

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

▼ Овој лек подлежи на дополнителен мониторинг кој ќе допринесе за идентификација на нови информации за безбедноста на лекот. Здравствените работници се замолуваат да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции. Погледнете го делот 4.8 за пријавување на несакани реакции од лекот.

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ

Evrysdi/Евризди 0,75 mg/mL прашок за перорална суспензија.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Шишето содржи 60 mg risdiplam во 2,0 g прашок за перорална суспензија.
Секој mL од растворот содржи 0,75 mg risdiplam.

Експципиенси со познати ефекти

Секој mL содржи 0,38 mg на натриум бензоат (E 211) и 2,97 mg на изомалт (E 953)

За целосна листа на експципиенси, погледнете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за перорална суспензија. Светло жолт, жолт, сиво жолт, зеленикаво жолт или светло зелен прашок.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Evrysdi е индициран за третман на 5q спинална мускулна атрофија (СМА) кај пациенти на возраст од 2 месеци и постари, со клиничка дијагноза на СМА тип 1, тип 2 или тип 3 или со една до четири SMN2 копии.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Третманот со Evrysdi треба да биде иницирана од страна на лекар со искуство во менаџирање на СМА.

Дозирање

Препорачаната дневна доза на Evrysdi која се зема еднаш во текот на денот е одредена од возраста и телесната тежина (погледнете ја Табела 1). Evrysdi се зема орално еднаш дневно после оброк во приближно исто време секој ден.

Табела 1. Дозен режим за различна возраст и телесна тежина

Возраст и телесна тежина	Препорачана дневна доза
2 месеца до < 2 години	0,20 mg/kg
≥ 2 години (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 години (≥ 20 kg)	5 mg

Третманот со дневна доза повисока од 5 mg не е испитуван.



Задоцнето дозирање или пропуштени дози

Доколку планираната доза е пропуштена, треба да се администрира колку е можно побрзо, доколку временскиот интервал е во 6 часа од предвиденото дозирање. Во друг случај, пропуштената доза треба да се прескокне и да се администрира следната доза во регуларниот временски период наредниот ден.

Доколку дозата не е целосно проголтана или настанало повраќање после земање на дозата на Evrysdi, не треба да се администрира друга доза со цел да се надолжни некомплетната доза. Следната доза треба да се администрира во редовно закажаното време.

Возрасни пациенти

Врз основа на ограничени податоци кај испитаници на возраст од 65 години и постари, не е потребно прилагодување на дозата кај постари пациенти (погледнете го делот 5.2).

Бубрежно оштетување

Risdiplam не е истражуван кај оваа популација. Не се очекува потреба од прилагодување на дозата кај пациенти со бубрежно оштетување (погледнете го делот 5.2).

Хепатално оштетување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо или умерено хепатално оштетување. Пациенти со сериозно оштетување на црниот дроб не биле истражувани и може да имаат зголемена изложеност на risdiplam (погледнете ги деловите 5.1 и 5.2).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на risdiplam кај педијатриски пациенти <2 месечна возраст се уште не се утврдени (погледнете го делот 5.1). Нема достапни податоци.

Начин на администрација

Орална употреба.

Evrysdi мора да биде растворен од страна на здравствен работник (пр. фармацевт) пред да се издаде.

Се препорачува здравствениот работник (лекар) да разговара со пациентот или со лицето кое се грижи за пациентот за тоа како да се подготви пропишаната дневна доза пред администрацијата на првата доза.

Evrysdi се зема перорално еднаш дневно после оброк, приближно во исто време секој ден, со употреба на орален шприц за повеќекратна употреба, обезбеден во пакувањето. Кај доенчиња кои се дојат, Evrysdi треба да се администрира после доење. Evrysdi не треба да се меша со млеко или млечна формула.

Evrysdi треба да се зема веднаш откако ќе се вовлече во оралниот шприц. Ако не се земе во рок од 5 минути, треба да се исфрли од оралниот шприц и да се подготви нова доза. Ако Evrysdi се истури или дојде во контакт со кожата, областа треба да се измие со вода и сапун.

Пациентот треба да се напие вода по земање на Evrysdi со цел да се обезбеди целосно земање на дозата. Доколку пациентот не може да голта и има назогастрична или гастростомна сонда *in situ*, Evrysdi може да се администрира преку сондата. Сондата треба да биде проплакната со вода по давањето на Evrysdi.



Избор на орален шприц за пропишаната дневна доза:

Големина на шприц	Дозен волумен	Обележувања на шприцот
6 mL	1,0 mL до 6,0 mL	0,1 mL
12 mL	6,2 mL до 6,6 mL	0,2 mL

За калкулација на дозниот волумен, потребно е да се земат во предвид обележувањата на шприцот. Заокружете го дозниот волумен до најблискиот поделок обележан на селектираниот орален шприц.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во делот 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Ембрио-фетална токсичност

Ембрио-фетална токсичност е опсервирана во студии кај животни (погледнете го делот 5.3). Пациентите со репродуктивен потенцијал треба да бидат информирани за ризиците и мораат да користат високо ефективна контрацепција за време на третманот и најмалку 1 месец по примањето на последната доза кај жени и 4 месеци по примањето на последната доза кај мажи. Статусот на бременост кај жени со репродуктивен потенцијал треба да се провери пред да се започне со терапија со Evrysdi (погледнете го делот 4.6)

Потенцијални ефекти врз машката плодност

Врз основа на набљудувања на студии кај животни, машките пациенти не треба да донираат сперма додека се на третман и 4 месеци по последната доза на Evrysdi. Пред започнување на третманот, стратегиите за зачувување на плодноста треба да се дискутираат со машките пациенти со репродуктивен потенцијал (погледнете ги деловите 4.6 и 5.3). Ефектите на Evrysdi врз плодноста кај мажите не е испитувана кај луѓето.

Ретинална токсичност

Ефектите на Evrysdi врз структурата на мрежницата забележани во не-клиничките студии за безбедност не се забележани во клиничките студии кај пациенти со СМА. Сепак, долгорочните податоци сè уште се ограничени. Клиничката релевантност на овие не-клинички наоди на долг рок не е утврдена (погледнете го делот 5.3).

Употреба заедно со генска терапија за СМА

Податоците за ефикасноста на третманот со Evrysdi кога се користи кај пациенти кои претходно примале SMN1 генска терапија не се достапни.

Ексципиенти

Изомалт

Evrysdi содржи изомалт (2,97 mg на mL). Пациенти со ретки наследни проблеми со нетолеранција на фруктоза не треба да го земаат овој лек.

Натриум



Evrysdi содржи 0.375 mg натриум бензоат во еден mL. Натриум бензоатот може да ја потенцира жолтицата (пожелтување на кожата и очите) кај новородени бебиња (стари до 4 недели).

Evrysdi содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) на 5 mg доза, т.е. е суштински е „без натриум“.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Risdiplam примарно се метаболизира од хепаталните ензими флавин монооксигеназа 1 и 3 (FMO 1 и 3) како и цитохром P450 ензимите (CYPs) 1A1, 2J2, 3A4 и 3A7. Risdiplam не е супстрат на human multidrug resistance protein 1 (MDR1).

Ефект на други лекови врз risdiplam

Истовремената администрација на 200 mg itraconazole двапати дневно, силен CYP3A инхибитор, со единечна перорална доза на 6 mg risdiplam не покажува клинички релевантен ефект врз фармакокинетските параметри на risdiplam (11% зголемување на AUC, 9% намалување на C_{max}). Не е потребно прилагодување на дозата кога Evrysdi е коадминистриран со CYP3A инхибитор.

Не се очекуваат лек-лек интеракции преку патиштата кои ги вклучуваат ензимите FMO1 и FMO3.

Ефект на risdiplam врз други лекови

Risdiplam е слаб инхибитор на CYP3A. Кај здрави возрасни лица, перорална администрација на risdiplam еднаш дневно, во тек на 2 недели, малку ја зголемила изложеноста на midazolam, сензитивен CYP3A супстрат (AUC 11%; C_{max} 16%). Степенот на интеракција не се смета за клинички релевантен и затоа не е потребно прилагодување на дозата за супстратите на CYP3A.

In vitro студиите покажале дека risdiplam и неговиот главен метаболит M1 не се значајни инхибитори на хуманиот MDR1, органскиот анјон-транспортен полипептид (анг. organic anion-transporting polypeptide, OATP) 1B1, OATP1B3, органскиот анјон транспортер 1 и 3 (OAT 1 и 3). Сепак, risdiplam и неговиот метаболит се *in vitro* инхибитори на хуманиот органски катјон транспортер 2 (OCT2) и транспортерите multidrug and toxin extrusion (MATE)1 и MATE2-K. Ефектот на коадминистрација со MATE1/2-K супстрати не е позната. Врз основа на *in vitro* податоците, risdiplam може да ги зголеми плазматските концентрации на лекови кои се елиминираат преку MATE1 или MATE2-K, како metformin. Доколку не може да се избегне истовремена администрација, треба да се следат токсичностите поврзани со лекови и да се земе предвид намалувањето на дозата на истовремено администрираниот медицински производ доколку е потребно.

Нема податоци за ефикасност и безбедност кои ја поддржуваат истовремената употреба на risdiplam и nusinersen.

Потенцијалот за синергистички ефекти на истовремената администрација на risdiplam со ретинотоксични лекови не е истражуван. Затоа, се препорачува препазливост при истовремена употреба на лекови со позната или осомничена ретинална токсичност.

4.6 Плодност, бременост и доене

Пациенти со репродуктивен потенцијал



Контрацепција кај мажи и жени.

Мажите и жените кои имаат репродуктивен потенцијал треба да се придржуваат до следните барања за контрацепција:

- Жените со потенцијал за забременување треба да користат високоефикасна контрацепција за време на третманот и најмалку 1 месец по примањето на последната доза.
- Мажите кои имаат партнерки со потенцијал за забременување, заедно со своите партнерки треба да користат високоефикасна контрацепција за време на третманот и најмалку 4 месеци по примањето на последната доза.

Тестирање за бременост

Пред иницирање на терапија со Evrysdi, треба да биде одреден статусот на бременост кај жените со репродуктивен потенцијал. Бремените жени треба да бидат јасно советувани за потенцијалниот ризик за фетусот.

Бременост

Нема клинички податоци за примена на Evrysdi кај трудници. Студиите кај животни покажаа репродуктивна токсичност (погледнете го делот 5.3)

Evrysdi не треба да се употребува за време на бременост и жените со репродуктивен потенцијал треба да користат контрацепција (погледнете го делот 4.4).

Доење

Не е познато дали risdiplam се екскретира во хуманото мајчино млеко. Студиите кај стаорци покажале дека risdiplam се екскретира во млекото (погледнете го делот 5.3). Бидејќи потенцијалот за штетно дејство врз доенчето е непознат, не се препорачува доење за време на третманот.

Плодност

Мажи

Врз основа на не-клиничките докази, машката плодност може да биде компромитирана за време на третманот. Биле забележани дегенерација на спермата и редуција на бројот на сперматозоиди кај стаорци и мајмуни (погледнете го делот 5.3). Врз основа на набљудувања во студии кај животни, ефектите врз сперматозоидите се очекува да се реверзибилни по прекин на третманот со risdiplam.

Машките пациенти можат да размислат за зачувување на сперма пред започнување на третманот или најмалку 4 месеци по прекин на третманот. Машките пациенти кои сакаат да бидат родители треба да го прекинат третманот најмалку 4 месеци. Третманот може да биде започнат повторно по зачнувањето.

Жени

Врз основа на не-клиничките податоци (погледнете го делот 5.3), не е очекувано влијание на risdiplam врз женската плодност.

4.7 Ефекти врз способноста за возење или за ракување со машини

Evrysdi не делува или занемарливо делува врз способноста за возење или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства



Резиме на безбедносниот профил

Кај пациенти со дијагностицирана СМА во раните години од животот, најчестите несакани реакции забележани во клиничките студии со Evysdi биле пирексија (54,8%), осип (29,0%) и дијареа (19,4%).

Кај пациенти со дијагностицирана СМА во подоцнежните години, најчестите несакани реакции забележани во клиничките студии со Evysdi биле пирексија (21,7%), главоболка (20,0%), дијареа (16,7%) и осип (16,7%).

Несаканите реакции наведени погоре се случиле без препознатлива клиничка или временска шема и генерално се разрешиле и покрај тековниот третман кај пациенти со дијагностицирана СМА во раните години и во подоцнежните години од животот.

Погледнете го исто така делот 5.3 за ефектите на Evysdi забележани во неклинички студии.

Табеларен приказ на несаканите реакции

Соодветната категорија на зачестеност за секоја несакана реакција на лекот се базира на следнава конвенција: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$). Несакани реакции од лекот во клиничките студии (Табела 2) се наведени според класата на органски системи според MedDRA.

Табела 2. Несакани реакции кои се јавиле кај пациенти со дијагностицирана СМА во раните години и во подоцнежните години од животот, пријавени во клиничките студии на Evysdi



Класа на органски систем	Пациенти со дијагностицирана СМА во раните години (тип 1)	Пациенти со дијагностицирана СМА во подоцнежните години (тип 2 и 3)
Гастроинтестинални нарушувања		
Дијареа	Многу често	Многу често
Гадење	Не применливо	Често
Улцерации во уста и афти	Често	Често
Кожни нарушувања и нарушувања на субкутаното ткиво		
Осип*	Многу често	Многу често
Нарушувања на невролошкиот систем		
Главоболка	Не применливо	Многу често
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација		
Пирексија (вклучително и хиперпирексија)	Многу често	Многу често
Инфекции и инфестации		
Инфекции на уринарниот тракт (вклучително циститис)	Често	Често
Нарушувања на мускулоскелетниот систем и сврзни ткива		
	Не применливо	Често

*Вклучува: дерматитис, акнеформен дерматитис, алергиски дерматитис, еритема, фоликулитис, осип, еритематозен осип, макуло-папуларен осип, папуларен осип.

Пост-маркетиншки искуства

Васкулитис по кожата бил забележан во периодот кога лекот бил пуштен во промет. Симптомите се губеле по трајно прекинување на терапијата со Evrysdi. Фреквенцијата не може да се процени од расположливите податоци.

Пријавување на сомнителни несакани реакции

Пријавувањето на сомнителни несакани реакции после ставањето на лекот во промет е значајно. Тоа овозможува следење на бенефит/ризик односот на медицинскиот производ. Здравствените работници треба да го пријават секое сомнително несакано дејство преку Националниот систем за пријавување на несакани дејства.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (Ул. Св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1, Скопје) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Не постои познат антидот за предозирање со Evrysdi. Дополнување се случи при предозирање, пациентот треба да биде внимателно следен и да биде дадена соодветна супортивна терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика



Фармакотерапевтска група: други лекови за нарушувања на мускуло-скелетниот систем
АТС код: M09AX10

Механизам на дејство:

Risdiplam е модификатор за врзување на survival of motor neuron 2 (*SMN2*) пре-mRNA, дизајниран за третман на СМА предизвикана од мутации на генот *SMN1* на хромозомот 5q кои водат до недостаток на SMN протеинот. Функционален недостаток на SMN протеинот директно поврзан со патофизиологијата на СМА која вклучува прогресивен губиток на моторните неврони и мускулна слабост. Risdiplam го корегира сплајсингот на *SMN2* така што го шифтува балансот од ексклузија на екзонот 7 кон инклузија на екзонот 7 во mRNA транскриптот, водејќи до зголемена продукција на функционален и стабилен SMN протеин. На овој начин risdiplam ја лекува СМА преку зголемување и одржување на нивоата на функционален SMN протеин.

Фармакодинамски ефекти

Во клинички студии, risdiplam довел до зголемување на SMN протеинот во крвта за повеќе од два пати повеќе од почетната вредност во тек на 4 недели по започнување на третман низ сите студии со СМА. Ова зголемување било одржано во тек на целиот период (од најмалку 24 месеци).

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефикасноста на Evrysdi во третман на пациенти со дијагностицирана СМА во раните години од животот (СМА тип 1) и кај пациенти со дијагностицирана СМА во подоцнежните години (СМА тип 2 и 3), била евалуирана во 2 регистрациони клинички студии, FIREFISH и SUNFISH. Пациенти со клиничка дијагноза на СМА тип 4 не биле истражувани во клиничките студии.

СМА дијагностицирана во раните години од животот

Студија BP39056 (FIREFISH) е отворена студија од 2 дела, чија цел е да се испита ефикасноста, безбедноста, фармакокинетиката (ФК) и фармакодинамиката (ФД) на Evrysdi кај симптоматски пациенти со СМА тип 1 (сите пациенти имале генетски потврдена болест со 2 копии на *SMN2* генот). Првиот дел од FIREFISH бил дизајниран како дел од студијата во која би се дефинирала дозата. Дел 2 од FIREFISH студијата ја проценувал ефикасноста на Evrysdi. Пациентите од Дел 1 на студијата не учествувале во Дел 2 од студијата.

Примарната крајна цел за ефикасноста била можноста за седење без поддршка најмалку 5 секунди, измерено со точка 22 од Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (BSID-III) gross motor scale, по 12 месеци третман.

FIREFISH Дел 2

Во Дел 2 од FIREFISH студијата биле вклучени 41 пациент со СМА тип 1. Средната возраст на пациентите при појава на првите клинички знаци и симптоми на СМА тип 1 изнесувала 1,5 месеци (опсег: 1,0-3,0 месеци) при што 54% биле жени, 54% биле белци и 34% биле азијати. Средната возраст при вклучување во студијата изнесувала 5,3 месеци (опсег: 2,2 месеци-6,9 месеци) и средното време помеѓу првичната појава на симптомите и првата доза изнесувала 3,8 месеци (опсег: 1,0-6,0 месеци). Во моментот на вклучување во студијата, средната вредност на Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) (скорот изнесувала 22,0 поени (опсег: 8,0-37,0) и средната вредност на Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2 (HINE-2) скорот изнесувала 1,0 (опсег: 0,0-5,0).



Примарната крајна цел на третманот бил процентот на пациенти со можност за седење без поддршка во време од најмалку 5 секунди (BSID-III gross motor scale, точка 22). Крајните цели на пациентите лекувани со Evrgysdi се прикажани во Табела 3.

Табела 3. Преглед на клучните резултати за ефикасност на 12 месец и 24 месец (FIREFISH Дел 2)

Краен исход на ефикасноста	Процент на пациенти N=41 (90% CI)	
	Месец 12	Месец 24
<u>Моторна функција и развојни цели</u>		
BSID-III: седење без поддршка најмалку 5 секунди	29,3% (17,8%, 43,1%) <0.0001 ^a	61.0% (46.9%, 73.8%)
CHOP-INTEND: скор еднаков на 40 или повисок	56,1% (42,1%, 69,4%)	75.6% (62.2%, 86.1%)
CHOP-INTEND: зголемување за ≥4 поени од почетните вредности	90,2% (79,1%, 96,6%)	90.2% (79.1%, 96.6%)
HINE-2: motor milestone responders ^b	78,0% (64,8%, 88,0%)	85.4% (73.2%, 93.4%)
HINE-2: седење без поддршка ^c	24,4% (13,9%, 37,9%)	53.7% (39.8%, 67.1%)
<u>Преживување и преживување без настани</u>		
Преживување без настани ^c	85,4% (73,4%, 92,2%)	82.9% (70.5%, 90.4%)
Живи	92,7% (82,2%, 97,1%)	92.7% (82.2%, 97.1%)
<u>Хранење</u>		
Способност за орално хранење ^f	82,9% (70,3%, 91,7%)	85.4% (73.2%, 93.4%)

Скратеници: CHOP-INTEND=Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Function; HINE-2=Module 2 of the Hammersmith Infant Neurological Examination.

^a p-value се базира на егзактен биномален тест. Резултатот се споредува со праг од 5%.

^b Според HINE-2: зголемување за ≥ 2 поени [или максимален скор] во способноста за удирање, ИЛИ зголемување за ≥ 1 поен во моторните пресвртници за контрола на глава, тркалање, седење, ползење, влечење или одење И подобрување во повеќе категории на моторните пресвртници отколку влошување на истите, е дефиниран како одговор во ова анализа.



^c Седење без поддршка вклучува пациенти кои постигнале „стабилно седење“ (24%, 10/41) и „ротира“ (29%, 12/41) како што е оценето од HINE-2 на месец 24.

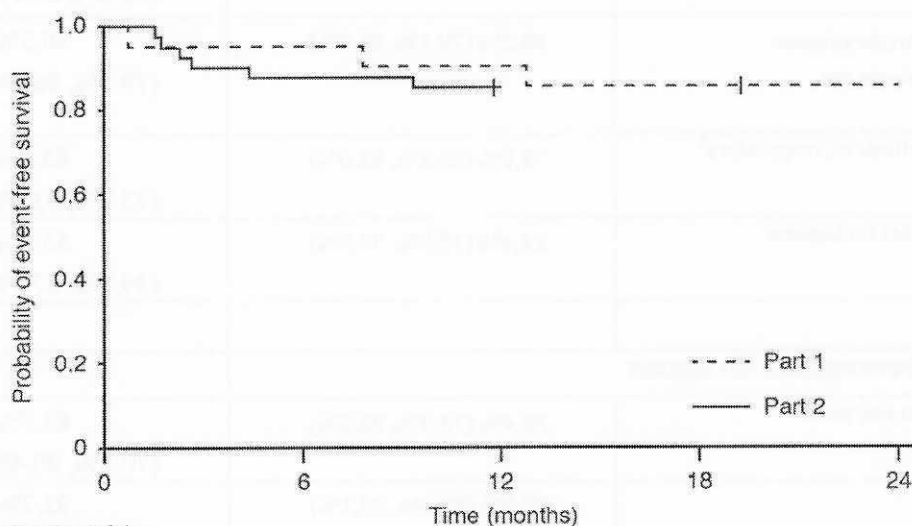
^e Настан е исполнување на крајните точки на трејна вентилација дефинирана како трахеостомија или ≥ 16 часа неинвазивна вентилација на ден или интубација за > 21 последователни денови во отсуство на или по резолуција на акутен реверзибилен настан. Три пациенти починале во првите 3 месеци од вклучување во студијата, 4 пациенти ја исполниле крајната точка за трајна вентилација пред 24 месец. Тие 4 пациенти постигнале зголемување од најмалку 4 поени во нивниот CHOP-INTEND скор во однос на почетокот на студијата.

^d Вклучува пациенти кои се хранеле ексклузивно орално (вкупно 29 пациенти) и оние кои биле хранети орално во комбинации со цевка за хранење (вкупно 6 пациенти) на 24 месец.

На месец 24, 44% од пациентите постигнале седење без поддршка во текот на 30 секунди (BSID-III, Item 26). Се продолжило на пациентите да им се задаваат дополнителни цели поврзани со моториката кои биле мерени по HINE-2; 80.5% биле во состојба да се превртуваат (roll) и 27% ги постигнале мерките за стоење (12% со поддршка, 15% стоење без поддршка).

Нелекувани пациенти со дијагностицирана СМА во раните години од животот никогаш не би можеле да седат без поддршка и кај само од 25% од нив се очекува да преживеат без трајна вентилација по 14 месеци.

Слика 1. Kaplan-Meier график на преживување без настани (FIREFISH Дел 1 и Дел 2)

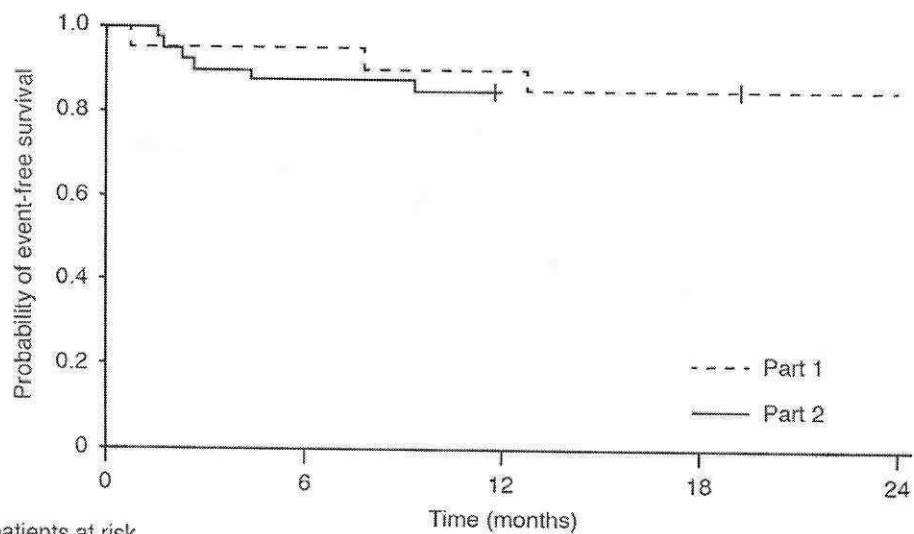


Number of patients at risk

All patients, Part 1	21	20	18	17
All patients, Part 2	41	36	34	34

+Цензуриран: два пациенти од Дел 2 биле цензурирани бидејќи ја направиле посетата на 24. месец порано, еден пациент во Дел 1 бил цензуриран после прекин на третман и негова смрт 3.5 месеци после тоа

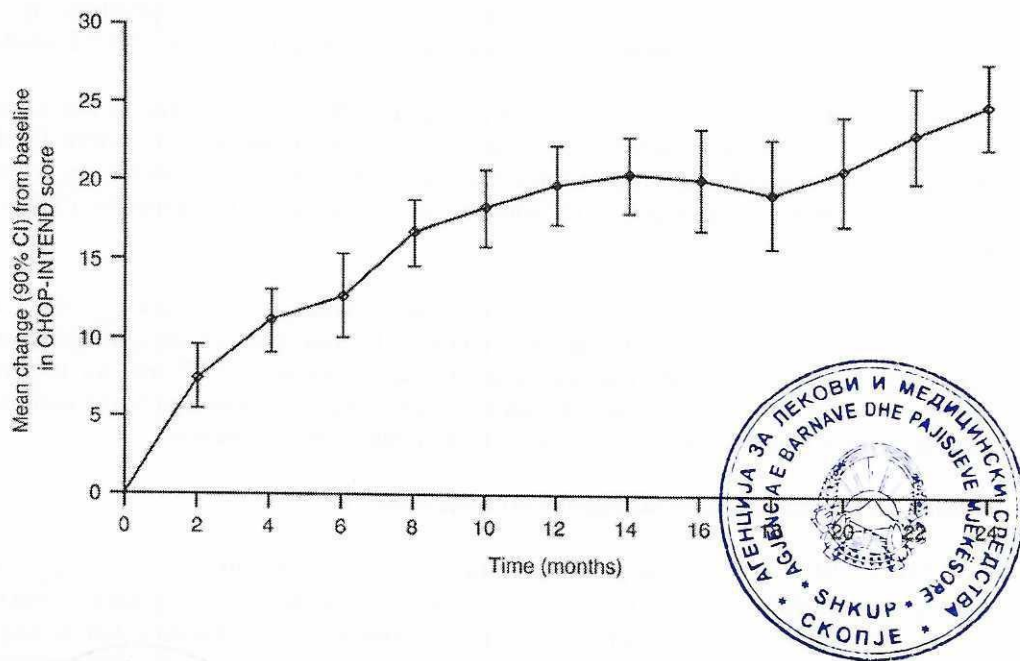


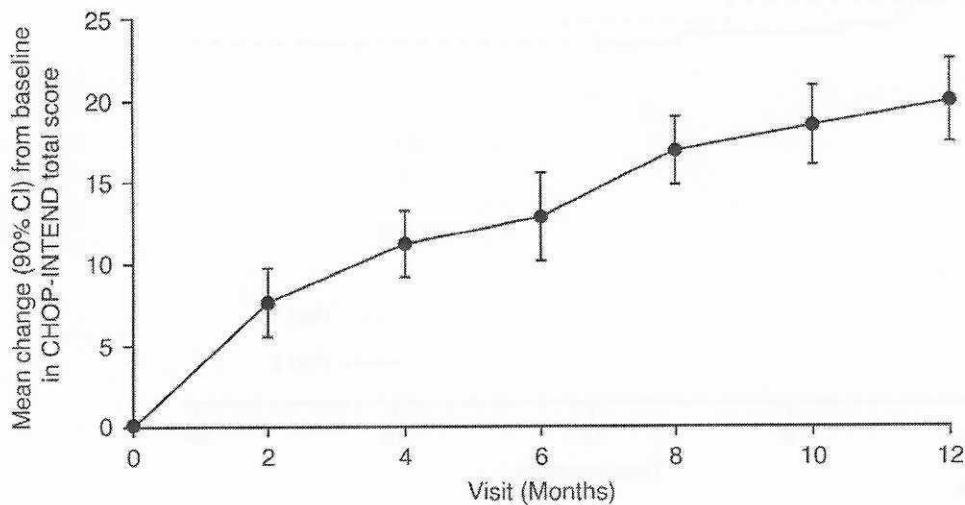


Number of patients at risk

All patients, Part 1	21	20	19	18	17
All patients, Part 2	41	36	34		

Слика 2. Просечна промена од почетната вредност на вкупниот скор на CHOP-INTEND (FIREFISH Дел 2)





FIREFISH Дел 1

Ефикасноста на Evrysdi во третман на пациенти со СМА тип 1 исто така е поддржана со резултатите од Дел 1 од студијата FIREFISH. Почетните карактеристики на 21 пациент од Дел 1 од студијата биле во согласност со симптоматските пациенти со СМА тип 1. Средната возраст при вклучување во студијата изнесувала 6,7 месеци (опсег: 3,3-6,9 месеци) и средното време од почетокот на симптомите и првата применета доза изнесувало 4,0 месеци (опсег: 2,0-5,8 месеци).

Вкупно 17 пациенти примиле терапевтска доза (доза избрана за Дел 2 од студијата). По 12 месеци лекување, 41% (7/17) од пациентите можеле да седат самостојно најмалку 5 секунди (BSID-III, точка 22). После 24 месеци лекување, уште 3 пациенти кои примале терапевтска доза можеле да седат без поддршка најмалку 5 секунди, што доведе до тоа вкупно 10 пациенти (59%) да ја постигнат оваа моторна пресвртница.

По 12 месеци третман, 90% (19/21) од пациентите биле живи и без настани (без трајна вентилација) и достигнале возраст од 15 месеци или повеќе. По минимум 33 месеци третман, 81% (17/21) од пациентите биле живи и без настани и достигнале возраст од 37 месеци или повеќе (просек од 41 месеци; опсег од 37 до 53 месеци), видете на Слика 1. Тројца пациенти починале за време на третманот, а еден пациент починал 3,5 месеци по прекин на третманот.

СМА дијагностицирана во подоцнежните години од животот

Студија BP39055 (SUNFISH), е мултицентрична студија во два дела, која имала за цел да ги испита ефикасноста, безбедноста, ФК и ФД на Evrysdi во третман на пациенти на возраст помеѓу 2-25 години со СМА тип 2 и тип 3. Дел 1 од студијата бил истражувачки, односно имал за цел да ја одреди дозата, додека Дел 2 од студијата бил рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана студија со цел потврда на избраната доза во Дел 1 од студијата.

Примарен исход во студијата била промената на почетниот скор на Motor Function Measure-32 (MFM32) во дванаесетиот месец од започнување на третманот. MFM32 има можност за проценка на широк спектар на моторни функции низ широк спектар на пациенти со СМА. Вкупниот скор на



MFM32 е изразен како процент (опсег: 0-100) од максималниот можен резултат, при што повисоки оценки укажуваат на подобра моторна функција.

SUNFISH Дел 2

Дел 2 од студијата SUNFISH е рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана студија во која биле вклучени 180 не-амбулаторни пациенти со СМА тип 2 (71%) или тип 3 (29%). Пациентите биле рандомизирани со сооднос 2:1 во зависност од тоа дали примале Evrysdi во терапевтската доза (погледнете го делот 4.2) или плацебо, соодветно. Рандомизацијата била стратификувана според возрастна група (од 2 до 5, 6 до 11, 12 до 17, 18 до 25 години).

Средната возраст на пациентите на почетокот на третманот изнесувала 9,0 години (опсег: од 2-25 години), а средното време од почетокот на првите симптоми на СМА до примањето на првата доза изнесувало 102,6 (1-275) месеци. Генерални, 30% биле на возраст од 2 до 5 години, 32% биле на возраст од 6 до 11 години, 26% биле на возраст од 12-17 години и 12% биле на возраст од 18 до 25 години при вклучување во студијата. Од 180 пациенти вклучени во студијата, 51% биле жени, 67% белци и 19% азијати. На почетокот на студијата, 67% од пациентите имале сколиоза (32% од пациентите имале тешка форма на сколиоза). Пациентите имале просечен почетен скор на MFM32 од 46,1 и скор на Revised Upper Limb Module (RULM) од 20,1. Почетни демографските карактеристики биле добро избалансирани помеѓу групите кои примале Evrysdi и плацебо, со исклучок на неизбалансираноста на пациентите со сколиоза (63,3% од пациентите примале Evrysdi и 73,3% од пациентите примиле плацебо).

Примарниот исход за SUNFISH Дел 2, промената од почетната вредност на вкупниот скор на MFM32 до постигнатиот вкупен скор на MFM32 во 12. месец по започнување на третманот, покажала клинички и статистички значајна разлика помеѓу пациентите лекувани со Evrysdi и плацебо. Резултатите од примарната анализа и клучните секундарни крајни цели се прикажани во Табела 4, Слика 3 и Слика 4.

Табела 4. Преглед на ефикасноста кај пациенти со дијагностицирана СМА во подоцнежните години на 12. месец од третманот (SUNFISH Дел 2)

Краен Исход	Evrysdi (N=120)	Плацебо (N = 60)
Примарен исход:		
Промена од почетната вредност на вкупниот скор на MFM32 ¹ на 12. месец LS mean (95%, CI)	1.36 (0.61, 2.11)	-0.19 (-1.22, 0.84)
Разлика во однос на плацебо Проценка (95% CI) p-value ²	1.55 (0.30, 2.81) 0.0156	
Секундарни исходи:		
Процент на пациенти со промена од почетната вредноста на вкупниот скор на MFM32 за 3 или повеќе поени на 12. месец (95% CI) ¹	38.3% (28.9, 47.6)	23.7% (12.0, 35.4)
Odds ratio for overall response (95% CI) Прилагодена (неприлагодена) p-value ^{1,4}	2.35 (1.05, 5.44) 0.0469 (0.0469)	
Промена од почетната вредност на вкупниот скор на RULM ⁵ на 12. месец LS mean (95% CI)	1.58 (0.00, 2.22)	0.02 (-0.83, 0.87)

Разлика во однос на проценките за плацебо (95% CI)	1.59 (0.55, 2.62)
Прилагодена (неприлагодена) p-value ^{2,4}	0.0469 (0.0028)

LS=least squares (најмали квадрати)

¹Врз основа на правилото за податоци кои недостигаат за MFM32, 6 пациенти биле исклучени од анализата (Evrysdi n=115; плацебо контрола n=59).

²Податоците се анализирани со употреба на мешан модел на повторени мерења со вкупниот скор на почетокот, третманот, посетите, возрасната група, третман по посета и основа при посета

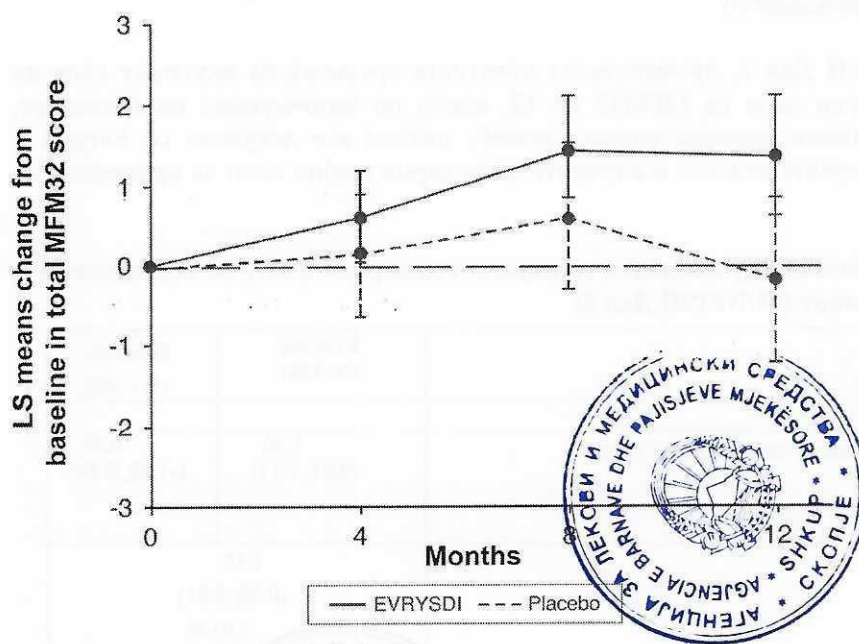
³Податоците се анализирани со употреба на логистичка регресија со вкупниот скор на почетокот, третманот и возрасната група

⁴Прилагодената p-value била добиена за крајните исходи вклучени во хиерархиското тестирање и била базирана на сите p-values од крајните исходи по ред на хиерархијата се до моменталниот исход

⁵Врз основа на податоците кои недостигаат за RULM, 3 пациенти биле исклучени од анализата (Evrysdi n=119; плацебо контрола n=58).

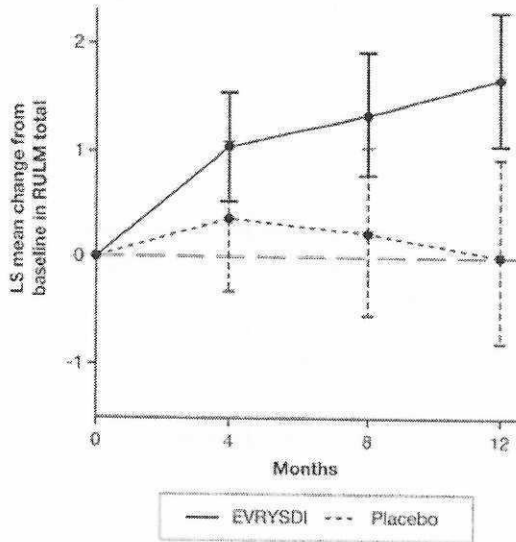
По завршувањето на 12-месечниот третман, 117 пациенти продолжиле да примаат Evrysdi. За време на анализата за 24 месеци, оние пациенти кои биле лекувани со Evrysdi 24 месеци, во целост доживеале одржување на подобрување на моторната функција помеѓу 12. и 24. месец. Просечната промена од почетната линија за MFM32 била 1,83 (95% CI: 0,74, 2,92) и за RULM била 2,79 (95% CI: 1,94, 3,64).

Слика 3. Средна промена од почетната вредност на вкупниот скор на MFM32 во период од 12 месеци во Дел 2 од студијата SUNFISH¹



¹ Средна разлика на најмалите квадрати (анг. least squares-LS) на промената во однос на почетниот MFM32 скор [95%]

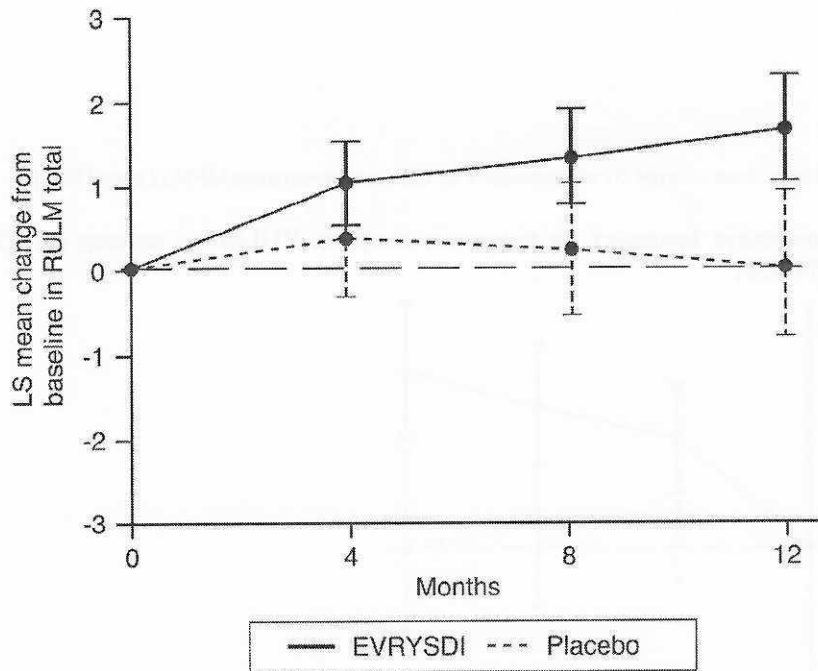
Слика 4. Средна промена од почетната вредност на вкупниот скор на RULM во период од 12 месеци во Дел 2 од студијата SUNFISH¹



¹ Средна разлика на најмалите квадрати (анг. least squares-LS) на промената во однос на почетната вредност на скорот на RULM [95%]

Слика 4. Средна промена на вкупниот скор на RULM од почетната вредност на 12-месец во SUNFISH Дел 2¹





¹ Средна разлика на најмалите квадрати (анг. least squares-LS) на промената во однос на почетната вредноста на скорот на RULM [95%]

SUNFISH Дел 1

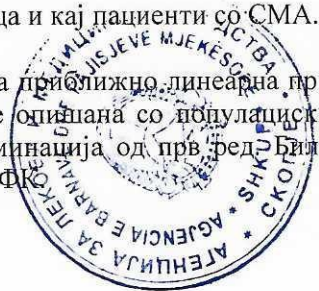
Ефикасноста кај пациенти со дијагностицирана СМА во подоцнежните години, била поддржана и од резултатите од Дел 1 од студијата SUNFISH, односно делот за одредување на дозата. Во Дел 1, биле вклучени 51 пациент со СМА тип 2 и тип 3 (вклучително и 7 амбулаторни пациенти) на возраст од 2 до 25 години. По 1 година од третманот со терапевтска доза (избрана доза за Дел 2 од студијата), дошло до клинички значајно подобрување на моторните функции, измерено преку скорот на MFM32, со промена на вредноста од почетната точка од 2,7 поени (95% CI: 1,5, 3,8). Подобрувањето на скорот на MFM32 се одржувало во тек на 2 години од третманот (просечна промена од 2,7 поени [95% CI: 1,2, 4,2]).

Европската агенција за лекови ја одложи обврската да се доставуваат резултатите од студиите на Evrysdi во подгрупа на педијатриска популација (деца под 2 месечна возраст) со спинална мускулна атрофија (погледнете го Делот 4.2 за информации за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетика

Фармакокинетските параметри биле определени кај здрави возрасни лица и кај пациенти со СМА.

По администрација на лекот како орален раствор, ФК на risdiplam била приближно линеарна при дози помеѓу 0,6 и 18 mg. Фармакокинетиката на risdiplam најдобро е опишана со популациски модел со трипросторна апсорпција, двопросторна диспозиција и елиминација од прв ред. Било откриено дека телесната тежина и возраста имаат значителен ефект врз ФК.



Процентата изложеност (просечна AUC_{0-24h}) кај новороденчиња со СМА (возраст од 2-7 месеци при вклучување во студијата) при терапевтска доза од 0,2 mg/kg еднаш дневно изнесувала 1930 ng.h/mL. Процентата изложеност за пациенти со дијагностицирана СМА во подоцнежните години (возраст 2-25 години при вклучувањето) во студијата SUNFISH (Дел 2) и терапевтска доза (0,25 mg/kg еднаш дневно за пациенти со телесна тежина <20 kg; 5 mg еднаш дневно за пациенти со телесна тежина ≥ 20 kg) изнесувала 2070 ng.h/mL. Забележаната максимална концентрација (средна C_{max}) изнесувала 194 ng.h/mL при доза од 0,2 mg/kg во FIREFISH и 120 ng.h/mL во SUNFISH (Дел 2).

Апсорпција

Risdiplam брзо се апсорбира кога се зема на гладно, при што плазматското t_{max} се движи во опсег од 1 до 4 часа по перорална администрација. Врз база на ограничени податоци (n=3), храната (висококалоричен појадок со висока содржина на масти) нема релевантен ефект врз изложеноста на risdiplam. Во клиничките студии, risdiplam бил администриран заедно со утрински оброк или после доње.

Дистрибуција

Risdiplam се дистрибуира рамномерно во сите делови на телото, вклучително и на централниот нервен систем (ЦНС) со преминување на крвно-мозочната бариера, а со тоа доведува до зголемување на SMN протеинот во ЦНС и низ целото тело. Концентрациите на risdiplam во плазма и SMN протеинот во крвта ја одразуваат неговата дистрибуција и фармакодинамичките ефекти во ткивата како што се мозокот и мускулите.

Проценките на популацискиот фармакокинетски параметар изнесувале 98 L за привидниот централен волумен на дистрибуција, 93 L за периферниот волумен и 0,68 L/h за интер-просторниот клиренс.

Risdiplam доминантно се врзува за серумските албумини, без притоа да се врзува за алфа-1 киселиот гликопротеин, со слободна фракција која изнесува 11%.

Биотрансформација

Risdiplam примарно се метаболизира од флавин монооксигеназа 1 и 3 (FMO1 и FMO3) и од страна на CYP изоензимите 1A1, 2J2, 3A4 и 3A7.

Кoadминистрацијата на 200 mg на itraconazole двапати дневно, кој претставува силен CYP3A инхибитор, со единечна орална доза од 6 mg risdiplam не покажала клинички релевантен ефект врз фармакокинетиката на risdiplam (11% зголемување на AUC , 9% намалување на C_{max}).

Елиминација

Популационата фармакокинетска анализа го проценува привидниот клиренс на risdiplam (CL/F) на 2,6 L/h.

Ефективниот полуживот на risdiplam изнесува околу 50 часа кај пациентите со СМА.

Risdiplam не е супстрат на хуманиот multidrug resistance protein 1 – MDR1.

Околу 53% од дозата (14% непроменет risdiplam) се екскретира преку фецесот и 28% преку урината (8% непроменет risdiplam). Причинот за тоа е тоа било главната компонента пронајдена во плазмата која чинела 83% од лек-поврзаниот материјал во циркулацијата. Фармаколошки неактивниот метаболит M1 бил идентификуван како главен циркуирачки метаболит.



Фармакокинетика во посебни популации

Педијатриски пациенти

Телесната тежина и возраста биле идентификувани како коваријанти во популационата ФК анализа. Затоа, дозата се прилагодува врз основа на возраста (под и над 2 години) и телесната тежина (до 20 kg) со што се добива слична изложеност во различни опсези на возраст и телесна тежина. Нема достапни податоци за пациенти на возраст под 2 месеци.

Возрасни пациенти

Не се спроведени посебни студии со цел испитување на ФК кај пациенти со СМА на возраст над 60 години. Испитаници без СМА до 69 годишна возраст биле вклучени во клиничките ФК студии, што укажува на тоа дека не е потребно прилагодување на дозата за пациенти до 69 години.

Бубрежно оштетување

Не се спроведени студии со цел да се испита ФК на risdiplam кај пациенти со бубрежно оштетување. Елиминацијата на risdiplam како непроменет ентитет преку бубрежна екскреција е минорна (8%).

Хепатално оштетување

Лесното и умерено оштетување на црниот дроб немало никакво влијание врз ФК на risdiplam. По администрација на 5 mg risdiplam, просечните стапки на C_{max} и AUC изнесувале 0,95 и 0,80 кај лесно хепатално оштетување ($n = 8$) и 1,20 и 1,08 кај испитаници со умерено оштетување на црниот дроб ($n = 8$) во однос на соодветните здрави контроли ($n = 10$). Безбедноста и ФК кај пациенти со сериозно оштетување на црниот дроб не се испитани.

Етничка припадност

ФК на risdiplam не се разликува кај испитаници од Јапонија и белци.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

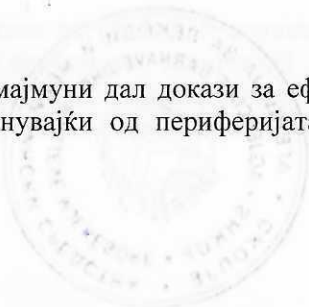
Негативно влијание врз плодноста

Третманот со risdiplam е поврзан со прекинување на развојот на машките герминативни клетки кај стаорци и мајмуни без безбедносна маргина заснована на системска изложеност на по observed adverse effect level (NOAEL). Овие ефекти довеле до дегенерација на сперматоцити, дегенерација/некроза на семинозниот епител и олиго/аспермија во епидидимисот. Ефектите на risdiplam врз сперматозоидите веројатно се поврзани со интерференција на risdiplam со клеточниот циклус на делба на клетките и се специфични за фазата и се реверзибилни. Не се забележани ефекти врз женските репродуктивни органи кај стаорци и мајмуни по третман со risdiplam.

Не биле спроведени студии за плодност и ран ембрионален развој со истовремена администрација на risdiplam, бидејќи прекилот на клетките на сперматозоидите и ембриотоксичниот потенцијал при третман веќе биле идентификувани кај третирани стаорци и мајмуни во други студии за токсичност. Не е забележано нарушување на плодноста кај мажите или женската плодност во две студии во кои стаорците биле парени, или по завршувањето на периодот на третман од 13 недели, почнувајќи од одвикнување, или 8 недели по завршувањето на 4-неделниот третман, почнувајќи од 4-от ден од животот.

Ефект врз структурата на мрежницата

Хроничниот третман со risdiplam на мајмуни дал докази за ефект врз мрежницата, изразен како дегенерација на фоторецепторот почнувајќи од периферијата на мрежницата. По прекин на



третманот, ефектите врз ретинограмот биле делумно реверзибилни, но дегенерацијата на фоторецепторот била ирреверзибилна. Ефектите биле следени со оптичка кохерентна томографија (ОКТ) и електроретинографија (ЕРГ). Ефектите биле забележани при изложеност 2 пати поголема од изложеноста кај луѓето во терапевтска доза без безбедносна маргина заснована на системска изложеност на NOAEL. Вакви наоди не биле забележани кај албино или пигментирани стаорци кога се дозирале хронично со risdiplam при изложеност поголема од оние кај мајмуните.

Ефект врз епителните ткива

Биле забележани одредени ефекти врз хистологијата на кожата, грлото и очните капаци, како и гастроинтестиналниот тракт кај стаорци и мајмуни третирани со risdiplam. Промените започнале да се забележуваат при третман со високи дози кој траел 2 недели или подолго. При хроничен третман на мајмуни, кој траел 39 недели, NOAEL бил утврден при изложеност 2 пати поголема од просечната изложеност кај луѓето при терапевтска доза.

Ефект врз хематолошките параметри

Во тестот на акутен микронуклеус на коскена срцевина кај стаорци, намалување за повеќе од 50% на односот на полихроматски (млади) и нормохроматски (зрели) еритроцити, индикативен за значителна токсичност на коскената срцевина, било забележано при високи дози, при изложеност од 15 пати поголема од просечната изложеност кај луѓето на терапевтската доза. При подолг третман на стаорци за 26 недели, маргините на изложеност на NOAEL биле приближно 4 пати поголеми од просечната изложеност кај луѓето во терапевтска доза.

Генотоксичност

Risdiplam не е мутаген во тестот на бактериска реверзна мутација. Во клетки на цицачи *in vitro* и во коскена срцевина на стаорци, risdiplam ја зголемува фреквенцијата на микронуклеираните клетки. Индукција на микронуклеус во коскената срцевина е забележана во неколку студии за токсичност кај стаорци (возрасни и млади животни). Нивото на незабележан несакан ефект (анг. по observed adverse effect level-NOAEL) низ студиите е асоцирано со изложеност на приближно 1,5 пати поголема доза во однос на терапевтската доза кај луѓето. Податоците покажале дека овој ефект е индиректен и секундарен на интерференцијата на risdiplam со клеточниот циклус на клетки што се делат. Risdiplam нема потенцијал директно да ја оштети ДНК.

Репродуктивна токсичност

Во студиите изведени кај бремени стаорци третирани со risdiplam, била очигледна ембриофетална токсичност, манифестирана со помала телесна тежина на фетусот и одложен развој. NOAEL за овој ефект бил приближно два пати над нивоата на изложеност достигнати при терапевтска доза на risdiplam кај пациенти. Во студии кај бремени зајаци, биле забележани дисморфогени ефекти при изложеност на мајката на risdiplam. Овие ефекти биле забележани кај четири фетуси (4%) од 4 легла (22%) кај кои била забележана хидроцефалија. NOAEL изнесувал приближно четири пати повеќе од нивото на изложеност достигнато во терапевтската доза на risdiplam кај пациенти. Во пре- и пост-натална студија кај стаорци третирани секојдневно со risdiplam, risdiplam предизвикал мало одложување на должината на бременоста. Студии кај бремени стаорци и стаорци кои дојат покажале дека risdiplam ја поминува плацентата и се екскретира во млекото.

Канцерогеност

Двогодишна студија за канцерогеност кај стаорци е во тек. Студија за канцерогеност кај rasH2 трансгени глувци со траење од 6 месеци не дала било какви докази за тумороген потенцијал.

Студии врз млади животни

Студиите врз млади животни не откриваат некоја посебна опасност кај луѓето.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Манитол (Е 421)
Изомалт (Е 953)
Арома на јагода
Винска киселина (Е 334)
Натриум бензоат (Е 211)
Макрогол/полиетилен гликол 6000
Сукралоза
Аскорбинска киселина (Е 300)
Динатриум едетат дихидрат

6.2 Инкомпатибилности

Не применливо

6.3 Рок на употреба

Прашок за перорална суспензија

2 години

Орален раствор

64 дена во фрижидер (2°C–8°C).

Доколку е потребно, пациентот или негувателот може да го чуваат оралниот раствор на собна температура (под 40°C) не повеќе од 120 часа (5 дена). Оралниот раствор треба да се врати во фрижидер кога веќе не е потребно да се чува шишето на собна температура. Вкупното (збирно) време надвор од фрижидер (под 40°C) треба да се мониторира.

Оралниот раствор треба да се отстрани (фрли) доколку е чуван на собна температура (под 40°C) повеќе од вкупно 120 часа (5 дена), за било кој период кога е чуван на температура над 40°C.

6.4 Начин на чување

Прашок за перорална суспензија

Да се чува во оригиналното стаклено шише со килибарна боја заштитено од светлина

Орален раствор

За состојби на чување по растворање на лекот, погледнете го делот 6.3.

Оралниот раствор да се чува во оригиналното стаклено шише со килибарна боја, заштитено од светлина и секогаш во исправена положба со добро затворено капаче.

6.5 Вид и содржина на пакување

Стаклено шише, тип III, со килибарна боја со капаче заштитено од деца.



Секоја картонска кутија содржи: 1 шише, 1 адаптер за шише на притисок (анг. press-in bottle adapter), два градуирани килибарни орални шприцеви за повеќекратна употреба од 6 mL и два градуирани килибарни орални шприцеви за повеќекратна употреба од 12 mL.

6.6 Посебни мерки за претпазливост при ракување и отстранување

Evgysdi, прашокот за перорална суспензија, мора да биде растворен од страна на здравствен работник (на пр. фармацевт) пред негово издавање.

Подготовка

Потребна е внимателност при ракување со Evgysdi, прашокот за перорална суспензија (погледнете го делот 4.4). Избегнете инхалација и директен контакт со кожата или мукозните мембрани со сувиот прашок или со растворот.

Носете ракавици за еднократна употреба за време на растворањето, додека ја бришете надворешната површина на шишето/капачето и за време на чистење на работната површина по растворање. Доколку настане контакт, темелно измијте со сапун и вода; очите исплакнете ги само со вода.

Инструкции за растворање:

1. Нежно потчукнете го дното на затвореното стаклено шише за да се размеша прашокот.
2. Отворете го капачето. Не фрлајте го капачето.
3. Внимателно истурете 79 mL прочистена вода или стерилна вода за инјекции во шишето Evgysdi, со што би се добил 0,75 mg/mL орален раствор.
4. Држете го шишето на масата со едната рака. Вметнете го адаптерот за шише на притисок во отворот со туркање надолу со другата рака. Проверете дека адаптерот е комплетно притиснат во грлото на шишето.
5. Вратете го капачето на шишето и добро затворете го шишето. Кога ќе бидете сигурни дека шишето е добро затворено, протресете јако 15 секунди. Почекајте 10 минути. Треба да добиете бистар раствор. Доколку не добиете бистар раствор, протресете повторно 15 секунди.
6. Внесете го „Discard After“ датумот на етикетата на шишето и на картонската кутија („Discard After“ датумот се пресметува како 64 дена по растворање, при што денот на растворање се брои како ден 0). Вратете го шишето назад во оригиналната картонска кутија со шприцевите (во прегради), Упатството за пациентот и брошурата со Инструкции за употреба).

Отстранете го неискористениот раствор 64 дена после растворање.

Сите неупотребени продукти или отпаден материјал треба да бидат отстранети согласно локалните барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

РОШ МАКЕДОНИЈА ДООЕЛ, Скопје, Максим Горки бр. 13, тел. 02/56193 500

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-6730/1 од 06.07.2021

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-6730/1 од 06.07.2021



10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Јуни 2022

