

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Evrysdi 0,75mg/ml pulver til oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver flaske indeholder 60 mg risdiplam i 2 g pulver til oral opløsning.

Én ml af den rekonstituerede opløsning indeholder 0,75 mg risdiplam.

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på:

Én ml indeholder 0,38 mg natriumbenzoat (E211) og 2,97 mg isomalt (E953).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral opløsning. Lysegult, gult, grå-gult, grøn-gult eller lysegrønt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Evrysdi er indiceret til behandling af 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos patienter med en klinisk diagnose på SMA type 1, type 2 eller type 3 eller med en til fire *SMN2* kopier.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Evrysdi skal initieres af en læge, der har erfaring med behandling af SMA.

Dosering

Den anbefalede daglige dosis af Evrysdi fastsættes efter alder og kropsvægt (se tabel 1). Evrysdi tages oralt, én gang dagligt efter et måltid, på cirka samme tidspunkt hver dag.

Tabel 1. Dosisregimen efter alder og kropsvægt

<i>Alde^{*a} og kropsvægt</i>	<i>Anbefalet daglig dosis</i>
< 2 måneder	0,15 mg/kg
Alder 2 måneder til < 2 år	0,20 mg/kg
Alder ≥ 2 år (< 20 kg)	0,25 mg/kg
Alder ≥ 2 år (≥ 20 kg)	5 mg

* baseret på korregeret alder ved for tidligt fødte spædbørn

Behandling med en daglig dosis over 5 mg er ikke undersøgt.

Forsinkede eller manglende doser

Hvis patienten kommer til at springe en dosis over, skal denne administreres så hurtigt som muligt, hvis der er gået 6 timer eller mindre fra dosen skulle være taget. Hvis der er gået mere end 6 timer, skal den manglende dosis springes over, og næste dosis administreres til planlagt tid næste dag.

Hvis en dosis Evrysdi ikke synkes helt, eller patienten kaster op efter dosis er taget, skal der ikke administreres en ekstra dosis for at kompensere for den ufuldstændige dosis. Næste dosis skal administreres næste dag på det planlagte tidspunkt.

Ældre

Baseret på begrænsede data fra studiedeltagere i aldersgruppen 65 år og derover, er dosisjustering ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Risdiplam er ikke undersøgt i denne population. Dosisjustering forventes ikke at være nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke undersøgt, og eksponeringen for risdiplam kan være øget hos disse patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pædiatrisk population

Brugen af Evrysdi til SMA hos patienter på 2 måneder og yngre understøttes af farmakokinetiske- og sikkerhedsdata fra pædiatriske patienter på 16 dage og ældre (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Der foreligger ingen data på risdiplams farmakokinetik for patienter yngre end 16 dage.

Administration

Oral anvendelse.

Evrysdi skal rekonstitueres af en sundhedsperson (f.eks. farmaceut) inden udlevering. Det anbefales, at en sundhedsperson informerer patienten, eller patientens omsorgsperson, om hvordan den ordinerede daglige dosis gøres klar inden administration af første dosis.

Evrysdi tages oralt, én gang dagligt, efter et måltid, ved hjælp af den udleverede, genanvendelige, orale sprøjte, på ca. samme tidspunkt hver dag. Hos spødbørn der ammes, skal Evrysdi administreres efter amning. Evrysdi må ikke blandes med mælk eller modermælkserstatning.

Evrysdi skal tages straks efter det er trukket op i den orale sprøjte. Hvis det ikke tages inden for 5 minutter, skal den orale sprøjte tømmes og en ny dosis gøres klar. Hvis Evrysdi spildes eller kommer i kontakt med huden, skal det berørte område vaskes med vand og sæbe.

Efter at have taget Evrysdi, skal patienten drikke vand for at sikre, at lægemidlet er blevet slugt helt. Hvis patienten ikke er i stand til at synke og har en nasogastrisk sonde eller en gastronomisonde *in situ*, kan Evrysdi administreres via sonden. Sonden skylles med vand efter administration af Evrysdi.

Valg af oral sprøjte til den ordinerede daglige dosis:

Sprøjtestørrelse	Doseringsvolumen	Sprøjte-inddelinger
1 ml	0,3 ml til 1 ml	0,01 ml
6 ml	1 ml til 6 ml	0,1 ml
12 ml	6,2 ml til 6,6 ml	0,2 ml

Sprøjtens inddelinger skal tages i betragtning ved beregning af doseringsvolumen. Doseringsvolumen skal afrundes til den nærmeste inddeling på den valgte orale sprøjte.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Potentiel embryo-føtal toksicitet

Der er observeret embryo-føtal toksicitet i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Fertile patienter skal informeres om risici og skal anvende sikker kontraception under behandling, og for kvinders vedkommende mindst 1 måned efter sidste dosis; for mænds vedkommende 4 måneder efter sidste dosis. Fertile kvindelige patienter skal graviditetstestes inden påbegyndelse af behandling med Evrysdi (se pkt. 4.6).

Potentielle virkninger på mandlig fertilitet

Baseret på observationer i dyreforsøg, må mandlige patienter ikke donere sæd mens de er i behandling og i 4 måneder efter sidste dosis Evrysdi. Fertilitetsbevaringsstrategier bør diskuteres med fertile, mandlige patienter inden behandlingen påbegyndes (se pkt. 4.6 og 5.3). Evrysdis virkning på mandlig fertilitet er ikke blevet undersøgt hos mennesker.

Hjælpestoffer

Isomalt

Evrysdi indeholder isomalt (2,97 mg pr. ml). Bør ikke anvendes til patienter med arvet fructoseintolerans.

Natrium

Evrysdi indeholder 0,375 mg natriumbenzoat pr. ml. Natriumbenzoat kan øge gulsot (gulfarvning af huden og øjnene) hos nyfødte (op til fire uger).

Evrysdi indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 5 mg dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Risdiplam metaboliseres primært af leverenzymene flavinmonooxygenase 1 og 3 (FMO1 og 3) og også af cytokrom P450 enzymer (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 og 3A7. Risdiplam er ikke et substrat for humant multidrug-resistensprotein 1 (MDR1).

Andre lægemidlers virkninger på risdiplam

Samtidig administration af 200 mg itraconazol, en kraftig CYP3A-hæmmer, 2 gange dagligt, og en enkelt oral dosis på 6 mg risdiplam har ikke vist klinisk relevant virkning på risdiplams farmakokinetik (11% stigning i AUC, 9% fald i C_{max}). Dosisjustering er ikke nødvendig, når Evrysdi administreres samtidig med en CYP3A-hæmmer.

Der forventes ingen lægemiddelinteraktioner via FMO1- og FMO3-metabolisering.

Risdiplams virkninger på andre lægemidler

Risdiplam hæmmer i svag grad CYP3A. Hos raske, voksne studiedeltagere øgede oral administration af risdiplam, 1 gang dagligt i 2 uger, i let grad eksponeringen for midazolam, et følsomt CYP3A-substrat (AUC 11%; C_{max} 16%). Graden af denne interaktion vurderes ikke klinisk relevant, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig for CYP3A-substrater.

In vitro-studier har vist, at risdiplam og dets vigtigste humane metabolit M1 ikke i signifikant grad hæmmer humant MDR1, organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3 samt organisk anion-transportør 1 og 3 (OAT 1 og 3). Risdiplam og dets metabolit hæmmer dog *in vitro* human organisk kationtransportør 2 (OCT2) og *multidrug og toxin extrusion* transportørerne, (MATE)1 og MATE2-K. Der forventes ingen interaktion med OCT2-substrater ved terapeutiske lægemiddelkoncentrationer. Virkningen af samtidig administration af risdiplam på farmakokinetikken for MATE1- og MATE2-K-substrater hos mennesker er ukendt. Baseret på *in vitro* data, kan risdiplam øge plasmakoncentrationen af lægemidler, der elimineres via MATE1 og MATE2-K, såsom metformin. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, bør lægemiddelrelaterede toksiciteter monitoreres, og dosisreduktion af det samtidigt administrerede lægemiddel overvejes ved behov.

Der er ingen virknings- eller sikkerhedsdata til at understøtte samtidig brug af risdiplam og nusinersen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile patienter

Kontraception til mandlige og kvindelige patienter

Fertile mandlige og kvindelige patienter skal overholde følgende kontraceptionskrav:

- Fertile, kvindelige patienter skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 1 måned efter den sidste dosis.
- Mandlige patienter og deres fertile, kvindelige partnere skal sørge for, at yderst sikker kontraception er opnået under behandlingen og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis.

Graviditetstest

Fertile, kvindelige patienter skal graviditetstestes inden de påbegynder behandling med Evrysdi. Gravide kvinder skal omhyggeligt informeres om den potentielle risiko for fostret.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Evrysdi til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Evrysdi bør ikke anvendes under graviditet og til fertile kvinder, som ikke anvender sikker kontraception (se pkt. 4.4).

Amning

Det vides ikke om risdiplam udskilles i human mælk. Rotteforsøg har vist, at risdiplam udskilles i mælken (se pkt. 5.3). Da potentialet for skade på det ammede barn er ukendt, frarådes amning under behandling.

Fertilitet

Mandlige patienter

Baseret på non-kliniske fund vurderes det, at mandlig fertilitet kan blive kompromitteret under behandlingen. Der er i reproduktionsorganer hos rotter og aber observeret spermdeneration og reduceret spermtal (se pkt. 5.3). På baggrund af observationer fra dyreforsøg forventes påvirkningen af sædceller at være reversibel ved seponering af risdiplam.

Mandlige patienter kan overveje at få nedfrosset sæd inden behandlingen eller efter en behandlingsfri periode på mindst 4 måneder. Mandlige patienter, som ønsker at blive fædre, skal stoppe behandlingen i mindst 4 måneder. Behandlingen kan genoptages efter undfangelsen.

Kvindelige patienter

Risdiplan forventes ikke, baseret på non-kliniske data (se pkt. 5.3), at påvirke kvindelig fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Evrysdi påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Hos patienter med SMA debuterende i spædbarnsalderen, var de hyppigst observerede bivirkninger i kliniske studier med Evrysdi pyreksi (54,8%), udslæt (29,0%) og diarré (19,4%).

Hos patienter med senere debuterende SMA, var de hyppigst observerede bivirkninger i kliniske studier med Evrysdi pyreksi (21,7%), hovedpine (20,0%), diarré (16,7%) og udslæt (16,7%).

Bivirkningerne nævnt ovenfor opstod, uden der kunne identificeres et klinisk eller tidsmæssigt mønster og svandt generelt på trods af vedvarende behandling hos både patienter med SMA-debut i spædbarnsalderen og patienter med senere SMA-debut.

Baseret på den primære analyse af RAINBOWFISH, er sikkerhedsprofilen for Evrysdi hos præsymptomatiske patienter overensstemmende med sikkerhedsprofilen for symptomatiske patienter med SMA-debut i spædbarnsalderen og patienter med senere SMA-debut. 26 patienter med præsymptomatisk SMA mellem 16 og 41 dage på tidspunktet for den første dosis (vægtinterval 3,1 til 5,7 kg) var inkluderet i RAINBOWFISH studiet. Den gennemsnitlige eksponeringsvarighed var 20,4 måneder (interval: 10,6 til 41,9 måneder). Begrænsede data efter markedsføring er tilgængelige hos nyfødte < 20 dage.

Se også pkt. 5.3 for virkningen af Evrysdi observeret i de non-kliniske studier.

Tabel over bivirkninger

De respektive hyppighedskategorier for hver bivirkning er baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$). Bivirkninger fra kliniske studier (tabel 2) er angivet iht. MedDRA-systemorganklasse.

Tabel 2. Bivirkninger observeret i kliniske studier med Evrysdi hos patienter med SMA debuterende i spædbarnsalderen og patienter med senere debuterende SMA

Systemorganklasse	SMA debuterende i spædbarnsalderen (Type 1)	Senere debuterende SMA (Type 2 og 3)
Mave-tarm-kanalen		
Diarré	Meget almindelig	Meget almindelig
Kvalme	Ikke relevant	Almindelig
Mundsår og after	Almindelig	Almindelig
Hud og subkutane væv		
Udslæt*	Meget almindelig	Meget almindelig
Nervesystemet		
Hovedpine	Ikke relevant	Meget almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Pyreksi (inklusive hyperpyreksi)	Meget almindelig	Meget almindelig
Infektioner og parasitære sygdomme		
Urinvejsinfektion (inklusive cystitis)	Almindelig	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Artralgi	Ikke relevant	Almindelig

*Omfatter dermatitis, akneiform dermatitis, allergisk dermatitis, erythem, follikulitis, udslæt, erytematøst udslæt, makulo papuløst udslæt, papuløst udslæt

Sikkerhedsprofilen hos patienter tidligere behandlet med andre SMA-modificerende terapier

Baseret på den primære analyse af JEWELFISH studiet, er Evrysdis sikkerhedsprofil hos SMA ikke-behandlingsnaive patienter, som modtog Evrysdi i op til 59 måneder (inklusive dem, som tidligere blev behandlet med nusinersen [n = 76] eller med onasemnogene abeparvovec [n = 14]), konsistent med sikkerhedsprofilen hos SMA behandlingsnaive patienter behandlet med Evrysdi i FIREFISH, SUNFISH og RAINBOWFISH studierne (se pkt. 5.1).

Erfaringer efter markedsføring

Der blev rapporteret kutan vaskulitis i forbindelse med erfaringer efter markedsføringen. Symptomerne normaliseredes efter permanent seponering af Evrysdi. Hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V*](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen kendt antidot mod overdosering med Evrysdi. I tilfælde af overdosis, skal patienten monitoreres tæt og understøttende behandling institueres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre lægemidler mod forstyrrelser i det muskuloskeletale system, ATC-kode: M09AX10

Virkningsmekanisme

Risdiplam er en præ-mRNA-splicing af genet *SMN2* (survival of motor neuron 2) designet til behandling af SMA forårsaget af mutationer af *SMN1*-genet i kromosom 5q medførende SMN-proteinmangel. Funktionel SMN-proteinmangel er direkte forbundet med SMAs patofysiologi, der inkluderer progressivt tab af motoriske neuroner og muskelsvaghed. Risdiplam korregerer splicing af SMN-2 og skifter balancen fra exon 7-eksklusion til exon 7-inklusion ind i mRNA-transkriptet medførende en øget produktion af funktionelt og stabilt SMN-protein. Risdiplam behandler derved SMA ved at øge og vedligeholde funktionelle SMN-proteinniveauer.

Farmakodynamisk virkning

I studierne FIREFISH (patienter i alderen 2 – 7 måneder ved inklusion), SUNFISH (patienter i alderen 2 – 25 år ved inklusion) og JEWELFISH (patienter i alderen 1 – 60 år ved inklusion) for SMA-debut i spædbarnsalderen og for patienter med senere SMA-debut medførte risdiplam inden for 4 uger efter påbegyndelse af behandling, på tværs af alle undersøgte SMA-typer, en medianstigning i SMN-protein i blodet på mere end 2 gange værdien ved baseline. Denne stigning blev opretholdt gennem hele behandlingsperioden (i mindst 24 måneder).

Kardiel elektrofysiologi

Risdiplams virkning på QTc-intervallet blev evalueret i et studie med 47 raske voksne forsøgspersoner. Ved den terapeutiske eksponering forlængede risdiplam ikke QTc-intervallet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Evrysdis virkning ved behandling af patienter med SMA-debut i spædbarnsalderen (SMA-type 1) og patienter med senere SMA-debut (SMA-type 2 og 3) blev evalueret i 2 pivotale kliniske studier, FIREFISH og SUNFISH. Virkningsdata for Evrysdi i behandlingen af præsymptomatiske SMA-patienter blev vurderet i det kliniske studie RAINBOWFISH. Patienter med en klinisk diagnose med SMA-type 4 er ikke undersøgt i kliniske studier.

SMA debuteret i spædbarnsalderen

Studie BP39056 (FIREFISH) er et åbent, 2-delt studie, der undersøger virkning, sikkerhed, farmakokinetik og farmakodynamik for Evrysdi hos patienter med symptomatisk SMA-type 1 (alle patienter havde genetisk bekræftet sygdom med 2 kopier af *SMN2*-genet). Del 1 af FIREFISH er designet som den dosisfindende del af studiet. Den bekræftende del 2 af FIREFISH-studiet undersøgte virkningen af Evrysdi. Patienterne fra del 1 deltog ikke i del 2.

De vigtigste virkningsendepunkter var evnen til at sidde uden støtte i mindst 5 sekunder, i overensstemmelse med punkt 22 på grovmotorikskalaen i BSID-III (Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition), efter 12 måneders behandling.

FIREFISH del 2

I FIREFISH del 2 inkluderedes 41 patienter SMA-type 1. Medianalderen ved debut af kliniske tegn og symptomer på SMA-type 1 var 1,5 måneder (interval: 1,0-3,0 måneder), 54% var piger, 54% af europæisk afstamning og 34% af asiatisk afstamning. Medianalderen ved inklusion var 5,3 måneder (interval: 2,2-6,9 måneder) og mediantiden mellem debut af symptomer og første dosis var 3,4 måneder (interval: 1,0-6,0 måneder). Ved baseline var den mediane CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease)-score 22,0 point (interval: 8,0-37,0), og den mediane HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2)-score 1,0 (interval: 0,0-5,0).

Det primære endepunkt var andelen af patienter med evnen til at sidde uden støtte i mindst 5 sekunder efter 12 måneders behandling (BSID-III grovmotorikskalaen, punkt 22). De vigtigste virkningsendepunkter for Evrysdi-behandlede patienter er vist i tabel 3.

Tabel 3. Opsummering af de vigtigste virkningsresultater ved måned 12 og måned 24 (FIREFISH, del 2)

Virkningsendepunkter	Andel af patienter N=41 (90% KI)	
	Måned 12	Måned 24
<u>Motoriske og udviklingsmæssige milepæle</u>		
BSID-III: sidde uden støtte i mindst 5 sekunder	29,3% (17,8%; 43,1%) p<0,0001 ^a	61,0% (46,9%; 73,8%)
CHOP-INTEND: score på 40 eller derover	56,1% (42,1%; 69,4%)	75,6% (62,2%; 86,1%)
CHOP-INTEND: øgning på ≥4 point fra baseline	90,2% (79,1%; 96,6%)	90,2% (79,1%; 96,6%)
HINE-2: respondere i forhold til motoriske milepæle ^b	78,0% (64,8%; 88,0%)	85,4% (73,2%; 93,4%)
HINE-2: sidde uden støtte ^c	24,4% (13,9%; 37,9%)	53,7% (39,8%; 67,1%)
<u>Overlevelse og hændelsesfri overlevelse</u>		
Hændelsesfri overlevelse ^d	85,4% (73,4%; 92,2%)	82,9% (70,5%; 90,4%)
I live	92,7% (82,2%; 97,1%)	92,7% (82,2%; 97,1%)
<u>Spisning</u>		
Evne til at indtage føde oralt ^e	82,9% (70,3%; 91,7%)	85,4% (73,2%; 93,4%)

Forkortelser: CHOP-INTEND=Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2=Modul 2 i Hammersmith Infant Neurological Examination.

^a p-værdi er baseret på en ensidet eksakt binomial-test. Resultatet er sammenlignet med en grænse på 5%.

^b I overensstemmelse med HINE-2: ≥2 points stigning [eller maksimal score] i evne til at sparke ELLER ≥1 points stigning i motoriske milepæle som hovedkontrol, rulle rundt, sidde, kravle, stå eller gå OG forbedring i flere kategorier af motoriske milepæle end der er forværring i; disse defineres som respondere i denne analyse.

^c Sidde uden støtte omfatter patienter, der opnåede at kunne "sidde stabilt" (24%, 10/41) og "rotere" (29%, 12/41) vurderet ved HINE-2 ved måned 24.

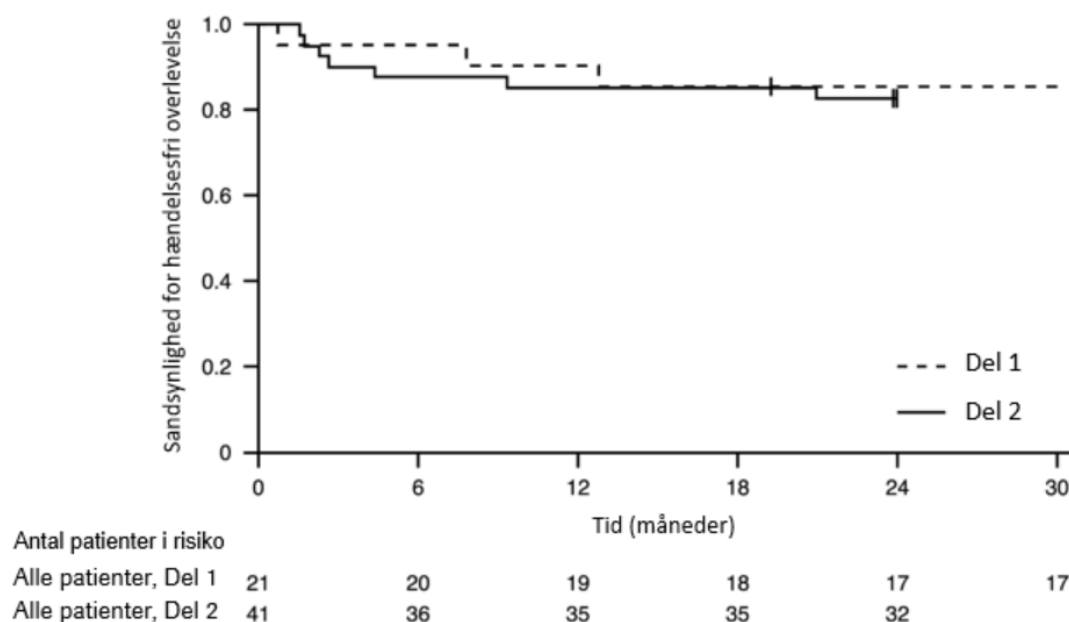
^d En hændelse opfylder endepunktet permanent assisteret ventilation defineret som tracheostomi eller ≥16 timers ikke-invasiv ventilation pr. dag eller intubering i >21 på hinanden følgende dage uden, eller efter en akut reversibel hændelse er svundet. 3 patienter døde inden for de første 3 måneder efter inklusion i studiet og 4 patienter opfyldte endepunktet permanent assisteret ventilation inden måned 24. Disse 4 patienter opnåede en stigning på mindst 4 point fra baseline i deres CHOP-INTEND-score.

^e Inkluderer patienter, der udelukkende indtager mad oralt (29 patienter ialt) og patienter der indtager mad oralt i kombination med sondemad (6 patienter ialt) ved måned 24.

Ved måned 24 opnåede 44% af patienterne at sidde i 30 sekunder uden støtte (BSID-III, punkt 26). Patienterne fortsatte med at opnå yderligere motoriske milepæle målt ved HINE-2; 80,5% af patienterne var i stand til at rulle og 27% af patienterne opnåede et stående mål (12% understøttende vægt og 15% stående med støtte).

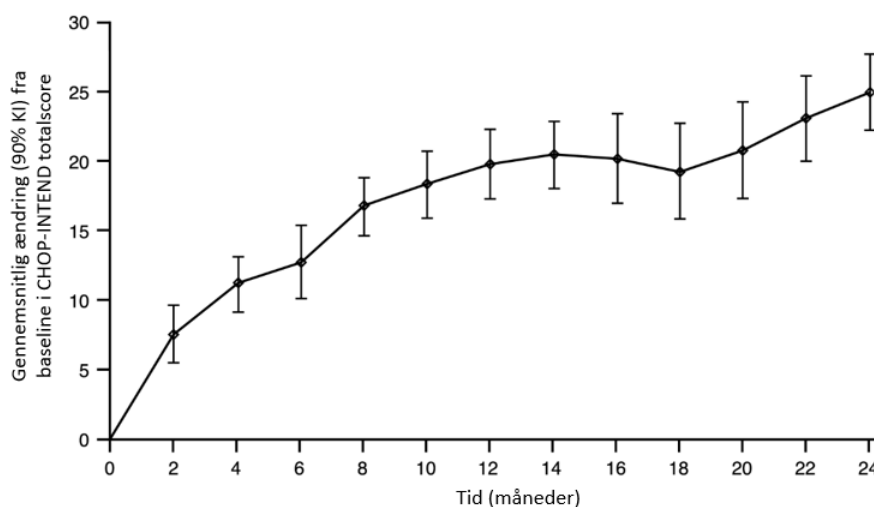
Ubehandlede patienter med SMA debuterende i spædbarnsalderen ville aldrig kunne sidde uden støtte, og kun 25% ville kunne forventes at overleve uden permanent assisteret ventilation efter 14-måneders alderen.

Figur 1. Kaplan-Meier plot over hændelsesfri overlevelse (FIREFISH, del 1 og del 2)



+ Censureret: to patienter i del 2 blev censureret fordi patienterne mødte for tidligt til måned 24-besøget, én patient i del 1 blev censureret efter seponering af behandlingen og døde 3,5 måned senere.

Figur 2. Gennemsnitlig ændring fra baseline i CHOP-INTEND total-score (FIREFISH, del 2)



FIREFISH del 1

Evrysdis virkning hos patienter med SMA type 1 understøttes også af resultaterne fra FIREFISH del 1. Hos de 21 patienter i del 1 var baseline-karakteristika konsistente med symptomatiske patienter med SMA type 1. Medianalderen ved inklusion var 6,7 måneder (interval: 3,3-6,9 måneder) og mediantiden mellem symptomdebut og første dosis var 4,0 måneder (interval: 2,0-5,8 måneder).

I alt blev 17 patienter behandlet med den terapeutiske dosis Evrysdi (dosis fastsat til del 2). Efter 12 måneders behandling kunne 41% (7/17) af disse patienter sidde uden støtte i mindst 5 sekunder (BSID-III, punkt 22). Efter 24 måneders behandling kunne yderligere 3 patienter behandlet med terapeutisk dosis sidde uden støtte i mindst 5 sekunder, hvilket betyder, at i alt 10 patienter (59%) nåede denne motoriske milepæl.

Efter 12 måneders behandling var 90% (19/21) af patienterne i live og hændelsesfri (uden permanent assisteret ventilation) i en alder af 15 måneder eller ældre. Efter mindst 33 måneders behandling var 81% (17/21) af patienterne i live og hændelsesfri i en alder af 37 måneder eller ældre (median 41 måneder; interval 37-53 måneder), se figur 1. Tre patienter døde under behandlingen, og 1 patient døde 3,5 måneder efter seponering af behandling.

Senere debuterende SMA

Studie BP39055 (SUNFISH) er et 2-delt multicenter-studie, der undersøgte Evrysdis virkning, sikkerhed, farmakokinetik og farmadynamik hos patienter med SMA-type 2 eller type 3, i aldersgruppen 2-25 år. Del 1 var en eksploratorisk dosisbestemmende del, og del 2 var den randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede, bekræftende del. Patienter fra del 1 deltog ikke i del 2.

Det primære endepunkt var ændring fra baseline til måned 12 i MFM32 (Motor Function Measure-32)-score. MFM32 kan vurdere en lang række motoriske funktioner på tværs af et bredt spektrum af SMA-patienter. Den totale MFM32-score udtrykkes som en procentdel (interval: 0-100) af den maksimalt mulige score, hvor en højere score indikerer bedre motorisk funktion.

SUNFISH del 2

SUNFISH del 2 er den randomiserede, dobbeltblindede, placebo-kontrollerede del af SUNFISH-studiet med 180 ikke-ambulante patienter med SMA-type 2 (71%) eller type 3 (29%). Patienterne blev i forholdet 2:1 randomiseret til Evrysdi i terapeutisk dosis (se pkt. 4.2) eller placebo. Randomiseringen var stratificeret efter aldersgruppe (2-5, 6-11, 12-17, 18-25 år).

Patienternes medianalder ved behandlingsstart var 9,0 år (interval 2-25 år), mediantiden mellem debut af første SMA-symptomer til første behandling var 102,6 (1-275) måneder. Overordnet set var 30% 2 til 5 år, 32% var 6 til 11 år, 26% var 12-17 år og 12% var 18-25 år ved inklusion i studiet. Af de 180 inkluderede patienter var 51% piger/kvinder, 67% af europæisk afstamning og 19% af asiastisk afstamning. Ved baseline havde 67% af patienterne skoliose (32% af patienterne havde svær skoliose). Patienterne havde en gennemsnitlig MFM32-score ved baseline på 46,1 og RULM (Revised Upper Limb Module)-score på 20,1. De demografiske karakteristika ved baseline var ens for Evrysdi- og placeboarmen bortset fra skoliose (63% af patienterne i Evrysdi-armen og 73% af patienterne i placebo-armen).

Den primære analyse af SUNFISH del 2, ændringen i MFM32-totalscore fra baseline til måned 12, viste en klinisk betydningsfuld og statistisk signifikant forskel mellem patienter behandlet med Evrysdi og placebo. Resultaterne af den primære analyse og vigtige sekundære endepunkter præsenteres i tabel 4, figur 3 og figur 4.

Tabel 4. Opsummering af virkning efter 12 måneders behandling hos patienter med senere debuterende SMA (SUNFISH del 2)

Endepunkt	Evrysdi (N = 120)	Placebo (N = 60)
Primært endepunkt:		
Ændring fra baseline i MFM32-totalscore ¹ ved måned 12 Mindste kvadrats gennemsnit (95%, KI)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
Forskel fra placebo Estimat (95% KI) p-værdi ²	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
Sekundære endepunkter:		
Andel af patienter med en ændring i MFM32-totalscore ¹ fra baseline på 3 eller mere ved måned 12 (95% KI) ¹	38,3% (28,9; 47,6)	23,7% (12,0; 35,4)
Odds-ratio for samlet respons (95% KI) Justeret (ikke-justeret) p-værdi ^{3,4}	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Ændring fra baseline i RULM-totalscore ⁵ ved måned 12 Mindste kvadrats gennemsnit (95% KI)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
Forskel fra placebo-estimat (95% KI) Justeret (ikke-justeret) p-værdi ^{2,4}	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

¹. På grund af reglen om manglende data for MFM32 blev 6 patienter ekskluderet fra analysen (Evrysdi n=115; placebokontrol n=59).

². Data er analyseret ved hjælp af mixed model repeated measure med baseline-totalscore, behandling, besøg, aldersgruppe, behandling-ved-besøg og baseline-ved-besøg.

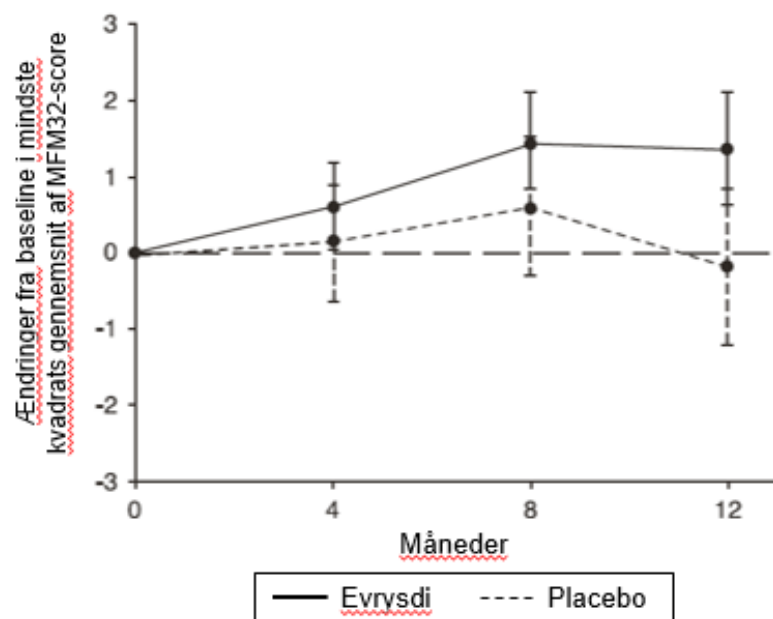
³. Data er analyseret ved logistisk regression med baseline-totalscore, behandling og aldersgruppe.

⁴. Den justerede p-værdi blev opnået for endepunkterne i den hierakiske test og blev udledt baseret på alle p-værdierne fra endepunkter i den hierakiske rækkefølge indtil det aktuelle endepunkt

⁵. På grund af reglen om manglende data for RULM, blev 3 patienter ekskluderet fra analysen (Evrysdi n=119; placebo n=58).

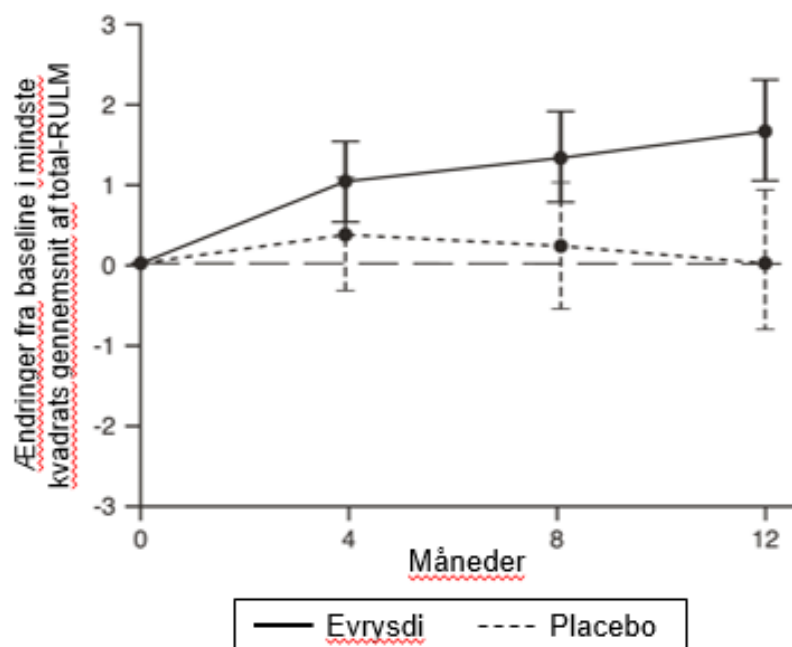
Efter 12 måneders fuldført behandling, fik 117 patienter fortsat Evrysdi. På tidspunktet for 24-måneders analysen havde disse patienter, som havde været behandlet med Evrysdi i 24 måneder, overordnet set oplevet vedligeholdelse af forbedring af motoriske funktioner mellem måned 12 og måned 24. Den gennemsnitlige ændring fra baseline i MFM32 var 1,83 (95% KI: 0,74; 2,92) og i RULM 2,79 (95% KI: 1,94; 3,64).

Figur 3. Gennemsnitlig ændring fra baseline i MFM32-totalscore over 12 måneder i SUNFISH del 2¹



¹ Mindste kvadrats gennemsnitlig forskel for ændring fra baseline i MFM32-score [95% KI]

Figur 4. Gennemsnitlig ændring fra baseline i RULM-totalscore over 12 måneder i SUNFISH del 2¹



¹ Mindste kvadrats gennemsnitlig forskel for ændring fra baseline i RULM-score [95% KI]

SUNFISH del 1

Virkning hos patienter med senere debuterende SMA understøttes også af resultaterne fra del 1, den dosisfindende del af SUNFISH. I del 1 inkluderedes 51 patienter med SMA type 2 og 3 (inklusive 7 ambulante patienter) i aldersgruppen 2-25 år. Efter 1 års behandling sås klinisk betydningsfuld forbedring i motorisk funktion målt ved MFM32, med en gennemsnitlig ændring fra baseline på 2,7 point (95% KI: 1,5; 3,8). Forbedringen i MFM32 blev opretholdt under op til 2 års behandling (gennemsnitlig ændring på 2,7 point [95% KI: 1,2; 4,2]).

Anvendelse hos patienter tidligere behandlet med andre SMA-modificerende terapier (JEWELFISH)

Studie BP39054 (JEWELFISH, n = 174) er et åbent og enkeltarmet studie, der undersøger sikkerheden, tolerabilitet, farmakokinetik og farmakodynamik af Evrysdi hos patienter med infantil-fremkomst og senere fremkomst af SMA (median alder 14 år [interval: 1 – 60 år]), som tidligere har modtaget behandling med andre godkendte (nusinersen n = 76, onasemnogene abeparvovec n = 14) eller eksperimentielle SMA-modificerende terapier. Ud af 168 patienter i alderen 2 – 60 år havde 83 % af patienterne skoliose og 63 % en *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE)* score < 10 point ved *baseline*.

Ved analysen, ved måned 24 af behandlingen, viste patienter i alderen 2 – 60 år samlet set stabilitet i deres motoriske funktion hos MFM32 og RULM (n = 137 og n = 133, hhv.). Patienter yngre end 2 år (n = 6) vedligeholdte eller øgede motoriske milepæle så som hovedkontrol, rulle rundt og sidde uden støtte. Alle ambulante patienter (i alderen 5 - 46 år, n = 15) bevarede deres evne til at gå.

Præsymptomatisk SMA (RAINBOWFISH)

Studie BN40703 (RAINBOWFISH) er et åbent, enkeltarmet, multicenter klinisk studie, der undersøger Evrysdis virkning, sikkerhed, farmakokinetik og farmakodynamik hos spædbørn fra fødslen til de er 6 uger gamle (ved første dosis), som er genetisk diagnosticeret med SMA, men som endnu ikke udviser symptomer.

Virkningen hos præsymptomatiske SMA-patienter blev vurderet ved måned 12 hos 26 patienter [*intent-to-treat* (ITT) population], som blev behandlet med Evrysdi: Henholdsvis, 8 patienter, 13 patienter og 5 patienter havde 2, 3 og ≥ 4 kopier af *SMN2*-genet. Medianalderen for disse patienter ved første dosis var 25 dage (interval: 16 til 41 dage), 62% var piger og 85% var kaukasiske. Ved *baseline* var den mediane CHOP-INTEND-score 51,5 (interval: 35,0 til 62,0), den mediane HINE-2-score var 2,5 (interval: 0 til 6,0), og den mediane compound muscle action potential (CMAP) amplitude for albuenerven var 3,6 mV (interval: 0,5 til 6,7 mV).

Den primære virkningspopulation (N=5) inkluderede patienter med 2 *SMN2*-kopier og en CMAP-amplitude ved *baseline* på $\geq 1,5$ mV. For disse patienter var den mediane CHOP-INTEND-score 48,0 (interval: 36,0 til 52,0), den mediane HINE-2-score var 2,0 (interval: 1,0 til 3,0), og den mediane CMAP-amplitude var 2,6 mV (interval: 1,6 til 3,8 mV) ved *baseline*.

Det primære endepunkt var andelen af patienter i den primære virkningspopulation, der kunne sidde uden støtte i mindst 5 sekunder (grovmotoriskskalaen BSID-III, punkt 22) ved måned 12. En statistisk signifikant og klinisk betydningsfuld andel af patienterne nåede denne milepæl sammenlignet med det prædefinerede performancekriterie på 5%.

De vigtigste virkningsendepunkter for patienter behandlet med Evrysdi fremgår af tabel 5 og 6 samt figur 5.

Tabel 5. Evne til at sidde, som defineret i BSID-III, punkt 22, for præsymptomatiske patienter ved måned 12

Virkningsendepunkt	Population		
	Primær virkning (N=5)	Patienter med 2 SMN2-kopier ^a (N=8)	ITT (N=26)
Andel af patienter, der kan sidde uden støtte i mindst 5 sekunder (BSID-III, punkt 22), (90% KI)	80% (34,3%, 99,0%) $p < 0,0001^b$	87,5% (52,9%, 99,4%)	96,2% (83,0%, 99,8%)

Forkortelser: BSID-III = *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* – Tredje udgave; KI=Konfidensinterval; ITT=*Intent-to-treat*.

^a Patienter med 2 SMN2-kopier havde en median CMAP-amplitude på 2,0 (interval 0,5 – 3,8) ved *baseline*.

^b p-værdi er baseret på en ensidet eksakt binomial-test. Resultatet sammenlignes med en grænseværdi på 5 %.

80% (4/5) af den primære virkningspopulation, 87,5% (7/8) af patienter med 2 SMN2-kopier og 80,8% (21/26) af patienter i ITT-populationen opnåede desuden at kunne sidde uden støtte i 30 sekunder (BSID-III, punkt 26).

Patienter i ITT-populationen opnåede desuden motoriske milepæle, der blev målt i henhold til HINE-2 ved måned 12 (N=25). I denne population kunne 96,0% af patienterne sidde [1 patient (1/8 patienter med 2 SMN2-kopier) opnåede at kunne sidde stabilt, og 23 patienter (henholdsvis 6/8, 13/13, 4/4 af patienterne med 2, 3, and ≥ 4 SMN2-kopier) kunne vende sig/rottere]. Desuden kunne 84% af patienterne stå, 32% (N=8) af patienterne kunne stå med støtte (henholdsvis 3/8, 3/13 og 2/4 patienter med 2, 3 og ≥ 4 SMN2-kopier) og 52% (N=13) af patienterne kunne stå uden hjælp (henholdsvis 1/8, 10/13 og 2/4 af patienterne med 2, 3 og ≥ 4 SMN2-kopier). Desuden kunne 72% af patienterne hoppe, gå med støtte eller gå selv, 8% (N=2) af patienterne kunne hoppe (2/8 patienter med 2 SMN2-kopier), 16% (N=4) kunne gå med støtte (henholdsvis 3/13 og 1/4 patienter med 3 og ≥ 4 SMN2-kopier) og 48% (N=12) kunne gå selv (henholdsvis 1/8, 9/13 og 2/4 patienter med 2, 3 og ≥ 4 SMN2-kopier). Syv patienter blev ikke testet for om de kunne gå ved måned 12.

Tabel 6. Oversigt over de vigtigste virkningsendepunkter for præsymptomatiske patienter ved måned 12

Virkningsendepunkter	ITT-population (N=26)
<u>Motorisk funktion</u>	
Andel af patienter, der opnår en samlet score på 50 eller derover i CHOP-INTEND (90 KI%)	92% ^a (76,9%, 98,6%)
Andel af patienter, der opnår en samlet score på 60 eller derover i CHOP-INTEND (90 KI%)	80% ^a (62,5%, 91,8%)
<u>Spisning</u>	
Andel af patienter med evne til at indtage føde oralt (90 KI%)	96,2% ^b (83,0%, 99,8%)
<u>Brug af sundhedssystemet</u>	
Andel af patienter uden indlæggelser ^c (90 KI%)	92,3% (77,7%, 98,6%)
<u>Hændelsesfri overlevelse^d</u>	
Andel af patienter med hændelsesfri overlevelse (90 CI%)	100% (100%, 100%)

Forkortelser: CHOP-INTEND=*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*; KI=Konfidensinterval

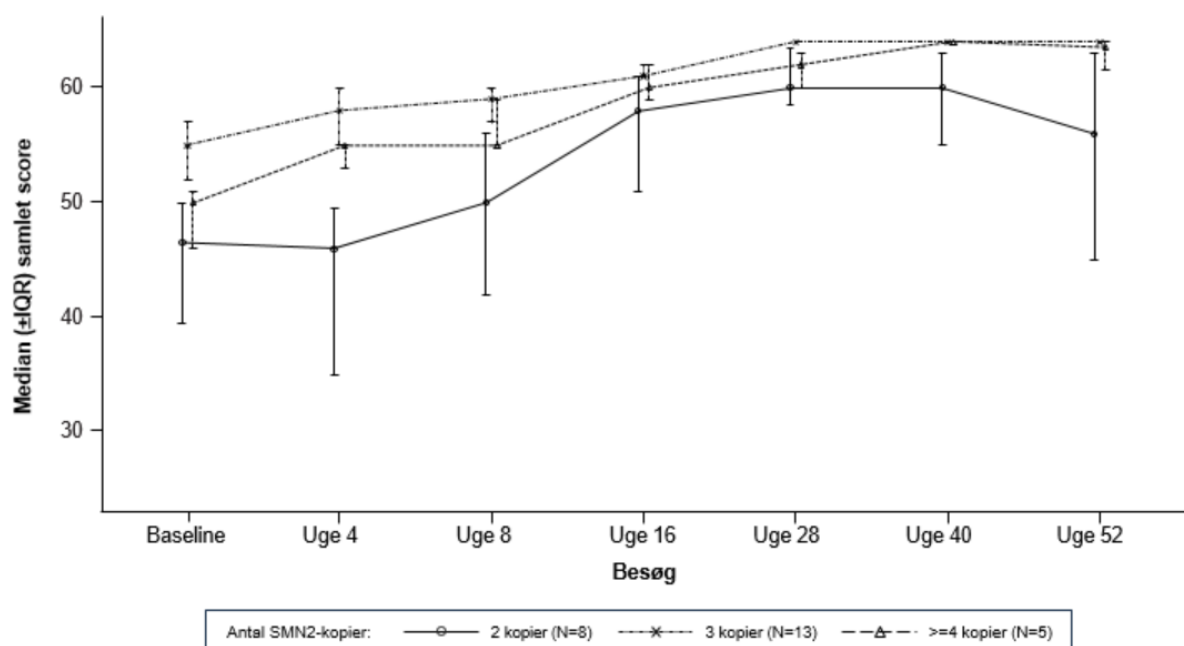
^a Baseret på N=25

^b En patient blev ikke vurderet

^c Indlæggelser omfatter alle hospitalsindlæggelser på mindst to dage, som ikke er begrundet i studiet.

^d En hændelse henviser til dødsfald eller permanent ventilation. Permanent ventilation defineres som trakeostomi eller ≥ 16 timers ikke-invasiv ventilation pr. dag eller intubation i >21 sammenhængende dage i fravær af eller efter løsning af en akut reversibel hændelse.

Figur 5. Mediane samlede CHOP-INTEND-scorer efter besøg og antal SMN2-kopier (ITT-population)



Forkortelser: IQR = Interquartile range, SMN2 = Survival of Motor Neuron 2.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetiske parametre er karakteriseret hos raske, voksne studiedeltagere samt patienter med SMA.

Efter administration af behandling som oral opløsning, er risdiplams farmakokinetik omtrent lineær mellem 0,6 og 18 mg. Risdiplams farmakokinetik beskrives bedst ved en 2-kompartement populationsmodel med en 3-faset absorption og lineær elimination. Kropsvægt og alder er fundet at påvirke farmakokinetikken signifikant.

Den estimerede eksponering (gennemsnitlig AUC_{0-24h}) hos patienter med SMA debuteret i spædbarnsalderen (alder 2 – 7 måneder ved inklusion) ved den terapeutiske dosis på 0,2 mg/kg 1 gang dagligt var 1930 ng.t/ml. Den estimerede gennemsnitseksponering hos præsymptomatiske spædbørn (i alderen 16 dage til < 2 måneder) i RAINBOWFISH-studiet var 2020 ng.t/ml ved 0,15 mg/kg efter 2 uger med en daglig dosis. Den estimerede eksponering hos patienter med senere debuteret SMA (alder 2 – 25 år ved inklusion) i SUNFISH-studiet (del 2) ved den terapeutiske dosis (0,25 mg/kg 1 gang dagligt for patienter med en kropsvægt på < 20 kg; 5 mg 1 gang dagligt for patienter med en kropsvægt på ≥ 20 kg) var 2070 ng.t/ml efter 1 års behandling og 1940 ng.t/ml efter 5 års behandling. Den estimerede eksponering (gennemsnitlig AUC_{0-24h}) hos SMA ikke-behandlingsnaive patienter (i alderen 1 – 60 år ved inklusion) var 1700 ng.t/ml ved den terapeutiske dosis på 0,25 mg/kg eller 5 mg. Den observerede maksimale koncentration (gennemsnitlig C_{max}) var 194 ng/ml ved 0,2 mg/kg i FIREFISH, 140 ng/ml i SUNFISH del 2, 129 ng/ml i JEWELFISH, og den estimerede maksimale koncentration på 0,15 mg/kg i RAINBOWFISH-studiet er 111 ng/ml.

Absorption

Risdiplam absorberes hurtigt i fastende tilstand med et plasma t_{max} fra 1-4 timer efter oral administration. Baseret på begrænsede data (n=3), har indtag af mad (morgenmad med højt fedt- og kalorieindhold) ingen relevant effekt på eksponeringen for risdiplam. Risdiplam er i de kliniske studier administreret med et morgenmåltid eller efter amning.

Fordeling

Risdiplam fordeles jævnt i hele kroppen, inklusive til centralnervesystemet (CNS), ved at passere blod-hjerne-barrieren. Dette medfører en stigning i SMN-protein i CNS og resten af kroppen. Koncentrationen af risdiplam i plasma og SMN-protein i blod afspejler dets fordeling og farmakodynamiske virkning i væv som hjerne- og muskelvæv.

Estimaterne for de populationsfarmakokinetiske parametre var 98 l for det tilsyneladende centrale fordelingsvolumen, 93 l for det perifere volumen og 0,68 l/time for inter-kompartement clearance.

Risdiplam bindes primært til serum-albumin, uden binding til alfa-1-syreglycoprotein, med en fri fraktion på 11%.

Biotransformation

Risdiplam metaboliseres primært af FMO1 og FMO3 samt af CYP 1A1, 2J2, 3A4 og 3A7.

Samtidig administration af 200 mg itraconazol, en potent CYP3A-hæmmer, 2 gange dagligt, og en enkelt oral dosis risdiplam 6 mg viste ingen klinisk relevant virkning på risdiplams farmakokinetik (11% stigning i AUC, 9% fald i C_{max}).

Elimination

Der er ud fra populationsfarmakokinetiske analyser estimeret en tilsyneladende clearance (CL/F) på 2,6 l/t for risdiplam. Den effektive halveringstid for risdiplam var ca. 50 timer hos SMA-patienter.

Risdiplam er ikke et substrat for humant multidrug-resistensprotein 1 (MDR1).

Ca. 53% af dosis (14% uomdannet risdiplam) blev udskilt i fæces og 28% i urinen (8% uomdannet risdiplam). Den primære komponent fundet i plasma var moderstoffet, som udgjorde 83% af det cirkulerede lægemiddelrelaterede materiale. Den farmakologisk inaktive metabolit, M1, blev identificeret som den primære cirkulerende metabolit.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Pædiatrisk population

Kropsvægt og alder er i den populationsfarmakokinetiske analyse identificeret som kovariater. Baseret på en sådan model skal dosis derfor justeres på baggrund af alder (under og over 2 måneder og 2 år) og kropsvægt (op til 20 kg) for at opnå ensartet eksponering på tværs af alder og kropsvægt. Der findes begrænset farmakokinetisk data fra patienter, der er yngre end 20 dage, da kun én 16 dage gammel nyfødt modtog risdiplam i en lavere dosis (0,04 mg/kg) i kliniske studier.

Ældre population

Der er ikke gennemført studier, der specifikt undersøger farmakokinetikken hos SMA-patienter ældre end 60 år. De kliniske farmakokinetiske studier inkluderede personer uden SMA i aldersgruppen op til 69 år og indikerer, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter i aldersgruppen op til 69 år.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke gennemført studier, der har undersøgt risdiplams farmakokinetik hos patienter med nedsat nyrefunktion. Uomdannet risdiplam elimineres i mindre grad via nyrerne (8%).

Nedsat leverfunktion

Let og moderat nedsat leverfunktion påvirkede ikke risdiplams farmakokinetik i signifikant grad. Efter administration af en enkelt oral dosis risdiplam på 5 mg er de gennemsnitlige ratioer for C_{max} og AUC 0,95 og 0,80 hos patienter med let nedsat leverfunktion (n=8) og 1,20 og 1,08 hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (n=8) versus tilsvarende raske kontroller (n=10). Sikkerhed og farmakokinetik hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke undersøgt.

Etnicitet

Der er ingen forskel i risdiplams farmakokinetik hos japanske og kaukasiske personer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Nedsat fertilitet

Baseret på systematisk eksponering ved niveauet, hvor der ikke observeres nogen bivirkninger (NOAEL), var behandling med risdiplam hos hanrotter og -aber forbundet med manglende produktion af sædceller uden sikkerhedsmargin. Dette har medført degenererede spermatocytter, degeneration/nekrose af det seminiferøse epitel samt oligo/aspermi i epididymis. Risdiplams virkning på sædceller skyldes formentlig, at risdiplam forstyrrer celledelingscyklus. Denne interferans er stadiespecifik og forventes at være reversibel. Der sås ingen virkning på de hunlige forplantningsorganer hos rotter og aber efter behandling med risdiplam.

Der var ikke udført studier, der omfatter fertilitet og den tidlige embryonale udvikling, ved samtidig administration af risdiplam, idet manglende produktion af sædceller og embryotoksisk potentiale under behandling allerede var identificeret ved behandling af rotter og aber i andre toksisitetsstudier. Der var ikke observeret nedsat fertilitet for hverken hanner eller hunner i to studier, hvor rotter blev parret, enten efter afslutning af en 13-ugers behandlingsperiode, der blev påbegyndt efter dieperiodens ophør, eller 8 uger efter afslutning af en 4-ugers behandlingsperiode påbegyndt ved 4-dages alderen.

Virkning på retinastrukturen

Kronisk behandling af aber med risdiplam har givet evidens for en virkning på retina i form af fotoreceptor-degeneration begyndende i periferien af retina. Virkningen på retinogrammet var delvist reversibel efter seponering af behandling, men fotoreceptor-degenerationen var ikke reversibel. Virkningen blev monitoreret ved OCT (optisk kohærens tomografi) og ved ERG (elektroretinografi). Virkningen er set ved eksponeringer, der er over 2 gange eksponeringen hos mennesker ved terapeutisk dosis, uden sikkerhedsmargin baseret på systematisk eksponering ved NOAEL. Sådanne virkninger er ikke set hos albino- eller pigmenterede rotter i kronisk behandling med risdiplam ved højere eksponeringer end hos aber. Sådanne virkninger er ikke blevet observeret i kliniske studier hos SMA-patienter med regelmæssig oftalmologisk monitorering (herunder SD OCT og visuel funktionsvurdering).

Virkning på epitelvæv

Der var tydelig påvirkning af hud, larynx og øjenlågshistologi samt mave-tarm-kanalen hos rotter og aber behandlet med risdiplam. Forandringerne blev synlige ved høje doser efter 2 ugers behandling og længere. Ved kronisk behandling af aber i 39 uger var NOAEL ved en eksponering på mere end 2 gange den gennemsnitlige eksponering hos mennesker ved terapeutisk dosis.

Virkning på hæmatologiske parametre

Der er i akutte knoglemarvs-micronukleustest hos rotter set et fald på mere end 50% i andelen af polykromatiske (umodne) og normokromatiske (modne) erythrocytter, hvilket indikerer substantiel knoglemarvstoksicitet ved det høje dosisniveau med eksponering over 15 gange den gennemsnitlige eksponering hos mennesker ved terapeutisk dosis. Ved længere behandling af rotter i 26 uger, var eksponeringsmarginer for NOAEL ca. 4 gange den gennemsnitlige eksponering hos mennesker ved terapeutisk dosis.

Genotoksicitet

Risdiplam er ikke mutagent i bakterielle tilbagemutationsanalyser. I pattedyrsceller *in vitro* og i knoglemarv hos rotter øger risdiplam hyppigheden af micronukleerede celler. Øget forekomst af micronucleus i knoglemarv er set i flere toksicitetsstudier med rotter (voksne og unge dyr). NOAEL-niveauet (No Observed Adverse Effect Level) er på tværs af studierne forbundet med en ca. 1,5 gange højere eksponering end hos mennesker ved terapeutisk dosis. Data indikerede, at denne virkning er indirekte og sekundær til en forstyrrelse risdiplam forårsager i cellens delingscyklus. Risdiplam har ikke potentiale til at beskadige DNA direkte.

Reproduktionstoksicitet

Der er i studier med gravide rotter behandlet med risdiplam vist embryoføtal toksicitet med lavere føtalvægt og forsinket udvikling. NOAEL for denne virkning var en eksponering ca. 2 gange den eksponering, der nås ved den terapeutiske dosis af risdiplam hos patienter. I studier med drægtige kaniner så dysmorfogene virkninger ved eksponeringer, der også forbindes med maternel toksicitet. Disse bestod af 4 fostre (4%) fra 4 kuld (22%) med hydrocefalus. NOAEL var en eksponering ca. 4 gange højere end eksponeringen ved terapeutiske doser af risdiplam hos patienter. I et præ- og postnatalt udviklingsstudie med rotter behandlet dagligt med risdiplam, forårsagede risdiplam en lille forsinkelse i gestationslængde. Studier med drægtige og diegivende rotter viste, at risdiplam passerer placentabarrieren og udskilles i mælken.

Carcinogenicitet

Risdiplam viste ikke et karcinogent potentiale hos transgene rasH2 mus i 6 måneder og i et to-årigt studie hos rotter, ved eksponeringer svarende til dem hos mennesker, der fik den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD). Signifikante stigninger i tumorer i præputialkirtlen hos hanrotter og klitoriskirtlen hos hunrotter ved 4 gange eksponering med MRHD er uden relevans for mennesker, fordi begge er gnaverspecifikke organer.

Studier med unge dyr

Data fra studier med unge dyr viser ingen særlig risiko for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

mannitol (E421)
isomalt (E953)
jordbæraroma
vinsyre (E334)
natriumbenzoat (E211)
macrogol/polyethylenglycol 6000
sucralose
ascorbinsyre (E300)
dinatriumedetatdihydrat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Pulver til oral opløsning

2 år

Rekonstitueret oral opløsning

64 dage ved opbevaring i køleskab (2 til 8°C).

Hvis det er nødvendigt, kan patienten eller patientens omsorgsperson opbevare den orale opløsning ved stuetemperatur (under 40°C) i højst 120 timer (5 dage). Den orale opløsning skal tilbage i køleskabet, når det ikke længere er nødvendigt at opbevare flasken ved stuetemperatur. Den samlede tid udenfor køleskabet (under 40°C) bør monitoreres. Den orale opløsning skal kasseres hvis den har været opbevaret ved stuetemperatur (under 40°C) i mere end 120 timer (5 dage), eller hvis den på noget tidspunkt har været opbevaret over 40°C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Pulver til oral opløsning

Opbevares i den originale ravfarvede glasflaske for at beskytte mod lys.

Rekonstitueret oral opløsning

Se pkt. 6.3. for opbevaringsbetingelser efter rekonstitution af lægemidlet.

Opbevar den orale opløsning i den originale ravfarvede glasflaske for at beskytte mod lys, og opbevar altid flasken opretstående med låget tæt lukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ravfarvet type III glasflaske med et forseget og børnesikret skruelåg.

Hver æske indeholder: 1 flaske, 1 adapter til at sætte i flasken, 2 genanvendelige 1 ml, 2 genanvendelige 6 ml og 1 genanvendelig 12 ml ravfarvede, orale sprøjter med inddelinger.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Evrysdi pulver skal rekonstitueres til den orale opløsning af en sundhedsperson (fx en farmaceut) inden udlevering.

Klargøring

Der bør udvises forsigtighed ved håndtering af Evrysdi pulver til oral opløsning (se pkt. 4.4). Undgå inhalation og, at hud eller slimhinder kommer i direkte kontakt med pulveret og den rekonstituerede opløsning.

Brug éngangshandsker under rekonstitution og ved aftørring af overfladen af flaske/låg og ved rengøring af arbejdsflade efter rekonstitution. Ved kontakt, skal der vaskes grundigt med sæbe og vand; øjne skylles med vand.

Vejledning til rekonstitution:

1. Bank forsigtigt på bunden af den lukkede glasflaske for at løsne pulveret.
2. Fjern låget. Smid ikke låget væk.
3. Hæld forsigtigt 79 ml rensed vand eller vand til injektionsvæsker i Evrysdi-flasken for at opnå en 0,75 mg/ml oral opløsning.
4. Hold glasflasken på bordet med én hånd. Sæt adapteren i åbningen ved at trykke den ned med den anden hånd. Sørg for, at adapteren sidder helt fast i flaskens åbning.
5. Sæt låget tilbage på flasken og luk flasken tæt. Ryst derefter flasken grundigt i 15 sekunder. Vent i 10 minutter. Produktet bør herefter være en klar opløsning. Herefter rystes grundigt igen i 15 sekunder.
6. Skriv "Kassér efter-datoen" på flaskens etiket og på æsken. ("Kassér efter-datoen" beregnes som 64 dage efter rekonstitution; dagen for rekonstitution tælles som dag 0). Sæt flasken tilbage i den originale æske med sprøjter (i poser), indlægsseddel samt brugsvejledning. Opbevar æsken i køleskabet (2 til 8 °C).

Kassér eventuel ubrugt opløsning 64 dage efter rekonstitution.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1531/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. marts 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Virkningsstudie efter tilladelse til markedsføring (PAES): et længerevarende prospektivt, observationsstudie til yderligere evaluering af sygdomsprogression hos SMA-patienter (både præsymptomatiske og symptomatiske) med en til fire SMN2 kopier behandlet med risdiplam sammenlignet med naturhistoriske data hos ubehandlede patienter.	2030

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Evrysdi 0,75 mg/ml pulver til oral opløsning
risdiplam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 flaske indeholder 60 mg risdiplam i 2,0 g pulver.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumbenzoat (E211) og isomalt (E953).
Se indlægsseddel for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til oral opløsning
1 flaske
Indeholder også 1 flaskeadapter, 5 genanvendelige sprøjter (to 1 ml, to 6 ml og én 12 ml).

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse efter rekonstitution.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Undgå inhalation af pulveret. Undgå hudkontakt med pulver og rekonstitueret opløsning.

8. UDLØBSDATO

Pulver EXP

Oral opløsning.
Kassér efter (dd-mm-åååå)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Rekonstitueret oral opløsning: Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Opbevares i original flaske, tæt lukket og altid opretstående.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1531/001

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Evrysdi

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKEETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Evrysdi 0,75 mg/ml pulver til oral opløsning
risdiplam

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 flaske indeholder 60 mg risdiplam i 2,0 g pulver.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også natriumbenzoat (E211) og isomalt (E953).
Se indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Undgå hudkontakt.

8. UDLØBSDATO

Pulver: EXP

Oral opløsning. Kassér efter

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Oral opløsning: Opbevares ved 2 °C – 8 °C. Hold flasken tæt lukket og opretstående.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1531/001

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Evrysdi 0,75 mg/ml pulver til oral opløsning

risdiplam

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du eller dit barn har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Evrysdi
3. Sådan skal du tage Evrysdi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Evrysdi er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof risdiplam.

Anvendelse

Evrysdi bruges til at behandle spinal muskelatrofi (SMA), en genetisk sygdom.

Hvad er spinal muskelatrofi?

SMA skyldes at kroppen mangler et protein, der kaldes "survival motor neuron" (SMN) protein. Mangel på SMN-protein kan forårsage at du eller dit barn mister motoriske neuroner, som er nerveceller, der kontrollerer musklerne. Dette giver muskelsvaghed og muskelsvind, der kan påvirke dagligdags bevægelser som hoved- og nakkekontrol, at kunne sidde, kravle og gå. De muskler, der bruges til at trække vejret og synke, kan også blive svagere.

Hvordan virker Evrysdi?

Risdiplam, der er det aktive stof i Evrysdi, virker ved at hjælpe kroppen med at producere mere SMN-protein. Det gør, at der går færre motoriske neuroner tabt, og det kan forbedre muskelfunktionen hos mennesker med SMA.

Hos spædbørn med SMA-type 1 behandlet i kliniske studier i 1 år, har Evrysdi hjulpet med at:

- øge hvor længe de lever og reducere behovet for en respirator for at hjælpe med vejrtrækning sammenlignet med ubehandlede spædbørn med SMA (kun 25% af ubehandlede spædbørn forventes at være i live uden permanent behov for respirator efter 14-måneders alderen, sammenlignet med 85% af patienterne efter 1 års behandling med Evrysdi).
- bevare evnen til at spise gennem munden hos 83% af patienterne.

Hos børn (fra småbørn til unge) og voksne med SMA-type 2 og type 3, kan Evrysdi opretholde eller forbedre muskelkontrollen.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Evrysdi

Tag ikke Evrysdi

- hvis du eller dit barn er allergisk over for risdiplam eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Hvis du er i tvivl, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet før du eller dit barn tager Evrysdi.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, før du eller dit barn tager Evrysdi.

Behandling med Evrysdi kan skade dit ufødte barn og kan påvirke mænds evne til at få børn. Se **“Graviditet, prævention, amning og mænds fertilitet”** for mere information.

Brug af anden medicin sammen med Evrysdi

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Det er særligt vigtigt at informere lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn tager eller tidligere har taget følgende lægemidler:

- metformin - et lægemiddel der bruges til behandling af type II diabetes
- lægemidler til behandling af SMA

Graviditet, prævention, amning og mænds fertilitet

Graviditet

- Tag ikke Evrysdi, hvis du er gravid. Dette skyldes, at denne medicin kan skade fostret, hvis du tager den, mens du er gravid.
- Lægen skal foretage en graviditetstest, før du begynder behandlingen med Evrysdi. Det er fordi, Evrysdi kan skade dit ufødte barn.
- Hvis du bliver gravid under din behandling med Evrysdi, skal du straks kontakte lægen. Du skal sammen med lægen beslutte, hvad der er bedst for dig og dit ufødte barn.

Prævention

Kvinder

Undgå at blive gravid:

- mens du er i behandling med Evrysdi og
- i op til en måned efter du er holdt op med at tage Evrysdi.

Tal med lægen om sikker prævention der skal anvendes, mens du er i behandling og indtil 1 måned efter behandlingen er afsluttet.

Mænd

Hvis din partner kan blive gravid, skal I undgå graviditet. Brug sikker prævention (f.eks. kondom):

- mens du er i behandling med Evrysdi og
- i 4 måneder efter, du er stoppet med at tage Evrysdi.

Tal med sundhedspersoner om hvilken sikker prævention, der skal bruges.

Amning

Du må ikke amme, mens du tager dette lægemiddel. Dette er fordi, lægemidlet kan udskilles i modermælken og derved muligvis kan skade barnet.

Snak med lægen om, hvorvidt du skal holde op med at amme eller om du skal stoppe med at bruge Evrysdi.

Mænds fertilitet

Der er i dyreforsøg fundet tegn på, at Evrysdi kan nedsætte mænds fertilitet under behandlingen og i op til 4 måneder efter sidste dosis. Spørg lægen til råds, hvis du planlægger at få et barn. Du må ikke være sæddonor, mens du er i behandling med Evrysdi og i 4 måneder efter den sidste dosis.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er ikke sandsynligt, at Evrysdi påvirker evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Evrysdi indeholder natrium

Evrysdi indeholder en lille mængde natrium (salt) – der er mindre end 1 mmol (23 mg) natrium i selv den højeste daglige dosis på 5 mg (6,6 ml af den 0,75 mg/ml orale opløsning). Dvs. lægemidlet er i det væsentlige natriumfrit og kan anvendes af patienter på saltfattig kost.

Evrysdi indeholder 0,375 mg natriumbenzoat per ml. Natriumbenzoat kan øge gulsot (gulning af huden og øjnene) hos nyfødte (op til fire uger).

Evrysdi indeholder isomalt

Evrysdi indeholder 2,97 mg isomalt per ml. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du eller dit barn ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Evrysdi

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Du vil få Evrysdi udleveret som væske i en flaske. Hvis lægemidlet i flasken er et pulver, skal du ikke bruge det, men kontakte apotekspersonalet.

Du skal også omhyggeligt læse og følge den vedlagte **Brugsvejledning** i hvordan du tager eller giver Evrysdi.

Så meget Evrysdi skal du tage

- **Voksne og unge:** Den daglige dosis af Evrysdi er 5 mg (6,6 ml af den orale opløsning).
- **Spædbørn og børn:** Din læge vil vælge den rigtige dosis af Evrysdi baseret på dit barns alder og vægt.

Du eller dit barn skal tage den daglige dosis som angivet af lægen. Du må ikke ændre i dosis uden at tale med lægen.

Hvornår og hvordan tages Evrysdi

- Evrysdi er en væske, der klargøres af apotekspersonalet, og som i denne indlægsseddel omtales som 'opløsning' eller 'lægemiddel'.
- Tag Evrysdi én gang dagligt, efter et måltid og på omtrent samme tidspunkt hver dag. Dette hjælper dig til at huske, hvornår du skal tage din medicin.
- Drik vand efter af have taget medicinen. Bland ikke medicinen med mælk eller modermælk.
- Tag eller giv Evrysdi straks efter det er trukket op i den orale sprøjte. Hvis det ikke tages inden for 5 minutter, skal den orale sprøjte tømmes for medicin og en ny dosis trækkes op.
- Hvis Evrysdi kommer i kontakt med huden, skal det berørte område vaskes med vand og sæbe.

Læs folderen ”Brugsvejledning”

En folder med ”**Brugsvejledning**” ligger i pakken. Den viser dig, hvordan du trækker en dosis op med den genanvendelige orale sprøjte, der følger med. Du (eller dit barn) kan tage medicinen, enten:

- gennem munden eller
- gennem en mavesonde eller
- gennem en næsesonde.

Så længe skal Evrysdi tages

Lægen vil fortælle dig hvor længe du eller dit barn skal tage Evrysdi. Stop ikke behandlingen med Evrysdi medmindre lægen har sagt det.

Hvis du eller dit barn har taget for meget Evrysdi

Hvis du eller dit barn kommer til at tage for meget Evrysdi, skal du straks kontakte lægen eller tage på hospitalet. Tag medicinæsken og denne indlægsseddel med.

Hvis du eller dit barn har glemt at tage Evrysdi eller kaster op efter en dosis

- Hvis der er gået 6 timer eller mindre siden du eller dit barn skulle have taget Evrysdi, skal du tage den glemte dosis, så snart du kommer i tanke om det.
- Hvis der er gået mere end 6 timer siden du eller dit barn skulle have taget Evrysdi, springes den glemte dosis over og den næste dosis tages til sædvanlig tid. Tag ikke en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.
- Hvis du eller dit barn kaster op efter at have taget en dosis af Evrysdi, må der ikke tages en ekstra dosis. I stedet skal den næste dosis tages til sædvanlig tid dagen efter.

Hvis du spilder Evrysdi

Hvis du kommer til at spilde Evrysdi, skal du tørre området af med et stykke tørt køkkenrulle og vaske efter med sæbe og vand. Smid det brugte stykke køkkenrulle i skraldespanden og vask hænderne godt med sæbe og vand.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- diarré
- udslæt
- hovepine
- feber

Almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- kvalme
- sår i munden
- infektion i blæren
- ledsmerter

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret efter markedsføring af Evrysdi, men deres hyppighed er ikke kendt:

- betændelse i små blodkar, der hovedsageligt påvirker huden (kutan vaskulitis).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#)*. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Dette lægemiddel skal opbevares utilgængeligt for børn.
- Opbevar den orale opløsning i et køleskab (2 til 8 °C). Hvis det er nødvendigt, kan du eller din omsorgsperson opbevare den orale opløsning ved stuetemperatur (under 40 °C) i højst 120 timer (5 dage). Sæt den orale opløsning tilbage i køleskabet, når det ikke længere er nødvendigt at opbevare flasken ved stuetemperatur.
- Monitorér den samlede tid uden for køleskabet (under 40 °C). Som nævnt ovenfor må det samlede tidsinterval udenfor køleskabet ikke overstige 120 timer.
- Den orale opløsning er holdbar i 64 dage efter klargøring af apotekspersonalet, når den opbevares i køleskabet ved 2 °C til 8 °C. Apotekspersonalet skriver udløbsdatoen på flaskens etiket og på æsken efter "Kassér efter". Brug ikke opløsningen efter den dato, der står efter "Kassér efter", eller kassér medicinen, hvis flasken har været opbevaret ved stuetemperatur (under 40 °C) i mere end 120 timer (5 dage).
- Kassér medicinen, hvis flasken på noget tidspunkt har været opbevaret over 40 °C.
- Opbevar medicinen i den originale flaske for at beskytte mod lys.
- Stil flasken med opløsningen opret og med låget tæt lukket til.
- Når medicinen er trukket op i den orale sprøjte, skal den bruges straks. Evrysdi-opløsningen må ikke opbevares i sprøjten.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Evrysdi indeholder:

- Aktivt stof i den orale opløsning: risdiplam.
- Én ml oral opløsning indeholder 0,75 mg risdiplam.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), isomalt (E953), jordbæraroma, vinsyre (E334), natriumbenzoat (E211), macrogol/polyethylenglycol 6000, sucralose, ascorbinsyre (E300), dinatriumedetatdihydrat (se afsnit 2 'Evrysdi indeholder natrium' og 'Evrysdi indeholder isomalt').

Udsende og pakningsstørrelser

- Pulver til oral opløsning, der leveres som en oral opløsning efter klargøring af apotekspersonalet.
- Opløsningen er en grøn-gul til gul oral opløsning med jordbærsmag. Opløsningens volumen er 80 ml.
- Hver æske indeholder 1 flaske, 1 flaskeadapter, to 1 ml, to 6 ml og én 12 ml genanvendelige, ravfarvede orale sprøjter med markeringer for at hjælpe dig med at trække den korrekte dosis op.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Malta

(see Ireland)

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BRUGSVEJLEDNING – INDGIVELSE

Evrysdi 0,75 mg/ml pulver til oral opløsning risdiplam

Vær omhyggelig med at læse og forstå **Brugsvejledningen**, inden du begynder at bruge Evrysdi. Denne brugsvejledning beskriver, hvordan Evrysdi klargøres og gives med en oral sprøjte, gennem en mavesonde (G-sonde) eller gennem en næsesonde (NG-sonde).

Hvis du har spørgsmål til hvordan du bruger Evrysdi, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet.

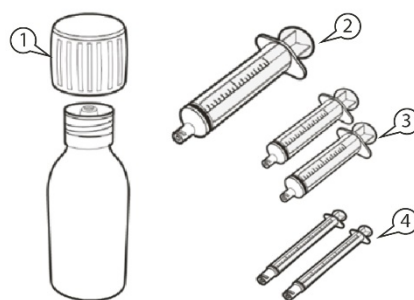
Du vil få udleveret Evrysdi som en væske i en flaske. Evrysdi er af apotekspersonalet klargjort til en væske, der indtages gennem munden. Hvis lægemidlet i flasken er et pulver, må du **ikke bruge det**, men skal kontakte apotekspersonalet.

Vigtig information om Evrysdi

- Bed lægen eller apotekspersonalet om at vise dig hvilken oral sprøjte du skal bruge og hvordan du opmåler den daglige dosis.
- Brug altid de genanvendelige orale sprøjter i pakningen til at opmåle den daglige dosis.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis din(e) sprøjte(r) bliver væk eller går i stykker. Lægen eller apotekspersonalet vil rådgive dig om, hvordan du så skal tage medicinen.
- Se **“Sådan vælger du den rigtige orale sprøjte til din dosis Evrysdi”**. Spørg apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål til, hvordan du vælger den rigtige sprøjte.
- Hvis flaske-adapteren ikke sidder i flasken, må **du ikke** tage medicinen, men kontakte apotekspersonalet.
- Den orale opløsning kan opbevares ved stuetemperatur (under 40°C) i højst 120 timer (5 dage). Monitorér den samlede tid uden for køleskabet (under 40°C).
- **Brug ikke** Evrysdi efter **“Kassér efter”-datoen**, der er skrevet på flaskens etiket, eller hvis du eller din omsorgsperson har haft opbevaret flasken ved stuetemperatur (under 40°C) i mere end 120 timer (5 dage). Spørg apotekspersonalet, hvis du ikke kan se, at de har skrevet en **“Kassér efter”-dato** på flaskens etiket.
- Kassér medicinen, hvis flasken på noget tidspunkt har været opbevaret over 40°C.
- Evrysdi **må ikke** blandes med mælk eller modermælkserstatning.
- **Brug ikke** Evrysdi, hvis flasken eller de orale sprøjter er beskadigede.
- **Undgå** at få Evrysdi på huden. Hvis du får Evrysdi på huden, skal du vaske området med sæbe og vand.
- Hvis du kommer til at spilde Evrysdi, skal du tørre området af med et stykke tørt køkkenrulle og vaske efter med sæbe og vand. Smid det brugte stykke køkkenrulle i skraldespanden og vask hænderne godt med sæbe og vand.
- Hvis der ikke er nok Evrysdi tilbage i flasken til en hel dosis, skal du kassere flasken med tiloversbleven Evrysdi samt de brugte orale sprøjter i overensstemmelse med lokale regler for bortskaffelse; tag en ny flaske med Evrysdi og opmål den fulde dosis. **Du må ikke blande** Evrysdi fra den nye flaske med Evrysdi fra den flaske du allerede bruger.

Hver æske med EVRYSDI indeholder (se figur A):

1. 1 Evrysdi-flaske med flaske-adapter og låg
2. 1 oral 12 ml sprøjte (i pose)
3. 2 orale 6 ml sprøjter (i poser)
4. 2 orale 1 ml sprøjter (i poser)
5. 1 brugsvejledning (ikke vist)
6. 1 indlægsseddel (ikke vist)



Figur A

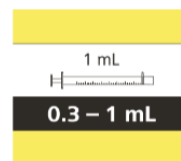
Opbevaring

Se afsnit 5 “Opbevaring” i indlægssedlen for fuld information.

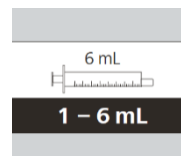
A) Optrækning af dosis

Sådan vælger du den rigtige orale sprøjte til din dosis af Evrysdi

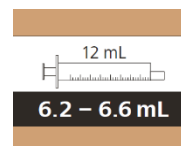
- Hvis din daglige dosis Evrysdi er mellem 0,3 ml og 1 ml, skal du bruge en 1 ml oral sprøjte (gul etiket).



- Hvis din daglige dosis Evrysdi er mellem 1 ml og 6 ml, skal du bruge en 6 ml oral sprøjte (grå etiket).



- Hvis din daglige dosis Evrysdi er mere end 6 ml, skal du bruge en 12 ml oral sprøjte (brun etiket).

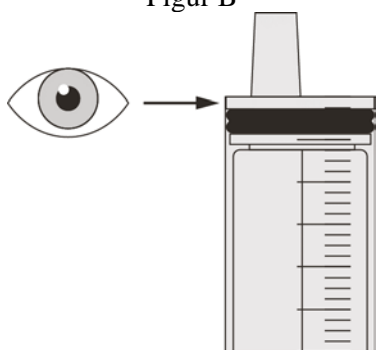


Spørg din læge eller apotekspersonalet om afrunding af din eller dit barns daglige dosis til den nærmeste streg på sprøjten.

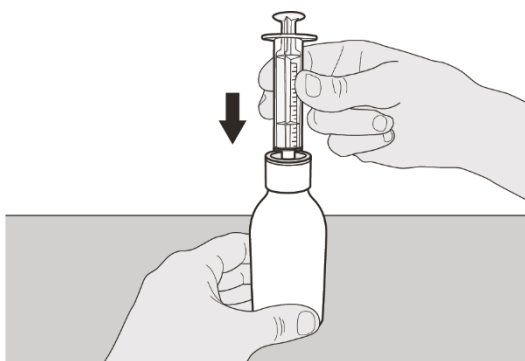
Sådan trækker du en dosis Evrysdi op



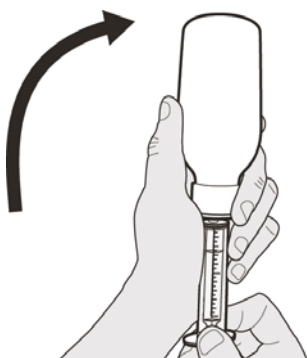
Figur B



Figur C



Figur D



Figur E

Trin A1

Tag låget af ved at trykke det ned og dreje det mod venstre (mod uret) (se figur B). Smid ikke låget væk.

Trin A2

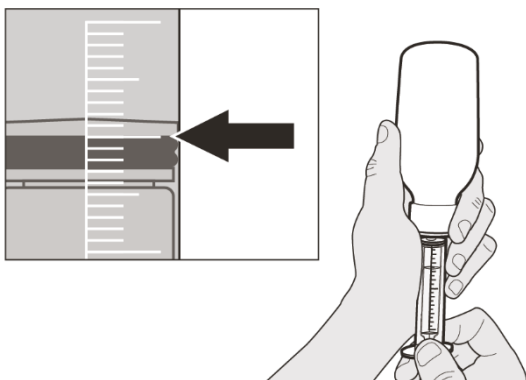
Tryk den orale sprøjtes stempel helt ned, så du fjerner al luft i sprøjten (se figur C).

Trin A3

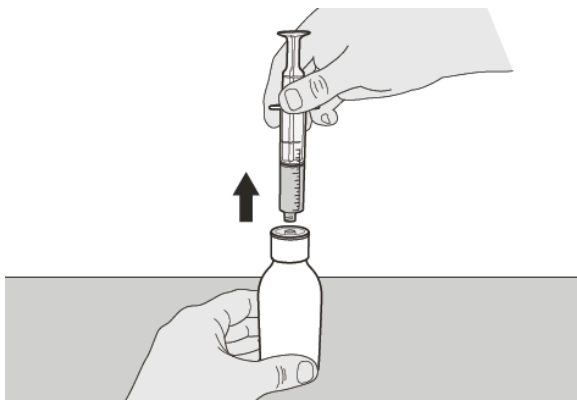
Hold flasken oprejst og sæt sprøjtespids i flaske-adapteren (se figur D).

Trin A4

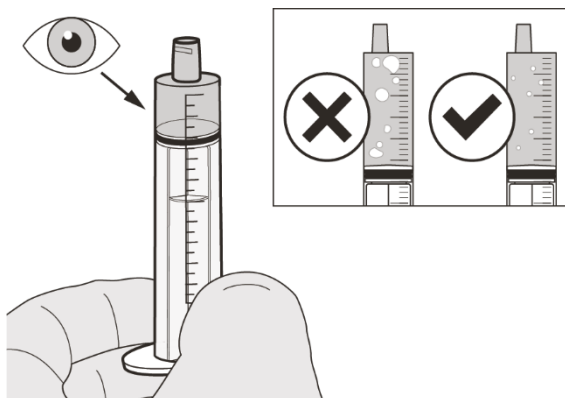
Vend forsigtigt flasken på hovedet med sprøjtespidsen omhyggeligt sat fast i flaske-adapteren (se figur E).



Figur F



Figur G



Figur H

Trin A5

Træk langsomt stemplet tilbage, til du har trukket din dosis af Evrysdi op. Toppen af den sorte stempelstopper skal være på linje med den ml-streg på sprøjten, der svarer til din daglige dosis (se figur F).

Når du har trukket den rigtige dosis op, skal du **holde fast i stemplet for at forhindre, at det bevæger sig.**

Trin A6

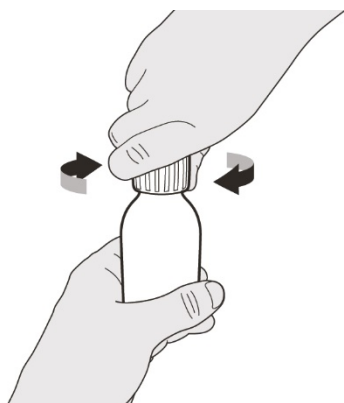
Bliv ved med at holde fast i stemplet, for at forhindre, at det bevæger sig. Lad sprøjten blive siddende i flaske-adapteren og vend flasken om igen i opretstående stilling. Stil flasken på en plan overflade. Fjern den orale sprøjte fra flaske-adapteren ved forsigtigt at trække den orale sprøjte lige op (se figur G).

Trin A7

Hold den orale sprøjte med spidsen pegende opad. Tjek medicinen i sprøjten. **Hvis** der er store luftbobler i sprøjten (se figur H) **eller hvis** du har trukket en forkert mængde Evrysdi op, kan du sætte sprøjtespidsen tilbage i flaske-adapteren. Tryk stemplet helt ned, så medicinen flyder tilbage i flasken og gentag trin A4 til A7.

Tag eller giv Evrysdi med det samme efter det er trukket op i sprøjten.

Hvis det ikke tages **inden for 5 minutter**, skal medicinen kasseres og en ny dosis trækkes op.



Figur I

Trin A8

Sæt låget tilbage på flasken. Drej låget mod højre (med uret) for at lukke flasken tæt (se figur I). Fjern ikke flaske-adapteren fra flasken.

Hvis du får din dosis Evrysdi gennem munden, skal du følge vejledningen i **“B) Sådan tager du en dosis Evrysdi gennem munden”**.

Hvis du får din dosis Evrysdi gennem en mavesonde, skal du følge vejledningen i **“C) Sådan giver du en dosis Evrysdi gennem en mavesonde (G-tube)”**.

Hvis du får din dosis Evrysdi gennem en næsesonde, skal du følge vejledningen i **“D) Sådan giver du en dosis Evrysdi gennem en næsesonde (NG-tube)”**.

Evrysdis orale sprøjter er specielt designet til at kunne passe sammen med ENFit®-systemet. Hvis din sonde til sondemad ikke passer sammen med ENFit®, har du muligvis brug for en ENFit®-overgangsadapter for at forbinde Evrysdi-sprøjten til din G-tube eller NG-tube.

B) Sådan tager du en dosis Evrysdi gennem munden

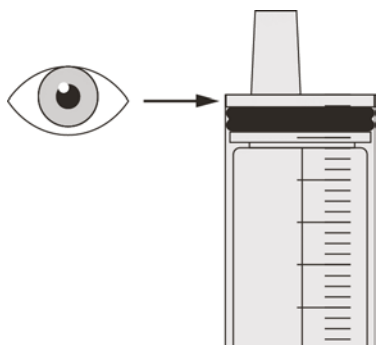
Du skal sidde opret, når du tager en dosis Evrysdi gennem munden.



Figur J

Trin B1

Placér sprøjten i munden **med spidsen ind mod en af kinderne**. Tryk **langsomt** stemplet helt ned, så hele dosis af Evrysdi gives (se figur J). **Hvis Evrysdi gives bagerst i svelget eller for hurtigt, kan det forårsage kvælning.**



Figur K

Trin B2

Tjek, at der ikke er medicin tilbage i sprøjten (se figur K).



Figur L

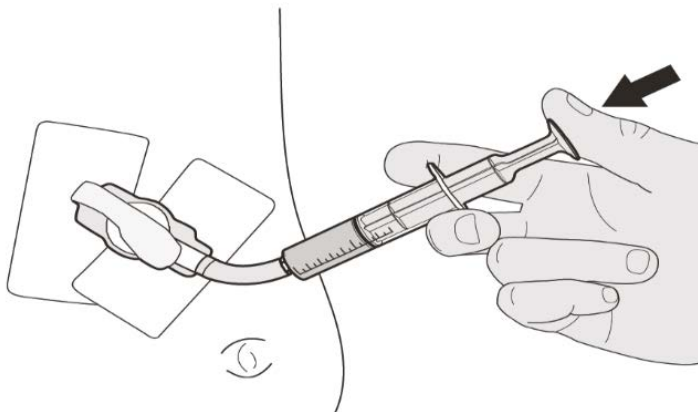
Trin B3

Drik vand straks efter du har taget Evrysdi (se figur L).

Gå til trin E for at læse hvordan du rengør sprøjten.

C) Sådan giver du en dosis Evrysdi gennem en mavesonde

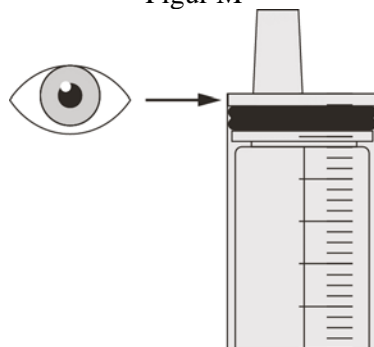
Hvis du giver Evrysdi gennem en mavesonde, skal du spørge din læge eller sygeplejerske, hvordan du tjekker mavesonden, inden du giver Evrysdi.



Figur M

Trin C1

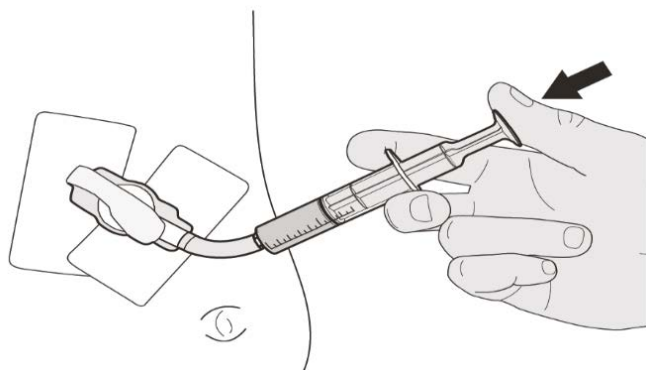
Indfør spidsen af sprøjten i mavesonden. Tryk forsigtigt stemplet helt ned, så hele dosis af Evrysdi gives (se figur M).



Figur N

Trin C2

Tjek, at der ikke er medicin tilbage i sprøjten (se figur N).



Figur O

Trin C3

Skyl mavesonden igennem med 10-20 ml vand straks efter en dosis Evrysdi er givet (se figur O).

Gå til Trin E for at se hvordan du rengør sprøjten.

D) Sådan giver du Evrysdi gennem en næsesonde

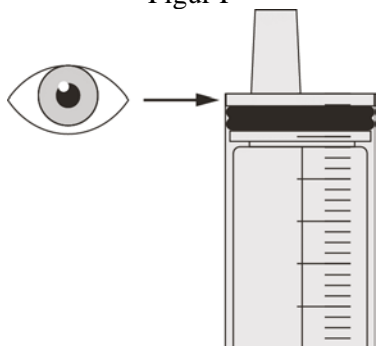
Hvis du giver Evrysdi gennem en næsesonde, skal du spørge din læge eller sygeplejerske, hvordan du tjekker næsesonden, inden du giver Evrysdi.



Figur P

Trin D1

Indfør spidsen af sprøjten i næsesonden. Tryk forsigtigt stemplet helt ned, så hele dosis af Evrysdi gives (se figur P).



Figur Q

Trin D2

Tjek, at der ikke er medicin tilbage i sprøjten (se figur Q).



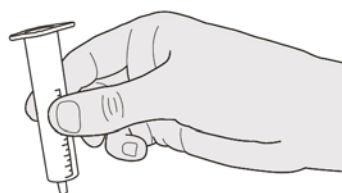
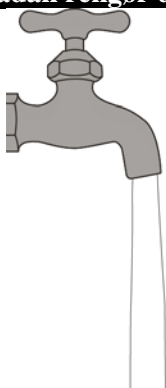
Figur R

Trin D3

Skyl næsesonden igennem med 10-20 ml vand straks efter en dosis Evrysdi er givet (se figur R).

Gå til Trin E for at se hvordan du rengør sprøjten.

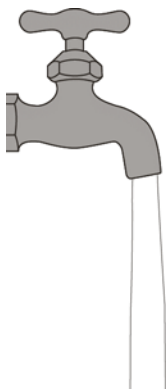
E) Sådan rengør du sprøjten efter brug



Figur S

Trin E1

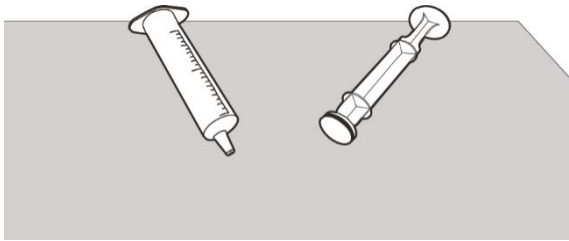
Tag stemplet ud af den orale sprøjte. Rengør sprøjtecyklinderen grundigt under rent rindende vand (se figur S).



Figur T

Trin E2

Rengør stemplet grundigt under rent rindende vand (se figur T).



Figur U

Trin E3

Tjek, at sprøjtecylindren og stemplet er rene.

Læg sprøjtecylindren og stemplet på en ren overflade et sikkert sted, så de kan tørre (se figur U).

Vask hænder.

Når sprøjtecylindren og stemplet er tørre, sættes stemplet tilbage i sprøjtecylindren, og den samlede sprøjte opbevares sammen med medicinen.

Vejledning til rekonstitution

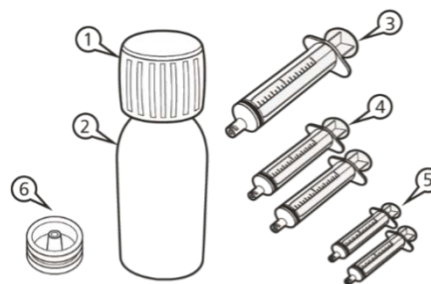
Evrysdi 0,75 mg/ml pulver til oral opløsning risdiplam

Vejledning til rekonstitution

(KUN TIL SUNDHEDSFAGLIGT PERSONALE [F.EKS. APOTEKSPERSONALE])

Hver Evrysdi-æske indeholder (se figur A):

1. 1 låg
2. 1 Evrysdi-flaske
3. 1 oral 12 ml sprøjte (i pose)
4. 2 orale 6 ml sprøjter (i poser)
5. 2 orale 1 ml sprøjter (i poser)
6. 1 flaske-adapter
7. 1 indlægsseddel (ikke vist)
8. 1 vejledning til rekonstitution (ikke vist)
9. 1 brugsvejledning (ikke vist)



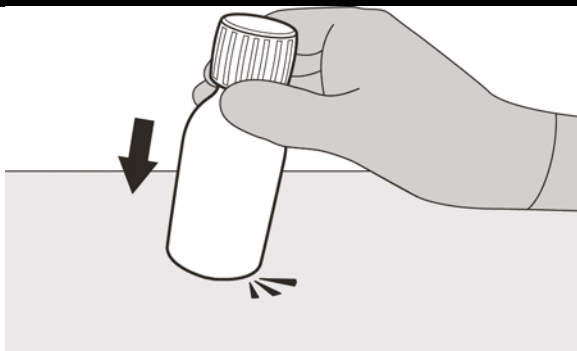
Figur A

Vigtig information om Evrysdi

- **Undgå inhalation af Evrysdi pulver.**
- **Brug handsker.**
- **Brug ikke** pulveret efter udløbsdatoen. Pulverets udløbsdato er trykt på flaskeetiketten.
- Udlever **ikke** den rekonstituerede opløsning, hvis opløsningens “Kassér efter”-dato er senere end pulverets udløbsdato.
- **Undgå hudkontakt** med lægemidlet. Hvis du får lægemidlet på huden, skal området vaskes med sæbe og vand.
- **Brug ikke** lægemidlet, hvis en eller flere af delene er beskadigede eller mangler.
- Brug rensed vand eller vand til injektionsvæsker til rekonstitution af lægemidlet.
- Udlever ikke andre orale sprøjter end dem, der ligger i æsken.

Opbevaring

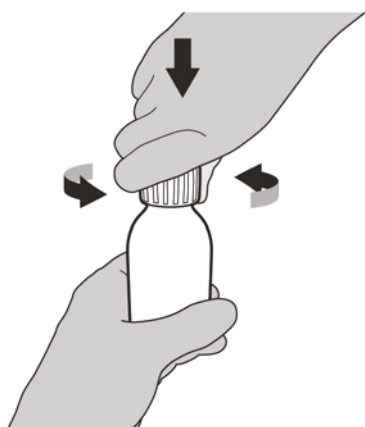
- Pulveret (ikke-rekonstitueret lægemiddel) opbevares ved stuetemperatur og i æsken.
- Opløsningen (rekonstitueret lægemiddel) opbevares i køleskab ved (2 til 8 °C) og opretstående i æsken.
- Opbevar den orale opløsning i den originale flaske og altid opretstående med tætsluttende låg.



Figur B

Trin 1

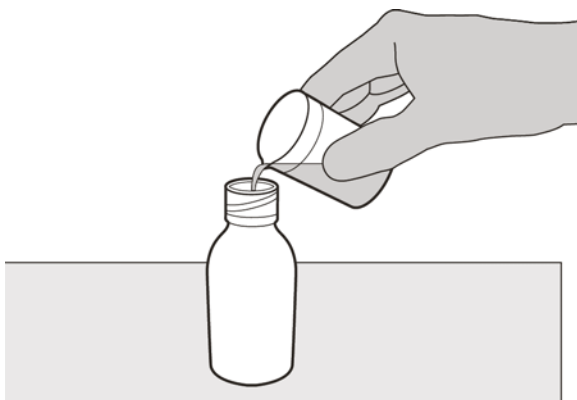
Bank forsigtigt bunden af flasken mod bordet for at løsne pulveret (se figur B).



Figur C

Trin 2

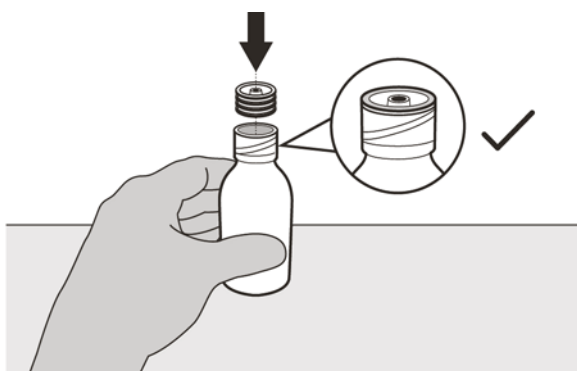
Tag låget af ved at trykke det ned og dreje det mod venstre (mod uret) (se figur C).
Smid ikke låget væk.



Figur D

Trin 3

Hæld forsigtigt 79 ml rensat vand eller vand til injektionsvæsker i flasken med lægemiddel (se figur D).

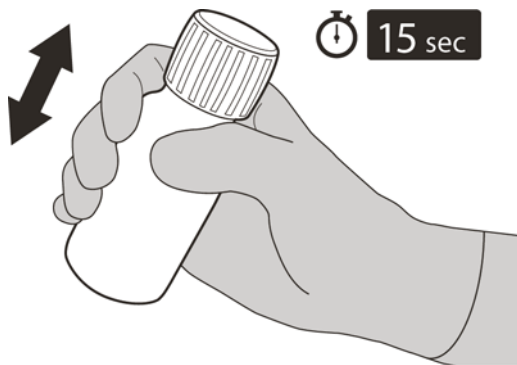


Figur E

Trin 4

Stil lægemiddelflasken på et bord og hold om den med én hånd.

Sæt flaske-adapteren i åbningen ved at trykke den ned med den anden hånd. Tjek at den sidder helt i spænd i flaskens åbning (se figur E).



Figur F

Trin 5

Sæt låget på flasken igen. Drej låget mod højre (med uret) for at lukke flasken.

Tjek, at den er helt lukket og ryst så grundigt i 15 sekunder (se figur F).

Vent i 10 minutter. Så bør produktet **være en klar opløsning**.

Herefter rystes den igen grundigt i 15 sekunder.

Trin 6

Beregn ”kassér efter-datoen” som **64 dage** efter rekonstitution (NB: rekonstitutionsdagen tælles som dag 0. Det vil sige, hvis rekonstitution finder sted den 1. april, vil kassér efter-datoen være 4. juni).

Skriv ”kassér efter-datoen” for opløsningen på flaskens etiket (se figur G) og på æsken.



Figur G

Sæt flasken tilbage i den originale æske med sprøjter (i poser), indlægsseddel og brugsvejledning. Æsken skal opbevares i køleskab (2 til 8 °C).