

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Evrysdi 0,75 mg/ml poeder voor drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke fles bevat 60 mg risdiplam in 2 g poeder voor drank.

Elke milliliter van de klaargemaakte oplossing bevat 0,75 mg risdiplam.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke milliliter bevat 0,38 mg natriumbenzoaat (E 211) en 2,97 mg isomalt (E 953).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor drank. Lichtgeel, geel, grijsgeel, groengeel of lichtgroen poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Evrysdi is geïndiceerd voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie (SMA) bij patiënten met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Evrysdi dient geïnitieerd te worden door een arts met ervaring in de behandeling van SMA.

Dosering

De aanbevolen eenmaal daagse dosis Evrysdi wordt bepaald aan de hand van leeftijd en lichaamsgewicht (zie tabel 1). Evrysdi wordt eenmaal per dag na een maaltijd oraal ingenomen, telkens op ongeveer hetzelfde tijdstip.

Tabel 1. Dosering op basis van leeftijd en lichaamsgewicht

<i>Leeftijd* en lichaamsgewicht</i>	<i>Aanbevolen dagelijkse dosis</i>
< 2 maanden oud	0,15 mg/kg
2 maanden tot < 2 jaar oud	0,20 mg/kg
≥ 2 jaar oud (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 jaar oud (≥ 20 kg)	5 mg

* gebaseerd op gecorrigeerde leeftijd voor prematuren

Behandeling met een dagelijkse dosis hoger dan 5 mg is niet onderzocht.

Uitgestelde of gemiste doses

Als een geplande dosis wordt gemist, moet deze zo snel mogelijk worden toegediend als dit nog binnen 6 uur is van het geplande tijdstip van de dosis. Anders moet de gemiste dosis worden overgeslagen en moet de volgende dosis de volgende dag worden toegediend op het reguliere geplande tijdstip.

Als een dosis niet volledig wordt doorgeslikt of in geval van braken na het innemen van een dosis Evrysdi, mag er geen extra dosis worden toegediend om de onvolledige dosis in te halen. De volgende dosis moet worden toegediend op het reguliere geplande tijdstip.

Ouderen

Op basis van beperkte gegevens bij proefpersonen van 65 jaar en ouder is er geen dosisaanpassing nodig bij ouderen (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Risdiplam is niet onderzocht bij deze populatie. Het wordt niet verwacht dat een dosisaanpassing nodig is bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie. Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie zijn niet onderzocht en zouden een verhoogde blootstelling aan risdiplam kunnen hebben (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Het gebruik van Evrysdi voor SMA bij patiënten van 2 maanden en jonger wordt ondersteund door farmacokinetische en veiligheidsgegevens van pediatrische patiënten van 16 dagen en ouder (zie rubriek 4.8, 5.1 en 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van risdiplam bij patiënten jonger dan 16 dagen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Evrysdi moet worden klaargemaakt door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg (bijv. een apotheker), voordat het wordt verstrekt. Het wordt aanbevolen dat een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met de patiënt of verzorger bespreekt hoe de voorgeschreven dagelijkse dosis bereid moet worden voorafgaand aan de toediening van de eerste dosis.

Evrysdi wordt eenmaal per dag na een maaltijd oraal ingenomen, telkens op ongeveer hetzelfde tijdstip, met gebruik van de meegeleverde herbruikbare doseerspuit voor orale toediening. Bij zuigelingen die borstvoeding krijgen moet Evrysdi worden toegediend na de borstvoeding. Evrysdi mag niet worden gemengd met melk of flesvoeding.

Evrysdi moet direct nadat het in de doseerspuit is opgetrokken worden ingenomen. Als het niet binnen 5 minuten wordt ingenomen moet de inhoud worden verwijderd uit de spuit en moet een nieuwe dosis worden klaargemaakt. Bij knoeien of contact met de huid moet het betrokken gebied met water en zeep worden gewassen.

De patiënt moet water drinken nadat Evrysdi is ingenomen om zeker te zijn dat het geneesmiddel volledig is ingeslikt. Als de patiënt niet kan slikken en een neussonde of maagsonde heeft, kan Evrysdi via de sonde worden toegediend. Na toediening van Evrysdi moet de sonde worden doorgespoeld met water.

Keuze van de doseerspuit voor orale toediening bij de voorgeschreven dagelijkse dosis:

<i>Grootte van de doseerspuit</i>	<i>Toedieningsvolume</i>	<i>Maatverdeling op de doseerspuit</i>
1 ml	0,3 ml tot 1 ml	0,01 ml
6 ml	1 ml tot 6 ml	0,1 ml
12 ml	6,2 ml tot 6,6 ml	0,2 ml

Voor de berekening van het toe te dienen volume moet rekening worden gehouden met de maatverdeling op de doseerspuit. Het dosisvolume moet worden afgerond naar de dichtstbijzijnde maatstreep op de geselecteerde doseerspuit voor orale toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mogelijke embryo-foetale toxiciteit

Embryo-foetale toxiciteit is waargenomen tijdens dieronderzoeken (zie rubriek 5.3). Patiënten die zwanger kunnen worden/kinderen kunnen verwekken dienen geïnformeerd te worden over de risico's en moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en tot ten minste 1 maand na de laatste dosis bij vrouwelijke patiënten en 4 maanden na de laatste dosis bij mannelijke patiënten. De zwangerschapsstatus van vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moet worden gecontroleerd voordat gestart wordt met de behandeling met Evrysdi (zie rubriek 4.6).

Mogelijke effecten op de vruchtbaarheid van de man

Op basis van waarnemingen tijdens dieronderzoek, mogen mannelijke patiënten geen sperma doneren tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na de laatste dosis Evrysdi. Voorafgaand aan de start van de behandeling moeten strategieën ter behoud van de vruchtbaarheid worden besproken met mannelijke patiënten die kinderen kunnen verwekken (zie rubriek 4.6 en 5.3). De effecten van Evrysdi op de vruchtbaarheid van de man zijn niet onderzocht.

Hulpstoffen

Isomalt

Evrysdi bevat isomalt (2,97 mg/ml). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Evrysdi bevat 0,375 mg natriumbenzoaat per ml. Natriumbenzoaat kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren.

Evrysdi bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 5 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Risdiplam wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de leverenzymen flavine-mono-oxygenase 1 en 3 (FMO1 en 3) en door cytochroom-P450-enzymen (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 en 3A7. Risdiplam is geen substraat van het humane multidrug-resistentie-eiwit 1 (MDR1).

Effecten van andere geneesmiddelen op risdiplam

Gelijktijdige toediening van 200 mg itraconazol tweemaal daags, een krachtige CYP3A-remmer, met een enkelvoudige orale dosis van 6 mg risdiplam had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetische parameters van risdiplam (toename van AUC 11%, afname van C_{\max} 9%). Er zijn geen dosisaanpassingen nodig als Evrysdi gelijktijdig met een CYP3A-remmer wordt toegediend.

Er worden geen geneesmiddelinteracties verwacht via de FMO1- en FMO3-route.

Effecten van risdiplam op andere geneesmiddelen

Risdiplam is een zwakke CYP3A-remmer. Bij gezonde volwassen proefpersonen verhoogde de eenmaal daagse orale toediening van risdiplam gedurende 2 weken enigszins de blootstelling aan midazolam, een gevoelig CYP3A-substraat (AUC 11%; C_{\max} 16%). De mate van interactie wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig voor CYP3A-substraten.

In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat risdiplam en zijn belangrijkste humane metaboliet M1 geen significante remmers zijn van humaan MDR1, organisch anion-transporterend polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, organische anion-transporters 1 en 3 (OAT 1 en 3). Risdiplam en zijn metaboliet zijn echter *in vitro* wel remmers van de humane organische kation-transporter 2 (OCT2) en de *multidrug*- en extrusie-toxine (MATE)1- en MATE2-K-transporters. Bij therapeutische geneesmiddelconcentraties wordt geen interactie verwacht met OCT2-substraten. Het effect van gelijktijdige toediening van risdiplam op de farmacokinetiek van MATE1- en MATE2-K-substraten bij de mens is niet bekend. Op basis van *in-vitro*-gegevens kan risdiplam de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen die worden geëlimineerd via MATE1 of MATE2-K, zoals metformine. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet er worden gecontroleerd op geneesmiddelgerelateerde toxiciteit en moet verlaging van de dosering van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel worden overwogen indien nodig.

Er zijn geen werkzaamheids- of veiligheidsgegevens ter ondersteuning van gelijktijdig gebruik van risdiplam en nusinersen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Patiënten die kinderen kunnen verwekken/zwanger kunnen worden

Anticonceptie bij mannelijke en vrouwelijke patiënten

Mannelijke en vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen verwekken/zwanger kunnen worden moeten zich houden aan de volgende vereisten op het gebied van anticonceptie:

- Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis.
- Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten beiden ervoor zorgen dat zeer effectieve anticonceptie wordt gebruikt tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis.

Zwangerschapstests

De zwangerschapsstatus van vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moet worden gecontroleerd voordat gestart wordt met de behandeling met Evrysdi. Vrouwelijke patiënten moeten duidelijk worden voorgelicht over het mogelijke risico voor de foetus.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Evrysdi bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Evrysdi wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of risdiplam bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit onderzoek met ratten blijkt dat risdiplam wordt uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.3). Omdat de mogelijke schade voor kinderen die borstvoeding krijgen niet bekend is, wordt aanbevolen tijdens de behandeling geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

Mannelijke patiënten

Uit niet-klinische gegevens blijkt dat de vruchtbaarheid van de man tijdens de behandeling kan zijn aangetast. In voortplantingsorganen van ratten en apen werden spermadegeneratie en een verminderd aantal spermatozoiden gezien (zie rubriek 5.3). Op basis van waarnemingen in dieronderzoek wordt verwacht dat de effecten op spermacellen omkeerbaar zullen zijn bij staking van risdiplam.

Mannelijke patiënten kunnen overwegen hun sperma te laten invriezen voordat zij beginnen met de behandeling of na een behandelvrije periode van ten minste 4 maanden. Mannelijke patiënten die een kind willen verwekken, moeten gedurende minimaal 4 maanden stoppen met de behandeling. Na de conceptie kan de behandeling opnieuw worden gestart.

Vrouwelijke patiënten

Op basis van niet-klinische gegevens (zie rubriek 5.3) wordt niet verwacht dat risdiplam de vruchtbaarheid van de vrouw beïnvloedt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Evrysdi heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij patiënten met eerste SMA-symptomen op zuigelingenleeftijd waren pyrexie (54,8%), huiduitslag (29,0%) en diarree (19,4%) de vaakst voorkomende bijwerkingen tijdens klinische onderzoeken met Evrysdi.

Bij patiënten die SMA op latere leeftijd kregen waren pyrexie (21,7%), hoofdpijn (20,0%), diarree (16,7%) en huiduitslag (16,7%) de vaakst voorkomende bijwerkingen tijdens klinische onderzoeken met Evrysdi.

De bovengenoemde bijwerkingen traden op zonder identificeerbaar klinisch of tijdspatroom en herstelden over het algemeen ondanks dat de behandeling werd voortgezet bij zowel patiënten met eerste SMA-symptomen op zuigelingenleeftijd als patiënten die SMA op latere leeftijd kregen.

Op basis van de primaire analyse van RAINBOWFISH komt het veiligheidsprofiel van Evrysdi bij presymptomatische patiënten overeen met het veiligheidsprofiel van symptomatische patiënten die SMA op zuigelingenleeftijd en op latere leeftijd kregen. In het RAINBOWFISH-onderzoek waren 26 patiënten met presymptomatische SMA geïnccludeerd die tussen 16 en 41 dagen oud waren op het moment van de eerste dosis (spreiding van gewicht: 3,1 tot 5,7 kg). De mediane blootstellingsduur was 20,4 maanden (spreiding: 10,6 tot 41,9 maanden). Er zijn beperkte gegevens van na het op de markt brengen beschikbaar van neonaten < 20 dagen oud.

Zie ook rubriek 5.3 voor de effecten van Evrysdi die werden waargenomen in niet-klinische onderzoeken.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bij elke bijwerking is de indeling in frequentie categorieën gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Bijwerkingen uit klinische onderzoeken in tabel 2 zijn weergegeven per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA.

Tabel 2. Bijwerkingen die optraden in klinische onderzoeken met Evrysdi bij patiënten met eerste SMA-symptomen op zuigelingenleeftijd en SMA op latere leeftijd

Systeem/orgaanklasse	Eerste SMA-symptomen op zuigelingenleeftijd (type 1)	SMA op latere leeftijd (type 2 en 3)
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Diarree	Zeer vaak	Zeer vaak
Misselijkheid	Niet van toepassing	Vaak
Mondulceraties en aften	Vaak	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Huiduitslag*	Zeer vaak	Zeer vaak
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn	Niet van toepassing	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Pyrexie (waaronder hyperpyrexie)	Zeer vaak	Zeer vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Urineweginfectie (waaronder cystitis)	Vaak	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Artralgie	Niet van toepassing	Vaak

*Omvat dermatitis, acneïforme dermatitis, allergische dermatitis, erytheem, folliculitis, huiduitslag, erythematuze uitslag, maculopapuleuze uitslag, papuleuze uitslag

Veiligheidsprofiel bij patiënten die eerder werden behandeld met andere SMA-modificerende therapieën

Op basis van de primaire analyse van het JEWELFISH-onderzoek komt het veiligheidsprofiel van Evrysdi bij patiënten die eerder werden behandeld voor SMA en die Evrysdi gedurende maximaal 59 maanden kregen (waaronder eerdere behandeling met nusinersen [n = 76] of met onasemnogene abeparvovec [n = 14]) overeen met het veiligheidsprofiel van patiënten die niet eerder behandeld waren voor SMA en die Evrysdi kregen in de onderzoeken FIREFISH, SUNFISH en RAINBOWFISH (zie rubriek 5.1).

Ervaring na het op de markt brengen

Cutane vasculitis is gemeld na het op de markt brengen. De symptomen verdwenen na het permanent stoppen van de behandeling met Evrysdi. De frequentie kan niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum voor een overdosering van Evrysdi bekend. In geval van een overdosering moet de patiënt nauwlettend in de gaten worden gehouden en ondersteunende zorg worden geïnitieerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere geneesmiddelen voor aandoeningen van het skeletspierstelsel, ATC-code: M09AX10

Werkingsmechanisme

Risdiplam is een pre-mRNA-splitsingsmodifier van *survival motor neuron 2* (SMN2). Het is ontwikkeld voor de behandeling van SMA waarbij mutaties van het SMN1-gen in chromosoom 5q leiden tot SMN-eiwitdeficiëntie. Deficiëntie van functioneel SMN-eiwit houdt rechtstreeks verband met de pathofysiologie van SMA, met onder meer toenemend verlies van motorneuronen en spierzwakte. Risdiplam corrigeert de splitsing van SMN2 om de balans te verschuiven van exon 7-exclusie naar exon 7-inclusie in het mRNA-transcript, wat leidt tot een verhoogde aanmaak van functioneel en stabiel SMN-eiwit. De behandeling van SMA door risdiplam werkt dus door het verhogen en behouden van de hoeveelheid functioneel SMN-eiwit.

Farmacodynamische effecten

In de onderzoeken FIREFISH (patiënten van 2 – 7 maanden bij inclusie), SUNFISH (patiënten van 2 – 25 jaar bij inclusie) en JEWELFISH (patiënten van 1 – 60 jaar bij inclusie) met patiënten die SMA op zuigelingenleeftijd en latere leeftijd kregen, leidde risdiplam bij alle onderzochte SMA-types tot een verhoging van het SMN-eiwit in het bloed, met een meer dan tweevoudige mediane verandering ten opzichte van baseline binnen 4 weken na het begin van de behandeling. Deze verhoging hield aan tijdens de gehele behandelperiode (van ten minste 24 maanden).

Cardiale elektrofysiologie

Het effect van risdiplam op het QTc-interval werd beoordeeld in een onderzoek met 47 gezonde volwassen proefpersonen. Bij de therapeutische blootstelling verlengde risdiplam het QTc-interval niet.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Evrysdi bij de behandeling van patiënten die de eerste SMA-symptomen op zuigelingenleeftijd (SMA type 1) of SMA op latere leeftijd (SMA type 2 en 3) kregen, werd beoordeeld in 2 klinische registratieonderzoeken, FIREFISH en SUNFISH. In het klinisch onderzoek RAINBOWFISH werden werkzaamheidsgegevens van Evrysdi bij de behandeling van patiënten met presymptomatische SMA beoordeeld. Patiënten met een klinische diagnose van SMA type 4 zijn niet onderzocht in klinische onderzoeken.

Eerste SMA-symptomen op zuigelingenleeftijd

Onderzoek BP39056 (FIREFISH) is een open-label onderzoek met 2 delen waarin de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van Evrysdi werden onderzocht bij symptomatische patiënten met SMA type 1 (alle patiënten hadden genetisch bevestigde ziekte met 2 kopieën van het SMN2-gen). Deel 1 van FIREFISH werd opgezet als het dosisbepalende deel van het onderzoek. Het bevestigende deel 2 van het FIREFISH-onderzoek evalueerde de werkzaamheid van Evrysdi. Patiënten uit deel 1 deden niet mee aan deel 2.

Het belangrijkste werkzaamheidseindpunt was het vermogen om ten minste 5 seconden zonder ondersteuning te kunnen zitten, zoals gemeten aan de hand van onderdeel 22 van de grove-motoriekschaal van de *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third edition* (BSID-III), na 12 maanden behandeling.

FIREFISH deel 2

Aan deel 2 van FIREFISH deden 41 patiënten met SMA type 1 mee. De mediane leeftijd bij het optreden van de eerste klinische verschijnselen van SMA type 1 was 1,5 maand (spreiding: 1,0-3,0 maanden), 54% was vrouw, 54% Kaukasisch en 34% Aziatisch. De mediane leeftijd bij inclusie was 5,3 maanden (spreiding: 2,2-6,9 maanden) en de mediane tijd tussen eerste optreden van de symptomen en de eerste dosis was 3,4 maanden (spreiding: 1,0-6,0 maanden). Op baseline was de mediane *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease* (CHOP-INTEND)-score 22,0 punten (spreiding: 8,0-37,0) en was de mediane *Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2* (HINE-2)-score 1,0 (spreiding: 0,0-5,0).

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat na 12 maanden behandeling ten minste 5 seconden zonder ondersteuning kon zitten (grobe-motoriekschaal van BSID-III, onderdeel 22). De belangrijkste werkzaamheidseindpunten van patiënten die met Evrysdi werden behandeld zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 3. Overzicht van belangrijkste werkzaamheidsresultaten na 12 maanden en 24 maanden (FIREFISH deel 2)

Werkzaamheidseindpunten	Percentage patiënten N = 41 (90%-BI)	
	12 maanden	24 maanden
<u>Mijlpalen met betrekking tot motoriek en ontwikkeling</u>		
BSID-III: ten minste 5 seconden zitten zonder ondersteuning	29,3% (17,8%, 43,1%) p <0,0001 ^a	61,0% (46,9%, 73,8%)
CHOP-INTEND: score van 40 of hoger	56,1% (42,1%, 69,4%)	75,6% (62,2%, 86,1%)
CHOP-INTEND: toename van ≥ 4 punten ten opzichte van baseline	90,2% (79,1%, 96,6%)	90,2% (79,1%, 96,6%)
HINE-2: responders voor een motorische mijlpaal ^b	78,0% (64,8%, 88,0%)	85,4% (73,2%, 93,4%)
HINE-2: zitten zonder ondersteuning ^c	24,4% (13,9%, 37,9%)	53,7% (39,8%, 67,1%)
<u>Overleving en voorvalvrije overleving</u>		
Voorvalvrije overleving ^d	85,4% (73,4%, 92,2%)	82,9% (70,5%, 90,4%)
In leven	92,7% (82,2%, 97,1%)	92,7% (82,2%, 97,1%)
<u>Slikken en eten</u>		
In staat om orale voeding te krijgen ^e	82,9% (70,3%, 91,7%)	85,4% (73,2%, 93,4%)

Afkortingen: CHOP-INTEND=Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2=Module 2 van de Hammersmith Infant Neurological Examination.

^a p-waarde is gebaseerd op een eenzijdige exacte binomiale test. Het resultaat is vergeleken met een drempelwaarde van 5%.

^b Volgens HINE-2: toename van ≥ 2 punten [of maximale score] in het vermogen om te schoppen OF toename van ≥ 1 punt van de motorische mijlpalen controle over het hoofd, rollen, zitten, kruipen, staan of lopen EN verbetering in meer categorieën van motorische mijlpalen dan verslechtering wordt gedefinieerd als een responder voor deze analyse.

^c Zitten zonder ondersteuning omvat patiënten die "stable sit" (24%, 10/41) en "pivots (rotates)" (29%, 12/41) bereikten, beoordeeld aan de hand van HINE-2 na 24 maanden.

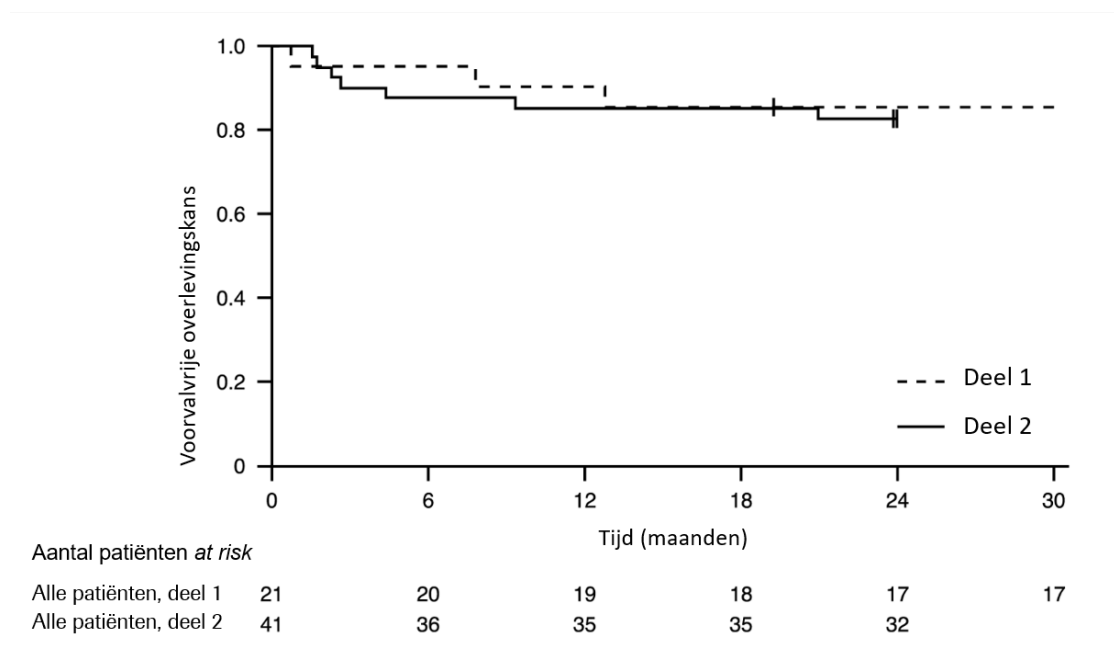
^d Een voorval voldoet aan het eindpunt van permanente beademing gedefinieerd als een tracheostoma of ≥ 16 uur niet-invasieve beademing per dag of intubatie gedurende >21 opeenvolgende dagen bij afwezigheid of na overgaan van een acuut omkeerbaar voorval. Drie patiënten overleden binnen de eerste 3 maanden na inclusie in het onderzoek en 4 patiënten voldeden aan het eindpunt van permanente beademing vóór maand 24. Deze 4 patiënten behaalden een toename van ten minste 4 punten in hun CHOP-INTEND-score ten opzichte van baseline.

^e Omvat patiënten die uitsluitend oraal voeding kregen (in totaal 29 patiënten) en degenen die oraal voeding kregen in combinatie met een voedingssonde (in totaal 6 patiënten) na 24 maanden.

Na 24 maanden, kon 44% van de patiënten 30 seconden zitten zonder ondersteuning (BSID-III, onderdeel 26). Patiënten bleven na 24 maanden aanvullende motorische mijlpalen bereiken, zoals gemeten volgens HINE-2. Van de patiënten was 80,5% in staat te rollen en behaalden 27% een meetpunt voor staan (12% met ondersteunend gewicht en 15% kon staan met ondersteuning).

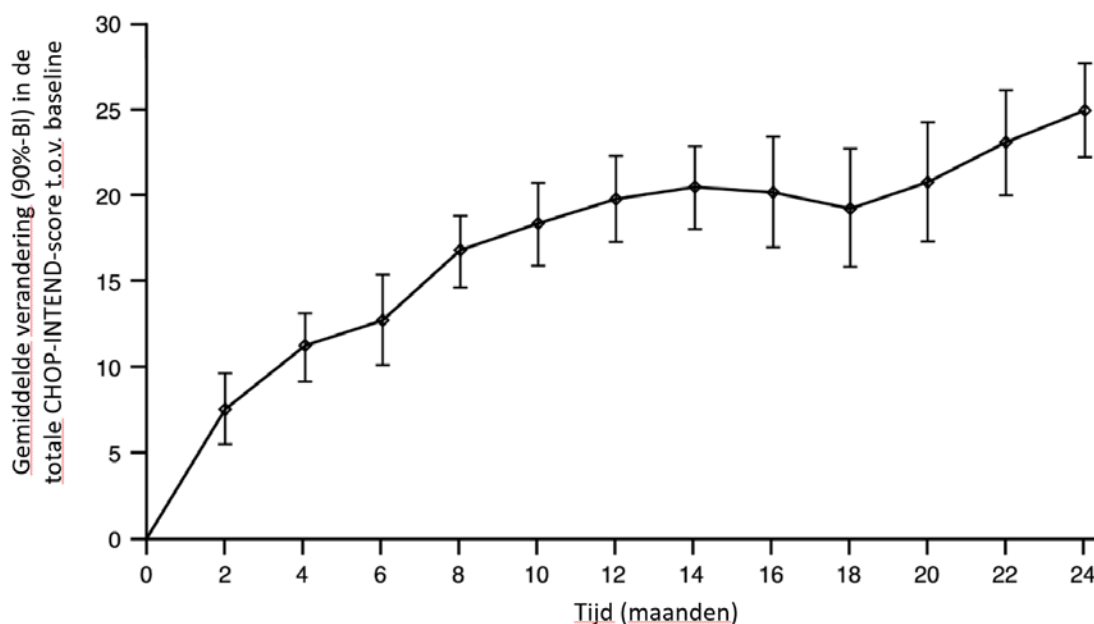
Onbehandelde patiënten met eerste SMA-symptomen op zuigelingenleeftijd zouden nooit kunnen zitten zonder ondersteuning en de verwachting is dat maar 25% boven de leeftijd van 14 maanden zou kunnen overleven zonder permanente beademing.

Figuur 1. Kaplan-Meier-curve van voorvalvrije overleving (FIREFISH deel 1 en 2)



+ Gecensureerd: twee patiënten in deel 2 werden gecensureerd omdat de patiënten het bezoek van maand 24 voortijdig aflegde; één patiënt in deel 1 werd gecensureerd na het staken van de behandeling en overleed 3,5 maand later

Figuur 2. Gemiddelde verandering in totale CHOP-INTEND-score ten opzichte van baseline (FIREFISH deel 2)



FIREFISH deel 1

De werkzaamheid van Evrysdi bij patiënten met SMA type 1 wordt ook ondersteund door resultaten uit FIREFISH deel 1. De kenmerken op baseline van de 21 patiënten uit deel 1 kwamen overeen met die van symptomatische patiënten met SMA type 1. De mediane leeftijd bij inclusie was 6,7 maanden (spreiding: 3,3-6,9 maanden) en de mediane tijd tussen eerste optreden van de symptomen en de eerste dosis was 4,0 maanden (spreiding: 2,0-5,8 maanden).

In totaal kregen 17 patiënten de therapeutische dosis Evrysdi (dosis geselecteerd voor deel 2). Na 12 maanden behandeling kon 41% (7/17) van deze patiënten ten minste 5 seconden zonder ondersteuning zitten (BSID-III, onderdeel 22). Na 24 maanden behandeling konden nog eens 3 patiënten die de therapeutische dosis kregen ten minste 5 seconden zonder ondersteuning zitten, waarmee in totaal 10 patiënten (59%) deze motorische mijlpaal hadden bereikt.

Na 12 maanden behandeling was 90% (19/21) van de patiënten in leven en voorvalvrij (zonder permanente beademing) en had de leeftijd van 15 maanden of ouder bereikt. Na ten minste 33 maanden behandeling was 81% (17/21) van de patiënten in leven en voorvalvrij en had de leeftijd van 37 maanden of ouder (mediaan 41 maanden; spreiding 37-53 maanden) bereikt, zie figuur 1. Drie patiënten overleden tijdens de behandeling en één patiënt overleed 3,5 maand na het stoppen met de behandeling.

SMA op latere leeftijd

Onderzoek BP39055 (SUNFISH) is een multicenter onderzoek met 2 delen om de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van Evrysdi bij patiënten met SMA type 2 of type 3 van 2-25 jaar oud te onderzoeken. Deel 1 was het verkennende dosisbepalende deel en deel 2 was het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde bevestigende deel. Patiënten uit deel 1 deden niet mee aan deel 2.

Het primaire eindpunt was de verandering ten opzichte van de baselinescore na 12 maanden van de *Motor Function Measure-32* (MFM32). Met de MFM32 kan een groot aantal motorische functies bij een diverse groep SMA-patiënten beoordeeld worden. De totale MFM32-score wordt uitgedrukt als percentage (spreiding: 0-100) van de maximaal mogelijke score, waarbij hogere scores wijzen op een betere motoriek.

SUNFISH deel 2

SUNFISH deel 2 is het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde deel van het SUNFISH-onderzoek bij 180 niet-ambulante patiënten met SMA type 2 (71%) of type 3 (29%). Patiënten werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar de therapeutische dosis Evrysdi (zie rubriek 4.2) of placebo. Randomisatie werd gestratificeerd naar leeftijdsgroep (2 tot 5, 6 tot 11, 12 tot 17, 18 tot 25 jaar).

De mediane leeftijd van patiënten aan het begin van de behandeling was 9,0 jaar (spreiding: 2-25 jaar), de mediane tijd tussen optreden van eerste SMA-symptomen tot de eerste behandeling was 102,6 (1-275) maanden. Bij inclusie in het onderzoek was 30% 2-5 jaar oud, 32% 6-11 jaar, 26% 12-17 jaar en 12% 18-25 jaar. Van de 180 patiënten die aan het onderzoek meededen was 51% vrouw, 67% Kaukasisch en 19% Aziatisch. Op baseline had 67% van de patiënten scoliose (32% van de patiënten had ernstige scoliose). Patiënten hadden een gemiddelde MFM32-score op baseline van 46,1 en een *Revised Upper Limb Module* (RULM)-score van 20,1. De demografische kenmerken op baseline waren vergelijkbaar tussen de Evrysdi- en placebogroep, met uitzondering van scoliose (63% van de patiënten in de Evrysdi-groep en 73% van de patiënten in de placebogroep).

De primaire analyse van SUNFISH deel 2, de verandering ten opzichte van baseline van de totale MFM32-score na 12 maanden, toonde een klinisch betekenisvol en statistisch significant verschil tussen patiënten die werden behandeld met Evrysdi en placebo. De resultaten van de primaire analyse en belangrijke secundaire eindpunten worden weergegeven in tabel 4, figuur 3 en figuur 4.

Tabel 4. Samenvatting van de werkzaamheid na 12 maanden behandeling bij patiënten die SMA op latere leeftijd kregen (SUNFISH deel 2)

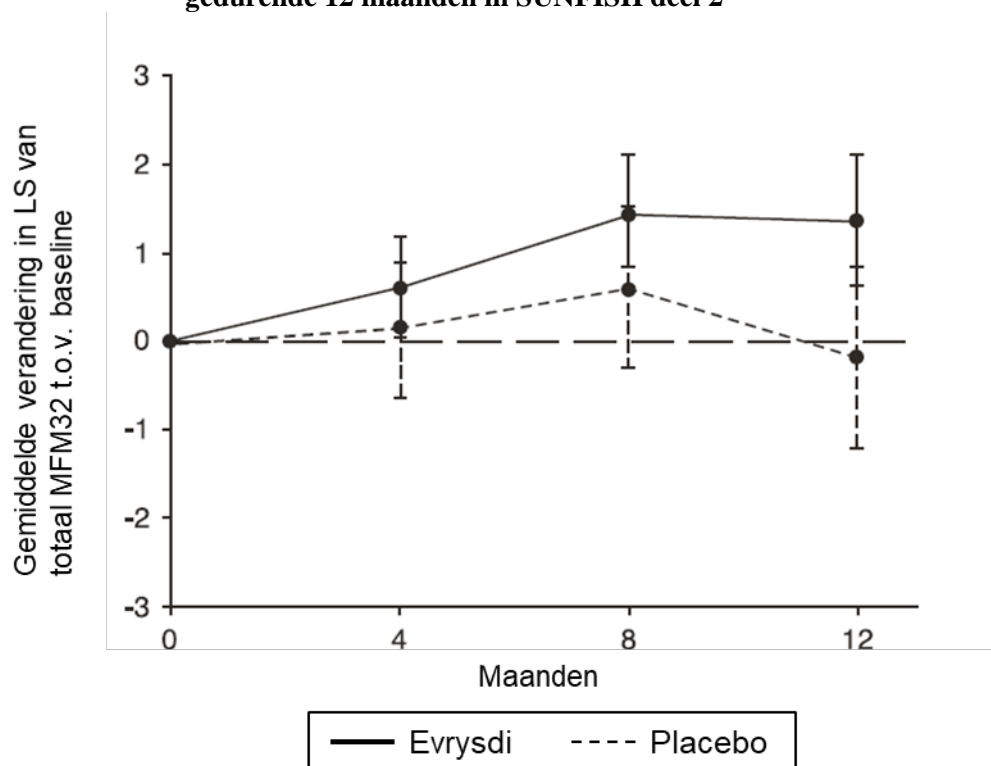
Eindpunt	Evrysdi (N = 120)	Placebo (N = 60)
Primair eindpunt		
Verandering ten opzichte van baseline van de totale MFM32-score ¹ na 12 maanden LS-gemiddelde (95%-BI)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
Vershil ten opzichte van placebo Schatting (95%-BI) p-waarde ²	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
Secundaire eindpunten		
Percentage patiënten met een verandering ten opzichte van baseline van de totale MFM32-score ¹ van 3 of hoger na 12 maanden (95%-BI) ¹	38,3% (28,9; 47,6)	23,7% (12,0; 35,4)
<i>Odds ratio</i> voor totale respons (95%-BI) Aangepaste (niet aangepaste) p-waarde ^{3,4}	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Verandering ten opzichte van baseline van de totale RULM-score ⁵ na 12 maanden LS-gemiddelde (95%-BI)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
Schatting verschil ten opzichte van placebo (95%-BI) Aangepaste (niet aangepaste) p-waarde ^{2,4}	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

LS=kleinste kwadraten

- ^{1.} Op basis van de regel voor ontbrekende gegevens voor MFM32 werden 6 patiënten uitgesloten van de analyse (Evrysdi n = 115; placebocontrole n = 59).
- ^{2.} Gegevens die zijn geanalyseerd aan de hand van een *mixed model repeated measure* met totale baselinescore, behandeling, bezoek, leeftijdsgroep, behandeling per bezoek en baseline per bezoek.
- ^{3.} Gegevens die zijn geanalyseerd aan de hand van logistische regressie met totale baselinescore, behandeling en leeftijdsgroep.
- ^{4.} De aangepaste p-waarde werd verkregen voor de eindpunten die zijn opgenomen in de hiërarchische analyse en was bepaald op basis van alle p-waarden van eindpunten in volgorde van hiërarchie tot aan het huidige eindpunt.
- ^{5.} Op basis van de regel voor ontbrekende gegevens voor RULM werden 3 patiënten uitgesloten van de analyse (Evrysdi n = 119; placebocontrole n = 58).

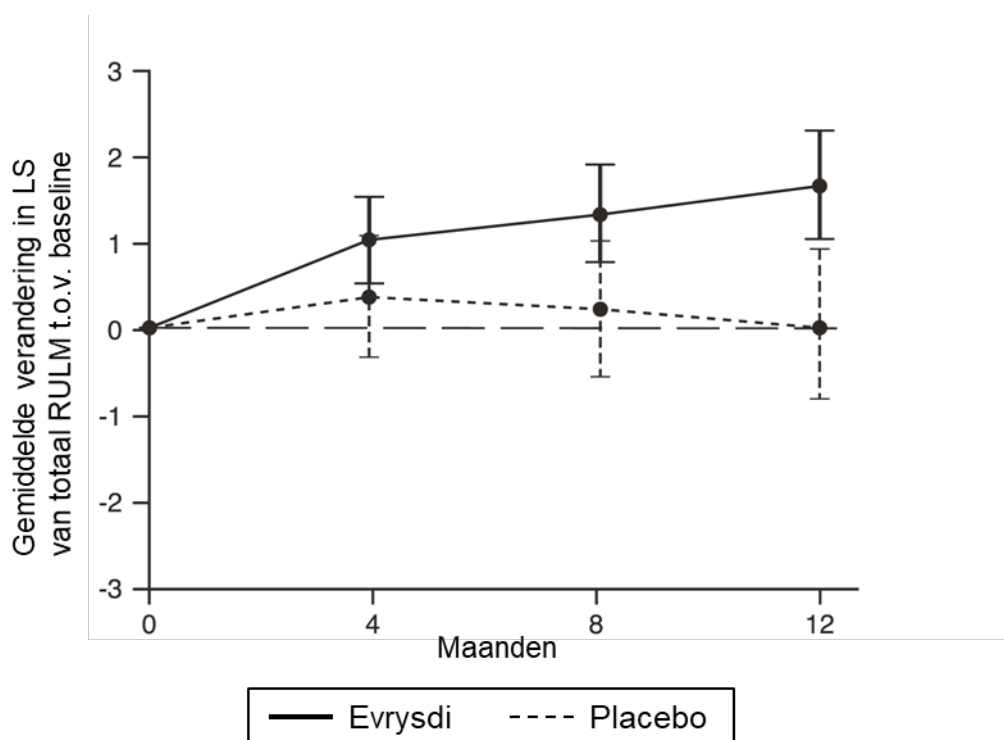
Na voltooiing van 12 maanden behandeling werden 117 patiënten doorbehandeld met Evrysdi. Bij de analyse na 24 maanden, bleef de verbetering in motorische functie aanhouden tussen maand 12 en maand 24 bij die patiënten die met Evrysdi gedurende een totaal van 24 maanden waren behandeld. De gemiddelde verandering van de MFM32- en RULM-score ten opzichte van baseline was respectievelijk 1,83 (95%-BI: 0,74; 2,92) en 2,79 (95%-BI: 1,94; 3,64).

Figuur 3. Gemiddelde verandering van de totale MFM32-score ten opzichte van baseline gedurende 12 maanden in SUNFISH deel 2¹



¹De gemiddelde verandering in kleinste kwadraten (LS) van de MFM32-score [95%-BI] ten opzichte van baseline

Figuur 4. Gemiddelde verandering van de totale RULM-score ten opzichte van baseline gedurende 12 maanden in SUNFISH deel 2¹



¹De gemiddelde verandering in kleinste kwadraten (LS) van de RULM-score [95%-BI] ten opzichte van baseline

SUNFISH deel 1

De werkzaamheid bij patiënten die SMA op latere leeftijd kregen, werd ook ondersteund door resultaten uit deel 1, het dosisbepalende deel van SUNFISH. Aan deel 1 deden 51 patiënten van 2 tot 25 jaar met SMA type 2 en 3 mee (waaronder 7 poliklinische patiënten). Na 1 jaar behandeling was er een klinisch betekenisvolle verbetering in de motoriek, zoals gemeten aan de hand van MFM32, met een gemiddelde verandering ten opzichte van baseline van 2,7 punten (95%-BI: 1,5; 3,8). De verbetering in MFM32 hield aan bij een behandelduur van 2 jaar (gemiddelde verandering van 2,7 punten [95%-BI: 1,2; 4,2]).

Gebruik bij patiënten die eerder werden behandeld met andere SMA-modificerende therapieën (JEWELFISH)

Onderzoek BP39054 (JEWELFISH, n = 174) is een eenarmig, open-label onderzoek om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van Evrysdi te onderzoeken bij patiënten met eerste SMA-symptomen op zuigelingenleeftijd en patiënten met SMA op latere leeftijd (mediane leeftijd 14 jaar [bereik 1 – 60 jaar]) die eerder werden behandeld met andere goedgekeurde (nusinersen n = 76, onasemnogene abeparvovec n = 14) of experimentele SMA-modificerende therapieën. Van de 168 patiënten die 2 - 60 jaar oud waren bij baseline, had 83% van de patiënten scoliose en 63% een *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE)-score < 10 punten.

Bij de analyse na 24 maanden behandeling lieten patiënten van 2 - 60 jaar oud een algehele stabilisatie zien van de motorische functie in MFM-32 en RULM (respectievelijk n = 137 en n = 133). Patiënten jonger dan 2 jaar (n = 6) behielden of bereikten motorische eindpunten, zoals controle over het hoofd, zelfstandig rollen en zitten. Alle ambulante patiënten (5 - 46 jaar, n = 15) behielden hun vermogen om te lopen.

Presymptomatische SMA (RAINBOWFISH)

Onderzoek BN40703 (RAINBOWFISH) is een open-label, multicentrisch klinisch onderzoek met één behandelarm om de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van Evrysdi te onderzoeken bij zuigelingen vanaf de geboorte tot 6 weken oud (bij de eerste dosis) die genetisch gediagnosticeerd zijn met SMA maar nog geen symptomen vertonen.

De werkzaamheidsgegevens bij patiënten met presymptomatische SMA werden onderzocht in maand 12 bij 26 patiënten [*intent-to-treat* (ITT) populatie] die met Evrysdi waren behandeld: 8 patiënten, 13 patiënten en 5 patiënten hadden respectievelijk 2, 3 en ≥ 4 kopieën van het *SMN2*-gen. De mediane leeftijd van deze patiënten bij de eerste dosis was 25 dagen (spreiding: 16 tot 41 dagen), 62% was vrouw, 85% had een witte huidskleur. Bij *baseline* was de mediane CHOP-INTEND-score 51,5 (spreiding: 35,0-62,0), de mediane HINE-2-score was 2,5 (spreiding: 0-6,0) en de mediane *compound muscle action potential* (CMAP) amplitude van de nervus ulnaris was 3,6 mV (spreiding: 0,5-6,7 mV).

De populatie voor primaire werkzaamheid (N = 5) omvatte patiënten met 2 *SMN2*-kopieën en een *baseline* CMAP-amplitude $\geq 1,5$ mV. Bij deze patiënten was de mediane CHOP-INTEND-score 48,0 (spreiding: 36,0-52,0), de mediane HINE-2-score was 2,0 (spreiding: 1,0-3,0) en de mediane CMAP-amplitude was 2,6 mV (spreiding: 1,6-3,8 mV) bij *baseline*.

Het primaire eindpunt was het percentage patiënten in de populatie voor primaire werkzaamheid dat na 12 maanden ten minste 5 seconden zonder ondersteuning kon zitten (grove-motoriekschaal van BSID-III, onderdeel 22); een statistisch significant en klinisch relevant aandeel patiënten bereikte deze mijlpaal in vergelijking met het vooraf gedefinieerde prestatie criterium van 5%.

De belangrijkste werkzaamheidseindpunten van patiënten die met Evrysdi werden behandeld zijn weergegeven in tabel 5 en 6 en in figuur 5.

Tabel 5. Het vermogen om te zitten zoals gedefinieerd door BSID-III onderdeel 22 voor pre-symptomatische patiënten in maand 12

Werkzaamheidseindpunt	Populatie		
	Primaire werkzaamheid (N = 5)	Patiënten met 2 <i>SMN2</i> kopieën ^a (N = 8)	ITT (N = 26)
Percentage patiënten dat tenminste 5 seconden kan zitten zonder ondersteuning (BSID-III, onderdeel 22); (90%-BI)	80% (34,3%; 99,0%) p < 0.0001 ^b	87,5% (52,9%; 99,4%)	96,2% (83,0%; 99,8%)

Afkortingen: BSID-III=Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third edition; BI=Betrouwbaarheidsinterval; ITT=Intent-to-treat.

^a Patiënten met 2 kopieën van het *SMN2*-gen hadden een mediane CMAP-amplitude van 2,0 (spreiding 0,5 – 3,8) bij baseline.

^b p-waarde is gebaseerd op een eenzijdige exacte binomiale test. Het resultaat is vergeleken met een drempelwaarde van 5%.

Bovendien kon 80% (4/5) van de populatie voor primaire werkzaamheid, 87,5% (7/8) van de patiënten met 2 *SMN2*-kopieën en 80,8% (21/26) van de patiënten in de ITT-populatie, 30 seconden zitten zonder ondersteuning (BSID-III, onderdeel 26).

Patiënten in de ITT-populatie bereikten ook motorische mijlpalen zoals gemeten door de HINE-2 in maand 12 (N = 25). In deze populatie kon 96,0% van de patiënten zitten [1 patiënt (1/8 patiënten met 2 *SMN2*-kopieën) kon stabiel zitten en 23 patiënten (6/8, 13/13, 4/4 van de patiënten met respectievelijk 2, 3 en ≥ 4 *SMN2*-kopieën) konden draaien/roteren]. Daarnaast kon 84% van de patiënten staan; 32% (N = 8) van de patiënten kon staan met ondersteuning (respectievelijk 3/8, 3/13 en 2/4 patiënten met 2, 3 en ≥ 4 *SMN2*-kopieën) en 52% (N = 13) van de patiënten kon staan zonder hulp (respectievelijk 1/8, 10/13 en 2/4 van de patiënten met 2, 3 en ≥ 4 *SMN2*-kopieën). Bovendien kon 72% van de patiënten stuiteren (*bounce*), lopen met ondersteuning (*cruisen*) of lopen; 8% (N = 2) van de patiënten kon stuiteren (*bounce*) (2/8 patiënten met 2 *SMN2*-kopieën), 16% (N = 4) kon lopen met ondersteuning (*cruisen*) (3/13 en 1/4 patiënten met respectievelijk 3 en ≥ 4 *SMN2*-kopieën) en 48% (N = 12) kon zelfstandig lopen (1/8, 9/13 en 2/4 patiënten met respectievelijk 2, 3 en ≥ 4 *SMN2*-kopieën). Zeven patiënten werden niet getest op lopen in maand 12.

Tabel 6. Samenvatting van belangrijke werkzaamheidseindpunten voor presymptomatische patiënten in maand 12

Werkzaamheidseindpunten	ITT-populatie (N = 26)
<u>Motorfunctie</u>	
Percentage van patiënten dat een totaalscore van 50 of hoger behaalt in de CHOP-INTEND (90%-BI)	92% ^a (76,9%; 98,6%)
Percentage van patiënten dat een totaalscore van 60 of hoger behaalt in de CHOP-INTEND (90%-BI)	80% ^a (62,5%; 91,8%)
<u>Voeding</u>	
Percentage patiënten dat in staat is om oraal voeding tot zich te nemen (90%-BI)	96,2% ^b (83,0%; 99,8%)
<u>Gebruik van gezondheidszorg</u>	
Percentage van patiënten zonder ziekenhuisopnames ^c (90%-BI)	92,3% (77,7%; 98,6%)
<u>Event-Free Survival^d</u>	
Percentage van patiënten met <i>Event-Free Survival</i> (90%-BI)	100% (100%; 100%)

Afkortingen: CHOP-INTEND=*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*;
BI=Betrouwbaarheidsinterval

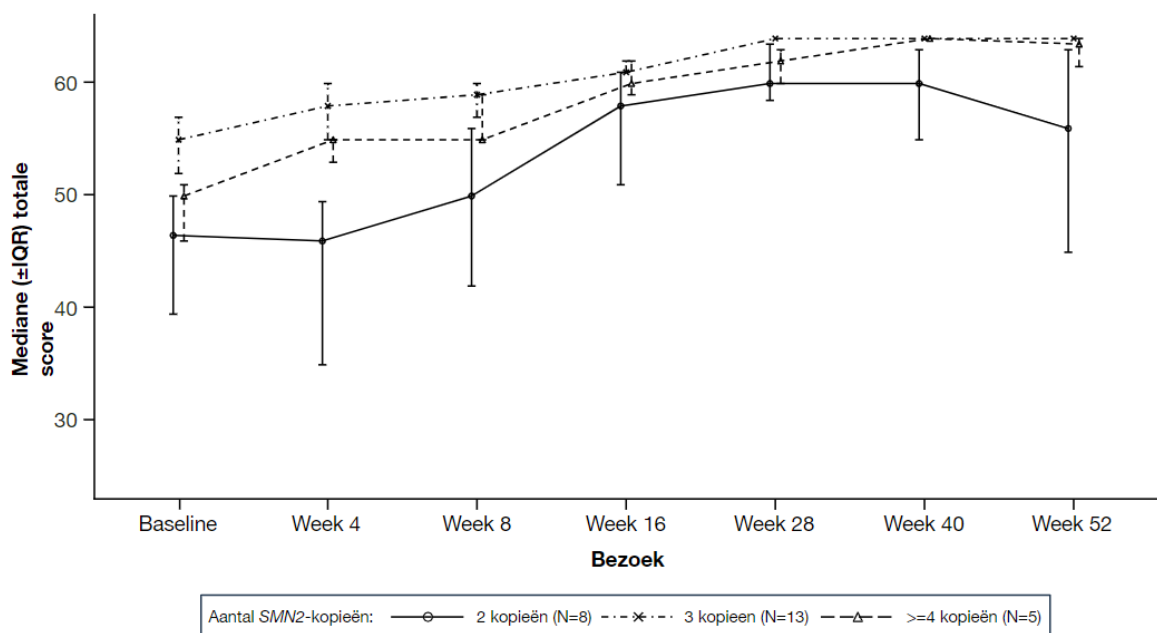
^a Gebaseerd op N = 25

^b Eén patiënt was niet beoordeeld.

^c Ziekenhuisopnames omvatten alle ziekenhuisopnames van tenminste 2 dagen, die niet toe te schrijven zijn aan de onderzoeksvereisten.

^d Een *event* verwijst naar overlijden of permanente beademing; permanente beademing is gedefinieerd als tracheostoma of ≥ 16 uur non-invasieve beademing per dag of intubatie voor > 21 aaneengesloten dagen, bij afwezigheid of na overgaan van een acuut omkeerbaar *event*.

Figuur 5. Mediane totale CHOP-INTEND scores per bezoek en aantal SMN2-kopieën (ITT-populatie)



Afkortingen: IQR = Interkwartielbereik; SMN2 = Survival of Motor Neuron 2.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische parameters zijn bepaald voor gezonde volwassen proefpersonen en patiënten met SMA.

Na toediening van de behandeling als drank was de farmacokinetiek van risdiplam ongeveer lineair tussen 0,6 en 18 mg. De farmacokinetiek van risdiplam kon het best worden beschreven aan de hand van een populatiefarmacokinetisch model met absorptie via drie transitiecompartimenten, verdeling over twee compartimenten en een eerste-orde eliminatiekinetiek. Lichaamsgewicht en leeftijd bleken een significant effect op de farmacokinetiek te hebben.

De geschatte blootstelling (gemiddelde AUC_{0-24h}) bij patiënten met eerste SMA-symptomen op zuigelingenleeftijd (leeftijd 2 - 7 maanden bij inclusie in het onderzoek) bij de therapeutische dosis van 0,2 mg/kg eenmaal daags was 1.930 ng.u/ml. De geschatte gemiddelde blootstelling bij presymptomatische zuigelingen (16 dagen tot < 2 maanden oud) in het RAINBOWFISH-onderzoek na 2 weken toediening van 0,15 mg/kg eenmaal daags was 2.020 ng.u/ml. De geschatte blootstelling bij patiënten die SMA op latere leeftijd kregen (2 - 25 jaar bij inclusie) in het SUNFISH-onderzoek (deel 2) bij de therapeutische dosis (0,25 mg/kg eenmaal daags voor patiënten met een lichaamsgewicht van < 20 kg; 5 mg eenmaal daags voor patiënten met een lichaamsgewicht van ≥ 20 kg) was 2.070 ng.u/ml na 1 jaar behandeling en 1940 ng.u/ml na 5 jaar behandeling. De geschatte blootstelling (gemiddelde AUC_{0-24h}) bij patiënten die eerder werden behandeld voor SMA (leeftijd 1 - 60 jaar bij inclusie) bij de therapeutische dosis van 0,25 mg/kg of 5 mg was 1.700 ng.u/ml. De waargenomen maximale concentratie (gemiddelde C_{max}) was 194 ng/ml bij 0,2 mg/kg in FIREFISH, 140 ng/ml in SUNFISH deel 2, 129 ng/ml in JEWELFISH en de geschatte maximale concentratie was 111 ng/ml bij 0,15 mg/kg in RAINBOWFISH.

Absorptie

Risdiplam werd snel opgenomen in nuchtere toestand met een t_{max} in plasma variërend van 1 tot 4 uur na orale toediening. Op basis van beperkte gegevens ($n = 3$), had voedsel (een vetrijk, calorierijk

ontbijt) geen relevant effect op de blootstelling aan risdiplam. In de klinische onderzoeken, werd risdiplam toegediend bij de ochtendmaaltijd of na de borstvoeding.

Distributie

Risdiplam wordt gelijkmatig gedistribueerd naar alle delen van het lichaam, waaronder het centrale zenuwstelsel (CZS) doordat het de bloed-hersenbarrière passeert, waardoor het leidt tot een verhoging van SMN-eiwit in het CZS en het hele lichaam. Concentraties risdiplam in plasma en SMN-eiwit in bloed geven de distributie en de farmacodynamische effecten ervan weer in weefsels zoals de hersenen en spieren.

De geschatte populatiefarmacokinetische parameters waren 98 l voor het schijnbare centrale verdelingsvolume, 93 l voor het perifere volume en 0,68 l/uur voor de intercompartimentele klaring.

Risdiplam wordt voornamelijk gebonden aan serumalbumine, zonder binding aan alfa-1-glycoproteïnezuur, met een vrije fractie van 11%.

Biotransformatie

Risdiplam wordt voornamelijk gemetaboliseerd door FMO1 en FMO3 en ook door CYP 1A1, 2J2, 3A4 en 3A7.

Gelijktijdige toediening van 200 mg itraconazol tweemaal daags, een krachtige CYP3A-remmer, met een enkelvoudige orale dosis van 6 mg risdiplam had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van risdiplam (toename AUC 11%, afname C_{max} 9%).

Eliminatie

In populatiefarmacokinetische analyses werd de schijnbare klaring (CL/F) geschat op 2,6 l/uur voor risdiplam.

De effectieve halfwaardetijd van risdiplam was ongeveer 50 uur bij patiënten met SMA.

Risdiplam is geen substraat van het humane *multidrug-resistance*-eiwit 1 (MDR1).

Ongeveer 53% van de dosis (14% onveranderd risdiplam) werd uitgescheiden in feces en 28% in urine (8% onveranderd risdiplam). Het onveranderde geneesmiddel was de belangrijkste component die werd aangetroffen in plasma, goed voor 83% van het geneesmiddelgerelateerde materiaal in de bloedsomloop. De farmacologisch inactieve metaboliet M1 werd geïdentificeerd als belangrijkste circulerende metaboliet.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Pediatrische patiënten

Lichaamsgewicht en leeftijd werden geïdentificeerd als covarianten in de populatiefarmacokinetische analyse. Op basis van zo'n model wordt de dosis aangepast op basis van leeftijd (jonger en ouder dan 2 maanden en 2 jaar) en lichaamsgewicht (tot 20 kg) om een vergelijkbare blootstelling te behalen in het leeftijds- en lichaamsgewichtsbereik. Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar van patiënten die jonger zijn dan 20 dagen, aangezien slechts één neonat van 16 dagen oud in klinische onderzoeken risdiplam ontving in een lagere dosis (0,04 mg/kg).

Ouderen

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd naar de farmacokinetiek bij patiënten van 60 jaar en ouder met SMA. Proefpersonen tot 69 jaar zonder SMA deden mee aan farmacokinetische klinische onderzoeken, die lieten zien dat er geen dosisaanpassing nodig is voor patiënten tot 69 jaar oud.

Verminderde nierfunctie

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek van risdiplam bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Eliminatie van risdiplam als onveranderde entiteit via renale uitscheiding is minder belangrijk (8%).

Verminderde leverfunctie

Een licht en matig verminderde leverfunctie had geen significante invloed op de farmacokinetiek van risdiplam. Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 5 mg risdiplam waren de gemiddelde ratio's van de C_{\max} en AUC 0,95 en 0,80 bij proefpersonen met een licht verminderde leverfunctie ($n = 8$) en 1,20 en 1,08 bij proefpersonen met een matig verminderde leverfunctie ($n = 8$) versus gematchte gezonde controlepersonen ($n = 10$). De veiligheid en farmacokinetiek bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie zijn niet onderzocht.

Etniciteit

De farmacokinetiek van risdiplam verschilt niet tussen Japanse en Kaukasische proefpersonen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Verminderde vruchtbaarheid

De behandeling met risdiplam werd geassocieerd met stopzetting van de spermatogenese bij ratten en apen, zonder veiligheidsmarges op basis van systemische blootstellingen bij het *no observed adverse effect level* (NOAEL). Deze effecten leidden tot gedegenererde spermatocyten, degeneratie/necrose van het seminifere epitheel en oligo-/aspermie van de epididymis. De effecten van risdiplam op spermacellen houden waarschijnlijk verband met een interferentie van risdiplam met de celcyclus van delende cellen, die stadiumspecifiek is en naar verwachting omkeerbaar. Er werden geen effecten gezien op de vrouwelijke geslachtsorganen van ratten en apen na behandeling met risdiplam.

Er werd geen onderzoek naar fertiliteit en vroege embryonale ontwikkeling uitgevoerd met risdiplam omdat stopzetting van de spermatogenese en embryotoxisch potentieel al gesignaleerd waren bij ratten en apen in andere toxiciteitsonderzoeken. Er werd geen vermindering van de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid gezien in twee onderzoeken waarbij ratten werden bevrucht ofwel na een behandelduur van 13 weken vanaf het moment van spenen ofwel 8 weken na een behandelduur van 4 weken vanaf de leeftijd van 4 dagen.

Effect op netvliesstructuur

Langdurige behandeling van apen met risdiplam leverde bewijs op voor een effect op de retina met betrekking tot fotoreceptordegeneratie die begint in de periferie van het netvlies. Bij staking van de behandeling waren de effecten op het retinogram gedeeltelijk omkeerbaar, maar fotoreceptordegeneratie herstelde zich niet. De effecten werden gecontroleerd met optische coherentietomografie (OCT) en elektroretinografie (ERG). De effecten werden gezien bij blootstellingen die hoger waren dan 2 keer de blootstelling bij mensen bij de therapeutische dosis zonder veiligheidsmarge op basis van systemische blootstellingen bij het NOAEL. Dergelijke bevindingen werden niet gezien bij albino- of gepigmenteerde ratten wanneer die langdurig risdiplam kregen toegediend met blootstellingen die hoger waren dan die bij apen. Dergelijke bevindingen zijn niet waargenomen in klinische onderzoeken bij SMA-patiënten met regelmatige oftalmologische controle (waaronder SD OCT en beoordeling van de visuele functie).

Effect op epitheelweefsels

Er was duidelijk sprake van effecten op de histologie van huid, strottenhoofd en ooglid en het spijsverteringskanaal bij ratten en apen die behandeld werden met risdiplam. Veranderingen werden voor het eerst waargenomen bij hoge doses met een behandeling van 2 weken of langer. Bij een langdurige behandeling van 39 weken bij apen lag het NOAEL bij een blootstelling die meer dan 2 keer hoger was dan de gemiddelde blootstelling bij mensen bij de therapeutische dosis.

Effect op hematologische parameters

In de acute micronucleustest met rattenbeenmerg werd bij het hoogste dosisniveau met een blootstelling die meer dan 15 keer hoger was dan de gemiddelde blootstellingen bij mensen bij de therapeutische dosis een verlaging van meer dan 50% gezien in de ratio van polychromatische (jonge) ten opzichte van normochromatische (volwassen) erythrocyten, wat wijst op aanzienlijke beenmergtoxiciteit. Wanneer ratten 26 weken lang behandeld werden, waren de blootstellingsmarges bij het NOAEL ongeveer 4 keer de gemiddelde blootstelling bij mensen bij de therapeutische dosis.

Genotoxiciteit

Risdiplam is niet mutageen in een bacteriële terugmutatietest. In zoogdiercellen *in vitro* en in het beenmerg van ratten verhoogt risdiplam de frequentie van micronucleaire cellen. Micronucleusinductie in beenmerg werd waargenomen tijdens verschillende toxiciteitsonderzoeken bij ratten (volwassen en jonge dieren). Het NOAEL in alle onderzoeken gaat gepaard met een blootstelling van ongeveer 1,5 keer de blootstelling bij mensen bij de therapeutische dosis. Uit gegevens bleek dat dit effect indirect is en secundair aan een interferentie van risdiplam met de celcyclus van zich delende cellen. Risdiplam kan het DNA niet direct beschadigen.

Reproductietoxiciteit

In onderzoeken met drachtige ratten die behandeld werden met risdiplam was duidelijk sprake van embryo-foetale toxiciteit met een lager foetaal gewicht en vertraagde ontwikkeling. Het NOAEL voor dit effect lag ongeveer 2 keer hoger dan de blootstellingsniveaus die bereikt werden bij de therapeutische dosis risdiplam bij patiënten. Tijdens onderzoeken met drachtige konijnen werden dysmorphogene effecten gezien bij blootstellingen die ook gepaard gaan met maternale toxiciteit. Dit waren vier foetussen (4%) uit 4 worpen (22%) met hydrocefalie. Het NOAEL lag ongeveer 4 keer hoger dan de blootstellingsniveaus die bereikt werden bij de therapeutische dosis risdiplam bij patiënten. Tijdens een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek met ratten die dagelijks met risdiplam werden behandeld, zorgde risdiplam voor een lichte verlenging van de zwangerschapsduur. Onderzoeken met drachtige en zogende ratten toonden aan dat risdiplam de placentabarrière passeert en wordt uitgescheiden in moedermelk.

Carcinogeniteit

Risdiplam liet geen carcinogeen potentieel zien in transgene rasH2 muizen met een behandelduur van 6 maanden en in een 2 jaar durend onderzoek bij ratten waarbij de waargenomen blootstellingen bij ratten equivalent waren aan die bij mensen bij de maximale aanbevolen humane dosis (MRHD). Statistisch significante toenames in tumoren van de preputiumklier bij mannelijke ratten en clitorisklier bij vrouwelijke ratten gezien bij de hoge dosis van 4 keer de blootstelling van de MRHD zijn niet relevant voor de mens, aangezien dit allebei knaagdierspecifieke organen zijn.

Onderzoek met jonge dieren

Gegevens uit dieronderzoek met jonge dieren leverden geen bewijs op voor een speciaal risico voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

mannitol (E 421)
isomalt (E 953)
aardbeienaroma
wijnsteenzuur (E 334)
natriumbenzoaat (E 211)
macrogol/polyethyleenglycol 6000
sucralose
ascorbinezuur (E 300)
dinatriumedetaat-dihydraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Poeder voor drank

2 jaar

Klaargemaakte drank

64 dagen indien bewaard in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Indien nodig kan de patiënt of zijn/haar verzorger de klaargemaakte drank bij kamertemperatuur (beneden 40 °C) bewaren gedurende niet meer dan in totaal 120 uur (5 dagen). De drank moet worden teruggezet in de koelkast als het niet langer nodig is om de fles op kamertemperatuur te houden. De totale tijd dat de drank buiten de koelkast (beneden 40 °C) is geweest moet worden bijgehouden.

De drank moet worden weggegooid als deze langer dan in totaal 120 uur (5 dagen) is bewaard bij kamertemperatuur (beneden 40 °C) of boven 40 °C is bewaard ongeacht van de tijdsduur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Poeder voor drank

Bewaren in de oorspronkelijke amberkleurige glazen fles ter bescherming tegen licht.

Klaargemaakte drank

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel nadat het is klaargemaakt zie rubriek 6.3.

Bewaar de drank in de oorspronkelijke amberkleurige glazen fles ter bescherming tegen licht en zet de fles altijd rechtop met de dop goed dichtgedraaid.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige type III glazen fles met een verzegelde, kindveilige schroefdop.

Elke doos bevat 1 fles, 1 indruk-flesadapter en twee herbruikbare amberkleurige doseerspuiten voor orale toediening met maatverdeling van 1 ml, twee van 6 ml en een van 12 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Evrysdi poeder moet door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg (bijv. apotheker) worden klaargemaakt als drank voordat deze wordt afgeleverd aan de patiënt.

Bereiding

Evrysdi poeder voor drank moet met voorzichtigheid worden gehanteerd (zie rubriek 4.4). Vermijd inademing en direct contact van de huid of slijmvliezen met het poeder of de bereide oplossing.

Draag wegwerphandschoenen tijdens het bereiden en bij het afnemen van de buitenkant van de fles/dop en het werkoppervlak na bereiding. In geval van contact, was grondig met water en zeep; ogen uitspoelen met water.

Bereidingsinstructies:

1. Tik voorzichtig tegen de onderkant van de gesloten glazen fles om het poeder los te maken.
2. Verwijder de dop. Gooi de dop niet weg.
3. Giet voorzichtig 79 ml gezuiverd water of steriel water voor injectie in de Evrysdi-fles om een drank te krijgen van 0,75 mg/ml.
4. Zet de fles op een tafel terwijl u de fles met één hand vasthoudt. Plaats de indruk-flesadapter in de opening door deze met de andere hand naar beneden te drukken. De adapter moet volledig tegen de rand van de fles gedrukt zitten.
5. Zet de dop weer op de fles en draai deze goed dicht. Controleer of de fles goed gesloten is en schud vervolgens 15 seconden goed. Wacht 10 minuten. Er moet een heldere oplossing zijn ontstaan. Schud daarna nogmaals 15 seconden goed.
6. Noteer de wegwerpdata van de oplossing op het flesetiket en op de doos (de wegwerpdata wordt berekend als 64 dagen na bereiding, waarbij de dag van de bereiding wordt gezien als dag 0). Plaats de fles weer in de oorspronkelijke doos, met spuiten (in zakjes), bijsluiters en boekje met instructies voor gebruik. Bewaar de buitenverpakking in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Ongebruikte oplossing moet 64 dagen na bereiding worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1531/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 maart 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): een prospectief observationeel langetermijnonderzoek om de ziekteprogressie verder te evalueren bij SMA-patiënten (zowel presymptomatisch als symptomatisch) met 1 tot 4 kopieën van het SMN2-gen die zijn behandeld met risdiplam, in vergelijking met gegevens over het natuurlijke verloop van de ziekte bij onbehandelde patiënten.	2030

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Evrysdi 0,75 mg/ml poeder voor drank
risdiplam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 fles bevat 60 mg risdiplam in 2,0 g poeder.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook natriumbenzoaat (E 211) en isomalt (E 953).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor drank

1 fles

Bevat tevens 1 indruk-flesadapter en 5 herbruikbare doseerspuiten (twee van 1 ml, twee van 6 ml en een van 12 ml).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik na bereiding

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Poeder niet inademen. Vermijd huidcontact met het poeder en de bereide oplossing

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Poeder EXP

Drank. Vernietig na (dd-mm-jjjj)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bereide drank: Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Bewaren in de oorspronkelijke fles, zorgvuldig gesloten en altijd rechtopstaand houden

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1531/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

evrysdi

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**FLESETIKET****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Evrysdi 0,75 mg/ml poeder voor drank
risdiplam

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 fles bevat 60 mg risdiplam in 2,0 g poeder.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook natriumbenzoaat (E 211) en isomalt (E 953).
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor drank

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Vermijd huidcontact

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Poeder: EXP

Drank. Vernietig na

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Drank: Bewaren bij 2 °C – 8 °C. Fles zorgvuldig gesloten en altijd rechtopstaand houden.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1531/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Evrysdi 0,75 mg/ml poeder voor drank risdiplam

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u of uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Evrysdi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Evrysdi en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Evrysdi?

Evrysdi is een geneesmiddel dat de werkzame stof risdiplam bevat.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Evrysdi wordt gebruikt om de erfelijke ziekte spinale spieratrofie (SMA) te behandelen.

Wat is spinale spieratrofie?

SMA wordt veroorzaakt door een tekort in het lichaam van het *survival motor neuron* (SMN)-eiwit. Een tekort aan SMN-eiwit bij u of uw kind kan leiden tot verlies van motorische zenuwcellen (neuronen), die voor de werking van spieren zorgen. Dit verlies leidt tot spierzwakte en afbraak van het spierweefsel (spieratrofie), wat invloed kan hebben op dagelijkse bewegingen zoals de controle over hoofd en nek, het rechtop zitten, kruipen en lopen. De spieren die worden gebruikt om te ademen en slikken kunnen ook zwakker worden.

Hoe werkt dit middel?

Risdiplam, de werkzame stof van Evrysdi, werkt door het lichaam te helpen om meer SMN-eiwit aan te maken. Hierdoor gaan minder motorische zenuwcellen verloren. Dat kan weer de werking van de spieren verbeteren bij mensen met SMA.

Bij baby's met SMA type 1 die gedurende 1 jaar werden behandeld in klinische onderzoeken, heeft Evrysdi eraan bijgedragen dat:

- zij langer leven en minder afhankelijk zijn van een beademingsmachine vergeleken met baby's met SMA zonder behandeling. Slechts één op de vier (25%) baby's zonder behandeling zou na 14 maanden nog leven als ze niet heel de tijd hulp kregen van een beademingsmachine, vergeleken met ongeveer acht op de tien (85%) baby's die 1 jaar werden behandeld met Evrysdi.
- ongeveer acht op de tien (83%) patiënten kan blijven eten via de mond.

Bij kinderen (van peuters tot jongvolwassenen) en volwassenen met SMA type 2 of 3 kan Evrysdi de werking van de spieren behouden of verbeteren.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Twijfelt u hierover? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u of uw kind dit middel gebruikt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker voordat u of uw kind dit middel gebruikt.

De behandeling met Evrysdi kan schadelijk zijn voor ongeboren baby's en kan invloed hebben op de vruchtbaarheid van de man. Lees voor meer informatie de paragraaf "**Zwangerschap, anticonceptie, borstvoeding en vruchtbaarheid van de man**".

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast Evrysdi nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het vooral aan uw arts, apotheker of verpleegkundige als u of uw kind een van de volgende geneesmiddelen gebruikt of ooit heeft gebruikt:

- metformine, een middel tegen diabetes type 2
- middelen voor de behandeling van SMA

Zwangerschap, anticonceptie, borstvoeding en vruchtbaarheid van de man

Zwangerschap

- Gebruik Evrysdi niet als u zwanger bent. Dit is omdat het gebruik van dit geneesmiddel als u zwanger bent schadelijk kan zijn voor uw ongeboren baby.
- Voordat u begint met de behandeling met Evrysdi moet uw arts een zwangerschapstest doen. Dit is nodig omdat het geneesmiddel schadelijk kan zijn voor uw ongeboren baby.
- Als u wel zwanger wordt tijdens uw behandeling met Evrysdi neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Samen met uw arts zal u beslissen wat het beste is voor u en uw ongeboren baby.

Anticonceptie

Voor vrouwen

Niet zwanger worden:

- tijdens uw behandeling met Evrysdi en
- in de maand nadat u bent gestopt met het gebruik van Evrysdi.

Bespreek met uw arts wat de meest betrouwbare anticonceptiemethoden zijn om te gebruiken tijdens uw behandeling en in de maand nadat u gestopt bent met de behandeling.

Voor mannen

Als uw vrouwelijke partner zwanger kan worden, moet u een zwangerschap voorkomen. Gebruik betrouwbare anticonceptiemethoden (bijvoorbeeld condooms):

- tijdens uw behandeling met Evrysdi en
- in de 4 maanden nadat u bent gestopt met het gebruik van Evrysdi.

Bespreek met uw arts wat de meest betrouwbare anticonceptiemethoden zijn om te gebruiken.

Borstvoeding

Geef geen borstvoeding tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Dit is omdat Evrysdi in de moedermelk terecht kan komen en daardoor schadelijk zou kunnen zijn voor uw baby.

Bespreek met uw arts of u moet stoppen met borstvoeding geven of dat u moet stoppen met Evrysdi.

Vruchtbaarheid van de man

Op basis van dieronderzoek, kan dit middel de vruchtbaarheid van de man verminderen. Dit kan tijdens de behandeling zijn en tijdens de 4 maanden nadat u uw laatste dosis heeft gehad. Wanneer u kinderen wilt, vraag uw arts om advies.

Doneer geen sperma tijdens uw behandeling en in de 4 maanden na uw laatste dosis Evrysdi.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft waarschijnlijk geen invloed op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te gebruiken.

Evrysdi bevat natrium

Dit middel bevat een kleine hoeveelheid natrium (zout) - dit is minder dan 1 mmol natrium (23 mg), zelfs bij de hoogste dagelijkse dosering van 5 mg (6,6 ml van 0,75 mg/ml drank). Dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is en kan worden gebruikt door mensen die een natriumarm dieet volgen.

Evrysdi bevat 0,375 mg natriumbenzoaat per ml. Natriumbenzoaat kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren.

Evrysdi bevat isomalt

Dit middel bevat 2,97 mg isomalt per ml. Heeft uw arts verteld dat u of uw kind bepaalde suikers niet verdraagt? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. U krijgt dit middel als een vloeistof in een fles mee. Heeft u dit middel als een poeder in de fles meegekregen? Gebruik dit niet en neem contact op met uw apotheker.

U moet ook het bijgesloten **boekje met “Instructies voor gebruik”** zorgvuldig lezen en de instructies volgen over hoe u dit middel inneemt of geeft.

Hoeveel moet u gebruiken van dit middel?

- **Jongeren en volwassenen:** de dagelijkse dosis Evrysdi is 5 mg (6,6 ml van de drank).
- **Baby's en kinderen:** uw arts zal de juiste dosis van Evrysdi bepalen op basis van de leeftijd en het gewicht van uw kind.

Neem uw dagelijkse dosis of geef deze aan uw kind zoals uw arts u dat heeft verteld. U mag de dosis niet veranderen zonder met uw arts te overleggen.

Wanneer en hoe gebruikt u dit middel?

- Evrysdi is een vloeistof die wordt klaargemaakt door de apotheker. Dit wordt drank of (genees)middel genoemd in deze bijsluiter.
- Gebruik dit middel eenmaal per dag na een maaltijd, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip. Dit helpt u eraan herinneren wanneer u uw geneesmiddel moet nemen.
- Drink water nadat u het middel heeft ingenomen. Meng het middel niet met melk of flesvoeding.
- Neem of geef het middel direct nadat het is opgetrokken in de mondspuit. Als het niet binnen 5 minuten wordt gebruikt, verwijder de inhoud uit de mondspuit en trek een nieuwe dosis op in de mondspuit.
- Komt het middel op uw of uw kinds huid? Was het gebied met zeep en water.

Lees het boekje met “Instructies voor gebruik”

Een boekje met ‘**Instructies voor gebruik**’ zit in de verpakking. Hierin kunt u zien hoe u uw dosis moet optrekken met de aan u meegeleverde herbruikbare mondspuit. U of uw kind kan het geneesmiddel nemen via:

- de mond, of
- een maagsonde, of
- een neussonde.

Hoe lang moet u of uw kind dit middel blijven gebruiken?

Uw arts geeft aan hoe lang u of uw kind dit middel moet blijven gebruiken. Stop niet met het gebruik van dit middel tenzij uw arts u dat heeft verteld.

Heeft u of uw kind te veel van dit middel gebruikt?

Neem direct contact op met een arts of ga direct naar een ziekenhuis als u of uw kind te veel van dit geneesmiddel heeft gebruikt. Neem de verpakking van het geneesmiddel en deze bijsluiter mee.

Bent u of is uw kind vergeten dit middel te gebruiken of heeft u of uw kind overgegeven na het nemen van een dosis?

- Is het minder dan 6 uur later dan wanneer u of uw kind normaal een dosis zou nemen? Neem dan de vergeten dosis zodra u eraan denkt.

- Is het meer dan 6 uur later dan wanneer u of uw kind normaal een dosis zou nemen? Neem dan de vergeten dosis niet meer. Neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.
- Heeft u of uw kind overgegeven na het nemen van een dosis Evrysdi? Neem dan geen extra dosis. Neem in de plaats hiervan de volgende dag uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip.

Heeft u dit middel geknoeid?

Maak het gebied droog met keukenpapier en vervolgens schoon met water en zeep als u dit middel geknoeid heeft. Gooi het keukenpapier in de afvalbak en was goed uw handen met water en zeep.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- diarree
- huiduitslag
- hoofdpijn
- koorts

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- misselijkheid
- pijnlijke zweertjes in de mond (aftentjes)
- blaasontsteking
- gewrichtspijn

Deze bijwerking is gemeld na het op de markt brengen van Evrysdi, maar hiervan is niet bekend hoe vaak het voorkomt:

- ontsteking van kleine bloedvaten, met name in de huid (cutane vasculitis)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Het geneesmiddel buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Bewaar de drank in de koelkast (2 °C tot 8 °C). Indien nodig kan u of uw verzorger de drank bij kamertemperatuur (beneden 40 °C) bewaren gedurende niet langer dan in totaal 120 uur (5 dagen). Zet de drank terug in de koelkast als het niet langer nodig is om de fles op kamertemperatuur te houden.
- Houd de totale tijd bij dat de drank buiten de koelkast (beneden 40 °C) is geweest. Zoals hierboven vermeld, mag de som van de tijdsintervallen buiten de koelkast niet langer zijn dan 120 uur.

- De drank blijft 64 dagen stabiel nadat het door de apotheker is klaargemaakt als het in de koelkast wordt bewaard bij 2 °C tot 8 °C. De apotheker schrijft de wegwerpdatum op het etiket van de fles en de doos na “Vernietig na”. Gebruik geen drank na deze “Vernietig na” datum of gooi de drank weg als de fles langer dan in totaal 120 uur (5 dagen) is bewaard bij kamertemperatuur (beneden 40 °C).
- Gooi de drank weg als de fles boven 40 °C is bewaard, het maakt niet uit voor hoe lang.
- Het geneesmiddel bewaren in de oorspronkelijke fles ter bescherming tegen licht.
- Bewaar de fles rechtopstaand en houd de dop zorgvuldig gesloten.
- Gebruik Evrysdi meteen nadat u het heeft opgetrokken in de mondspuit. Geen drank bewaren in de spuit.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is risdiplam.
- Elke milliliter van de drank bevat 0,75 mg risdiplam.
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol (E 421), isomalt (E 953), aardbeismaak, wijnsteenzuur (E 334), natriumbenzoaat (E 211), macrogol/polyethyleenglycol 6000, sucralose, ascorbinezuur (E 300), dinatriumedetaat-dihydraat (zie rubriek 2 ‘Evrysdi bevat natrium’ en ‘Evrysdi bevat isomalt’).

Hoe ziet Evrysdi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Poeder voor drank die als drank aan u wordt geleverd nadat de apotheker het heeft klaargemaakt.
- De drank is een groenachtig gele tot gelige en naar aardbeien smakende drank; de hoeveelheid drank is 80 ml.
- Elke verpakking bevat 1 fles, 1 indruk-flesadapter en herbruikbare amberkleurige mondspuiten: twee van 1 ml, twee van 6 ml en één van 12 ml. De spuitjes hebben markeringen om u te helpen bij het optrekken van de juiste dosis.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 1 279 4500

Danmark

Roche a/s

Tlf: +45 36 39 99 99

Malta

(see Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 22 345 18 88

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 1 360 26 00

Ísland

Roche 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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Instructies voor gebruik – Toediening

Evrysdi 0,75 mg/ml poeder voor drank

risdiplam

Lees deze **Instructies voor gebruik** en zorg dat u ze begrijpt voordat u Evrysdi begint te gebruiken. Deze instructies laten zien hoe u Evrysdi klaarmaakt en geeft via een mondspuit, een maagsonde of een neussonde.

Heeft u vragen over het gebruik van dit medicijn? Overleg dan met uw arts of apotheker.

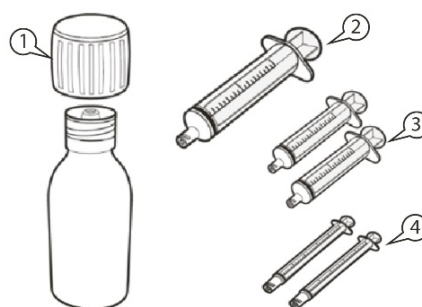
Evrysdi moet een vloeistof in een fles zijn wanneer u het krijgt. De drank wordt klaargemaakt door een apotheker. Gebruik dit medicijn **niet** als het medicijn in de fles een poeder is. Neem dan contact op met uw apotheker.

Belangrijke informatie over Evrysdi

- Vraag uw arts of apotheker om u te laten zien welke mondspuit u moet gebruiken en hoe u uw dagelijkse dosis afmeet.
- Gebruik altijd de herbruikbare mondsputen in de verpakking om uw dagelijkse dosis af te meten.
- Neem contact op met uw arts of apotheker als uw mondspuit(en) kwijt of beschadigd is/zijn. Hij/zij kan u vertellen hoe u uw medicijn kunt blijven innemen.
- Zie “Hoe kiest u de juiste mondspuit bij uw dosis Evrysdi”. Heeft u vragen over het kiezen van de juiste mondspuit? Neem dan contact op met uw apotheker.
- Gebruik dit medicijn niet als de fles geen flesadapter heeft. Neem dan contact op met uw apotheker.
- De drank kan bij kamertemperatuur (beneden 40°C) worden bewaard gedurende niet langer dan in totaal 120 uur (5 dagen). Houd de totale tijd bij dat de drank buiten de koelkast (beneden 40°C) is geweest.
- Gebruik dit medicijn niet na de wegwerpdatum die op het etiket van de fles staat geschreven of als u of uw verzorger de fles langer dan in totaal 120 uur (5 dagen) heeft bewaard bij kamertemperatuur (beneden 40°C). Vraag uw apotheker naar de wegwerpdatum als deze niet op het etiket van de fles staat geschreven.
- Gooi de drank weg als de fles boven 40°C is bewaard, het maakt niet uit voor hoe lang.
- Meng dit medicijn niet met melk of flesvoeding.
- Gebruik dit medicijn niet als de fles of mondsputen beschadigd zijn.
- Vermijd contact van dit medicijn met uw huid. Was het betreffende gebied met zeep en water als het medicijn in aanraking komt met uw huid.
- Heeft u Evrysdi gemorst? Droog het betreffende gebied met een droge papieren doek en reinig het met zeep en water. Gooi de papieren doek weg bij het afval en was uw handen goed met zeep en water.
- Is er niet genoeg medicijn over in de fles voor uw dosis? Gooi dan de fles met overgebleven Evrysdi en de gebruikte mondsputen weg volgens de lokale voorschriften. Gebruik een nieuwe fles Evrysdi voor uw gehele dosis. Meng niet het medicijn uit de nieuwe fles met de fles die u nu gebruikt.

Elke Evrysdi-doos bevat (zie afbeelding A):

1. 1 fles Evrysdi met flesadapter en dop
2. 1 mondsput van 12 ml (in zakje)
3. 2 mondspuiten van 6 ml (in zakjes)
4. 2 mondspuiten van 1 ml (in zakjes)
5. 1 boekje met “Instructies voor gebruik” (niet afgebeeld)
6. 1 bijsluiter (niet afgebeeld)



Afbeelding A

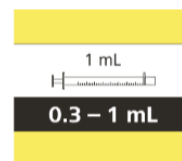
Hoe bewaart u Evrysdi?

Zie rubriek 5 “Hoe bewaart u dit middel?” in de bijsluiter voor de volledige informatie.

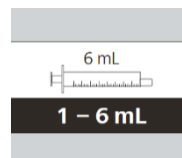
A) Optrekken van uw dosis

Hoe kiest u de juiste mondspuit bij uw dosis Evrysdi?

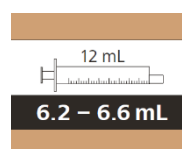
- Als uw dagelijkse dosis Evrysdi tussen 0,3 ml en 1 ml ligt, gebruikt u een mondspuit van 1 ml (geel etiket).



- Als uw dagelijkse dosis Evrysdi tussen 1 ml en 6 ml ligt, gebruikt u een mondspuit van 6 ml (grijs etiket).



- Als uw dagelijkse dosis Evrysdi groter is dan 6 ml, gebruikt u een mondspuit van 12 ml (bruin etiket).

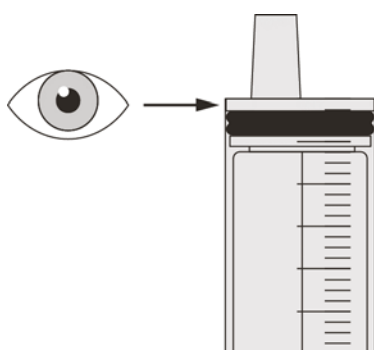


Vraag aan uw arts of apotheker hoe u het beste uw of uw kinds dagelijkse dosis kunt afronden naar het dichtstbijzijnde maatstreepje.

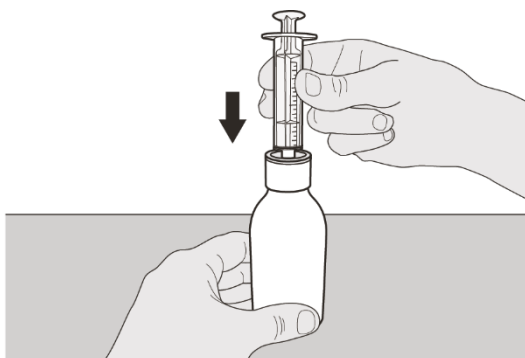
Het optrekken van uw dosis Evrysdi



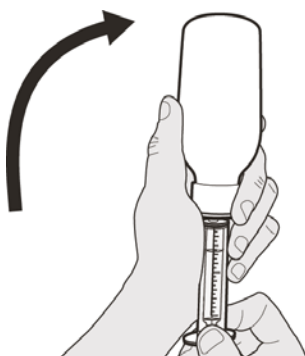
Afbeelding B



Afbeelding C



Afbeelding D



Afbeelding E

Stap A1

Verwijder de dop door hem in te drukken en daarna linksom (tegen de klok in) te draaien (zie afbeelding B). Gooi de dop niet weg.

Stap A2

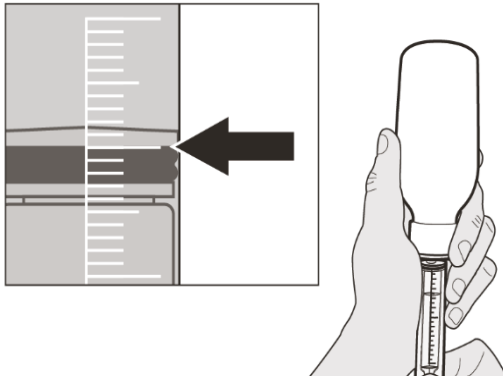
Duw de zuiger van de mondsprit helemaal naar beneden zodat er geen lucht meer in de spuit aanwezig is (zie afbeelding C).

Stap A3

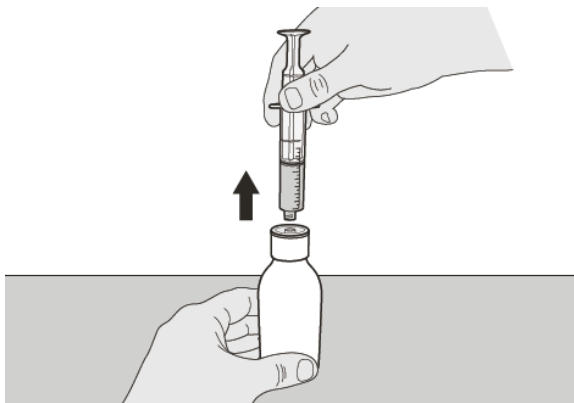
Houd de fles rechtop en steek de punt van de spuit in de flesadapter (zie afbeelding D).

Stap A4

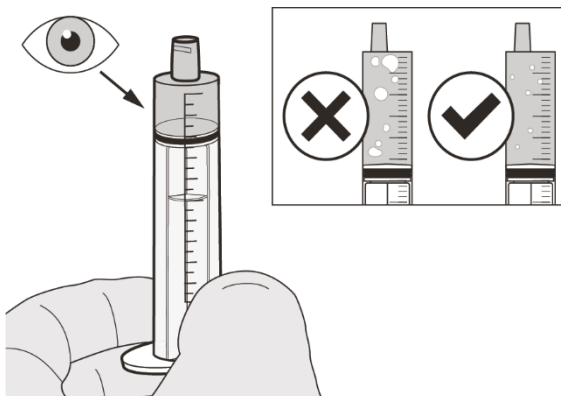
Keer de fles voorzichtig ondersteboven waarbij de punt van de spuit stevig in de flesadapter blijft steken (zie afbeelding E).



Afbeelding F



Afbeelding G



Afbeelding H

Stap A5

Trek de zuiger langzaam terug om uw dosis Evrysdi op te trekken. De bovenkant van de zwarte stopper van de zuiger moet zich op dezelfde hoogte bevinden op de mondspuit als het maatstreepje met het aantal milliliter (ml) van uw dagelijkse dosis (zie afbeelding F).

Nadat u de juiste dosis heeft opgetrokken, **houdt u de zuiger vast op zijn plaats zodat deze niet kan verschuiven.**

Stap A6

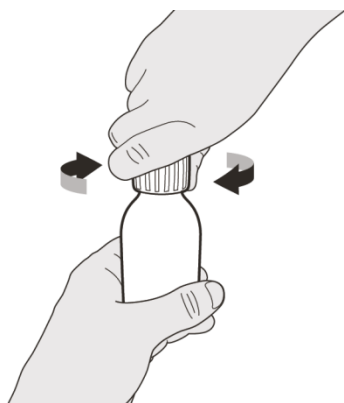
Blijf de zuiger vast op zijn plaats houden zodat deze niet kan verschuiven. Laat de mondspuit in de flesadapter zitten en keer de fles zodat deze rechtop staat. Zet de fles op een vlakke ondergrond. Verwijder de mondspuit uit de flesadapter door deze zachtjes recht omhoog uit de adapter te trekken (zie afbeelding G).

Stap A7

Houd de mondspuit met de punt naar boven gericht. Controleer het medicijn in de mondspuit. **Als** er grote luchtballen in de mondspuit aanwezig zijn (zie afbeelding H) **of als** u de verkeerde dosis Evrysdi heeft opgetrokken, prikt u de spuitpunt weer stevig in de flesadapter. Duw de zuiger helemaal naar beneden zodat het medicijn terug in de fles kan stromen en herhaal stap A4 tot en met A7.

Neem of geef Evrysdi meteen nadat het is opgetrokken in de mondspuit.

Als het niet **binnen 5 minuten** wordt genomen, verwijder het medicijn uit de spuit en trek een nieuwe dosis op.



Afbeelding I

Stap A8

Zet de dop weer op de fles. Draai de dop rechtsonder (met de klok mee) om de fles stevig te sluiten (zie afbeelding I). Haal de flesadapter niet van de fles.

Als u uw dosis Evrysdi via de mond inneemt, volgt u de instructies in **“B) Een dosis Evrysdi via de mond innemen”**.

Als u uw dosis Evrysdi via een maagsonde inneemt, volgt u de instructies in **“C) Een dosis Evrysdi via een maagsonde geven (G-sonde)”**.

Als u uw dosis Evrysdi via een neussonde inneemt, volgt u de instructies in **“D) Een dosis Evrysdi via een neussonde geven (NG-sonde)”**.

Evrysdi mondspuiten zijn speciaal ontworpen voor gebruik met het ENFit®-systeem. Als uw voedingssonde niet past, heeft u mogelijk een ENFit®-verbingsstuk nodig om de Evrysdi spuit aan uw G-sonde of NG-sonde te verbinden.

B) Een dosis Evrysdi via de mond innemen

U zit rechtop als u een dosis Evrysdi via de mond inneemt.



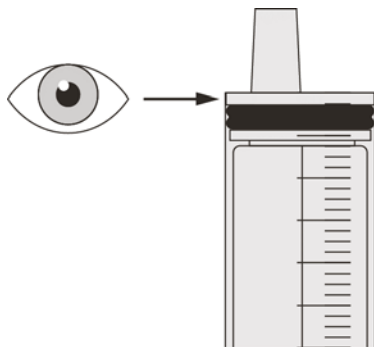
Afbeelding J

Stap B1

Plaats de mondspuit in de mond **met de punt langs een van de wangen**.

Druk de zuiger **langzaam** helemaal naar beneden om de gehele dosis Evrysdi te geven (zie afbeelding J).

Het rechtstreeks achterin de keel of te snel geven van Evrysdi kan leiden tot verslikken.



Afbeelding K

Stap B2

Controleer of er geen medicijn meer in de mondspuit aanwezig is (zie afbeelding K).



Afbeelding L

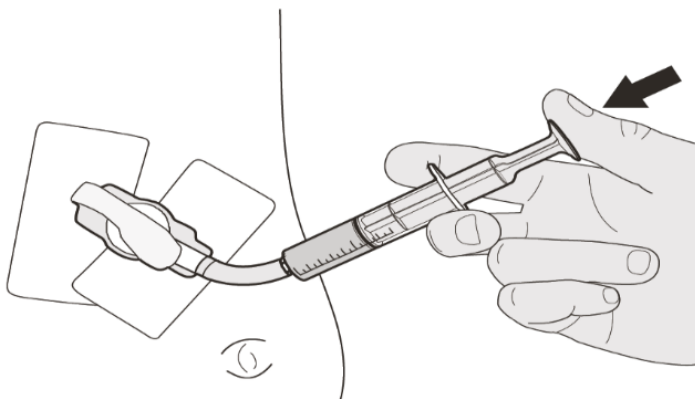
Stap B3

Drink wat water meteen nadat u de dosis Evrysdi heeft ingenomen (zie afbeelding L).

Ga naar stap E voor reiniging van de spuit.

C) Een dosis Evrysdi via een maagsonde geven

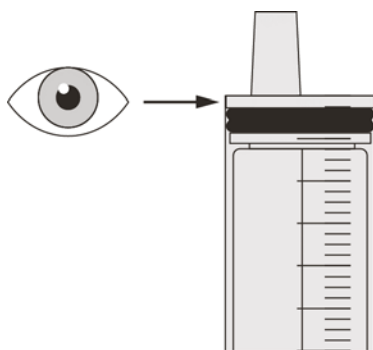
Geeft u Evrysdi via een maagsonde? Vraag dan uw arts of verpleegkundige om u te laten zien hoe u de maagsonde controleert voordat u Evrysdi geeft.



Afbeelding M

Stap C1

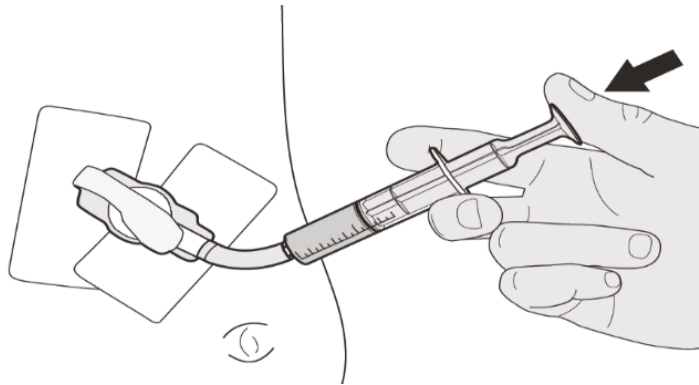
Plaats de punt van de mondspuit in het slangetje van de maagsonde. Druk de zuiger langzaam helemaal naar beneden om de gehele dosis Evrysdi te geven (zie afbeelding M).



Afbeelding N

Stap C2

Controleer of er geen medicijn meer in de mondspuit aanwezig is (zie afbeelding N).



Afbeelding O

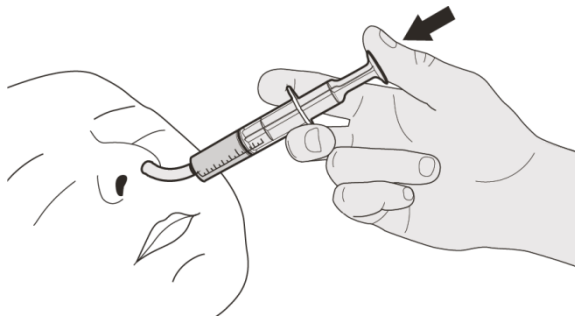
Stap C3

Spoel de maagsonde met 10-20 ml water meteen nadat u de dosis Evrysdi heeft gegeven (zie afbeelding O).

Ga naar stap E voor reiniging van de spuit.

D) Een dosis Evrysdi via een neussonde geven

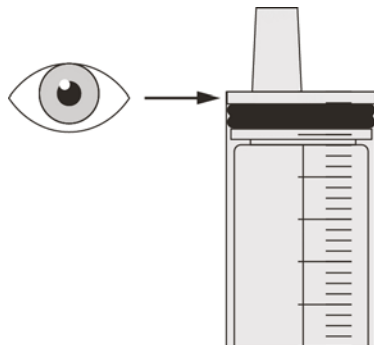
Geeft u Evrysdi via een neussonde? Vraag dan uw arts of verpleegkundige om u te laten zien hoe u de neussonde controleert voordat u Evrysdi toedient.



Afbeelding P

Stap D1

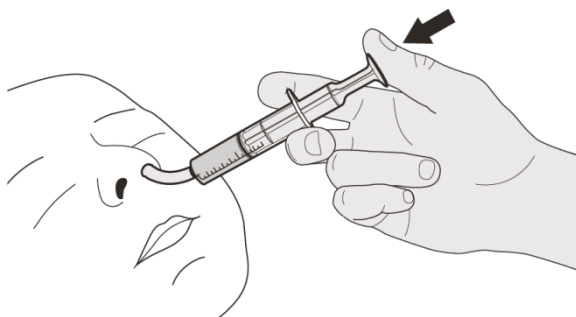
Plaats de punt van de mondspuit in het slangetje van de neussonde. Druk de zuiger langzaam helemaal naar beneden om de gehele dosis Evrysdi te geven (zie afbeelding P).



Afbeelding Q

Stap D2

Controleer of er geen medicijn meer in de mondspuit aanwezig is (zie afbeelding Q).



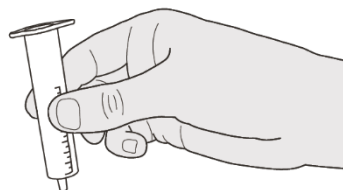
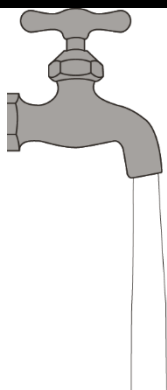
Afbeelding R

Stap D3

Spoel de neussonde met 10-20 ml water meteen nadat u de dosis Evrysdi heeft gegeven (zie afbeelding R).

Ga naar stap E voor reiniging van de spuit.

E) Reinigen van de mondspuit na gebruik

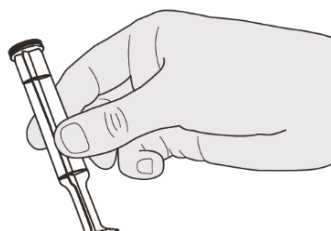
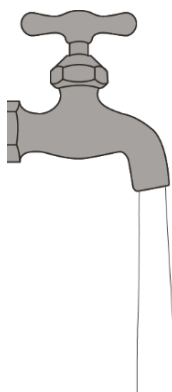


Afbeelding S

Stap E1

Haal de zuiger uit de mondspuit.

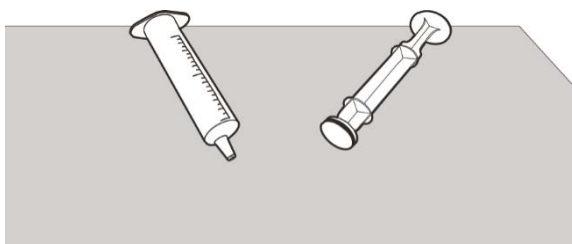
Spoel de cilinder van de spuit grondig af onder schoon water (zie afbeelding S).



Afbeelding T

Stap E2

Spoel de zuiger grondig af onder schoon water (zie afbeelding T).



Afbeelding U

Stap E3

Controleer of de cilinder en de zuiger van de mondspuit schoon zijn.

Leg de cilinder en de zuiger van de mondspuit op een schone ondergrond op een veilige plek om te drogen (zie afbeelding U).

Was uw handen.

Als alles droog is, stopt u de zuiger weer in de cilinder van de mondspuit en bewaart u de spuit bij uw medicijn.

Instructies voor de bereiding

Evrysdi 0,75 mg/ml poeder voor drank

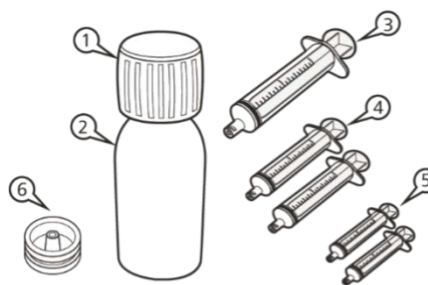
risdiplam

Instructies voor de bereiding

(ALLEEN VOOR BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG [BIJV. APOTHEKERS])

Elke Evrysdi-doos bevat (zie afbeelding A):

1. 1 dop
2. 1 fles Evrysdi
3. 1 doseerspuit voor orale toediening van 12 ml (in zakje)
4. 2 doseerspuiten voor orale toediening van 6 ml (in zakjes)
5. 2 doseerspuiten voor orale toediening van 1 ml (in zakjes)
6. 1 indruk-flesadapter
7. 1 bijsluiter (niet afgebeeld)
8. 1 'Instructies voor de bereiding' (niet afgebeeld)
9. 1 'Instructies voor gebruik' (niet afgebeeld)



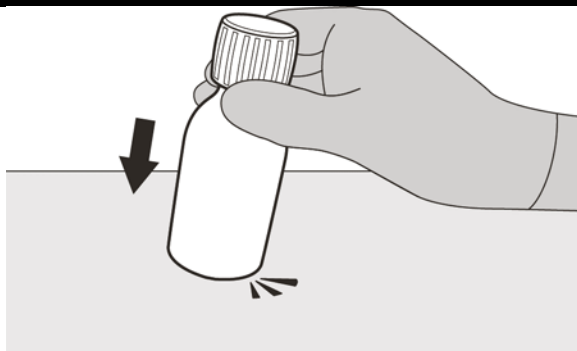
Afbeelding A

Belangrijke informatie over Evrysdi

- **Vermijd inhalatie** van het Evrysdi-poeder.
- **Gebruik handschoenen.**
- **Niet gebruiken** als de uiterste houdbaarheidsdatum van het poeder is verstreken. De uiterste houdbaarheidsdatum van het poeder is afgedrukt op het etiket van de fles.
- De bereide oplossing **niet** verstrekken als de wegwerpdatum van de oplossing later is dan de uiterste houdbaarheidsdatum van het oorspronkelijke poeder.
- **Vermijd huidcontact** met het geneesmiddel. Was het betreffende gebied met water en zeep als het geneesmiddel in aanraking komt met uw huid.
- Gebruik het geneesmiddel **niet** als een van de benodigdheden beschadigd is of ontbreekt.
- Gebruik gezuiverd water of water voor injectie om het geneesmiddel te reconstitueren.
- Voeg geen andere spuiten toe dan de in de doos geleverde doseerspuiten voor orale toediening.

Hoe bewaart u Evrysdi

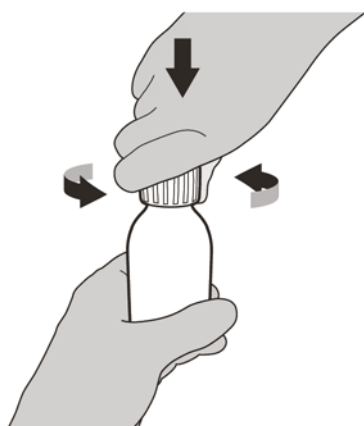
- Bewaar het poeder (geneesmiddel vóór bereiding) op kamertemperatuur en in de doos.
- Bewaar de drank (geneesmiddel na bereiding) in een koelkast (2°C - 8°C) en rechtop in de doos.
- Bewaar de drank in de oorspronkelijke fles en zet de fles altijd rechtop met de dop goed dichtgedraaid.



Afbeelding B

Stap 1

Tik de onderkant van de fles voorzichtig tegen een oppervlak om het poeder los te maken (zie afbeelding B).



Afbeelding C

Stap 2

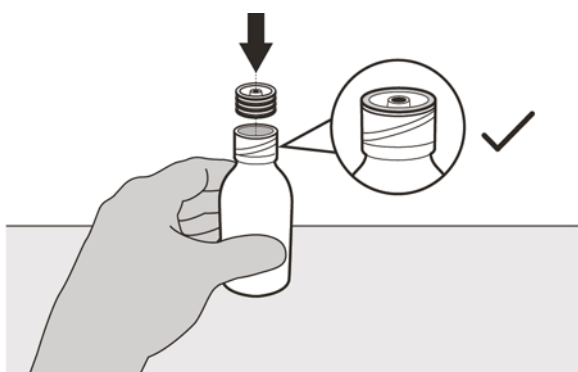
Verwijder de dop door hem in te drukken en daarna linksom (tegen de klok in) te draaien (zie afbeelding C). Gooi de dop niet weg.



Afbeelding D

Stap 3

Giet voorzichtig 79 ml gezuiverd water of water voor injectie in de fles (zie afbeelding D).

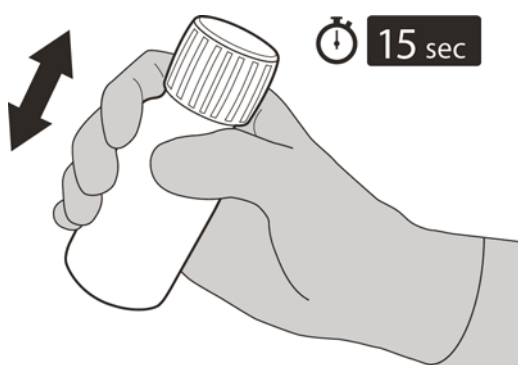


Afbeelding E

Stap 4

Zet de fles op een tafel terwijl u de fles met één hand vasthoudt.

Plaats de indruk-flesadapter in de opening door deze met de andere hand naar beneden te drukken. De adapter moet volledig tegen de rand van de fles gedrukt zitten (zie afbeelding E).



Afbeelding F

Stap 5

Zet de dop weer op de fles. Draai de dop rechtsom (met de klok mee) om de fles te sluiten.

Let op dat de fles goed gesloten is en schud vervolgens 15 seconden goed (zie afbeelding F).

Wacht 10 minuten. Er moet een **heldere oplossing** zijn ontstaan.

Schud hierna nogmaals 15 seconden goed.

Stap 6

Bereken de wegwerpdatum, die is **64 dagen** na bereiding (Let op: de dag van de bereiding wordt gezien als dag 0. Als de bereiding bijvoorbeeld op 1 april plaatsvindt, dan is de wegwerpdatum 4 juni).

Noteer de wegwerpdatum van de oplossing op het etiket van de fles (zie afbeelding G) en op de doos.



Afbeelding G

Plaats de fles weer in de oorspronkelijke doos, met spuiten (in zakjes), bijsluiter en boekje met 'Instructies voor gebruik'. Bewaar de doos in de koelkast (2 °C – 8 °C).