

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Evrysdi 0,75 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver flaske inneholder 60 mg risdiplam i 2 g pulver til mikstur, oppløsning.

Hver ml av den rekonstituerte oppløsningen inneholder 0,75 mg risdiplam.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver ml inneholder 0,38 mg natriumbenzoat (E 211) og 2,97 mg isomalt (E 953).
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, oppløsning. Lysegult, gult, grågult, gulgrønt eller lysegrønt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Evrysdi er indisert til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos pasienter med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA eller med én til fire kopier av *SMN2*.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Evrysdi skal initieres av en lege med erfaring i behandling av SMA.

Dosering

Den anbefalte daglige dosen med Evrysdi avhenger av alder og kroppsvekt (se tabell 1). Evrysdi tas oralt én gang daglig etter et måltid, til ca. samme tid hver dag.

Tabell 1. Dosering basert på alder og kroppsvekt

<i>Alder* og kroppsvekt</i>	<i>Anbefalt daglig dose</i>
< 2 måneder	0,15 mg/kg
2 måneder til < 2 år	0,20 mg/kg
≥ 2 år (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 år (≥ 20 kg)	5 mg

* basert på korrigert alder for premature spedbarn

Behandling med en daglig dose over 5 mg er ikke undersøkt.

Utsatt eller uteblitt dosering

Hvis en planlagt dose uteblir, skal den administreres så snart som mulig dersom det er mindre enn 6 timer siden den skulle vært tatt. Hvis ikke dette er tilfellet, skal den uteblitte dosen hoppes over, og neste dose skal administreres til vanlig planlagt tid neste dag.

Dersom en dose ikke svelges helt eller oppkast oppstår etter å ha inntatt en dose Evrysdi, skal det ikke administreres en ny dose for å erstatte den ufullstendige dosen. Den neste dosen skal administreres til vanlig planlagt tid.

Eldre

Ingen dosejustering kreves hos eldre pasienter basert på begrensede data hos personer fra 65 år og eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Risdiplam har ikke blitt undersøkt i denne populasjonen. Det forventes ikke et behov for dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering kreves hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt undersøkt og kan ha økt risdiplameksponering (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Bruk av Evrysdi for SMA hos pasienter som er 2 måneder og yngre støttes av farmakokinetiske data og sikkerhetsdata fra pediatriske pasienter i alder 16 dager og eldre (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Det er ingen tilgjengelige data for farmakokinetikken til risdiplam hos pasienter yngre enn 16 dager.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Evrysdi skal rekonstitueres av helsepersonell (f.eks. farmasøyt) før administrering.

Det anbefales at helsepersonell snakker med pasienten eller omsorgspersonen om hvordan den forskrevne daglige dosen skal tilberedes, før den første dosen administreres.

Evrysdi tas oralt én gang daglig etter et måltid, til ca. samme tid hver dag, ved bruk av vedlagte gjenbrukbare orale sprøyte. Hos spedbarn som ammes, skal Evrysdi administreres etter amming. Evrysdi skal ikke blandes med melk eller morsmelkerstatning.

Evrysdi bør tas umiddelbart etter at den er trukket opp i sprøyten. Dersom den ikke er tatt innen 5 minutter, skal innholdet i sprøyten kastes, og en ny dose klargjøres. Dersom Evrysdi søles ut eller kommer på huden, vaskes området med såpe og vann.

Pasienten skal drikke vann etter å ha tatt Evrysdi for å sikre at legemidlet har blitt fullstendig svelget. Dersom pasienten ikke kan svelge og har nesesonde eller magesonde *in situ*, kan Evrysdi administreres via sonden. Sonden skal skylles med vann etter administrering av Evrysdi.

Valg av oral sprøyte for forskrevet daglig dose:

<i>Sprøyttestørrelse</i>	<i>Doseringsvolum</i>	<i>Markering på sprøyten</i>
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

Ved beregning av doseringsvolumet må markeringen på sprøyten tas i betraktning. Doseringsvolumet avrundes opp eller ned til det nærmeste graderingsmerke på den valgte orale sprøyten.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Potensiell embryo-/fostertoksisitet

Embryo-/fostertoksisitet er observert i dyrestudier (se pkt. 5.3). Fertile pasienter skal informeres om risiko og må bruke svært sikker prevensjon under behandlingen og i minst 1 måned etter siste dose hos kvinnelige pasienter, og 4 måneder etter siste dose hos mannlige pasienter (se pkt. 4.6). Graviditetsstatus skal verifiseres hos kvinner i fertil alder før oppstart av behandling med Evrysdi (se pkt. 4.6).

Mulige effekter på mannlig fertilitet

Basert på observasjoner fra dyrestudier, skal mannlige pasienter ikke donere sæd under behandling og i 4 måneder etter siste dose med Evrysdi. Preserveringsstrategier skal diskuteres med mannlige pasienter med reproduktivt potensiale før behandlingsoppstart (se pkt. 4.6 og 5.3). Effekten av Evrysdi på mannlig fertilitet har ikke blitt studert i menneske.

Netthinnetoksisitet

Effektene av Evrysdi på netthinnens struktur observert i ikke-kliniske sikkerhetsstudier, har ikke blitt observert i kliniske studier med SMA-pasienter. Langtidsdata er imidlertid fortsatt begrenset. Den langsiktige kliniske relevansen av disse ikke-kliniske funnene har derfor ikke blitt fastslått (se pkt. 5.3).

Hjelpestoffer:

Isomalt

Evrysdi inneholder isomalt (2,97 mg/ml). Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Evrysdi inneholder 0,375 mg natriumbenzoat per ml. Natriumbenzoat kan øke forekomsten av gulsott (gulfarging av hud og øyne) hos nyfødte babyer (opptil 4 ukers alder).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 5 mg dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Risdiplam metaboliseres hovedsakelig av leverenzymet flavinmonooksygenase 1 og 3 (FMO1 og 3), og også av cytokrom P450 enzymene (CYPene) 1A1, 2J2, 3A4 og 3A7. Risdiplam er ikke substrat for humant multiresistensprotein 1 (MDR1).

Andre legemidlers effekt på risdiplam

Samtidig administrering av 200 mg itrakonazol, en sterk CYP3A-hemmer, to ganger daglig med en enkelt oral dose med 6 mg risdiplam viste ingen klinisk relevant effekt på FK-parameterne til risdiplam (11 % økning i AUC, 9 % reduksjon i C_{max}). Ingen dosejustering er nødvendig når Evrysdi gis samtidig med en CYP3A-hemmer.

Ingen legemiddelinteraksjon er forventet via FMO1 og FMO3-metabolismeveien.

Risdiplams effekt på andre legemidler

Risdiplam er en svak CYP3A-hemmer. Hos friske voksne forsøkspersoner økte eksponeringen for midazolam, et CYP3A-følsomt substrat noe (AUC 11 %, $C_{\max}$ 16 %), etter oral administrering av risdiplam én gang daglig i 2 uker. Omfanget av interaksjonen er ikke ansett klinisk relevant og ingen dosejustering kreves derfor for CYP3A-substrater.

Studier *in vitro* har vist at risdiplam og dens humane hovedmetabolitt M1 ikke er signifikante hemmere av humant MDR1, organisk aniontransportør-polypeptid (OATP) 1B1, OATP1B3, organisk aniontransportør 1 og 3 (OAT 1 og 3). Risdiplam og dens hovedmetabolitt er imidlertid hemmere *in vitro* av organisk kationtransportør 2 (OCT2) og multilegemiddel- og toksin-ekstruderte proteiner (MATE) 1 og MATE2-K transportører. Ved terapeutiske legemiddelkonsentrasjoner forventes ingen interaksjon med OCT2-substrater. Effekten av samtidig administrering av risdiplam på farmakokinetikken til MATE1- og MATE2-K-substrater hos mennesker er ikke kjent. Basert på *in vitro*-data kan risdiplam øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som elimineres via MATE1 eller MATE2-K (se pkt. 5.2), som f.eks. metformin. Dersom samtidig administrering ikke kan unngås, skal legemiddelrelatert toksisitet overvåkes, og dosereduksjon av legemidlet som administreres samtidig vurderes om nødvendig.

Det er ingen effekt- eller sikkerhetsdata som støtter samtidig bruk av risdiplam og nusinersen.

Potensialet for synergiske effekter av samtidig administrering av risdiplam med netthinnetoksiske legemidler er ikke undersøkt, og legemidler med kjent eller mistenkt netthinnetoksisitet er derfor anbefalt brukt med forsiktighet samtidig med risdiplam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Pasienter med fertil potensiale

Prevensjon hos mannlige og kvinnelige pasienter

Mannlige og kvinnelige pasienter i fertil alder skal overholde følgende prevensjonskrav:

- Kvinnelige pasienter i fertil alder skal bruke svært sikker prevensjon under behandling og i minst 1 måned etter siste dose.
- Mannlige pasienter og deres kvinnelige partner i fertil alder, skal begge forsikre seg om at svært sikkert prevensjon brukes under behandling og i minst 4 måneder etter siste dose.

Graviditetstesting

Graviditetsstatus hos kvinnelige pasienter i fertil alder skal sjekkes før behandlingsstart med Evrysdi. Gravide kvinner skal tydelig informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av Evrysdi hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Evrysdi er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon (se pkt. 4.4).

Amming

Det er ikke kjent om risdiplam skilles ut i brystmelk hos mennesker. Studier på rotter viste at risdiplam ble utskilt i melk (se pkt. 5.3). Siden skadepotensialet hos barnet som ammes ikke er kjent, anbefales det å ikke amme under behandling.

Fertilitet

Mannlige pasienter

Basert på ikke-kliniske funn, kan mannlig fertilitet påvirkes under behandling. I reproduksjonsorganer hos rotte og ape ble det observert spermiedegenerasjon og redusert antall spermier (se pkt. 5.3). Basert på observasjoner fra dyrestudier er effektene på sædceller forventet å være reversible ved behandlingsavbrudd.

Mannlige pasienter kan vurdere sædkonservering før behandlingsstart eller etter en behandlingsfri periode på minst 4 måneder. Mannlige pasienter som ønsker å bli fedre skal stoppe behandlingen i minst 4 måneder. Behandlingen kan gjenopptas etter befruktning.

Kvinnelige pasienter

Basert på ikke-kliniske data (se pkt. 5.3), er det ikke forventet at risdiplam påvirker kvinnelig fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Evrysdi har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Hos SMA-pasienter med infantil sykdomsdebut er de vanligste bivirkningene som ble observert i kliniske studier med Evrysdi feber (54,8 %), utslett (29,0 %) og diaré (19,4 %).

Hos SMA-pasienter med senere sykdomsdebut er de vanligste bivirkningene som ble observert i kliniske studier med Evrysdi feber (21,7 %), hodepine (20,0 %), diaré (16,7 %) og utslett (16,7 %).

Bivirkningene nevnt over oppstod uten et identifiserbart klinisk mønster eller tidsmønster og opphørte vanligvis tross fortsatt behandling av SMA-pasienter med infantil og senere sykdomsdebut.

Basert på den primære analysen av RAINBOWFISH, er sikkerhetsprofilen til Evrysdi hos presymptomatiske pasienter i samsvar med sikkerhetsprofilen til symptomatiske infantile- og SMA-pasienter med senere sykdomsdebut. RAINBOWFISH-studien inkluderte 26 pasienter med presymptomatisk SMA i alderen mellom 16 og 41 dager ved tidspunktet for den første dosen (vektområde 3,1 til 5,7 kg). Median varighet av eksponeringen var 20,4 måneder (variasjon: 10,6 til 41,9 måneder). Begrensende data fra etter markedsføring er tilgjengelig hos nyfødte < 20 dager.

Se også pkt. 5.3 for effektene av Evrysdi observert i ikke-kliniske studier.

Bivirkningstabell

Frekvensen for hver bivirkning er basert på følgende frekvenskonvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($\geq 1/10\,000$). Bivirkninger fra kliniske studier (tabell 2) er angitt etter MeDRA organklasser system.

Tabell 2. Bivirkninger som oppsto hos SMA-pasienter med infantil sykdomsdebut og senere sykdomsdebut basert på kliniske studier med Evrysdi

Organklasser	SMA med infantil debut (Type 1)	SMA med senere debut (Type 2 og 3)
Gastrointestinale sykdommer		
Diaré	Svært vanlige	Svært vanlige
Kvalme	Ikke data	Vanlig
Munnsår og aftøse sår	Vanlig	Vanlig
Hud- og underhudssykdommer		
Utslett*	Svært vanlige	Svært vanlige
Nevrologiske sykdommer		
Hodepine	Ikke data	Svært vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Pyreksi (inkludert hyperpyreksi)	Svært vanlige	Svært vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Urinveisinfeksjon (inkludert cystitt)	Vanlig	Vanlig
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Artralgi	Ikke data	Vanlig

*Inkluderer dermatitt, akneiform dermatitt, allergisk dermatitt, erytem, follikulitt, utslett, erytematøst utslett, makulopapulært utslett, papuløst utslett

Sikkerhetsprofilen hos pasienter som tidligere er behandlet med andre SMA-modifiserte behandlinger

Basert på primær analyse av JEWELFISH studien, er sikkerhetsprofilen til Evrysdi hos SMA behandlede ikke-naive pasienter som fikk Evrysdi i opptil 59 måneder (inkludert de som tidligere var behandlet med nusinersen [n=76] eller med onasemnogene abeparvovec [n=14]) i samsvar med sikkerhetsprofilen til SMA behandlede naive pasienter behandlet med Evrysdi i FIREFISH, SUNFISH og RAINBOWFISH studiene (se pkt. 5.1).

Etter markedsføring

Kutan vaskulitt er rapportert etter markedsføring. Symptomene gikk tilbake etter permanent seponering av Evrysdi. Frekvensen kan ikke anslås utifra tilgjengelig data.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).*

4.9 Overdosering

Det er ingen kjent motgift for overdosering med Evrysdi. Ved overdosering, skal pasienten overvåkes nøye og egnede støttetiltak iverksettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler mot muskel- og skjelettsykdommer
ATC-kode: M09A X10

Virkningsmekanisme

Risdiplam er en modifikator av «survival of motor neuron 2» (*SMN2*) pre-mRNA-spleising, designet for å behandle SMA forårsaket av mutasjoner i *SMN1*-genet i kromosom 5q, som fører til SMN-proteinmangel. Funksjonell SMN-proteinmangel er direkte knyttet til patofysiologien til SMA som inkluderer progressivt tap av motornevroner og muskelsvakhet. Risdiplam korrigerer spleisingen av *SMN2* og endrer balansen fra ekson 7-eksklusjon til ekson 7-inkludering inn i mRNA-transkriptet, noe som fører til økt produksjon av funksjonelt og stabilt SMN-protein. Ved å øke og opprettholde funksjonelle SMN-proteinnivåer, behandler risdiplam på denne måten SMA.

Farmakodynamiske effekter

I studiene FIREFISH (pasienter i alderen 2-7 måneder ved inkludering), SUNFISH (pasienter i alderen 2-25 år ved inkludering), og JEWELFISH (pasienter i alderen 1-60 år ved inkludering) for infantil sykdomsdebut og SMA-pasienter med senere sykdomsdebut førte risdiplam til en økning i SMN-protein i blod, med mer enn en dobling i median endring fra baseline innen 4 uker fra behandlingsstart på tvers av alle studerte SMA-typer. Økningen vedvarte gjennom hele behandlingsperioden (i minst 24 måneder).

Kardiologisk elektrofysiologi

Effekt av risdiplam på QTc-intervallet ble vurdert i en studie med 47 friske voksne. Risdiplam forlenget ikke QTc-intervallet ved terapeutisk eksponering.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av behandling med Evrysdi hos SMA-pasienter med infantil sykdomsdebut (type 1 SMA) og SMA-pasienter med senere sykdomsdebut (type 2 og 3 SMA) ble vurdert i 2 pivotale kliniske studier, FIREFISH og SUNFISH. Effektdata av behandling med Evrysdi hos presymptomatiske SMA-pasienter ble vurdert i den kliniske RAINBOWFISH-studien. Pasienter med en klinisk diagnose av type 4 SMA har ikke blitt studert i kliniske studier.

SMA med infantil sykdomsdebut

Studie BP39056 (FIREFISH) er en åpen, todelt studie som undersøkte effekt, sikkerhet, farmakokinetikk og -dynamikk av Evrysdi hos symptomatiske type 1 SMA-pasienter (alle pasienter hadde genetisk bekreftet sykdom med 2 kopier av *SMN2*-genet). Del 1 av FIREFISH var designet som en dosefinnende del av studien. Den bekreftende del 2 av FIREFISH-studien vurderte effekten av Evrysdi. Pasienter fra del 1 deltok ikke i del 2.

Hoved-effektendepunktet var evnen til å sitte uten støtte i minst 5 sekunder som målt ved «Item 22» på «Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (BSID-III) gross motor scale», etter 12 måneders behandling.

FIREFISH del 2

FIREFISH del 2 inkluderte 41 pasienter med type 1 SMA. Medianalder for begynnende kliniske tegn og symptomer på SMA type 1 var 1,5 måneder (variasjon: 1,0-3,0 måneder), 54 % var jenter, 54 % hadde europeisk opprinnelse og 34 % asiatisk opprinnelse. Medianalder ved studiestart var 5,3 måneder (variasjon: 2,2-6,9 måneder) og mediantid mellom begynnende symptomer og første dose var 3,4 måneder (variasjon: 1,0-6,0 måneder). Ved baseline var median Children's Hospital of Philadelphia

Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) score 22,0 poeng (variasjon: 8,0-37,0) og median Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2 (HINE-2) score var 1,0 (variasjon: 0,0-5,0).

Primærendepunktet var andelen pasienter med evnen til å sitte uten støtte i minst 5 sekunder etter 12 måneders behandling («BSD-III gross motor scale, Item 22»). Effektendepunktene til pasienter behandlet med Evrysdi er vist i tabell 3.

Tabell 3. Sammendrag av hoved-effektresultatene ved 12. og 24. måned (FIREFISH del 2)

Effektendepunkter	Andel av pasienter N=41 (90 % KI)	
	12. måned	24. måned
<u>Motorikk og utviklingsmilepæler</u>		
BSID-III: sitte uten støtte i minst 5 sekunder	29,3 % (17,8 %, 43,1 %) $p < 0,0001^a$	61,0 % (46,9 %, 73,8 %)
CHOP-INTEND: skår på 40 eller høyere	56,1 % (42,1 %, 69,4 %)	75,6 % (62,2 %, 86,1 %)
CHOP-INTEND: økning på ≥ 4 poeng fra baseline	90,2 % (79,1 %, 96,6 %)	90,2 % (79,1 %, 96,6 %)
HINE-2: motorisk milepælresponder ^b	78,0 % (64,8 %, 88,0 %)	85,4 % (73,2 %, 93,4 %)
HINE-2: sitte uten støtte ^c	24,4 % (13,9 %, 37,9 %)	53,7 % (39,8 %, 67, 1%)
<u>Overlevelse og hendelsesfri overlevelse</u>		
Hendelsesfri overlevelse ^d	85,4 % (73,4 %, 92,2 %)	82,9 % (70,5 %, 90,4 %)
Overlevende	92,7 % (82,2 %, 97,1 %)	92,7 % (82,2 %, 97,1 %)
<u>Svelging og spising</u>		
Evne til å spise gjennom munnen ^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= del 2 av “Hammersmith Infant Neurological Examination”.

^a P-verdi er basert på en ensidig eksakt binominal test. Resultatet er sammenlignet med en terskel på 5 %.

^b I henhold til HINE-2: ≥ 2 poengs økning [eller maksimal skår] i evnen til å sparke, ELLER ≥ 1 poengs økning i motoriske milepæler for hodekontroll, rulle, sitte, krabbe, stå eller gå, OG forbedring i flere kategorier av motoriske milepæler enn forverring, er definert som en responder for denne analysen.

^c Sitte uten støtte inkluderer pasienter som oppnådde «stabil sitte» (24 %, 10/41) og «dreining (roterer)» (29 %, 12/41) vurdert i henhold til HINE-2 ved 24. måned.

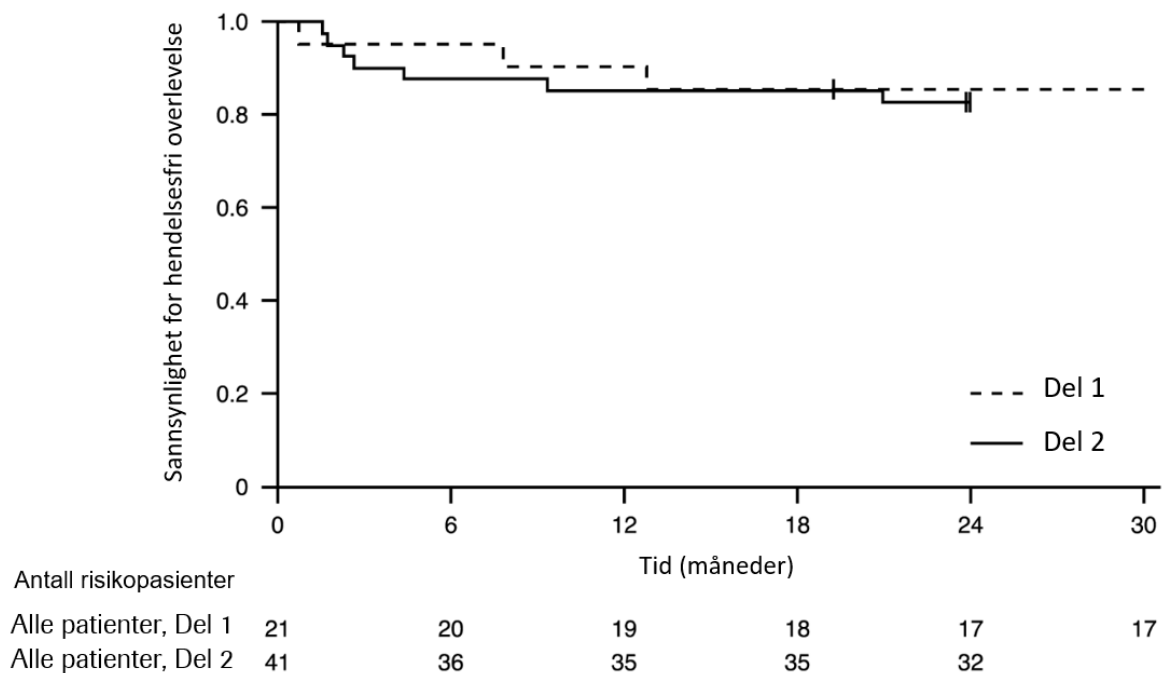
^d En hendelse er å møte endepunktet for permanent ventilasjon, definert som trakeostomi eller ≥ 16 timer ikke-invasiv ventilasjon per dag eller intubasjon i >21 sammenhengende dager i fravær av, eller etter beslutning om en akutt reversibel hendelse. Tre pasienter døde innen de 3 første månedene etter inklusjon i studien og 4 pasienter møtte endepunktet på permanent respirasjon før 24. måned. Disse 4 pasientene oppnådde en økning på minst 4 poeng i deres CHOP-INTEND skår fra baseline.

^e Inkluderer pasienter som utelukkende ble matet oralt (totalt 29 pasienter) og de som ble matet oralt i kombinasjon med slange (totalt 6 pasienter) ved 24. måned.

Ved 24. måned oppnådde 44 % av pasientene å kunne sitte uten støtte i 30 sekunder («BSID-III, Item 26»). Pasientene fortsatte å oppnå ytterligere motoriske milepæler målt i henhold til HINE-2; 80,5 % var i stand til å rulle og 27 % av pasientene oppnådde et stående mål (12 % støttet vekt og 15 % sto med støtte).

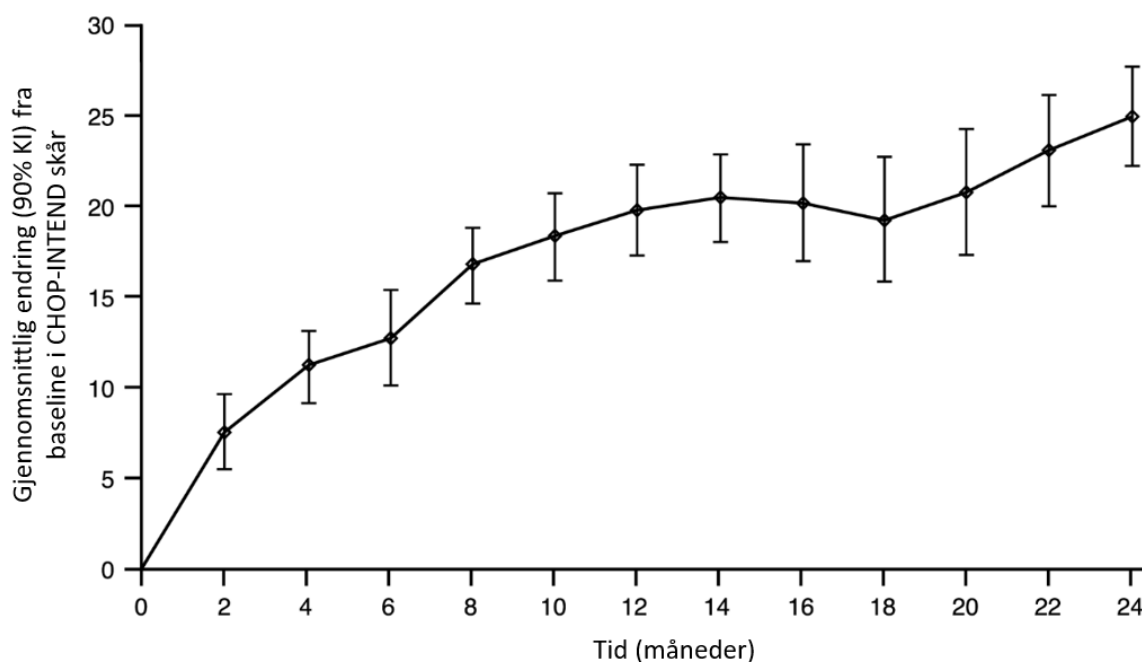
Ubehandlete SMA-pasienter med infantil-sykdomsdebut, vil aldri være i stand til å sitte uten støtte og kun 25 % forventes å overleve uten permanent ventilasjon utover 14 måneders alder.

Figur 1. Kaplan-Meierplot over hendelsesfri overlevelse (FIREFISH del 1 og del 2)



+ Sensurert: to pasienter i del 2 ble sensurert fordi pasientene hadde 24. månedersbesøket for tidlig, og én pasient i del 1 ble sensurert etter behandlingsavbrudd og døde 3,5 måneder senere.

Figur 2. Gjennomsnittlig endring fra baseline i CHOP-INTEND totalskår (FIREFISH del 2)



FIREFISH del 1

Effekten til Evrysdi hos SMA type 1-pasienter støttes også av resultatene fra FIREFISH del 1. For de 21 pasientene fra del 1, var baseline data forenlige med symptomatiske SMA type 1-pasienter. Medianalder ved studiestart var 6,7 måneder (variasjon: 3,3-6,9 måneder) og mediantid mellom begynnende symptomer og første dose var 4,0 måneder (variasjon: 2,0-5,8 måneder).

Totalt 17 pasienter mottok den terapeutiske dosen med Evrysdi (dose valgt til del 2). Etter 12 måneders behandling, kunne 41 % (7/17) av pasientene sitte av seg selv i minst 5 sekunder (BSID-III, Item 22). Etter 24 måneders behandling, kunne ytterligere 3 pasienter som fikk den terapeutiske dosen sitte av seg selv i minst 5 sekunder, noe som førte til at totalt 10 pasienter (59 %) oppnådde denne motoriske milepælen.

Etter 12 måneders behandling var 90 % (19/21) av pasientene i live og hendelsesfrie (uten permanent ventilering) og var blitt 15 måneder eller eldre. Etter minimum 33 måneders behandling var 81 % (17/21) av pasientene i live og hendelsesfrie og hadde nådd en alder på 37 måneder eller mer (median 41 måneder; variasjon: 37-53 måneder), se figur 1. Tre pasienter døde under behandlingen og én pasient døde 3,5 måneder etter avbrutt behandling.

SMA med senere sykdomsdebut

Studie BP39055 (SUNFISH), er en todelt, multisenter studie for å undersøke effekten, sikkerheten, farmakokinetikken og -dynamikken til Evrysdi hos SMA type 2 eller type 3-pasienter i alderen 2-25 år. Del 1 var den undersøkende dosedefinerende delen og del 2 var den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte bekreftende delen. Pasienter fra del 1 deltok ikke i del 2.

Primærendepunktet var endring fra baseline skår ved 12. måned på «Motor Function Measure-32» (MFM32). MFM32 vurderer et stort utvalg av motoriske funksjoner over et bredt spekter av SMA-pasienter. Den totale MFM32-skåren er uttrykt som prosent (variasjon: 0-100) av mulig maksimal skår, der høyere skår indikerer større motorisk funksjon.

SUNFISH del 2

SUNFISH del 2 er den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte delen av SUNFISH-studien utført hos 180 ikke-ambulatoriske pasienter med type 2 (71 %) eller type 3 (29 %) SMA. Pasientene ble randomisert med forholdet 2:1 til å motta enten Evrysdi i terapeutisk dose (se pkt. 4.2), eller placebo. Randomiseringen var stratifisert etter aldersgruppe (2 til 5, 6 til 11, 12 til 17, 18 til 25 år).

Medianalder til pasientene ved behandlingsstart var 9,0 år (variasjon: 2-25 år), mediantid mellom begynnende SMA-symptomer og første dose var 102,6 (1-275) måneder. Generelt var 30 % i alderen 2-5 år, 32 % var i alderen 6-11 år, 26 % var i alderen 12-17 år og 12 % var i alderen 18-25 år ved inkludering i studien. Av de 180 pasientene inkludert i studien, var 51 % kvinner, 67 % av kaukasisk opprinnelse og 19 % av asiatisk opprinnelse. Ved baseline hadde 67 % av pasientene skoliose (32 % av pasientene med alvorlig skoliose). Pasientene hadde en gjennomsnittlig MFM32 skår ved baseline på 46,1 og «Revised Upper Limb Module» (RULM) score på 20,1. Demografiske egenskaper ved baseline var balansert mellom Evrysdi- og placebo-armene, med unntak av skoliose (63 % av pasientene i Evrysdi-armen og 73 % av de placebokontrollerte pasientene).

Primæranalysen for SUNFISH del 2, endringen i MFM32 total score fra baseline ved 12. måned, viste en klinisk relevant og statistisk signifikant endring mellom pasienter behandlet med Evrysdi og placebo. Resultatene fra primæranalysen og de viktigste sekundærendepunktene er vist i tabell 4, figur 3 og figur 4.

Tabell 4. Oppsummering av effekt hos SMA-pasienter med senere sykdomsdebut ved 12. måned av behandlingen (SUNFISH del 2)

Endepunkt	Evrysdi (N=120)	Placebo (N=60)
Primærendepunkt:		
Endring fra baseline i MFM32 totalskår ¹ ved 12. måned Gjennomsnittlig LS (95 %, KI)	1,36 (0,61, 2,11)	-0,19 (-1,22, 0,84)
Forskjell fra placebo Estimat (95 % KI) p-verdi ²	1,55 (0,30, 2,81) 0,0156	
Sekundære endepunkter:		
Andel pasienter med en endring fra baseline i MFM32 total score ¹ på 3 eller mer ved 12. måned (95 % KI) ¹	38,3 % (28,9, 47,6)	23,7 % (12,0, 35,4)
Odds ratio for generell respons (95 % KI) Justert (ikke-justert) p-verdi ^{3,4}	2,35 (1,01, 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Endring fra baseline i RULM totalskår ⁵ ved 12. måned Gjennomsnittlig LS (95 % KI)	1,61 (1,00, 2,22)	0,02 (-0,83, 0,87)
Endring fra placeboestimat (95 % KI) Justert (ikke-justert) p-verdi ^{2,4}	1,59 (0,55, 2,62) 0,0469 (0,0028)	

LS=least squares (minste kvadraters metode)

¹. Basert på manglende data for MFM32, ble 6 pasienter ekskludert fra analysen (Evrysdi n=115, placebokontroll n=59).

². Data analysert ved bruk av en variert modell med repeterende mål med total score ved baseline, behandling, besøk, aldersgruppe, behandling-ved-besøk og baseline-ved-besøk.

³. Data analysert ved bruk av logistisk regresjon med total score ved baseline, behandling og aldersgruppe.

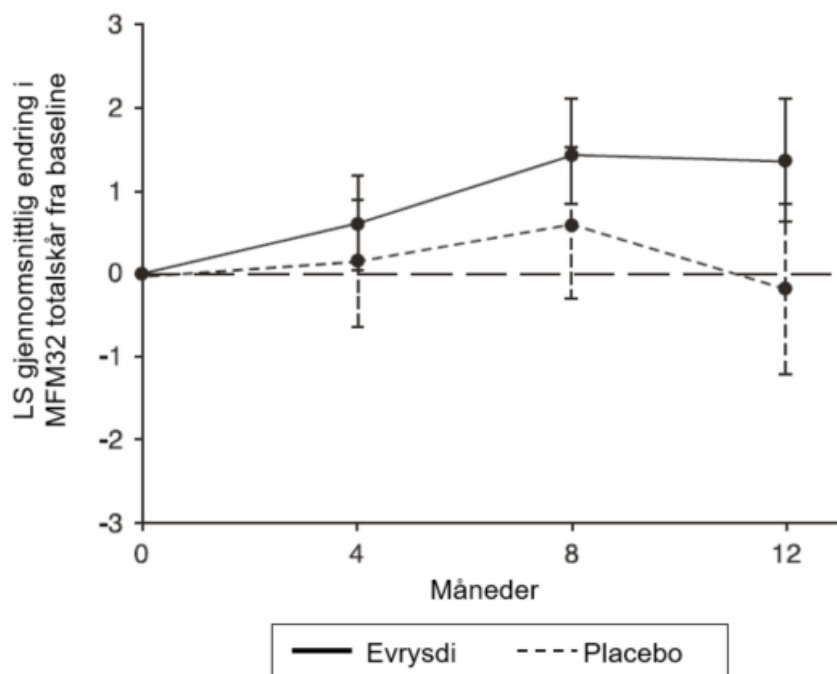
⁴. Justert p-verdi ble opprettholdt for endepunktene inkludert i den hierarkiske testingen og ble avledet basert på alle p-verdiene fra endepunktene i rekkefølgen til hierarkiet opp til nåværende endepunkt

⁵. Basert på manglende data for RULM, ble 3 pasienter ekskludert fra analysen (Evrysdi n=119, placebokontroll n=58).

Da 12 måneders behandling var fullført, fortsatte 117 pasienter å motta Evrysdi. Ved tidspunktet for 24 måneders-analysen hadde disse pasientene som ble behandlet med Evrysdi i 24 måneder generelt

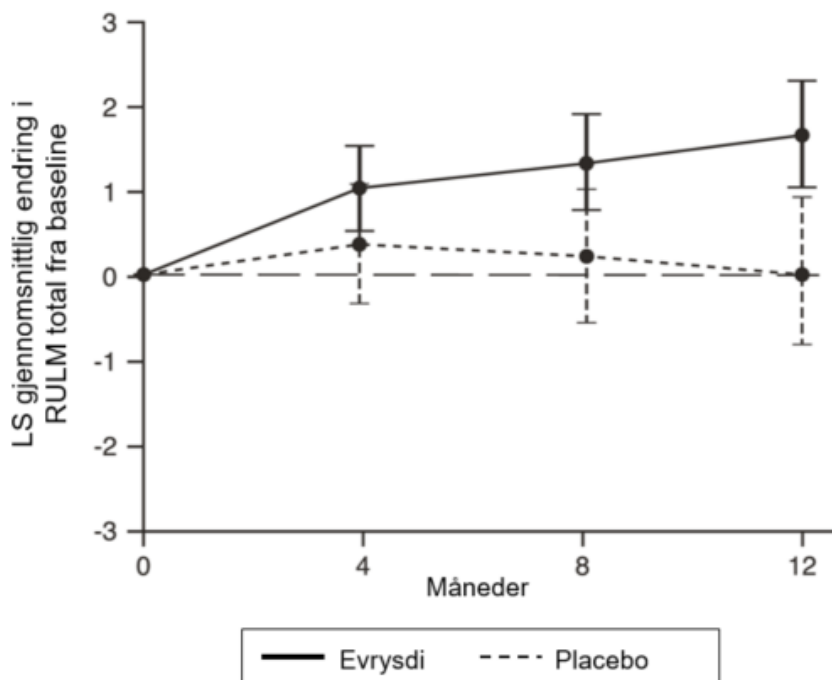
opplevd fortsatt forbedring i motoriske funksjoner mellom 12. og 24. måned. Gjennomsnittlig endring fra baseline for MFM32 var 1,83 (95 % KI: 0,74, 2,92) og for RULM 2,79 (95 % KI: 1,94, 3,64).

Figur 3. Gjennomsnittlig endring i MFM32 totalskår fra baseline over 12 måneder i SUNFISH del 2¹



¹Gjennomsnittlig forskjell for endring i minste kvadraters metode (LS) fra baseline i MFM32 score [95 % KI]

Figur 4. Gjennomsnittlig endring i RULM totalskår fra baseline over 12 måneder i SUNFISH del 2¹



¹Gjennomsnittlig forskjell for endring i minste kvadraters metode (LS) fra baseline i RULM score [95 % KI]

SUNFISH del 1

Effekt hos SMA-pasienter med senere sykdomsdebut ble også støttet av resultatene fra del 1, den dosefinnende delen av SUNFISH. I del 1 ble 51 pasienter med type 2 og 3 SMA (inkludert 7 ambulatoriske pasienter) mellom 2 og 25 år inkludert. Etter 1 års behandling var det en klinisk relevant forbedring i motorisk funksjon målt ved MFM32 med en gjennomsnittlig endring fra baseline på 2,7 poeng (95 % KI: 1,5, 3,8). Forbedringen i MFM32 vedvarte i opptil 2 år på behandling (gjennomsnittlig endring på 2,7 poeng [95 % KI: 1,2, 4,2]).

Bruk hos pasienter tidligere behandlet med andre SMA-modifiserte behandlinger (JEWELFISH)

Studie BP39054 (JEWELFISH, n = 174) er en enkelarmet, åpen studie for å undersøke sikkerhet, toleranse, PK og PD av Evrysdi hos pasienter med infantil sykdomsdebut og senere sykdomsdebut (median alder 14 år [variasjon 1 - 60 år]), som tidligere hadde fått behandling med andre godkjente legemidler (nusinersen n = 76, onasemnogene abeparvovec n = 14) eller SMA-modifiserte behandlinger under utprøving. Ved baseline hos 168 pasienter i alder 2-60 år hadde 83 % av pasientene skoliose og 63 % hadde Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) skår < 10 poeng.

Ved analyse i måned 24 av behandlingen, viste pasienter i alder 2-60 år stabilisering i «Motor Function Measure-32» og RULM (henholdsvis n = 137 og n = 133). Pasienter yngre enn 2 år (n = 6) vedlikeholdt eller oppnådde motoriske milepæler for hodekontroll, rulle rundt og å sitte uten støtte. Alle ambulatoriske pasienter (alder 5-46 år, n = 15) beholdt sin evne til å gå.

Presymptomatisk SMA ((RAINBOWFISH)

Studie BN40703 (RAINBOWFISH) er en åpen, enarmet, multisenter klinisk studie for å undersøke effekt, sikkerhet, farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaper til Evrysdi hos spedbarn fra fødsel

til 6 ukers alder (ved første dose) med genetisk bekreftet SMA, men som ikke har utviklet symptomer ennå.

Effekten hos presymptomatiske SMA-pasienter ble evaluert ved måned 12 hos 26 pasienter [intent-to-treat (ITT)-populasjon] behandlet med Evrysdi: 8 pasienter, 13 pasienter og 5 pasienter hadde henholdsvis 2, 3 og ≥ 4 kopier av *SMN2*-genet. Median alder til disse pasientene ved første dose var 25 dager (variasjon: 16 til 41 dager), 62 % var jenter, 85 % av kaukasisk opprinnelse. Ved baseline var median CHOP-INTEND score 51,5 (variasjon: 35,0 til 62,0), median HINE-2-score var 2,5 (variasjon: 0 til 6,0), og median amplitude for muskelaksjonspotensiale etter stimulering av ulnarisnerven (CMAP) var 3,6 mV (variasjon: 0,5 til 6,7 mV).

Den primære effektpopulasjonen (N=5) inkluderte pasienter med 2 *SMN2*-kopier og en baseline CMAP-amplitude $\geq 1,5$ mV. Hos disse pasientene var median CHOP-INTEND-score 48,0 (variasjon: 36,0 til 52,0), median HINE-2-score var 2,0 (variasjon 1,0 til 3,0), og median CMAP-amplitude var 2,6 mV (variasjon: 1,6 til 3,8 mV) ved baseline.

Det primære endepunktet var andelen pasienter i den primære effektpopulasjonen med evnen til å sitte uten støtte i minst 5 sekunder (BSID-III grovmotorisk skala, punkt 22) ved måned 12; en statistisk signifikant og klinisk betydningsfull andel av pasientene oppnådde denne milepælen sammenlignet med det forhåndsdefinerte tilselskriteriet på 5 %.

De viktigste effektendepunktene for Evrysdi-behandlede pasienter er vist i tabell 5 og 6, og i figur 5.

Tabell 5. Sitteevne som definert av BSID-III punkt 22 for presymptomatiske pasienter ved måned 12

Effektivitetsendepunkt	Populasjon		
	Primær effekt (N=5)	Pasienter med 2 <i>SMN2</i> -kopier ^a (N=8)	ITT (N=26)
Andel pasienter som sitter uten støtte i minst 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 – Third Edition; KI = konfidensintervall; ITT=Intent-to-treat.

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

^b p-verdi er basert på en ensidig eksakt binomial test. Resultatet sammenlignes med en terskel på 5 %.

I tillegg oppnådde 80 % (4/5) av den primære effektpopulasjonen, 87,5 % (7/8) av pasientene med 2 *SMN2*-kopier, og 80,8 % (21/26) av pasientene i ITT-populasjonen sittende uten støtte i 30 sekunder (BSID-III, punkt 26).

Pasienter i ITT-populasjonen oppnådde også motoriske milepæler målt med HINE-2 ved måned 12 (N=25). I denne populasjonen kunne 96,0 % av pasientene sitte [1 pasient (1/8 pasienter med 2 *SMN2*-kopier) oppnådde stabil sittestilling og 23 pasienter (6/8, 13/13, 4/4 av pasienter med henholdsvis 2, 3 og ≥ 4 *SMN2*-kopier) kunne dreie/rottere]. I tillegg kunne 84 % av pasientene stå; 32 % (N=8) av pasientene kunne stå med støtte (3/8, 3/13 og 2/4 pasienter med henholdsvis 2, 3 og ≥ 4 *SMN2*-kopier) og 52 % (N=13) av pasientene kunne stå uten hjelp (1/8, 10/13 og 2/4 av pasientene med henholdsvis 2, 3 og ≥ 4 *SMN2*-kopier). Videre kunne 72 % av pasientene sprette, glide eller gå; 8 % (N=2) pasienter kunne sprette (2/8 pasienter med 2 *SMN2*-kopier), 16 % (N=4) kunne glide (3/13 og 1/4 pasienter med henholdsvis 3 og ≥ 4 *SMN2*-kopier) og 48 % (N=12) kunne gå uten hjelp (1/8, 9/13 og 2/4 pasienter med henholdsvis 2, 3 og ≥ 4 *SMN2*-kopier). Syv pasienter ble ikke gangtestet ved måned 12.

Tabell 6. Sammendrag av viktige effektendepunkter for presymptomatiske pasienter ved måned 12

Effektivitetsendepunkter	ITT-populasjon (N=26)
<u>Motorikk</u>	
Andel pasienter som oppnår en total score på 50 eller høyere i CHOP-INTEND (90 % KI)	92 % ^a (76,9 %, 98,6 %)
Andel pasienter som oppnår en total score på 60 eller høyere i CHOP-INTEND (90 % KI)	80 % ^a (62,5 %, 91,8 %)
<u>Mating</u>	
Andel pasienter med evne til å spise oralt (90 % KI)	96,2 % ^b (83,0 %, 99,8 %)
<u>Bruk av helsetjenester</u>	
Andel pasienter uten sykehusinnleggelser ^c (90 % KI)	92,3 % (77,7 %, 98,6 %)
<u>Hendelsesfri overlevelse^d</u>	
Andel pasienter med hendelsesfri overlevelse (90 % KI)	100 % (100 %, 100 %)

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

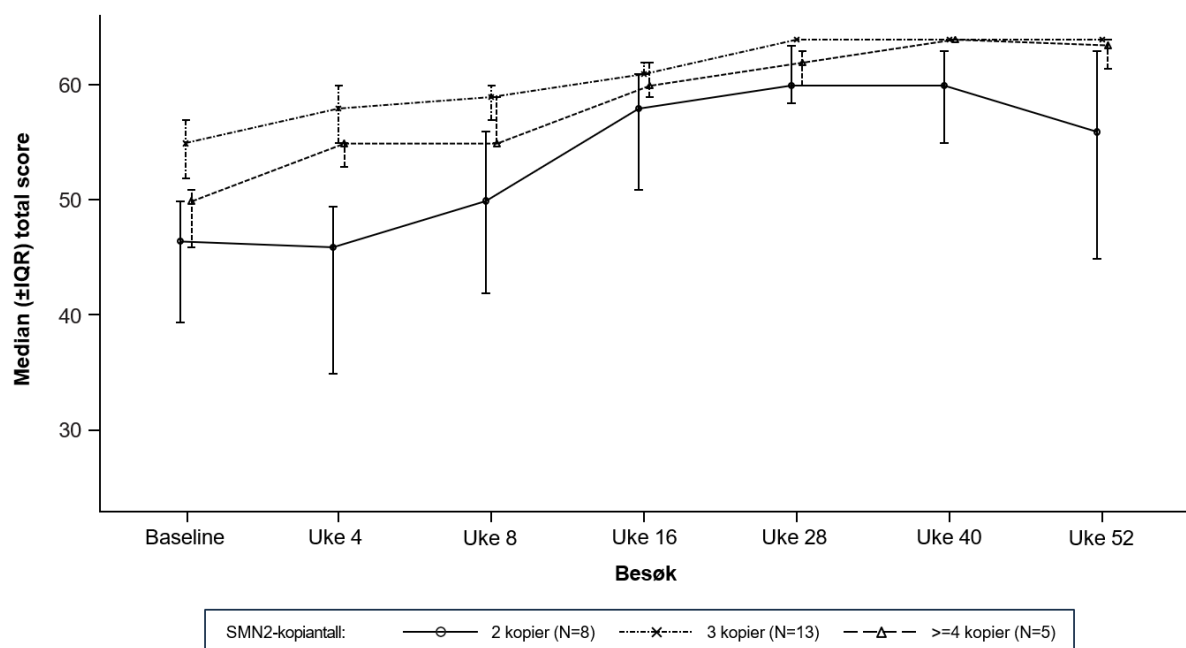
^a Basert på N=25

^b En pasient ble ikke vurdert.

^c Sykehusinnleggelser omfatter alle sykehusinnleggelser som strakte seg over minst to dager, og som ikke skyldes studiekrav.

^d Hendelse refererer til død eller permanent ventilasjon; permanent ventilasjon er definert som trakeostomi eller ≥ 16 timer med ikke-invasiv ventilasjon per dag eller intubasjon i > 21 påfølgende dager i fravær av, eller etter at en akutt reversibel hendelse er løst.

Figur 5. Median total CHOP-INTEND-score etter besøk og SMN2-kopiantall (ITT-populasjon)



Forkortelser: IQR = Interkvartilområde; SMN2 = Survival of Motor Neuron 2.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske parametre har blitt karakterisert hos friske voksne forsøkspersoner og hos pasienter med SMA.

Etter administrering av behandling med oral oppløsning, var farmakokinetikken til risdiplam omtrent lineær mellom 0,6 og 18 mg. Farmakokinetikken til risdiplam ble best beskrevet i en populasjonsfarmakokinetisk tre-transitt-kompartimentmodell for absorpsjon, to-kompartimentmodell for disposisjon og førsteordens eliminasjon. Kroppsvekt og alder ble funnet å ha signifikant effekt på farmakokinetikken.

Estimert eksponering (gjennomsnittlig $AUC_{0-24\text{timer}}$) for SMA-pasienter med infantil sykdomsdebut (alder fra 2-7 måneder ved studiestart) ved terapeutisk dose på 0,2 mg/kg én gang daglig, var 1930 ng time/ml. Estimert gjennomsnittseksponering hos presymptomatiske spedbarn (i alderen 16 dager til < 2 måneder) i studien RAINBOWFISH var 2020 ng.t/ml etter 2 uker med daglig administrering på 0,15 mg/kg. Estimert eksponering for SMA-pasienter med senere sykdomsdebut (2-25 år ved studiestart) i SUNFISH (del 2) -studien ved terapeutisk dose (0,25 mg/kg én gang daglig for pasienter med kroppsvekt < 20kg, 5 mg en gang daglig for pasienter med kroppsvekt $\geq$ 20 kg), var 2 070 ng time/ml. Estimert eksponering (gjennomsnittlig $AUC_{0-24\text{timer}}$) for SMA-behandlede ikke-naive pasienter (alder 1-60 år ved studiestart) var 1700 ng time/ml ved terapeutisk dose på 0,25 mg/kg eller 5 mg. Den observerte maksimalkonsentrasjonen (gjennomsnittlig C_{max}) var 194 ng/ml ved 0,2 mg/kg i FIREFISH, 120 ng/ml i SUNFISH del 2, 129 ng/ml i JEWELFISH og estimert maksimal konsentrasjon ved 0,15 mg/kg i RAINBOWFISH er 111 ng/ml.

Absorpsjon

Risdiplam ble raskt absorbert i fastende tilstand, med en T_{max} i plasma som varierte fra 1 til 4 timer etter oral administrering. Basert på begrensede data (n=3) hadde mat (frokost med høyt fett- og kaloriinnhold), ingen relevant effekt på eksponeringen til risdiplam. I de kliniske studiene ble risdiplam administrert med et morgenmåltid eller etter amming.

Distribusjon

Risdiplam distribueres jevnt til alle deler av kroppen, inkludert sentralnervesystemet (CNS), ved å krysse blod-hjerne-barrieren og fører dermed til økning av SMN-protein i CNS og gjennom hele kroppen. Plasmakonsentrasjoner av risdiplam og SMN-protein i blodet reflekterer distribusjonen og farmakodynamiske effekter i vev som hjerne og muskel.

De estimerte populasjonsfarmakokinetiske parametrene var 98 l for tilsynelatende sentralt distribusjonsvolum, 93 l for perifert volum, og 0,68 l/time for inter-kompartiment clearance.

Risdiplam er hovedsakelig bundet til serumalbumin, uten noen binding til alfa1-surtglykoprotein, med en fri fraksjon på 11 %.

Biotransformasjon

Risdiplam metaboliseres primært av FMO1 og FMO3, i tillegg til CYPene 1A1, 2J2, 3A4 og 3A7.

Samtidig administrering av 200 mg itraconazol, en sterk CYP3A-hemmer, to ganger daglig med en enkelt oral dose av 6 mg risdiplam, viste ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til risdiplam (11 % økning i AUC, 9 % nedgang i C_{max}).

Eliminasjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser estimerte en tilsynelatende clearance (Cl/F) på 2,6 l/time for risdiplam. Effektiv halveringstid for risdiplam var omtrent 50 timer hos SMA-pasienter.

Risdiplam er ikke substrat for humant multiresistensprotein 1 (MDR1).

Omtrent 53 % av dosen (14 % uendret risdiplam) ble utskilt i feces og 28 % i urin (8 % uendret risdiplam). Modersubstansen var hovedkomponenten som ble gjenfunnet i plasma, og stod for 83 % av legemiddelrelatert materiale i sirkulasjonen. Den farmakologisk inaktive metabolitten M1 ble identifisert som den viktigste sirkulerende metabolitten.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Kroppsvekt og alder ble identifisert som kovariater i den farmakokinetiske populasjonsanalysen. Basert på en slik modell er dosen derfor justert basert på alder (under og over 2 måneder og 2 år) og kroppsvekt (opptil 20 kg), for å oppnå lik eksponering over variasjonen på alder og kroppsvekt. Begrensede PK data er tilgjengelig hos pasienter under 20 dager, ettersom bare én 16-dager gammel nyfødt mottok en lavere dose risdiplam (0,04 mg/kg) i kliniske studier.

Eldre

Ingen studier er dedikert til å undersøke farmakokinetikken hos SMA-pasienter over 60 år. Forsøkspersoner uten SMA på opptil 69 år ble inkludert i den kliniske farmakokinetikkstudien, som indikerte at det ikke krevdes dosejustering for pasienter opptil 69 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen studier har blitt utført for å undersøke farmakokinetikken til risdiplam hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Eliminering av risdiplam som uendret enhet via nyrene er liten (8 %).

Nedsatt leverfunksjon

Lett og moderat nedsatt leverfunksjon hadde ingen vesentlig innvirkning på farmakokinetikken til risdiplam. Etter en enkelt oral administrering av 5 mg risdiplam var gjennomsnittlig forhold for C_{max} og AUC 0,95 og 0,80 hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (n=8), og 1,20 og 1,08 hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (n=8) sammenlignet med matchede, friske kontrollpersoner (n=10). Sikkerheten og farmakokinetikken hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt undersøkt.

Etnisitet

Farmakokinetikken til risdiplam avviker ikke hos japanske pasienter og pasienter av kaukasiske opprinnelse.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nedsatt fertilitet

Behandling med risdiplam var forbundet med kimcellestans hos rotter og aper uten sikkerhetsmarginer basert på systemisk eksponering ved nivået for ingen observerte bivirkninger (NOAEL). Disse effektene førte til degenererte spermatocytter, degenerering/nekrose av det seminiferøse epitelet, og oligo-/aspermatisme i testikkelen. Risdiplams effekter på sædceller er sannsynligvis relatert til en interferens av risdiplam med celledelingssyklusen, som er fasespesifikk og forventet reversibel. Det ble ikke sett effekter i reproduksjonsorganer hos hunnrotter og -aper etter behandling med risdiplam.

Det ble ikke utført fertilitets- eller tidlige embryonale utviklingsstudier samtidig med administrering av risdiplam, ettersom kimcellestans og embryotoksisk potensiale under behandling allerede var identifisert i andre toksisitetsstudier med behandling av rotter og aper. Det ble ikke observert en reduksjon i mannlig eller kvinnelig fertilitet i to studier der rotter ble parret, enten etter en fullført 13-ukers behandlingsperiode som startet ved dieavvenning eller 8 uker etter en fullført 4-ukers behandlingsperiode som startet ved 4 dagers alder.

Effekt på netthinnestruktur

Kronisk behandling av aper med risdiplam resulterte i bevis for en effekt på netthinnen i form av degenerering av fotoreseptorer som starter i periferien av retina. Ved opphør av behandling, var effektene på retinogrammet delvis reversible, men degenereringen av fotoreseptorene var ikke reversibel. Effektene ble overvåket via optisk koherenstomografi (OCT) og ved elektroretinografi (ERG). Effektene ble sett med eksponering over det dobbelte av eksponering hos mennesker ved terapeutisk dose uten sikkerhetsmargin basert på systemisk eksponering ved NOAEL. Ingen slike funn ble observert hos albino eller pigmenterte rotter når de ble kronisk dosert med risdiplam ved eksponering som overgikk den hos ape.

Effekter på epitelvevet

Effekter på hud, strupehode og øyelokkhistologi og gastrointestinaltraktus var synlige hos rotter og aper behandlet med risdiplam. Man kunne starte å se endringene ved høye doser av behandlingen fra 2 uker og lenger. Med vedvarende behandling i 39 uker hos aper, var NOAEL ved en eksponering i overkant av det dobbelte i forhold til gjennomsnittlig eksponering hos mennesker ved terapeutisk dose.

Effekter på hematologiske parametere

I den akutte mikronukleustesten i benmargen hos rotter ble det, ved høye dosenivåer med eksponering i overkant av 15 ganger gjennomsnittlig eksponering hos mennesker ved terapeutisk dose, observert en reduksjon på mer enn 50 % av ratio for polykromatiske (unge) til normokromatiske (voksne) erythrocytter. Ved lengre behandling av rotter i 26 uker var eksponeringsmarginene for NOAEL omtrent 4-ganger gjennomsnittlig eksponering hos mennesker ved terapeutisk dose.

Gentoksisitet

Risdiplam er ikke mutasjonsfremkallende i en bakteriell tilbakemutasjonstest. I *in vitro* pattedyrceller og benmarg hos rotter, øker risdiplam frekvensen av mikrokjernede celler. Mikrokjernet induksjon i benmargen ble observert i flere toksisitetsstudier hos rotter (voksne og ungdyr). NOAEL gjennom studiene er forbundet med en eksponering for omtrent 1,5-ganger eksponeringen hos mennesker ved terapeutisk dose. Data indikerer at denne effekten er indirekte og sekundær til en interferens av risdiplam med cellesyklusen til celler som deler seg. Risdiplam utgjør ikke potensiale for å direkte skade DNA.

Reproduksjonstoksitet

I studier med drektige rotter behandlet med risdiplam, var embryoføtal toksisitet med lavere fostervekt og forsinket utvikling tydelig. NOAEL for denne effekten var omtrent det dobbelte av eksponeringsnivåene nådd ved terapeutisk dose med risdiplam hos pasienter. I studier med drektige kaniner, ble dysmorfogene effekter observert ved eksponeringer også forbundet med toksisitet hos mordyret. Disse bestod av fire fostre (4 %) fra 4 kull (22 %) med hydrocefalus. NOAEL var omtrent fire ganger eksponeringsnivåene nådd ved terapeutiske doser risdiplam til pasienter.

I en pre- og postnatal utviklingsstudie på rotter behandlet med risdiplam daglig, forårsaket risdiplam en noe forsinket svangerskapsperiode. Studier hos drektige og lakterende rotter viste at risdiplam krysser placentabarrieren og utskilles i melk.

Karsinogenitet

En 2-årig karsinogenitetsstudie i rotter ble utført med en daglig oral risdiplamdose på 0,3, 1 og 3 mg/kg. Risdiplam induserte ikke tumorer ved lav og middels dosering, der observert eksponering i rotter tilsvarte maksimalt anbefalt dosering hos mennesker (MRHD) på 5 mg. Statistisk signifikant økning i tumorer i kjertler i kjønnsorganer hos hann- og hunnrotter ble sett ved høy dose som ga 4 ganger høyere eksponering enn MRHD. Siden disse kjertlene er spesifikke for gnagere er det ikke av human relevans.

Studier med ungdyr

Data fra ungdyr avdekket ingen spesiell fare for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

mannitol (E 421)
isomalt (E 953)
jordbærsmak
vinsyre (E 334)
natriumbenzoat (E 211)
makrogol/polyetylenglykol 6000
sukralose
askorbinsyre (E 300)
dinatriumedetatdihydrat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Pulver til mikstur, oppløsning

2 år

Rekonstituert mikstur, oppløsning

64 dager oppbevart i kjøleskap (2 til 8 °C).

Om nødvendig kan pasienten eller omsorgspersonen oppbevare miksturen ved romtemperatur (under 40 °C) i inntil totalt 120 timer (5 dager). Miksturen skal settes tilbake i kjøleskap når det ikke lenger er nødvendig å oppbevare flasken i romtemperatur. Den totale tiden utenfor kjøleskap (under 40 °C) skal overvåkes.

Miksturen skal destrueres dersom den har blitt oppbevart ved romtemperatur (under 40 °C) i mer enn totalt 120 timer (5 dager), eller etter oppbevaring ved over 40 °C uansett tidsperiode.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Pulver til mikstur, oppløsning

Oppbevares i den originale ravgule glassflasken for å beskytte mot lys.

Rekonstituert mikstur, oppløsning

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

Oppbevar miksturen i den originale ravgule glassflasken for å beskytte mot lys, og hold alltid flasken i en loddrett posisjon med korken tett lukket.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Evrysdi 0,75 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning leveres som pulver i en ravgul type III glassflaske med forseglet og barnesikret skrukork.

Hver eske inneholder: en flaske, 1 «trykk-inn» flaskeadapter, to 1 ml, to 6 ml og en 12 ml gjenbrukbare, graderte ravgule orale sprøyter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Evrysdi pulver må rekonstitueres til mikstur, oppløsning av helsepersonell (f.eks. farmasøyt) før administrering.

Tilberedning

Forsiktighet skal utvises ved håndtering av Evrysdi pulver til mikstur, oppløsning (se pkt. 4.4). Unngå inhalering og direkte kontakt med hud eller slimhinner av det tørre pulveret og den rekonstituerte oppløsningen.

Bruk engangshansker under rekonstitueringen og ved tørking av flaskens ytre overflate/korken og ved rengjøring av arbeidsflaten etter rekonstituering. Dersom kontakt oppstår, vask grundig med såpe og vann; rens øynene med vann.

Instruksjoner for rekonstituering:

1. Dunk forsiktig på bunnen av den lukkede glassflasken for å løsne pulveret.
2. Fjern korken. Ikke kast korken.
3. Hell forsiktig 79 ml med rensset vann eller vann til injeksjonsvæsker i flasken med Evrysdi for å oppnå 0,75 mg/ml mikstur, oppløsning.
4. Hold legemiddelflasken på bordet med en hånd. Sett «trykk-inn» flaskeadapteren i åpningen ved å trykke den ned med den andre hånden. Sørg for at adapteren er fullstendig presset mot flasketoppen.
5. Sett korken tilbake på flasken og lukk flasken godt. Sørg for at den er fullstendig lukket og rist deretter godt i 15 sekunder. Vent i 10 minutter. Du skal nå ha fått en klar oppløsning. Rist deretter godt igjen i ytterligere 15 sekunder.
6. Angi «Kastes etter» -datoen for oppløsningen på flaskeetiketten og esken. («Kastes etter» -datoen er 64 dager etter rekonstituering, dagen for rekonstituering telles som dag 0). Sett flasken tilbake i originalesken sammen med sprøytene (i poser), pakningsvedlegg, og brosjyren «Instruksjoner for bruk». Oppbevar esken i kjøleskapet (2 til 8 °C).

Ikke anvendte rester kastes 64 dager etter rekonstituering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1531/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. mars 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.
- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PAES – Effektstudier etter markedsføring: en langsiktig prospektiv observasjonsstudie for å evaluere sykdomsprogresjon videre hos SMA-pasienter (både presymptomatisk og symptomatisk) med 1-4 kopier av SMN2 behandlet med risdiplam, sammenlignet med naturlig forløpsdata i ubehandlede pasienter.	2030

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Evrysdi 0,75 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning
risdiplam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumbenzoat (E 211) og isomalt (E 953).
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til mikstur, oppløsning

1 flaske

Inneholder også 1 «trykk-inn» flaskeadapter, 5 gjenbrukbare sprøyter (to 1 ml, to 6 ml og en 12 ml).

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk etter rekonstituering.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Pust ikke inn pulveret. Unngå hudkontakt med pulveret og rekonstituert oppløsning.

8. UTLØPSDATO

Pulver: EXP

Mikstur, oppløsning

Kastes etter (dd-mm-yyyy)

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Rekonstituert mikstur, oppløsning: Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Oppbevares i originalflasken, tett lukket, og alltid i loddrett posisjon.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1531/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Evrysdi

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKEETIKETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Evrysdi 0,75 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning
risdiplam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også natriumbenzoat (E 211) og isomalt (E 953).
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til mikstur, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Unngå hudkontakt.

8. UTLØPSDATO

Pulver: EXP

Mikstur, oppløsning. Kastes etter

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Mikstur, oppløsning: Oppbevares ved 2 °C – 8 °C. Hold flasken tett lukket og alltid i loddrett posisjon.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1531/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Evrysdi 0,75 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning

risdiplam

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller til barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Evrysdi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Evrysdi
3. Hvordan du bruker Evrysdi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Evrysdi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Evrysdi er og hva det brukes mot

Hva Evrysdi er

Evrysdi er et legemiddel som inneholder virkestoffet risdiplam.

Hva Evrysdi brukes til

Evrysdi brukes til å behandle spinal muskelatrofi (SMA), en genetisk sykdom.

Hva spinal muskelatrofi er

SMA skyldes mangel på et protein som kalles «survival motor neuron» (SMN)-protein i kroppen. Mangel på SMN-protein kan føre til at du eller barnet ditt mister motornevroner, som er nerveceller som kontrollerer muskler. Dette fører til muskelsvakhet og –svinn som kan påvirke vanlige bevegelser, som kontroll over hode og nakke, å sitte, krabbe og gå. Muskene som brukes for å puste og svelge kan også svekkes.

Hvordan Evrysdi virker

Risdiplam, virkestoffet i Evrysdi, virker ved å hjelpe kroppen til å produsere mer SMN-protein. Dette betyr at færre motornevroner går tapt, noe som kan forbedre hvor godt musklene fungerer hos personer med SMA.

Hos spedbarn med type 1 SMA som ble behandlet i kliniske studier i 1 år, har Evrysdi bidratt med å:

- øke hvor lenge de lever og redusere behovet for pustehjelp ved bruk av respirator, sammenlignet med ubehandlede spedbarn med SMA (bare 25 % av ubehandlede spedbarn forventes å være i live uten behov for permanent ventilasjon utover 14 måneder, sammenlignet med 85 % av pasientene etter 1 års behandling med Evrysdi.)
- bevare evnen til å få næring gjennom munnen hos 83 % av pasientene.

Hos barn (små barn til ungdom) og voksne med type 2 og 3 SMA, kan Evrysdi opprettholde eller forbedre muskelkontroll.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Evrysdi

Bruk ikke Evrysdi:

- dersom du eller barnet ditt er allergisk overfor risdiplam eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Hvis du ikke er sikker, snakk med lege eller apotek før du eller barnet ditt tar Evrysdi.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du eller barnet ditt bruker Evrysdi.

Behandling med Evrysdi kan skade ditt ufødte barn eller det kan påvirke mannlig fertilitet. Se «**Graviditet, prevensjon, amming og mannlig fertilitet**» for mer informasjon.

Andre legemidler og Evrysdi

Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk spesielt med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker eller nylig har brukt noen av følgende legemidler:

- metformin – et legemiddel som brukes til å behandle type II diabetes
- legemidler til behandling av SMA

Graviditet, prevensjon, amming og mannlig fertilitet

Graviditet

- Ikke ta Evrysdi dersom du er gravid. Dette er fordi legemidlet kan skade det ufødte barnet dersom du tar det mens du er gravid.
- Før du starter behandling med Evrysdi bør legen be deg ta en graviditetstest. Dette er fordi Evrysdi kan skade det ufødte barnet ditt.
- Fortell legen umiddelbart dersom du blir gravid under behandlingen med Evrysdi.

Du og legen din vil bestemme hva som er det beste for deg og det ufødte barnet ditt.

Prevensjon

For kvinner

Ikke bli gravid:

- under behandling med Evrysdi og
- i en måned etter du slutter å ta Evrysdi.

Snakk med legen din om sikre prevensjonsmetoder som skal brukes under behandlingen og i en måned etter du har sluttet med behandlingen.

For menn

Hvis din kvinnelige partner er i fertil alder, må dere unngå graviditet.

Bruk sikre prevensjonsmetoder (f.eks. kondomer):

- under behandling med Evrysdi og
- i 4 måneder etter at du har sluttet med Evrysdi.

Snakk med helsepersonell om sikre prevensjonsmetoder som skal brukes.

Amming

Du må ikke amme mens du bruker dette legemidlet. Dette er fordi Evrysdi kan passere over i morsmelken og dermed kan skade barnet ditt.

Snakk med legen din for å bestemme om du skal stanse ammingen eller om du skal slutte å ta Evrysdi.

Mannlig fertilitet

Basert på funn hos dyr kan Evrysdi redusere mannlig fertilitet under behandling og i opptil 4 måneder etter siste dose. Spør legen din om råd dersom du planlegger å få barn.

Ikke doner sæd under behandlingen din og i 4 måneder etter din siste dose med Evrysdi.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er usannsynlig at Evrysdi påvirker din evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

Evrysdi inneholder natrium

Evrysdi inneholder en liten mengde natrium (salt). Det er mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium selv ved høyeste daglige dose på 5 mg (6,6 ml av 0,75 mg/ml mikstur, oppløsning). Dette betyr at det er så godt som «natriumfritt» og kan brukes av personer som er på en natriumfattig diett.

Evrysdi inneholder 0,375 mg natriumbenzoat per ml. Natriumbenzoat kan øke forekomsten av gulsott (gulfarging av hud og øyne) hos nyfødte babyer (opptil 4 ukers alder).

Evrysdi inneholder isomalt

Evrysdi inneholder 2,97 mg isomalt per ml. Dersom legen din har fortalt deg at du eller barnet ditt har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du eller barnet ditt tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Evrysdi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Du skal motta dette legemidlet som en væske i en flaske. Dersom legemidlet i flasken er et pulver, skal du ikke bruke det og kontakte apoteket.

Du må også lese nøye og følge den vedlagte **brosjyren «Instruksjoner for bruk»** om hvordan du tar eller blir gitt Evrysdi.

Hvor mye Evrysdi skal du ta

- **Ungdom og voksne:** Daglig dose Evrysdi er 5 mg (6,6 ml av miksturen).
- **Spedbarn og barn:** Legen vil beregne riktig dose av Evrysdi basert på barnets alder og vekt.

Du eller barnet ditt må ta den daglige dosen slik legen har forklart. Du må ikke endre dosen uten å snakke med legen din.

Når og hvordan du tar Evrysdi

- Evrysdi er en væske som er tilberedt av apoteket og refereres til som en «oppløsning» eller «legemiddel» i dette pakningsvedlegget.
- Ta Evrysdi én gang daglig etter et måltid til omtrent samme tid hver dag. Dette hjelper deg med å huske når du skal ta legemidlet ditt.
- Drikk vann etter å ha tatt legemidlet. Ikke bland legemidlet med melk eller morsmelkerstatning.
- Ta eller gi Evrysdi umiddelbart etter at den er trukket opp i sprøyten. Dersom den ikke er tatt innen 5 minutter, skal legemidlet i sprøyten kastes og en ny dose trekkes opp.
- Dersom du eller barnet ditt får Evrysdi på huden, vask området med såpe og vann.

Les brosjyren «Instruksjoner for bruk»

En **brosjyre** med «**Instruksjoner for bruk**» er inkludert i pakken. Den viser deg hvordan dosen skal trekkes opp med en medfølgende gjenbrukbar sprøyte til å bruke i munnen, slik at du (eller barnet ditt) kan ta legemidlet enten:

- gjennom munnen, eller
- gjennom en magesonde, eller
- gjennom en nesesonde (nasogastrisk sonde).

Hvor lenge du skal ta Evrysdi

Legen din forteller deg hvor lenge du eller barnet ditt trenger å ta Evrysdi. Ikke stopp behandlingen med Evrysdi med mindre legen din forteller deg det.

Dersom du eller barnet ditt tar for mye av Evrysdi

Snakk med lege eller dra til sykehuset øyeblikkelig dersom du eller barnet ditt tar mer Evrysdi enn du/barnet ditt skal. Ta med deg legemiddelpakningen og dette pakningsvedlegget.

Dersom du eller barnet ditt har glemt å ta Evrysdi eller kaster opp etter en dose

- Hvis det er innenfor 6 timer fra når du eller barnet ditt vanligvis tar Evrysdi, tar du den glemte dosen så snart du kommer på det.
- Hvis det er mer enn 6 timer siden du eller barnet ditt skulle tatt Evrysdi, hopper du over den glemte dosen og tar neste dose til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.
- Hvis du eller barnet ditt kaster opp etter å ha tatt en dose med Evrysdi, ikke ta en ekstra dose. Ta i stedet neste dose til vanlig tid neste dag.

Dersom du søler Evrysdi

Hvis du søler Evrysdi, tørk området med et tørt papirhåndkle og vask deretter området med såpe og vann. Kast papirhåndkledet i søpla og vask hendene godt med såpe og vann.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige bivirkninger: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- diaré
- utslett
- hodepine
- feber

Vanlige bivirkninger: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- kvalme
- munnsår
- blæreinfeksjon
- leddsmerter

Følgende bivirkninger har blitt rapportert etter markedsføringen av Evrysdi, men frekvensen for at det skal oppstå er ikke kjent:

- betennelse i små blodkar som hovedsakelig påvirker huden (kutan vaskulitt)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Evrysdi

- Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.
- Oppbevar miksturen i kjøleskap (2 til 8 °C). Om nødvendig kan du eller din omsorgsperson oppbevare miksturen ved romtemperatur (under 40 °C) i inntil totalt 120 timer (5 dager). Sett miksturen tilbake i kjøleskapet når det ikke lenger er nødvendig å oppbevare flasken ved romtemperatur.
- Hold oversikt over total tid utenfor kjøleskapet (under 40 °C). Som nevnt ovenfor, summen av tidsintervallene Evrysdi er oppbevart utenfor kjøleskap må ikke overskride 120 timer.
- Miksturen er stabil i 64 dager etter rekonstituering når den oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C. Apoteket vil skrive utløpsdatoen på flaskeetiketten og originalesken etter «Kastes etter». Bruk ikke oppløsningen etter «Kastes etter» -datoen eller kast legemidlet hvis flasken har vært oppbevart i romtemperatur (under 40 °C) i mer enn totalt 120 timer (5 dager).
- Kast legemidlet dersom flasken har vært oppbevart ved over 40 °C uansett tidsperiode.
- Oppbevar legemidlet i originalflasken for å beskytte mot lys.
- Oppbevar legemiddelflasken i stående posisjon med korken tett lukket.
- Bruk Evrysdi umiddelbart etter at den er trukket opp fra flasken til sprøyten. Oppbevar ikke oppløsningen med Evrysdi i sprøyten.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Evrysdi

- Virkestoff i miksturen er risdiplam.
- Hver ml av den rekonstituerte miksturen inneholder 0,75 mg risdiplam.

- Andre innholdsstoffer er mannitol (E 421), isomalt (E 953), jordbærsmak, vinsyre (E 334), natriumbenzoat (E 211), makrogol/polyetylenglycol 6000, sukralose, askorbinsyre (E 300), dinatriumedetatdihydrat (se pkt. 2 «Evrysdi inneholder natrium» og «Evrysdi inneholder isomalt»).

Hvordan Evrysdi ser ut og innholdet i pakningen

- Pulver til mikstur, oppløsning, som leveres som en mikstur etter tilberedning på apoteket.
- Oppløsningen er en grønnaktig til gulfarget mikstur med jordbærsmak. Volumet til oppløsningen er 80 ml.
- Hver eske inneholder 1 flaske, 1 «trykk-inn» flaskeadapter, to 1 ml, to 6 ml og en 12 ml gjenbrukbare, ravgule sprøyter til bruk i munnen. Sprøytene er merket for å hjelpe deg å trekke opp riktig dose.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

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

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Instruksjoner for bruk – Administrering

Evrysdi 0,75 mg/ml pulver til mikstur, oppløsning

risdiplam

Sørg for å ha lest og forstått **Instruksjoner for bruk** før du starter å bruke Evrysdi. Her får du informasjon om hvordan man klargjør og gir Evrysdi via en oral sprøyte, en slange til magen (magesonde) eller en slange gjennom nesen (nasogastrisk sonde).

Kontakt lege eller apotek hvis du har noen spørsmål om hvordan Evrysdi brukes.

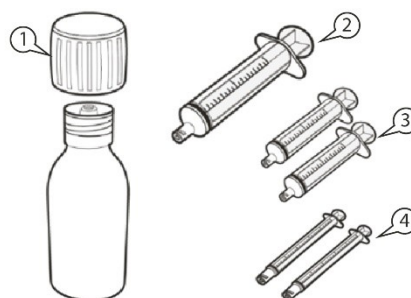
Evrysdi skal være en væske i en flaske når du mottar den. Evrysdi klargjøres til en mikstur på apoteket. **Ikke bruk** den hvis legemidlet i flasken er et pulver, kontakt i så fall apoteket.

Viktig informasjon om Evrysdi

- Spør legen eller apoteket om å vise deg hvilken orale sprøyte du skal bruke og hvordan du måler opp din daglige dose.
- Bruk alltid den gjenbrukbare orale sprøyten i pakningen til å måle opp den daglige dosen.
- Kontakt lege eller apotek dersom de orale sprøytene blir borte eller ødelegges. De vil gi deg råd om hvordan du skal fortsette å ta legemidlet ditt.
- Se «**Hvordan velge riktig oral sprøyte for din dose med Evrysdi**». Spør apoteket hvis du har spørsmål om hvordan du skal velge riktig sprøyte.
- **Bruk ikke** Evrysdi og kontakt apoteket hvis flaskeadapteren ikke er på flasken.
- Miksturen kan oppbevares ved romtemperatur (under 40 °C) i inntil totalt 120 timer (5 dager). Hold oversikt over total tid utenfor kjøleskapet (under 40 °C).
- **Bruk ikke** Evrysdi etter **Kastes etter**-datoen angitt på flaskeetiketten eller hvis du eller din omsorgsperson har oppbevart flasken ved romtemperatur (under 40 °C) i mer enn totalt 120 timer (5 dager). Spør apoteket om **Kastes etter**-datoen hvis den ikke er skrevet på flaskeetiketten.
- Kast legemidlet hvis flasken har vært oppbevart ved over 40 °C uansett tidsperiode.
- **Ikke** bland Evrysdi med melk eller morsmelkerstatning.
- **Ikke** bruk Evrysdi hvis flasken eller de orale sprøytene er skadet.
- **Unngå** å få Evrysdi på huden din. Vask området med såpe og vann hvis Evrysdi kommer på huden din.
- Hvis du søler Evrysdi, tørk området med et tørt papirhåndkle og vask deretter området med såpe og vann. Kast papirhåndkledet i søpla og vask hendene godt med såpe og vann.
- Hvis det ikke er nok Evrysdi igjen i flasken til dosen din, kast flasken med resterende Evrysdi og den brukte orale sprøyten i henhold til lokale krav. Bruk en ny flaske med Evrysdi for fullstendig dose. **Ikke bland** Evrysdi fra den nye flasken med den nåværende flasken du bruker.

Hver eske med Evrysdi inneholder (se figur A):

1. 1 flaske Evrysdi med flaskeadapter og kork
2. 1 oral sprøyte 12 ml (i pose)
3. 2 orale sprøyter på 6 ml (i poser)
4. 2 orale sprøyter på 1 ml (i poser)
5. 1 «Instruksjoner for bruk» brosjyre (ikke vist)
6. 1 pakningsvedlegg (ikke vist)



Figur A

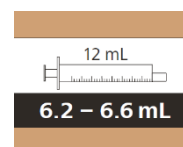
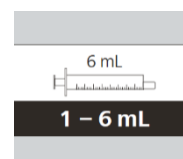
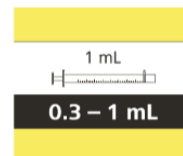
Hvordan Evrysdi oppbevares

Se avsnitt 5 “Hvordan du oppbevarer Evrysdi” i pakningsvedlegget for fullstendig informasjon.

A) Opptrekk av ditt dosevolum

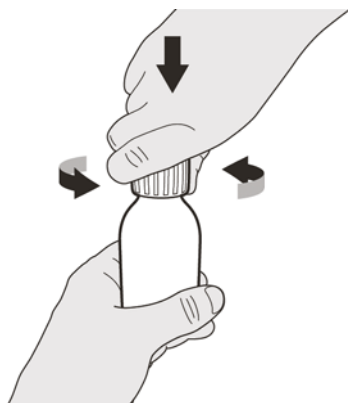
Hvordan velge riktig oral sprøyte for din dose med Evrysdi

- Hvis din daglige dose med Evrysdi er mellom 0,3 ml og 1 ml, bruk en oral sprøyte på 1 ml (gul etikett).
- Hvis din daglige dose med Evrysdi er mellom 1 ml og 6 ml, bruk en oral sprøyte på 6 ml (grå etikett).
- Hvis din daglige dose med Evrysdi er mer enn 6 ml, bruk en oral sprøyte på 12 ml (brun etikett).

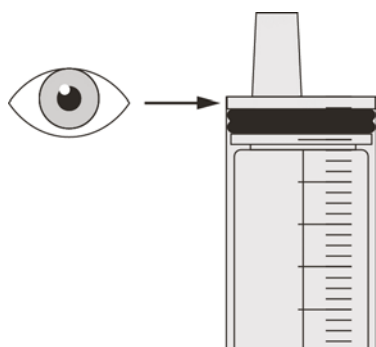


Be lege eller apoteket om å avrunde din eller barnet ditt sin dose til nærmeste graderingsmerke på sprøyten.

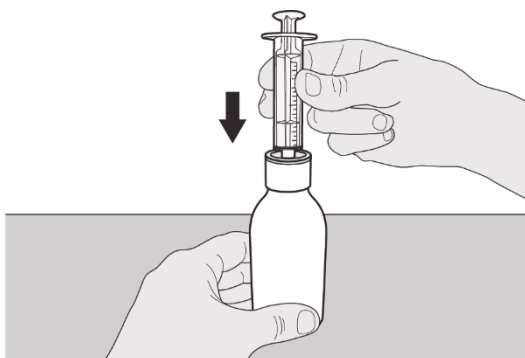
Hvordan du trekker opp din dose med Evrysdi



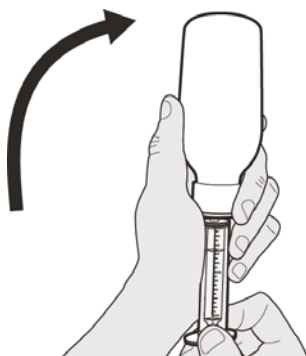
Figur B



Figur C



Figur D



Figur E

Steg A1

Fjern korken ved å trykke den ned og deretter skru den til venstre (mot klokken) (se figur B). Ikke kast korken.

Steg A2

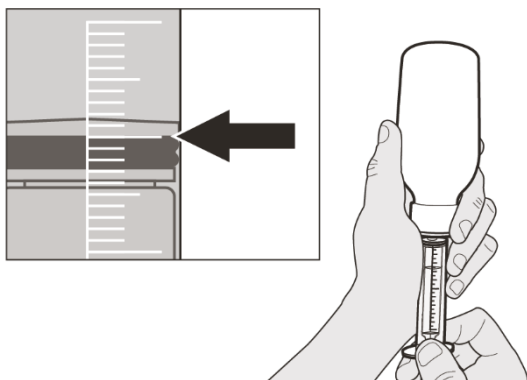
Trykk stempelet på den orale sprøyten helt ned for å fjerne all luft fra den orale sprøyten (se figur C).

Steg A3

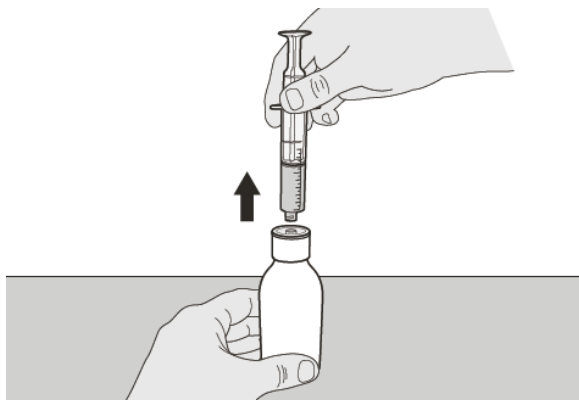
Hold flasken i stående posisjon, sett sprøytetuppen inn i flaskeadapteren (se figur D).

Steg A4

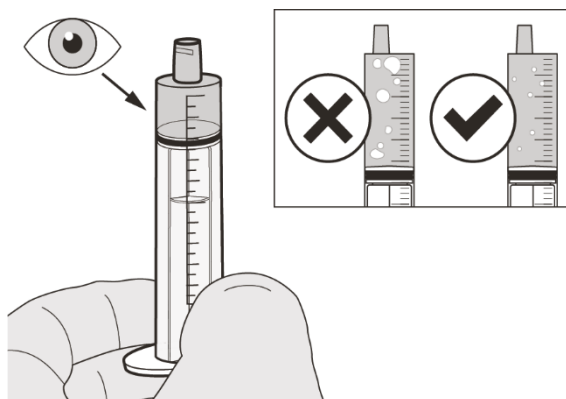
Snu forsiktig flasken på hodet med sprøytetuppen godt innsatt i flaskeadapteren (se figur E).



Figur F



Figur G



Figur H

Steg A5

Dra stempelet sakte tilbake for å trekke ut din dose med Evrysdi. Toppen av det svarte stempelet må være på linje med ml-merket på den orale sprøyten, for å nå din daglige dose (se figur F).

Etter at riktig dose er trukket opp, **hold stempelet på plass for å hindre det i å bevege seg.**

Steg A6

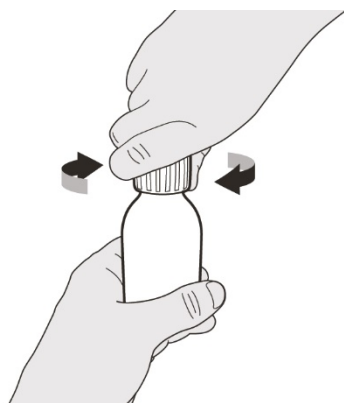
Fortsett å holde stempelet på plass for å hindre det i å bevege seg. La den orale sprøyten stå i flaskeadapteren og snu flasken til stående posisjon. Plasser flasken på en flat overflate. Fjern den orale sprøyten fra flaskeadapteren ved å forsiktig dra den rett opp (se figur G).

Steg A7

Hold den orale sprøyten med sprøytetuppen pekende oppover. Sjekk legemidlet i den orale sprøyten. **Hvis** det er store luftbobler i den orale sprøyten (se figur H) **eller hvis** du har dratt opp feil dosevolum med Evrysdi, sett sprøytetuppen godt inn i flaskeadapteren. Trykk stempelet hele veien ned, slik at legemidlet strømmer tilbake i flasken og gjenta steg A4 til A7.

Ta eller gi Evrysdi umiddelbart etter at det er dratt opp i den orale sprøyten.

Hvis det ikke er tatt **innen 5 minutter**, kast legemidlet i den orale sprøyten og trekk opp en ny dose.



Figur I

Steg A8

Sett korken tilbake på flasken. Snu korken til høyre (med klokken) for å lukke flasken godt (se figur I). Ikke fjern flaskeadapteren fra flasken.

Hvis du tar dosen med Evrysdi gjennom munnen (oralt), følg instruksjonene i «**B) Hvordan du tar dosen med Evrysdi gjennom munnen**».

Hvis du tar dosen med Evrysdi gjennom en magesonde, følg instruksjonene i «**C) Hvordan gi dosen med Evrysdi gjennom en magesonde**».

Hvis du tar dosen med Evrysdi gjennom nesen (nasogastrisk sonde), følg instruksjonene i «**D) Hvordan gi dosen med Evrysdi gjennom en nasogastrisk sonde**».

Evrysdi sin orale sprøyte er spesielt designet for å være kompatibelt med ENFit®-systemet. Hvis sonden din ikke er ENFit®-kompatibel, kan du trenge et ENFit®-overgangsadapter for å koble Evrysdi-sprøyten til din magesonde eller nasogastriske sonde.

B) Hvordan du tar dosen med Evrysdi gjennom munnen

Sitt oppreist når dosevolumet med Evrysdi tas gjennom munnen.



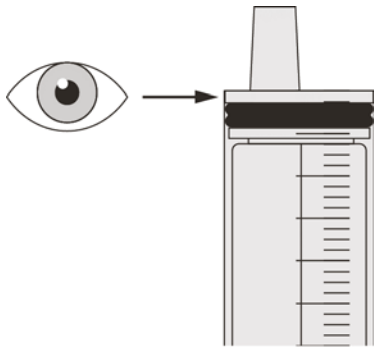
Figur J

Steg B1

Plasser den orale sprøyten i munnen **med tuppen langs det ene kinnet.**

Trykk stempelet **sakte** hele veien ned, for å gi hele dosen med Evrysdi (se figur J).

Å gi Evrysdi langt bak i svelget eller for raskt kan forårsake kvelning.



Figur K

Steg B2

Sjekk at det ikke er noe legemiddel igjen i den orale sprøyten (se figur K).



Figur L

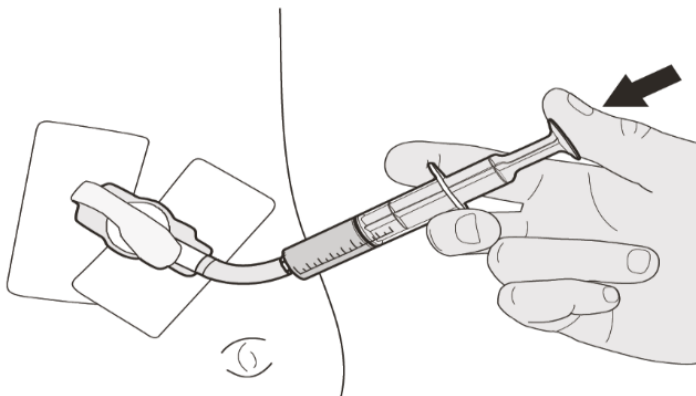
Steg B3

Drikk litt vann rett etter å ha tatt den forskrevne dosen med Evrysdi (se figur L).

Gå til steg E for rengjøring av sprøyten.

C) Hvordan gi dosen med Evrysdi gjennom en magesonde

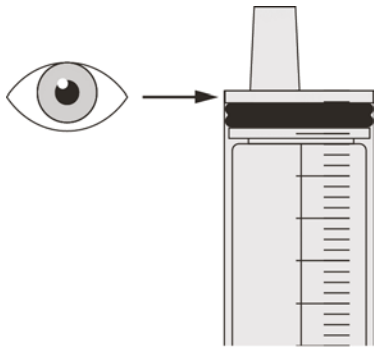
Spør legen om å vise deg hvordan du sjekker magesonden før du gir Evrysdi, dersom du gir Evrysdi gjennom en magesonde.



Figur M

Steg C1

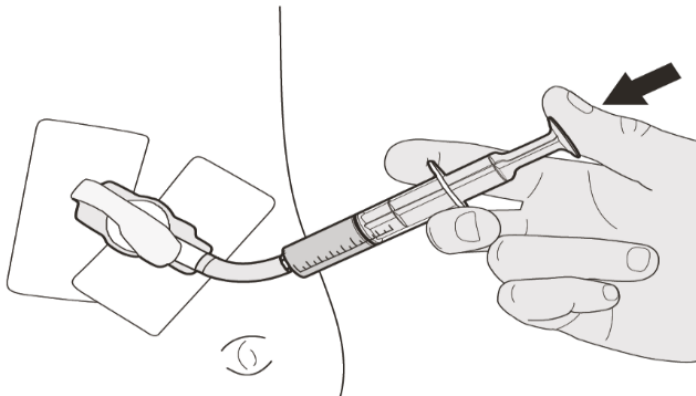
Plasser den orale sprøytetuppen inn i magesonden. Trykk stempelet sakte hele veien ned for å gi hele dosen med Evrysdi (se figur M).



Figur N

Steg C2

Sjekk at det ikke er noe legemiddel igjen i den orale sprøyten (se figur N).



Figur O

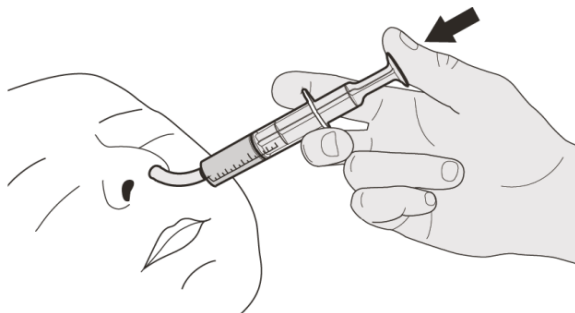
Steg C3

Skyll magesonden med 10-20 ml vann rett etter å ha gitt dosen med Evrysdi (se figur O).

Gå til steg E for rengjøring av sprøyten.

D) Hvordan gi dosen med Evrysdi gjennom en nasogastrisk sonde

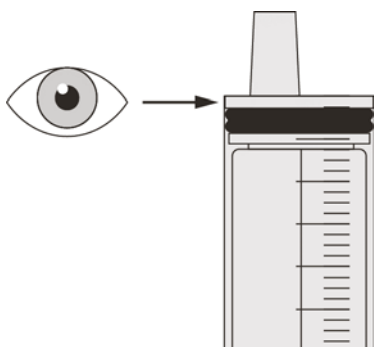
Spør lege eller sykepleier om å vise deg hvordan du sjekker den nasogastriske sonden før du gir Evrysdi, dersom du gir Evrysdi gjennom en nasogastrisk sonde.



Figur P

Steg D1

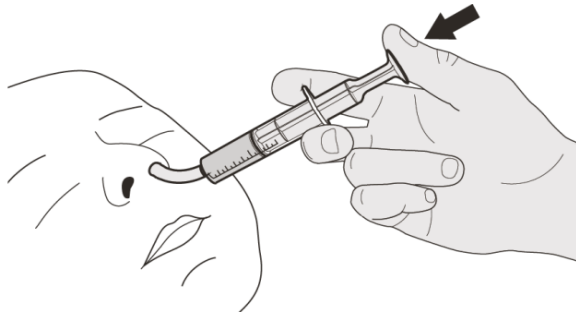
Plasser den orale sprøytetuppen inn i den nasogastriske sonden. Trykk stempelet sakte hele veien ned for å gi hele dosen med Evrysdi (se figur P).



Figur Q

Steg D2

Sjekk at det ikke er noe legemiddel igjen i den orale sprøyten (se Figur Q).



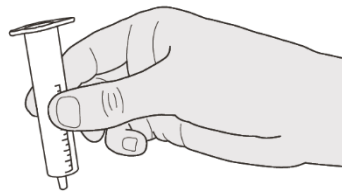
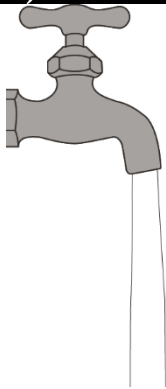
Figur R

Steg D3

Skyll den nasogastriske sonden med 10-20 ml vann rett etter å ha gitt dosen med Evrysdi (se figur R).

Gå til steg E for rengjøring av sprøyten.

E) Hvordan den orale sprøyten rengjøres etter bruk

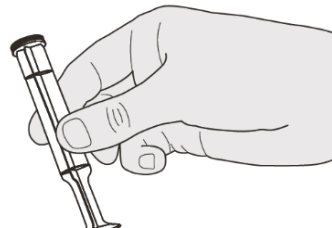
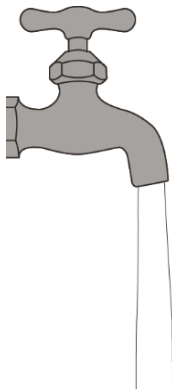


Figur S

Steg E1

Fjern stempelet fra den orale sprøyten.

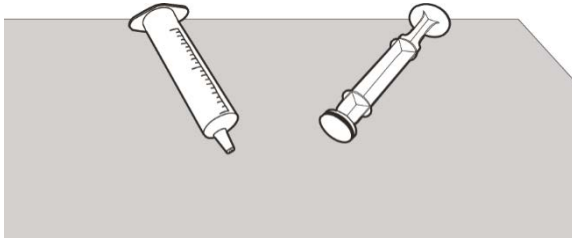
Skyll den orale sprøytesylindren godt under rent vann (se figur S).



Figur T

Steg E2

Skyll stempelet godt under rent vann (se figur T).



Figur U

Steg E3

Sjekk at den orale sprøytesylindren og stempelet er rene.

Plasser den orale sprøytesylindren og stempelet på en ren overflate på et trygt sted til tørk (se figur U).

Vask hendene dine.

Når det er tørt, monter sammen stempelet i den orale sprøytesylindren og oppbevar sprøyten sammen med legemidlet.

INSTRUKSJONER FOR REKONSTITUERING

Evrysdi 0,75 mg/ml

pulver til mikstur, oppløsning

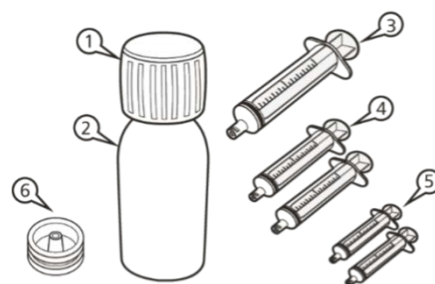
risdiplam

Instruksjoner for rekonstituering

(KUN FOR HELSEPERSONELL [f.eks. APOTEK])

Hver eske med Evrysdi inneholder (se figur A):

1. 1 kork
2. 1 flaske Evrysdi
3. 1 oral sprøyte på 12 ml (i pose)
4. 2 orale sprøyter på 6 ml (i poser)
5. 2 orale sprøyter på 1 ml (i poser)
6. 1 «trykk-inn» flaskeadapter
7. 1 pakningsvedlegg (ikke vist)
8. 1 instruksjoner for rekonstituering (ikke vist)
9. 1 instruksjoner for bruk brosjyre (ikke vist)



Figur A

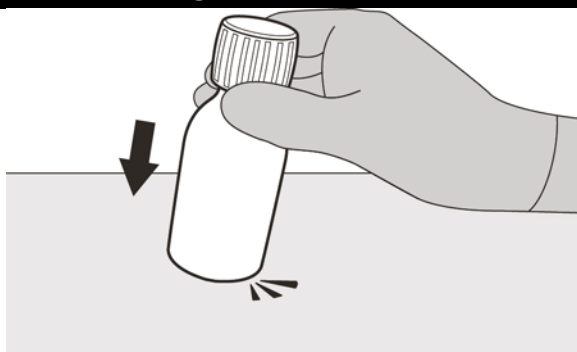
Viktig informasjon om Evrysdi

- **Unngå inhalering** av Evrysdi pulver.
- **Bruk hansker.**
- **Brukes ikke** dersom pulverets utløpsdato er passert. Utløpsdatoen til pulveret er angitt på flaskeetiketten.
- **Ikke** utlever den rekonstituerte oppløsningen hvis oppløsningens «Kastes etter» dato har overskredet den originale utløpsdatoen til pulveret.
- **Unngå** at legemidlet **kommer i kontakt** med huden din. Hvis legemidlet kommer i kontakt med huden din, vask området med såpe og vann.
- **Bruk ikke** legemidlet dersom noe av utstyret er skadet eller mangler.
- Bruk rensset vann eller vann til injeksjonsvæsker for å rekonstituere legemidlet.
- Bruk ikke andre orale sprøyter enn de som er med i esken.

Hvordan Evrysdi oppbevares

- Oppbevar pulveret (ikke rekonstituert legemiddel) i esken i romtemperatur.
- Oppbevar oppløsningen (rekonstituert legemiddel) i kjøleskap (2 til 8 °C) og hold det i loddrett posisjon inni esken.
- Oppbevar miksturen i den originale flasken og hold alltid flasken i en loddrett posisjon med korken tett lukket.

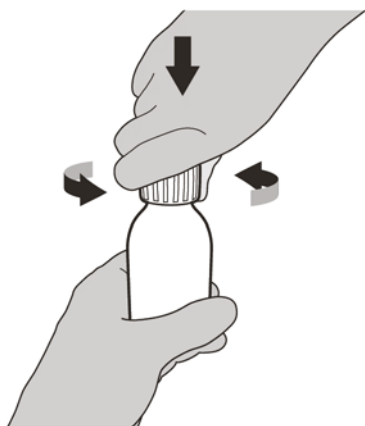
Rekonstituering



Figur B

Steg 1

Dunk forsiktig på bunnen av flasken for å løsne pulveret (se figur B).



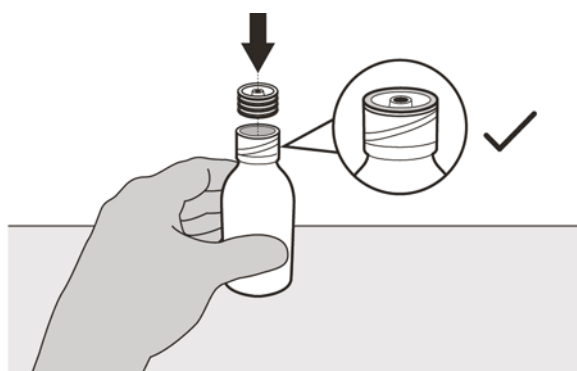
Figur C

Steg 2

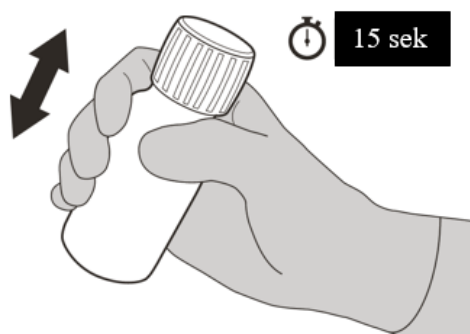
Fjern korken ved å trykke den ned og deretter skru den til venstre (mot klokken) (se figur C). Ikke kast korken.



Figur D



Figur E



Figur F



Figur G

Steg 3

Hell forsiktig 79 ml rensset vann eller vann til injeksjonsvæsker inn i medisinflasken (se figur D).

Steg 4

Hold medisinflasken på bordet med en hånd.

Sett «trykk-inn» flaskeadapteren inn i åpningen ved å trykke den ned med den andre hånden. Sørg for at den er fullstendig presset ned mot flasketoppen (se figur E).

Steg 5

Sett korken tilbake på flasken. Snu korken til høyre (med klokken) for å lukke flasken.

Sørg for at den er fullstendig lukket og rist deretter godt i 15 sekunder (se figur F).

Vent i 10 minutter. Du skal ha fått en **klar oppløsning**.

Rist deretter godt i ytterligere 15 sekunder.

Steg 6

Regn ut «Kastes etter»-datoen **64 dager** etter rekonstituering (Merk: rekonstitueringsdagen telles som dag 0. For eksempel, hvis rekonstituering er den 1. april, blir «Kastes etter»-datoen 4. juni).

Skriv «Kastes etter»-datoen til oppløsningen på flaskeetiketten (se figur G) og esken.

Sett flasken tilbake i dens originale eske, med sprøyter (i poser), pakningsvedlegg og brosjyren instruksjoner for bruk. Oppbevar esken i kjøleskap (2 to 8 °C).