână.

Introduceți adaptorul pentru flacon în gura flaconului prin apăsare cu cealaltă mână. Asigurați-vă că adaptorul este introdus complet în gura flaconului (vezi figura E).

Pasul 5

Reatașați capacul flaconului. Răsuciți capacul spre dreapta (în sensul acelor de ceasornic) pentru a închide flaconul.

Asigurați-vă că este complet închis și apoi agitați-l energic timp de 15 secunde (vezi figura F).

Așteptați 10 minute. La sfârșit trebuie să obțineți o **soluție limpede**.

După aceea, agitați din nou energic, timp alte 15 secunde.

Pasul 6

Calculați data expirării prin adăugarea a **64 de zile** după reconstituire (notă: ziua reconstituirii este considerată ziua 0. Spre exemplu, dacă reconstituirea s-a făcut pe 1 aprilie, data expirării va fi 4 iunie).

Scrieți pe flacon și cutie **data expirării** soluției în dreptul mențiunii „A se elimina după” (vezi figura G).

Puneți flaconul înapoi în cutia originală, împreună cu seringile (în pungulițe), prospectul și broșura cu Instrucțiuni de utilizare.

Depozitați cutia la frigider (2°C până la 8°C).