

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każdy ml sporządzonego roztworu zawiera 0,75 mg rysdyplamu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu doustnego. Proszek w kolorze jasnożółtym, żółtym, szarawożółtym, zielonkawożółtym lub jasnozielonym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Evrysdi powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w leczeniu SMA.

Dawkowanie

Zalecaną dobową dawkę produktu leczniczego Evrysdi ustala się według wieku i masy ciała pacjentów (patrz Tabela 1). Produkt Evrysdi jest przyjmowany doustnie raz na dobę po posiłku, mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.

Tabela 1. Schemat dawkowania według wieku i masy ciała

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

Nie badano leczenia dawką dobową powyżej 5 mg.

Opóźnienie lub pominięcie przyjęcia dawki

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Evrysdi u dzieci w wieku poniżej 2 miesięcy (patrz punkt 5.1). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Evrysdi musi być przygotowany przez fachowy personel medyczny przed wydaniem pacjentowi.

Zaleca się, aby osoba z fachowego personelu medycznego omówiła z pacjentem lub opiekunem sposób przygotowania zaleconej dobowej dawki leku, przed jej pierwszym podaniem.

Produkt Evrysdi przyjmuje się doustnie, raz na dobę po posiłku, o mniej więcej tej samej porze każdego dnia, stosując dołączoną strzykawkę doustną wielokrotnego użytku. U niemowląt karmionych piersią produkt leczniczy Evrysdi należy podawać po nakarmieniu dziecka. Nie należy mieszać produktu Evrysdi z mlekiem lub mlekiem modyfikowanym.

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

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

Wybór strzykawki doustnej dla przepisanej dawki dobowej:

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Potencjalny toksyczny wpływ na zarodek i płód

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

Potencjalny wpływ na płodność u mężczyzn

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

Toksyczny wpływ na siatkówkę

Wpływ produktu leczniczego Evrysdi na strukturę siatkówki obserwowany w badaniach nieklinicznych bezpieczeństwa nie był obserwowany w badaniach klinicznych u pacjentów z SMA. Jednak dane z badań długoterminowych są nadal ograniczone. Z tego względu nie ustalono, jakie jest znaczenie kliniczne tych wyników badań nieklinicznych w dłuższej perspektywie czasowej (patrz punkt 5.3).

Stosowanie z terapią genową SMA

Dane dotyczące skuteczności leczenia produktem Evrysdi stosowanym u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali terapię genową z genem *SMN1*, nie są dostępne.

Substancje pomocnicze

Izomalt

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

Sód

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Rysdyplam jest metabolizowany głównie przez enzymy wątrobowe monoooksygenazę flawinową 1 i 3 (FMO1 i 3), a także przez enzymy cytochromu P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 i 3A7. Rysdyplam nie jest substratem ludzkiego białka oporności wielolekowej 1 (MDR1).

Wpływ innych produktów leczniczych na rysdyplam

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

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

Wpływ rysdyplamu na inne produkty lecznicze

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

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

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

Nie badano potencjalnego wystąpienia działań synergicznych w przypadku jednoczesnego podawania rysdyplamu i leków o toksycznym działaniu na siatkówkę. Z tego względu zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków o znanym lub podejrzanym toksycznym działaniu na siatkówkę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Pacjenci w wieku rozrodczym

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

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

Testy ciążowe

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

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Mężczyźni

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

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

Kobiety

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

U pacjentów z niemowlęcą postacią SMA do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z produktem Evrysdi należała gorączka (48,4%), wysypka (27,4%) i biegunka (16,1%).

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

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

Wpływ produktu leczniczego Evrysdi obserwowany w nieklinicznych badaniach, patrz również punkt 5.3.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 2. Działania niepożądane występujące u pacjentów z postacią niemowlęcą SMA i SMA o późniejszym początku na podstawie badań klinicznych z produktem Evrysdi

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

*Obejmuje wysypkę, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę rumieniową, rumień, zapalenie skóry, alergiczne

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych stosowanie rysdyplamu prowadziło do zwiększenia ilości białka SMN we krwi z ponad 2-krotną medianą zmiany od wartości początkowej do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Zwiększenie to utrzymywało się przez cały okres leczenia (trwający co najmniej 12 miesięcy) we wszystkich postaciach SMA.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu Evrysdi w leczeniu pacjentów z postacią niemowlęcą SMA (Typ 1 SMA) i SMA o późniejszym początku (Typ 2 i 3 SMA) oceniano w 2 rejestracyjnych badaniach klinicznych, FIREFISH i SUNFISH. Pacjenci z klinicznym rozpoznaniem SMA typu 4 nie byli badani w badaniach klinicznych.

Postać niemowlęca SMA

Badanie BP39056 (FIREFISH) jest otwartym, dwuczęściowym badaniem, w którym sprawdzano skuteczność, bezpieczeństwo stosowania, farmakokinetykę i farmakodynamikę produktu Evrysdi u pacjentów z objawowym SMA typu 1 (u wszystkich pacjentów w badaniach genetycznych

potwierdzono obecność 2 kopii genu *SMN2*). Część 1. badania FIREFISH zaplanowano w celu ustalenia dawki. W potwierdzającej części 2. badania FIREFISH oceniono skuteczność produktu leczniczego Evrysdi. Pacjenci biorący udział w części 1. nie brali udziału w części 2.

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

Część 2. badania FIREFISH

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

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

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

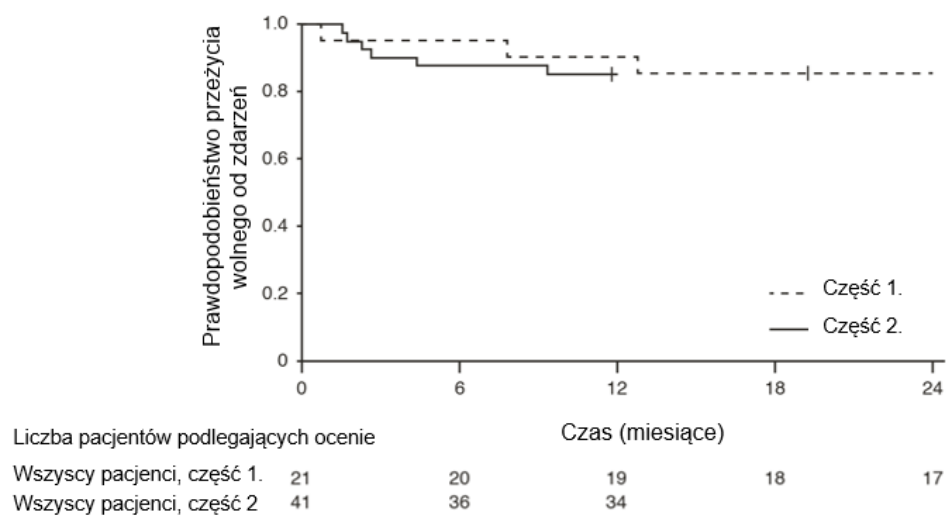
Punkty końcowe skuteczności	Odsetek pacjentów N=41 (90% CI)
Funkcje motoryczne i kamienie milowe rozwoju	
BSID-III: siedzenie bez podparcia przez przynajmniej 5 sekund	29,3% (17,8%; 43,1%) p <0,0001 ^a
CHOP-INTEND: wynik 40 lub wyższy	56,1% (42,1%; 69,4%)
CHOP-INTEND: wzrost o ≥ 4 punktów względem wyniku początkowego	90,2% (79,1%; 96,6%)
HINE-2: pacjenci z odpowiedzią w kamieniach milowych motoryki ^b	78,0% (64,8%; 88,0%)
HINE-2: siedzenie bez podparcia ^c	24,4% (13,9%; 37,9%)
HINE-2: utrzymywanie ciężaru ciała lub samodzielne stanie ^d	22,0% (12,0%; 35,2%)
Przeżycie i przeżycie wolne od zdarzeń	
Przeżycie wolne od zdarzeń ^e	85,4% (73,4%; 92,2%)
Przeżycie	92,7% (82,2%; 97,1%)
Karmienie	
Możliwość karmienia doustnego ^f	82,9% (70,3%; 91,7%)

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

- ^a Wartość p bazuje na jednostronnym dokładnym teście dwumianowym. Wynik porównano z wartością progową wynoszącą 5%.
- ^b Według HINE-2: wzrost o ≥ 2 punkty [lub wynik maksymalny] możliwości kopania LUB wzrost o ≥ 1 punkt kamieni milowych motoryki takich, jak kontrola głowy, obroty, siad, raczkowanie, stanie lub chód ORAZ poprawa większej liczby kategorii kamieni milowych motoryki niż liczba z pogorszeniem, jest zdefiniowane jako pacjenci z odpowiedzią w tej analizie.
- ^c Siedzenie bez podparcia obejmuje pacjentów, którzy osiągnęli „stabilne siedzenie” (15%, 6/41) oraz „obroty wokół osi własnego ciała” (10%, 4/41) na podstawie oceny w skali HINE-2.
- ^d Utrzymywanie ciężaru ciała lub samodzielne stanie obejmuje pacjentów, którzy osiągnęli „utrzymywanie ciężaru ciała” (17%, 7/41) oraz „samodzielne stanie” (5%, 2/41) na podstawie oceny w skali HINE-2.
- ^e Zdarzenie to osiągnięcie punktu końcowego stałej wentylacji zdefiniowanej jako tracheostomia lub ≥ 16 godzin nieinwazyjnej wentylacji na dobę lub intubacja przez ponad 21 kolejnych dni przy nieobecności, lub po ustąpieniu, ostrego zdarzenia odwracalnego. Trzech pacjentów osiągnęło punkt końcowy stałej wentylacji przed miesiącem 12. Wszyscy 3 pacjenci osiągnęli wzrost wyniku w skali CHOP-INTEND o przynajmniej 4 punkty względem wartości początkowej.
- ^f Obejmuje pacjentów karmionych wyłącznie doustnie (łącznie 28 pacjentów) i pacjentów karmionych doustnie w połączeniu z karmieniem przez sondę żołądkową (łącznie 6 pacjentów) w miesiącu 12.

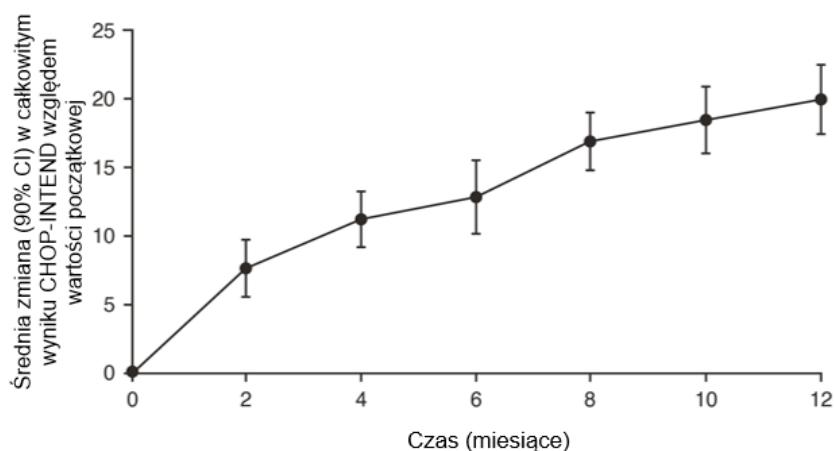
Nieleczeni pacjenci z niemowlęcą postacią SMA nigdy nie byłoby w stanie siedzieć bez podparcia i jedynie u 25% pacjentów spodziewano by się przeżycia bez stałej wentylacji w okresie dłuższym niż 14 miesięcy.

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



+ Ocenzuowanie danych: ocenzuowano dane jednego pacjenta w części 2., ponieważ pacjent zgłosił się na wizytę po 12 miesiącu wcześniej, dane jednego pacjenta w części 1. zostały ocenzuowane po zakończeniu leczenia i śmierci 3,5 miesiąca później.

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



Część 1. badania FIREFISH

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

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

Po 12 miesiącach 90% (19/21) pacjentów pozostawało przy życiu bez zdarzeń (bez trwałej wentylacji) i osiągnęło wiek 15 miesięcy lub starszy. Po minimum 24 miesiącach leczenia 81% (17/21) pacjentów pozostawało przy życiu bez zdarzeń osiągając wiek 28 miesięcy lub starszy (mediana 32 miesiące; zakres od 28 do 45 miesięcy), patrz Rycina 1. Trzech pacjentów zmarło podczas leczenia, a jeden pacjent zmarł 3,5 miesiąca po zakończeniu leczenia.

SMA o późniejszym początku

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

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

Część 2. badania SUNFISH

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

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

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego w części 2. badania SUNFISH, czyli zmiany całkowitego wyniku MFM32 względem wartości początkowej w miesiącu 12., wykazała klinicznie znaczącą i statystycznie znamienne różnicę pomiędzy pacjentami leczonymi produktem Evrysdi a placebo. Wyniki analizy pierwszorzędowego punktu końcowego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w Tabeli 4, na Rycinie 3 i Rycinie 4.

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

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

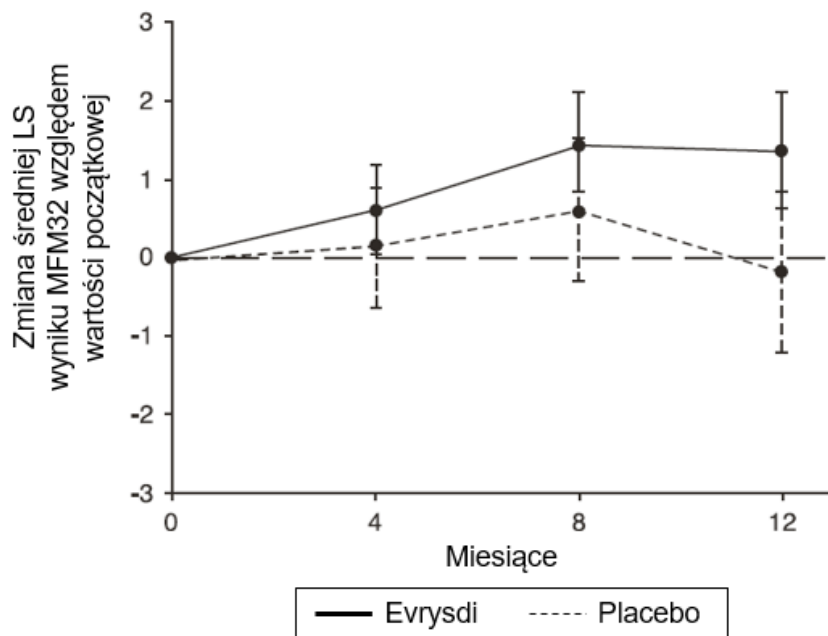
LS=najmniejsze kwadraty

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

2. Dane analizowano wykorzystując model mieszany dla powtarzanych pomiarów z całkowitym wynikiem początkowym, leczeniem, wizytą, grupą wiekową, interakcją leczenie-wizyta i interakcją wartość wyjściowa - wizyta.
3. Dane analizowano wykorzystując regresję logistyczną dla całkowitego wyniku początkowego, leczenia i grupy wiekowej.
4. Skorygowaną wartość p uzyskano dla punktów końcowych zawartych w testowaniu hierarchicznym i uzyskano ją w oparciu o wszystkie wartości p z punktów końcowych w kolejności hierarchii do aktualnego punktu końcowego.
5. W oparciu o zasadę dla brakujących danych w RULM, 3 pacjentów wyłączono z analizy (Evrysdi n=119; kontrola placebo n=58).

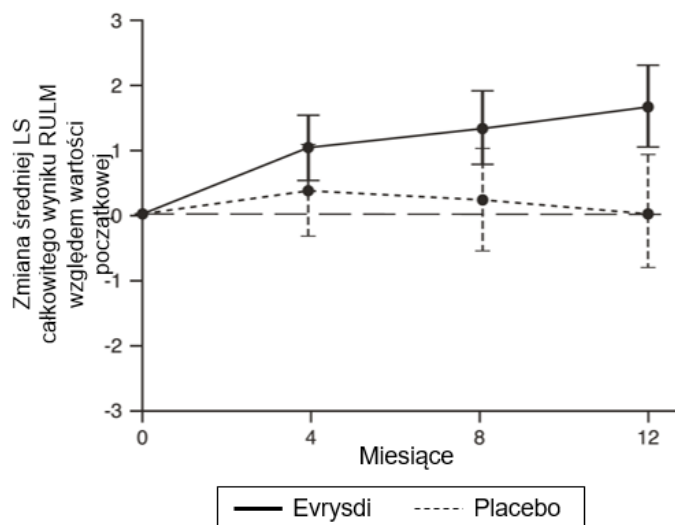
Po zakończeniu leczenia trwającego 12 miesięcy 117 pacjentów nadal otrzymywało produkt Evrysdi. W chwili przeprowadzania analizy po 24 miesiącach, u tych pacjentów, którzy byli leczeni produktem Evrysdi przez 24 miesiące stwierdzono utrzymanie się poprawy funkcji motorycznych pomiędzy miesiącem 12. a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

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



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

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



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

Część 1. badania SUNFISH

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

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Evrysdi w jednej podgrupie populacji dzieci i młodzieży w rdzeniowym zaniku mięśni (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Szacowana ekspozycja (średnie AUC_{0-24h}) u pacjentów z niemowlęcą postacią SMA (wiek 2-7 miesięcy w chwili włączenia do badania) otrzymujących dawkę terapeutyczną 0,2 mg/kg mc. raz na dobę wyniosła 1930 ng.h/ml. Szacowana ekspozycja u pacjentów z SMA o późniejszym początku (2-25 lat w chwili włączenia do badania) w badaniu SUNFISH (część 2.) otrzymujących dawkę terapeutyczną (0,25 mg/kg mc. raz na dobę u pacjentów o masie ciała <20 kg; 5 mg raz na dobę u pacjentów o masie ciała \geq 20 kg) wyniosła 2070 ng.h/ml. Obserwowane stężenie maksymalne (średnie C_{max}) wyniosło 194 ng/ml po podaniu dawki 0,2mg/kg mc. w badaniu FIREFISH i 120 ng/ml w części 2. badania SUNFISH.

Wchłanianie

Rysdyplam jest szybko wchłaniany po podaniu na czczo przy t_{max} w osoczu wahającym się od 1 do 4 godzin po podaniu doustnym. Na podstawie ograniczonych danych ($n=3$) pokarm (wysokotłuszczowe, wysokokaloryczne śniadanie) nie miał istotnego wpływu na ekspozycję na rysdyplam. W badaniach klinicznych rysdyplam był podawany z porannym posiłkiem lub po karmieniu piersią.

Dystrybucja

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

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

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

Metabolizm

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

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

Eliminacja

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

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

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

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Dzieci i młodzież

Masę ciała i wiek zidentyfikowano jako współzmiennie w analizie farmakokinetyki populacyjnej. W związku z tym dawka jest dostosowywana na podstawie wieku (poniżej i powyżej 2 lat) oraz masy ciała (do 20 kg), aby uzyskać podobną ekspozycję dla całego zakresu wieku i masy ciała. Brak danych dla pacjentów w wieku poniżej 2 miesięcy.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pochodzenie etniczne

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zaburzenia płodności

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

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

Wpływ na strukturę siatkówki

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

Wpływ na tkanki nabłonka

Wpływ na tkanki skóry, krtani i powiek oraz przewod pokarmowy był widoczny u szczurów i małp leczonych rysdyplamem. Zmiany były początkowo widoczne po podaniu dużych dawek w leczeniu trwającym 2 tygodnie i dłużej. W przypadku przewlekłej, trwającej 39 tygodni, terapii podawanej

małpom, poziom narażenia NOEL występował przy ekspozycji 2-krotnie przekraczającej przeciętną ekspozycję u ludzi osiąganą po podaniu dawek terapeutycznych.

Wpływ na parametry hematologiczne

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

Genotoksyczność

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

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

Rakotwórczość

Obecnie trwa 2-letnie badanie rakotwórczego wpływu na szczury. Badanie przeprowadzone na transgenicznym szczurze rasH2 trwające 6 miesięcy nie dostarczyło dowodów na potencjalne działanie rakotwórcze.

Badania na młodych zwierzętach

Badania na młodych zwierzętach ujawniły brak szczególnego ryzyka dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

mannitol (E 421)
izomalt (E 953)
aromat truskawkowy
kwas winowy (E334)
sodu benzoesian (E211)
makrogol/polietylenoglikol 6000
sukraloza
kwas askorbinowy (E300)
disodu edetynian dwuwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Proszek do sporządzania roztworu doustnego

2 lata

Sporządzony roztwór doustny

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek do sporządzania roztworu doustnego

Przechowywać w oryginalnej butelce ze szkła oranżowego w celu ochrony przed światłem.

Sporządzony roztwór doustny

Warunki przechowywania produktu leczniczego po sporządzeniu, patrz punkt 6.3.
Roztwór doustny przechowywać w oryginalnej butelce ze szkła oranżowego w celu ochrony przed światłem i zawsze trzymać butelkę w pozycji pionowej z mocno dokręconą zakrętką.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

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

Przygotowanie

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

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

Instrukcja rozpuszczania:

1. Delikatnie opukać dno zamkniętej szklanej butelki, aby poruszyć proszek.
2. Zdjąć nakrętkę. Nie wyrzucać nakrętki.
3. Ostrożnie wlać 79 ml oczyszczonej wody lub wody do wstrzykiwań do butelki z produktem Evrysdi, aby uzyskać 0,75 mg/ml roztworu doustnego.
4. Przytrzymać butelkę z lekiem jedną ręką na stole. Włożyć adapter typu press-in do szyjki butelki, dociskając go drugą ręką. Upewnić się, że adapter jest całkowicie dociśnięty do brzegu butelki.
5. Nakrętkę nałożyć na butelkę i mocno zamknąć butelkę. Upewnić się, że jest całkowicie zamknięta, a następnie mocno wstrząsać przez 15 sekund. Oczekać 10 minut. Otrzymany roztwór powinien być przejrzysty. Następnie znowu wstrząsać butelką przez kolejne 15 sekund.
6. Na etykiecie butelki i opakowaniu tekturowym zapisać datę „Usunąć po” dotyczącą roztworu. (Datę „Usunąć po” oblicza się jako 64 dni po sporządzeniu roztworu; dzień sporządzenia roztworu liczony jest jako dzień 0). Włożyć butelkę z powrotem do oryginalnego pudełka tekturowego ze strzykawkami (w torebkach), ulotką dla pacjenta i broszurą „Instrukcja użycia”.

Usunąć wszelkie niewykorzystane resztki produktu 64 dni po sporządzeniu.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1531/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26 marca 2021

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