

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Envyrsdi 0,75 mg/mL κόνις για πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιάλη περιέχει 60 mg risdiplam σε 2 g κόνεως για πόσιμο διάλυμα.

Κάθε mL του ανασυσταμένου διαλύματος περιέχει 0,75 mg risdiplam.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε mL περιέχει 0,38 mg νατρίου βενζοϊκού (E 211) και 2,97 mg ισομαλιτιτόλης (E 953).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο διάλυμα. Ανοιχτή κίτρινη, κίτρινη, γκριζωπή κίτρινη, πρασινωπή κίτρινη ή ανοιχτή πράσινη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Envyrsdi ενδείκνυται για τη θεραπεία της 5q νοτιαίας μυϊκής ατροφίας (SMA) σε ασθενείς ηλικίας 2 μηνών και άνω, με κλινική διάγνωση SMA Τύπου 1, Τύπου 2 ή Τύπου 3 ή με ένα έως τέσσερα αντίγραφα του *SMN2*.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Envyrsdi θα πρέπει να ξεκινά από ιατρό με εμπειρία στη διαχείριση της SMA.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη εφάπαξ ημερήσια δόση του Envyrsdi καθορίζεται από την ηλικία και το σωματικό βάρος (βλ. Πίνακα 1). Το Envyrsdi λαμβάνεται από το στόμα, άπαξ ημερησίως, μετά από ένα γεύμα, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Πίνακας 1. Δοσολογικό σχήμα ανά ηλικία και σωματικό βάρος

<i>Ηλικία και σωματικό βάρος</i>	<i>Συνιστώμενη ημερήσια δόση</i>
ηλικία 2 μηνών έως < 2 ετών	0,20 mg/kg
ηλικία ≥ 2 ετών (< 20 kg)	0,25 mg/kg
ηλικία ≥ 2 ετών (≥ 20 kg)	5 mg

Η θεραπεία με ημερήσια δόση άνω των 5 mg δεν έχει μελετηθεί.

Καθυστερημένες ή παραληφθείσες δόσεις

Εάν παραλειφθεί μια προγραμματισμένη δόση, θα πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατό εάν παραμένει εντός 6 ωρών από την προγραμματισμένη δόση. Διαφορετικά, η χαμένη δόση θα πρέπει να παραλείπεται και η επόμενη δόση να χορηγείται στην τακτικά προγραμματισμένη ώρα την επόμενη ημέρα.

Εάν μια δόση δεν καταποθεί ολόκληρη ή εμφανιστεί έμετος μετά τη λήψη μιας δόσης του Evrysdi, δεν θα πρέπει να χορηγείται άλλη δόση για να αναπληρώσει την ατελή δόση. Η επόμενη δόση θα πρέπει να χορηγηθεί στην τακτικά προγραμματισμένη ώρα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς βάσει περιορισμένων δεδομένων από άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Το risdiplam δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό. Δεν αναμένεται να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί και μπορεί να έχουν αυξημένη έκθεση στο risdiplam (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του risdiplam σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας < 2 μηνών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.1). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Evrysdi πρέπει να ανασυστάται από έναν επαγγελματία υγείας (π.χ. φαρμακοποιό) πριν από τη διάθεση.

Συνιστάται ένας επαγγελματίας υγείας (ΕΥ) να συζητήσει με τον ασθενή ή τον φροντιστή πώς να προετοιμάσει τη συνταγογραφούμενη ημερήσια δόση πριν από τη χορήγηση της πρώτης δόσης.

Το Evrysdi λαμβάνεται από το στόμα άπαξ ημερησίως, μετά από ένα γεύμα, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα, χρησιμοποιώντας την επαναχρησιμοποιούμενη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση που παρέχεται. Σε βρέφη που θηλάζουν, το Evrysdi θα πρέπει να χορηγείται μετά το θηλασμό. Το Evrysdi δε θα πρέπει να αναμειγνύεται με γάλα ή παρασκευάσμα γάλακτος.

Το Evrysdi θα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μετά την αναρρόφησή του στη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση. Εάν δεν ληφθεί εντός 5 λεπτών, θα πρέπει να απορριφθεί από τη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση και να προετοιμαστεί μια νέα δόση. Εάν το Evrysdi χυθεί ή έρθει σε επαφή με το δέρμα, η περιοχή θα πρέπει να πλυθεί με σαπούνι και νερό.

Ο ασθενής θα πρέπει να πίνει νερό μετά τη λήψη του Evrysdi για να βεβαιωθεί ότι το φαρμακευτικό προϊόν έχει καταποθεί πλήρως. Εάν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να καταπιεί και έχει ρινογαστρικό σωλήνα ή σωλήνα γαστροστομίας *in situ*, το Evrysdi μπορεί να χορηγηθεί μέσω του σωλήνα. Ο σωλήνας θα πρέπει να ξεπλυθεί με νερό μετά τη χορήγηση του Evrysdi.

Επιλογή σύριγγας για από του στόματος χορήγηση για τη συνταγογραφούμενη ημερήσια δόση:

Μέγεθος της σύριγγας	Όγκος της δόσης	Σημάνσεις της σύριγγας
6 mL	1 mL έως 6 mL	0,1 mL
12 mL	6,2 mL έως 6,6 mL	0,2 mL

Για τον υπολογισμό του όγκου της δόσης, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι σημάνσεις της σύριγγας. Ο όγκος της δόσης θα πρέπει να στρογγυλοποιείται στην πλησιέστερη σήμανση διαβάθμισης της επιλεγμένης σύριγγας για από του στόματος χορήγηση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πιθανή εμβρυοτοξικότητα

Εμβρυοτοξικότητα έχει παρατηρηθεί σε μελέτες σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3). Οι ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται για τους κινδύνους και να χρησιμοποιούν εξαιρετικά αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση σε γυναίκες ασθενείς, και 4 μήνες μετά την τελευταία δόση σε άνδρες ασθενείς. Η κατάσταση εγκυμοσύνης των γυναικών ασθενών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να επαληθευτεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με Envsydι (βλ. παράγραφο 4.6).

Πιθανές επιδράσεις στην ανδρική γονιμότητα

Βάσει παρατηρήσεων από μελέτες σε ζώα, οι άνδρες ασθενείς δε θα πρέπει να δωρίζουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του Envsydι. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να συζητηθούν στρατηγικές διατήρησης της γονιμότητας με άνδρες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3). Οι επιδράσεις του Envsydι στην ανδρική γονιμότητα δεν έχουν διερευνηθεί σε ανθρώπους.

Τοξικότητα στον αμφιβληστροειδή

Οι επιδράσεις του Envsydι στη δομή του αμφιβληστροειδούς, που παρατηρήθηκαν στις μη κλινικές μελέτες ασφαλείας, δεν έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με ασθενείς με SMA. Ωστόσο, τα μακροπρόθεσμα δεδομένα είναι ακόμα περιορισμένα. Η κλινική σημασία αυτών των μη κλινικών ευρημάτων μακροπρόθεσμα δεν έχει επομένως αποδειχθεί (βλ. παράγραφο 5.3).

Χρήση με γονιδιακή θεραπεία για την SMA

Δεδομένα αποτελεσματικότητας της θεραπείας με Envsydι όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς που έλαβαν προηγουμένως γονιδιακή θεραπεία *SMN1* δεν είναι διαθέσιμα.

Έκδοχα

Ισομαλιτόλη

Το Envsydι περιέχει ισομαλιτόλη (2,97 mg ανά mL). Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δε θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Το Envsydι περιέχει 0,375 mg νατρίου βενζοϊκού ανά mL. Το νάτριο βενζοϊκό μπορεί να αυξήσει τον ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών) σε νεογέννητα μωρά (ηλικίας έως 4 εβδομάδων).

Το Envydsi περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση των 5 mg, είναι δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το risdiplam μεταβολίζεται κυρίως από τα ηπατικά ένζυμα μονοοξυγενάση της φλαβίνης 1 και 3 (FMO1 και 3), και επίσης από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYPs) 1A1, 2J2, 3A4 και 3A7. Το risdiplam δεν είναι υπόστρωμα της ανθρώπινης πρωτεΐνης πολυφαρμακευτικής αντίστασης 1 (MDR1).

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο risdiplam

Η συγχορήγηση 200 mg ιτρακοναζόλης δύο φορές ημερησίως, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, με μία εφάπαξ από του στόματος δόση 6 mg risdiplam δεν εμφάνισε κλινικά σημαντική επίδραση στις ΦΚ παραμέτρους του risdiplam (11% αύξηση στην AUC, 9% μείωση στην C_{max}). Δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης όταν το Envydsi συγχορηγείται με έναν αναστολέα του CYP3A.

Δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων μέσω του μονοπατιού των FMO1 και FMO3.

Επιδράσεις του risdiplam σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το risdiplam είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A. Σε υγιή ενήλικα άτομα, η από του στόματος χορήγηση του risdiplam, άπαξ ημερησίως, για 2 εβδομάδες αύξησε ελαφρώς την έκθεση στη μιδαζολάμη, ενός ευαίσθητου υποστρώματος του CYP3A (AUC 11%, C_{max} 16%). Η έκταση της αλληλεπίδρασης δε θεωρείται κλινικά σημαντική, και ως εκ τούτου δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για υποστρώματα του CYP3A.

Μελέτες *in vitro* κατέδειξαν ότι το risdiplam και ο κύριος ανθρώπινος μεταβολίτης του M1, δεν είναι σημαντικοί αναστολείς της ανθρώπινης MDR1, του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)1B1, του OATP1B3, του μεταφορέα οργανικών ανιόντων 1 και 3 (OAT 1 και 3). Ωστόσο, το risdiplam και ο μεταβολίτης του είναι *in vitro* αναστολείς του ανθρώπινου μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2) και των μεταφορέων εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE)1 και MATE2-K. Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου, δεν αναμένεται αλληλεπίδραση με υποστρώματα του OCT2. Η επίδραση της συγχορήγησης του risdiplam στη φαρμακοκινητική των υποστρωμάτων του MATE1 και MATE2-K στους ανθρώπους είναι άγνωστη. Με βάση *in vitro* δεδομένα, το risdiplam μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που απομακρύνονται μέσω του MATE1 ή MATE2-K, όπως η μετφορμίνη. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση, θα πρέπει να παρακολουθούνται οι τοξικότητες που σχετίζονται με το φάρμακο και εάν απαιτείται, θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δοσολογίας του συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος.

Δεν υπάρχουν δεδομένα αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας που να υποστηρίζουν την ταυτόχρονη χρήση του risdiplam και του nusinersen.

Δεν έχει μελετηθεί η πιθανότητα συνεργιστικών επιδράσεων ταυτόχρονης χορήγησης risdiplam με ρετινοτοξικά φάρμακα. Επομένως, συνιστάται προσοχή στη χρήση συγχορηγούμενων φαρμάκων με γνωστή ή υποψία τοξικότητας στον αμφιβληστροειδή.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς

Άνδρες και γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συμμορφώνονται με τις ακόλουθες απαιτήσεις αντισύλληψης:

- Οι γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν εξαιρετικά αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.
- Οι άνδρες ασθενείς, με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει και οι δύο να χρησιμοποιούν εξαιρετικά αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του.

Έλεγχος εγκυμοσύνης

Η κατάσταση εγκυμοσύνης των γυναικών ασθενών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να επαληθευτεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με Envyrdi. Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται σαφώς για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Envyrdi σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Envyrdi δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δε χρησιμοποιούν αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το risdiplam απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μελέτες σε επίμυς κατέδειξαν ότι το risdiplam απεκκρίνεται στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Καθώς η πιθανότητα βλάβης στο θηλάζον βρέφος είναι άγνωστη, συνιστάται να μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Γονιμότητα

Άνδρες ασθενείς

Η ανδρική γονιμότητα μπορεί να τεθεί σε κίνδυνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας, βάσει μη κλινικών ευρημάτων. Σε αναπαραγωγικά όργανα επίμυων και πιθήκων, παρατηρήθηκε εκφύλιση του σπέρματος και μειωμένος αριθμός σπερματοζωαρίων (βλ. παράγραφο 5.3). Βάσει παρατηρήσεων από μελέτες σε ζώα, οι επιδράσεις στα σπερματοζωάρια αναμένεται να είναι αναστρέψιμες, μετά τη διακοπή του risdiplam.

Οι άνδρες ασθενείς μπορούν να εξετάσουν τη διατήρηση του σπέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας ή μετά από μια περίοδο χωρίς θεραπεία τουλάχιστον 4 μηνών. Οι άνδρες ασθενείς που επιθυμούν να αποκτήσουν παιδί θα πρέπει να σταματήσουν τη θεραπεία για τουλάχιστον 4 μήνες. Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει ξανά μετά τη σύλληψη.

Γυναίκες ασθενείς

Με βάση μη κλινικά δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.3), δεν αναμένεται επίδραση του risdiplam στη γονιμότητα των γυναικών.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Ενγρυσδί δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε ασθενείς με SMA έναρξης κατά τη βρεφική ηλικία, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του Ενγρυσδί ήταν η πυρεξία (54,8%), το εξάνθημα (29,0%) και η διάρροια (19,4%).

Σε ασθενείς με SMA όψιμης έναρξης, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του Ενγρυσδί ήταν η πυρεξία (21,7%), η κεφαλαλγία (20,0%), η διάρροια (16,7%) και το εξάνθημα (16,7%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω εμφανίστηκαν χωρίς αναγνωρίσιμο κλινικό ή χρονικό μοτίβο και γενικά επιλύθηκαν παρά τη συνεχιζόμενη θεραπεία σε ασθενείς με SMA έναρξης κατά τη βρεφική ηλικία και SMA όψιμης έναρξης.

Ανατρέξτε επίσης στην παράγραφο 5.3 για τις επιδράσεις του Ενγρυσδί που παρατηρήθηκαν σε μη κλινικές μελέτες.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου βασίζεται στην ακόλουθη παραδοχή: πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνή ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($< 1/10.000$). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων από κλινικές μελέτες (Πίνακας 2) αναφέρονται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που εμφανίστηκαν σε ασθενείς με SMA έναρξης κατά τη βρεφική ηλικία και SMA όψιμης έναρξης, βάση των κλινικών μελετών του Evrysdi

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	SMA έναρξης κατά τη βρεφική ηλικία (Τύπου 1)	SMA όψιμης έναρξης (Τύπου 2 και 3)
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
Διάρροια	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ναυτία	Δεν εφαρμόζεται	Συχνές
Εξελκώσεις του στόματος και αφθώδη έλκη	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού		
Εξάνθημα*	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Κεφαλαλγία	Δεν εφαρμόζεται	Πολύ συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
Πυρεξία (συμπεριλαμβανομένης της υπερπυρεξίας)	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
Ουρολοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της κυστίτιδας)	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Αρθραλγία	Δεν εφαρμόζεται	Συχνές

* Περιλαμβάνει δερματίτιδα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, αλλεργική δερματίτιδα, ερύθημα, θυλακίτιδα, εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Δερματική αγγειίτιδα αναφέρθηκε κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Τα συμπτώματα απέδραμαν μετά την οριστική διακοπή του Evrysdi. Η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για υπερδοσολογία του Evrysdi. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και να παρέχεται υποστηρικτική ιατρική φροντίδα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, κωδικός ATC: M09AX10

Μηχανισμός δράσης

Το risdiplam είναι ένας τροποποιητής του ματίσματος του πρώιμου mRNA (pre-mRNA) του γονιδίου Επιβίωσης του Κινητικού Νευρώνα 2 (*SMN2*), σχεδιασμένο για τη θεραπεία της SMA που προκαλείται από μεταλλάξεις του γονιδίου *SMN1* στο χρωμόσωμα 5q που οδηγούν σε ανεπάρκεια της πρωτεΐνης SMN. Η ανεπάρκεια της λειτουργικής πρωτεΐνης SMN συνδέεται άμεσα με την παθοφυσιολογία της SMA η οποία περιλαμβάνει προοδευτική απώλεια των κινητικών νευρώνων και μυική αδυναμία. Το risdiplam διορθώνει το μάτισμα του *SMN2* μετατοπίζοντας την ισορροπία από την παράλειψη του εξονίου 7 στη διατήρηση του εξονίου 7 κατά τη μεταγραφή του mRNA, οδηγώντας σε αυξημένη παραγωγή λειτουργικής και σταθερής πρωτεΐνης SMN. Έτσι, το risdiplam θεραπεύει την SMA αυξάνοντας και διατηρώντας τα επίπεδα της λειτουργικής πρωτεΐνης SMN.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις κλινικές μελέτες, το risdiplam οδήγησε σε μια αύξηση της πρωτεΐνης SMN στο αίμα με μεγαλύτερη από τη διπλάσια διάμεση αλλαγή από την αρχική μέτρηση, εντός 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας σε όλους τους τύπους SMA που μελετήθηκαν. Αυτή η αύξηση διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας (τουλάχιστον 24 μηνών).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Evrysdi για τη θεραπεία ασθενών με SMA έναρξης κατά τη βρεφική ηλικία (SMA Τύπου 1) και SMA όψιμης έναρξης (SMA Τύπου 2 και 3) αξιολογήθηκε σε 2 βασικές κλινικές μελέτες, την FIREFISH και την SUNFISH. Ασθενείς με κλινική διάγνωση SMA Τύπου 4 δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές.

SMA έναρξης κατά τη βρεφική ηλικία

Η μελέτη BP39056 (FIREFISH) είναι μια ανοικτής επισήμανσης μελέτη, δύο μερών για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας, της φαρμακοκινητικής (ΦΚ) και της φαρμακοδυναμικής (ΦΔ) του Evrysdi σε συμπτωματικούς ασθενείς με SMA Τύπου 1 (όλοι οι ασθενείς είχαν γενετικά επιβεβαιωμένη νόσο με 2 αντίγραφα του γονιδίου *SMN2*). Το Μέρος 1 της μελέτης FIREFISH σχεδιάστηκε ως μέρος εύρεσης της δόσης της μελέτης. Το επιβεβαιωτικό Μέρος 2 της μελέτης FIREFISH αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του Evrysdi. Οι ασθενείς από το Μέρος 1 δεν συμμετείχαν στο Μέρος 2.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η ικανότητα να κάθονται χωρίς υποστήριξη για τουλάχιστον 5 δευτερόλεπτα, όπως μετρήθηκε από το Σημείο 22 της κλίμακας αδρής κινητικότητας του Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Έκδοση III (BSID-III), μετά από 12 μήνες θεραπείας.

FIREFISH Μέρος 2

Στο Μέρος 2 της μελέτης FIREFISH, εντάχθηκαν 41 ασθενείς με SMA Τύπου 1. Η διάμεση ηλικία έναρξης κλινικών σημείων και συμπτωμάτων SMA Τύπου 1 ήταν 1,5 μήνας (εύρος: 1,0-3,0 μήνες), το 54% ήταν γυναίκες, το 54% ήταν Καυκάσιοι και το 34% ήταν Ασιάτες. Η διάμεση ηλικία κατά την έναρξη ήταν 5,3 μήνες (εύρος: 2,2-6,9 μήνες) και ο διάμεσος χρόνος μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της πρώτης δόσης ήταν 3,4 μήνες (εύρος: 1,0-6,0 μήνες). Στη μέτρηση κατά την έναρξη, η διάμεση βαθμολογία του Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular

Disease (CHOP-INTEND) ήταν 22,0 βαθμοί (εύρος: 8,0-37,0) και η διάμεση βαθμολογία του Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2 (HINE-2) ήταν 1,0 (εύρος: 0,0-5,0).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με την ικανότητα να κάθονται χωρίς υποστήριξη για τουλάχιστον 5 δευτερόλεπτα μετά από 12 μήνες θεραπείας (BSID-III κλίμακα αδρής κινητικότητας, Σημείο 22). Τα κύρια καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Evrgysdi παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Σύνοψη των κύριων αποτελεσμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα το μήνα 12 και το μήνα 24 (FIREFISH Μέρος 2)

Καταληκτικά Σημεία Αποτελεσματικότητας	Ποσοστό Ασθενών N=41 (90% CI)	
	Μήνας 12	Μήνας 24
<u>Ορόσημα κινητικής λειτουργίας και ανάπτυξης</u>		
BSID-III: κάθισμα χωρίς υποστήριξη για τουλάχιστον 5 δευτερόλεπτα	29,3% (17,8%, 43,1%) p <0,0001 ^α	61,0% (46,9%, 73,8%)
CHOP-INTEND: βαθμολογία 40 ή υψηλότερη	56,1% (42,1%, 69,4%)	75,6% (62,2%, 86,1%)
CHOP-INTEND: αύξηση ≥4 βαθμών από τη μέτρηση αναφοράς	90,2% (79,1%, 96,6%)	90,2% (79,1%, 96,6%)
HINE-2: ανταποκρινόμενοι σε κινητικά ορόσημα ^β	78,0% (64,8%, 88,0%)	85,4% (73,2%, 93,4%)
HINE-2: κάθισμα χωρίς υποστήριξη ^γ	24,4% (13,9%, 37,9%)	53,7% (39,8%, 67,1%)
<u>Επιβίωση και επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων</u>		
Επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων ^δ	85,4% (73,4%, 92,2%)	82,9% (70,5%, 90,4%)
Εν Ζωή	92,7% (82,2%, 97,1%)	92,7% (82,2%, 97,1%)
<u>Σίτιση</u>		
Ικανότητα σίτισης από το στόμα ^ε	82,9% (70,3%, 91,7%)	85,4% (73,2%, 93,4%)

Συνομογραφίες: CHOP-INTEND=Αξιολόγηση των Βρεφών με Νευρομυϊκή Νόσο του Παιδιατρικού Νοσοκομείου της Φιλαδέλφειας. HINE-2=Βρεφική Νευρολογική Εξέταση κατά Hammersmith- παράγραφος 2.

^α Η τιμή σημαντικότητας (p-value) βασίζεται στον μονόπλευρο ακριβή διωνυμικό έλεγχο. Το αποτέλεσμα συγκρίνεται με ένα όριο 5%.

^β Σύμφωνα με την HINE-2: αύξηση ≥2 βαθμών [ή μέγιστη βαθμολογία] στην ικανότητα λακτίσματος, Η αύξηση ≥1 βαθμού στα κινητικά ορόσημα ελέγχου της κεφαλής, κύλισης, κάθισματος, ερπυσμού, ορθής στάσης ή βάδισης, ΚΑΙ βελτίωση σε περισσότερες κατηγορίες κινητικών ορόσημων από ότι επιδείνωση, ορίζεται ως ανταπόκριση για αυτήν την ανάλυση.

^γ Το κάθισμα χωρίς υποστήριξη περιλαμβάνει ασθενείς που πέτυχαν "σταθερό κάθισμα" (24%, 10/41) και "περιστρεφόμενο" (29%, 12/41) όπως αξιολογείται από την HINE-2 το Μήνα 24.

^δ Ένα συμβάν πληρεί τα κριτήρια του καταληκτικού σημείου του μόνιμου αερισμού που ορίζεται ως τραχειοστομία ή ≥16 ώρες μη επεμβατικού αερισμού ανά ημέρα ή διασωλήνωση για > 21 συνεχόμενες ημέρες απουσία, ή μετά την επίλυση, ενός οξέος αναστρέψιμου συμβάντος. Τρεις ασθενείς απεβίωσαν εντός των 3 πρώτων μηνών από την ένταξη στη μελέτη και 4 ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια του καταληκτικού σημείου του μόνιμου αερισμού πριν από το Μήνα 24. Αυτοί οι 4 ασθενείς πέτυχαν αύξηση τουλάχιστον 4 βαθμών στην CHOP-INTEND βαθμολογία τους από τη μέτρηση κατά την έναρξη.

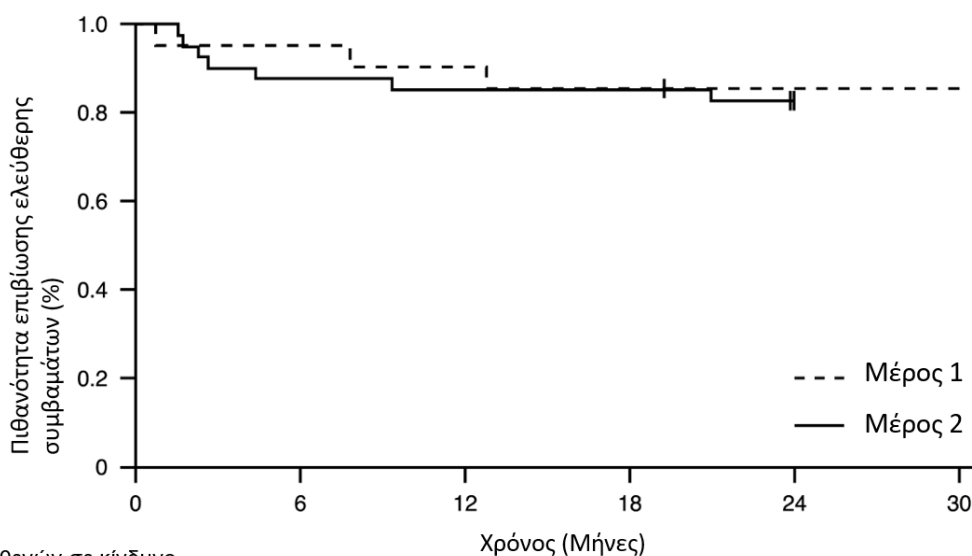
^ε Περιλαμβάνει ασθενείς που τρέφονταν αποκλειστικά από το στόματος (συνολικά 29 ασθενείς) και όσους τρέφονταν από το στόματος σε συνδυασμό με σωλήνα σίτισης (6 ασθενείς συνολικά) τον Μήνα 24.

Τον Μήνα 24, το 44% των ασθενών πέτυχαν κάθισμα χωρίς υποστήριξη για 30 δευτερόλεπτα (BSID-III, Σημείο 26). Οι ασθενείς συνέχισαν να επιτυγχάνουν επιπρόσθετα κινητικά ορόσημα, όπως

μετρήθηκαν από την HINE-2: το 80,5% ήταν ικανοί να κυλήσουν και το 27% των ασθενών πέτυχε μια μέτρηση όρθιας στάσης (12% στηρίζοντας το βάρος τους και 15% στεκόμενοι με υποστήριξη).

Οι ασθενείς με SMA έναρξης κατά τη βρεφική ηλικία, που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, δε θα μπορούσαν ποτέ να καθίσουν χωρίς υποστήριξη και μόνο το 25% θα αναμενόταν να επιβιώσει χωρίς μόνιμο αερισμό πέρα από την ηλικία των 14 μηνών.

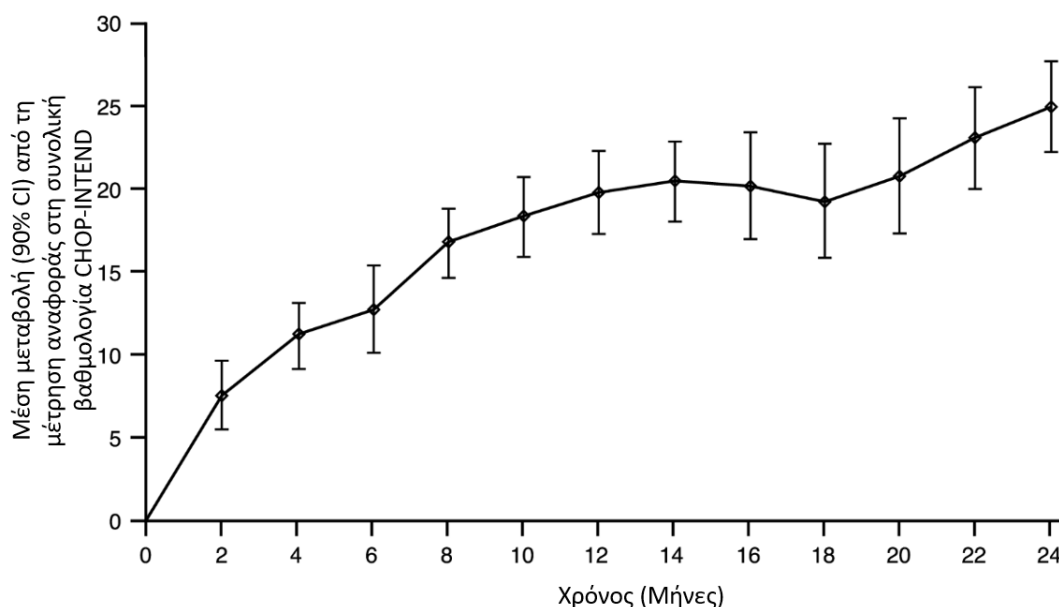
Εικόνα 1. Kaplan-Meier καμπύλη επιβίωσης ελεύθερης συμβαμάτων (FIREFISH Μέρος 1 και Μέρος 2)



Αριθμός ασθενών σε κίνδυνο	Χρόνος (Μήνες)					
	0	6	12	18	24	30
Όλοι οι ασθενείς, Μέρος 1	21	20	19	18	17	17
Όλοι οι ασθενείς, Μέρος 2	41	36	35	35	32	

+ Εξαίρεση: δυο ασθενείς στο Μέρος 2 εξαιρέθηκαν επειδή πραγματοποίησαν την επίσκεψη του Μήνα 24 νωρίτερα, ένας ασθενής στο Μέρος 1 εξαιρέθηκε μετά από τη διακοπή της θεραπείας και απεβίωσε 3,5 μήνες αργότερα

Εικόνα 2. Μέση μεταβολή από τη μέτρηση αναφοράς στη συνολική βαθμολογία CHOP-INTEND (FIREFISH Μέρος 2)



FIREFISH Μέρος 1

Η αποτελεσματικότητα του Envyrdi σε ασθενείς με SMA Τύπου 1 υποστηρίζεται επίσης από τα αποτελέσματα από το Μέρος 1 της FIREFISH. Για τους 21 ασθενείς από το Μέρος 1, τα χαρακτηριστικά κατά την αρχική μέτρηση ήταν συνεπή με αυτά των συμπτωματικών ασθενών με SMA Τύπου 1. Η διάμεση ηλικία κατά την έναρξη ήταν 6,7 μήνες (εύρος: 3,3-6,9 μήνες) και ο διάμεσος χρόνος μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της πρώτης δόσης ήταν 4,0 μήνες (εύρος: 2,0-5,8 μήνες).

Συνολικά 17 ασθενείς έλαβαν τη θεραπευτική δόση του Envyrdi (δόση που επιλέχθηκε για το Μέρος 2). Μετά από 12 μήνες θεραπείας, το 41% (7/17) των ασθενών αυτών μπορούσαν να καθίσουν αυτόνομα για τουλάχιστον 5 δευτερόλεπτα (BSID-III, Σημείο 22). Μετά από 24 μήνες θεραπείας, 3 επιπλέον ασθενείς που λάμβαναν τη θεραπευτική δόση μπορούσαν να καθίσουν αυτόνομα για τουλάχιστον 5 δευτερόλεπτα, με αποτέλεσμα συνολικά 10 ασθενείς (59%) να επιτύχουν αυτό το κινητικό ορόσημο.

Μετά από 12 μήνες θεραπείας, το 90% (19/21) των ασθενών ήταν εν ζωή και χωρίς συμβάματα (χωρίς μόνιμο αερισμό) και έφτασαν σε ηλικία 15 μηνών ή άνω. Μετά από τουλάχιστον 33 μήνες θεραπείας, το 81% (17/21) των ασθενών ήταν εν ζωή και χωρίς συμβάματα και έφτασαν σε ηλικία 37 μηνών ή άνω (διάμεση 41 μήνες· εύρος 37 έως 53 μήνες), βλ. Εικόνα 1. Τρεις ασθενείς απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ένας ασθενής απεβίωσε 3,5 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

SMA Όψιμης Έναρξης

Η μελέτη BP39055 (SUNFISH), είναι μια μελέτη δύο μερών, πολυκεντρική, για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας, της ΦΚ και της ΦΔ του Envyrdi σε ασθενείς με SMA Τύπου 2 ή Τύπου 3, ηλικίας μεταξύ 2-25 ετών. Το Μέρος 1 ήταν το διερευνητικό τμήμα εύρεσης της δόσης και το Μέρος 2 ήταν το τυχαίοποιημένο, διπλά-τυφλό, ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο, επιβεβαιωτικό μέρος. Οι ασθενείς από το Μέρος 1 δε συμμετείχαν στο Μέρος 2.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή από την αρχική μέτρηση στο Μήνα 12 στη Μέτρηση Κινητικής Λειτουργίας-32 στοιχείων (MFM32). Το MFM32 έχει τη δυνατότητα να αξιολογεί ένα ευρύ φάσμα κινητικών λειτουργιών σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών με SMA. Η συνολική

βαθμολογία MFM32 εκφράζεται ως ποσοστό (εύρος: 0-100) της μέγιστης δυνατής βαθμολογίας, με τις υψηλότερες βαθμολογίες να υποδεικνύουν μεγαλύτερη κινητική λειτουργία.

SUNFISH Μέρος 2

Το Μέρος 2 της SUNFISH είναι το τυχαιοποιημένο, διπλά-τυφλό, ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο μέρος της μελέτης SUNFISH σε 180 μη περιπατητικούς ασθενείς με SMA Τύπου 2 (71%) ή Τύπου 3 (29%). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 για να λάβουν είτε το Evrysdi στη θεραπευτική δόση (βλέπε παράγραφο 4.2) είτε το εικονικό φάρμακο. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά ηλικιακή ομάδα (ηλικίας 2 έως 5, 6 έως 11, 12 έως 17, 18 έως 25 ετών).

Η διάμεση ηλικία των ασθενών κατά την έναρξη της θεραπείας ήταν τα 9,0 έτη (εύρος 2-25 έτη), ο διάμεσος χρόνος μεταξύ της έναρξης των αρχικών συμπτωμάτων της SMA έως την πρώτη θεραπεία ήταν 102,6 (1-275) μήνες. Συνολικά, 30% ήταν ηλικίας 2 έως 5 ετών, 32% ήταν ηλικίας 6 έως 11 ετών, 26% ήταν 12-17 ετών και 12% ήταν 18-25 ετών κατά την ένταξη στη μελέτη. Από τους 180 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, το 51% ήταν γυναίκες, το 67% Καυκάσιοι και το 19% Ασιάτες. Στην αρχική μέτρηση, το 67% των ασθενών είχαν σκολίωση (32% των ασθενών με σοβαρή σκολίωση). Οι ασθενείς είχαν μέση βαθμολογία στο MFM32 κατά την έναρξη 46,1 και βαθμολογία Αναθεωρημένης Ενότητας Δοκιμασιών για το Άνω Άκρο (RULM) 20,1. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά κατά την αρχική μέτρηση ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών του Evrysdi και του εικονικού φαρμάκου, με εξαίρεση τη σκολίωση (63% των ασθενών στο σκέλος του Evrysdi και 73% των ασθενών στο σκέλος ελέγχου του εικονικού φαρμάκου).

Η πρωταρχική ανάλυση για το Μέρος 2 της μελέτης SUNFISH, η μεταβολή από την αρχική μέτρηση στη συνολική βαθμολογία του MFM32 στον Μήνα 12, κατέδειξε μια κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Evrysdi και εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα της πρωταρχικής ανάλυσης και των κύριων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων παρουσιάζονται στον Πίνακα 4, την Εικόνα 3 και την Εικόνα 4.

Πίνακας 4. Περίληψη της αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με SMA όψιμης έναρξης το μήνα 12 της θεραπείας (SUNFISH Μέρος 2)

Καταληκτικό Σημείο	Envyrsdi (N = 120)	Εικονικό Φάρμακο (N = 60)
Πρωτεύον Καταληκτικό Σημείο:		
Μεταβολή από την αρχική μέτρηση στη συνολική βαθμολογία MFM32 ¹ το Μήνα 12 LS μέση (95%, CI)	1,36 (0,61, 2,11)	-0,19 (-1,22, 0,84)
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο Εκτίμηση (95% CI) Τιμή σημαντικότητας ² (p-value ²)	1,55 (0,30, 2,81) 0,0156	
Δευτερεύοντα Καταληκτικά Σημεία:		
Ποσοστό ασθενών με μεταβολή από την αρχική μέτρηση στη συνολική βαθμολογία MFM32 ¹ 3 ή περισσότερων βαθμών το Μήνα 12 (95% CI) ¹	38,3% (28,9, 47,6)	23,7% (12,0, 35,4)
Λόγος πιθανοτήτων για την συνολική ανταπόκριση (95% CI) Προσαρμοσμένη (μη προσαρμοσμένη) τιμή σημαντικότητας ^{3,4} (p-value ^{3,4})	2,35 (1,01, 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Μεταβολή από την αρχική μέτρηση στη συνολική βαθμολογία RULM ⁵ το Μήνα 12 LS μέση (95% CI)	1,61 (1,00, 2,22)	0,02 (-0,83, 0,87)
Εκτίμηση της διαφοράς από το εικονικό φάρμακο (95% CI) Προσαρμοσμένη (μη προσαρμοσμένη) τιμή σημαντικότητας ^{2,4} (p-value ^{2,4})	1,59 (0,55, 2,62) 0,0469 (0,0028)	

LS= Ελάχιστα τετράγωνα

¹ Με βάση τον κανόνα δεδομένων που λείπουν για το MFM32, 6 ασθενείς αποκλείστηκαν από την ανάλυση (Envyrsdi n=115, εικονικό φάρμακο n=59).

² Τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση ενός μικτού μοντέλου επαναλαμβανόμενης μέτρησης με τη συνολική βαθμολογία μέτρησης αναφοράς, τη θεραπεία, την επίσκεψη, την ηλικιακή ομάδα, τη θεραπεία ανά επίσκεψη και τη μέτρηση αναφοράς ανά επίσκεψη.

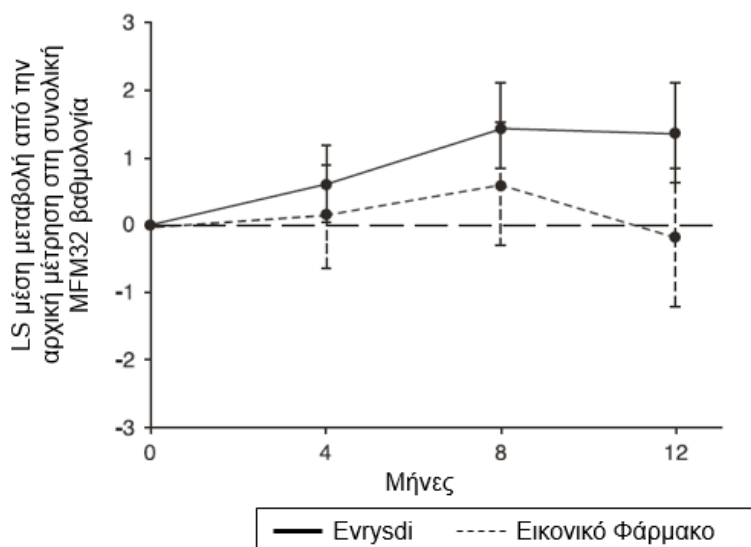
³ Τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση λογιστικής παλινδρόμησης με βάση τη συνολική βαθμολογία μέτρησης αναφοράς, τη θεραπεία και την ηλικιακή ομάδα.

⁴ Η προσαρμοσμένη τιμή σημαντικότητας (p-value) λήφθηκε για τα καταληκτικά σημεία που περιλαμβάνονται στην ιεραρχική δοκιμή και προέκυψε με βάση όλες τις τιμές σημαντικότητας p από τα καταληκτικά σημεία κατά σειρά ιεραρχίας έως το ισχύον καταληκτικό σημείο

⁵ Με βάση τον κανόνα δεδομένων που λείπουν για το RULM, 3 ασθενείς αποκλείστηκαν από την ανάλυση (Envyrsdi n=119, εικονικό φάρμακο n=58).

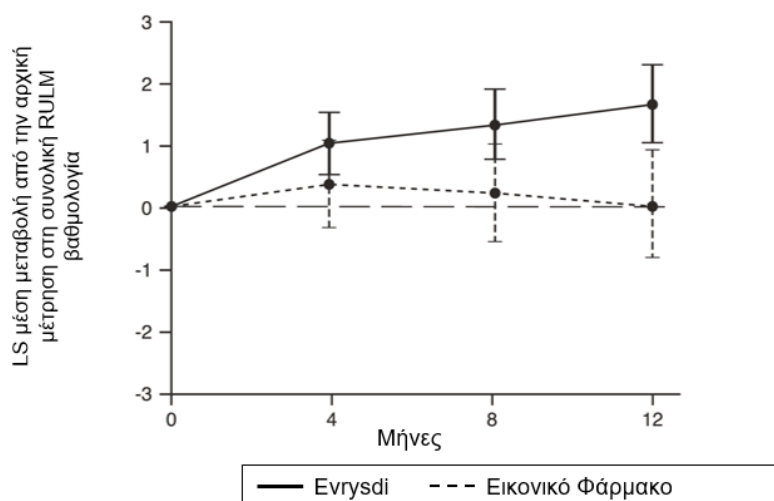
Μετά την ολοκλήρωση 12 μηνών θεραπείας, οι 117 ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν Envyrsdi. Τη στιγμή της ανάλυσης 24 μηνών, αυτοί οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Envyrsdi για 24 μήνες συνολικά εμφάνισαν διατήρηση της βελτίωσης στην κινητική λειτουργία μεταξύ του μήνα 12 και του μήνα 24. Η μέση αλλαγή από την αρχική μέτρηση για το MFM32 ήταν 1,83 (95% CI: 0,74 2,92) και για το RULM ήταν 2,79 (95% CI: 1,94, 3,64).

Εικόνα 3. Μέση μεταβολή στη συνολική βαθμολογία του MFM32 από την αρχική μέτρηση σε περίοδο 12 μηνών στη μελέτη SUNFISH Μέρος 2¹



¹Η μέση διαφορά ελαχίστων τετραγώνων (LS) για τη μεταβολή από τη μέτρηση αναφοράς στην MFM32 βαθμολογία [95% CI]

Εικόνα 4. Μέση μεταβολή στη συνολική βαθμολογία του RULM από την αρχική μέτρηση σε περίοδο 12 μηνών στη μελέτη SUNFISH Μέρος 2¹



¹Η μέση διαφορά ελαχίστων τετραγώνων (LS) για τη μεταβολή από τη μέτρηση αναφοράς στη RULM βαθμολογία [95% CI]

SUNFISH Μέρος 1

Η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με SMA όψιμης έναρξης υποστηρίχθηκε επίσης από τα αποτελέσματα από το Μέρος 1, το διερευνητικό μέρος εύρεσης της δόσης της SUNFISH. Στο Μέρος 1, εντάχθηκαν 51 ασθενείς με SMA Τύπου 2 και 3 (συμπεριλαμβανομένων 7 περιπατητικών ασθενών) ηλικίας μεταξύ 2 και 25 ετών κατά την έναρξη. Μετά από 1 έτος θεραπείας, σημειώθηκε μια κλινικά σημαντική βελτίωση στην κινητική λειτουργία, όπως μετρήθηκε από το MFM32, με μέση μεταβολή από την αρχική μέτρηση της τάξης των 2,7 βαθμών (95% CI: 1,5, 3,8). Η βελτίωση στο MFM32 διατηρήθηκε έως και 2 χρόνια κατά τη διάρκεια της θεραπείας (μέση μεταβολή 2,7 βαθμών [95% CI: 1,2, 4,2]).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Enygsdi σε μια υποκατηγορία του παιδιατρικού πληθυσμού στη νωτιαία μυϊκή ατροφία (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι έχουν προσδιοριστεί σε υγιή ενήλικα άτομα και σε ασθενείς με SMA.

Μετά τη χορήγηση της θεραπείας ως πόσιμο διάλυμα, η ΦΚ του risdiplam ήταν περίπου γραμμική μεταξύ 0,6 και 18 mg. Η ΦΚ του risdiplam περιγράφεται καλύτερα από ένα πληθυσμιακό ΦΚ μοντέλο με απορρόφηση τριών διαμερισμάτων, δι-διαμερισματική κατανομή και αποβολή με κινητική πρώτη τάξης. Το σωματικό βάρος και η ηλικία βρέθηκαν να έχουν σημαντική επίδραση στη ΦΚ.

Η εκτιμώμενη έκθεση (μέση AUC_{0-24h}) για ασθενείς με SMA έναρξης κατά τη βρεφική ηλικία (ηλικίας 2-7 μηνών κατά την έναρξη) στη θεραπευτική δόση των 0,2 mg/kg άπαξ ημερησίως ήταν 1.930 ng.h/mL. Η εκτιμώμενη έκθεση για ασθενείς με SMA όψιμης έναρξης (ηλικίας 2-25 ετών κατά την έναρξη) στη μελέτη SUNFISH (Μέρος 2) στη θεραπευτική δόση (0,25 mg/kg άπαξ ημερησίως για ασθενείς με σωματικό βάρος <20kg· 5 mg άπαξ ημερησίως για ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 20 kg) ήταν 2.070 ng.h/mL. Η παρατηρούμενη μέγιστη συγκέντρωση (μέση C_{max}) ήταν 194 ng/mL στα 0,2 mg/kg στη μελέτη FIREFISH και 120 ng/mL στο Μέρος 2 της μελέτης SUNFISH.

Απορρόφηση

Το risdiplam απορροφήθηκε ταχέως σε κατάσταση νηστείας με t_{max} πλάσματος που κυμαίνεται από 1 έως 4 ώρες μετά τη χορήγηση από το στόμα. Βάσει περιορισμένων δεδομένων ($n=3$), η τροφή (πρωινό με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας) δεν είχε καμία σημαντική επίδραση στην έκθεση του risdiplam. Στις κλινικές μελέτες, το risdiplam χορηγήθηκε με ένα πρωινό γεύμα ή μετά το θηλασμό.

Κατανομή

Το risdiplam κατανέμεται ομοιόμορφα σε όλα τα μέρη του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), διαπερνώντας τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, οδηγώντας έτσι σε αύξηση της πρωτεΐνης SMN στο ΚΝΣ και σε όλο το σώμα. Οι συγκεντρώσεις του risdiplam στο πλάσμα και της πρωτεΐνης SMN στο αίμα αντικατοπτρίζουν την κατανομή και τις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις του σε ιστούς όπως του εγκεφάλου και των μυών.

Οι εκτιμήσεις των παραμέτρων της φαρμακοκινητικής του πληθυσμού ήταν 98 L για τον φαινόμενο κεντρικό όγκο κατανομής, 93 L για τον περιφερικό όγκο, και 0,68 L/ώρα για την κάθαρση μεταξύ των διαμερισμάτων.

Το risdiplam συνδέεται κυρίως με τη λευκοματίνη ορού, χωρίς καμία δέσμευση με την άλφα-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη, με ελεύθερο κλάσμα 11%.

Βιομετασχηματισμός

Το Risdiplam μεταβολίζεται κυρίως από τη FMO1 και FMO3, και επίσης από τα CYPs 1A1, 2J2, 3A4 και 3A7.

Συγχορήγηση 200 mg ιτρακοναζόλης δύο φορές ημερησίως, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A, με μία εφάπαξ από του στόματος δόση των 6 mg risdiplam δεν κατέδειξε κλινικά σημαντική επίδραση στη ΦΚ του risdiplam (αύξηση της AUC κατά 11%, μείωση της C_{max} κατά 9%).

Αποβολή

Οι αναλύσεις της ΦΚ του πληθυσμού υπολόγισαν μια φαινόμενη κάθαρση (CL/F) 2,6 L/h για το risdiplam.

Ο αποτελεσματικός χρόνος ημίσειας ζωής του risdiplam ήταν περίπου 50 ώρες στους ασθενείς με SMA.

Το risdiplam δεν είναι υπόστρωμα της ανθρώπινης πρωτεΐνης πολυφαρμακευτικής αντίστασης 1 (MDR1).

Περίπου το 53% της δόσης (14% αμετάβλητο risdiplam) απεκκρίθηκε στα κόπρανα και 28% στα ούρα (8% αμετάβλητο risdiplam). Το μητρικό φάρμακο ήταν το κύριο συστατικό που βρέθηκε στο πλάσμα, αντιπροσωπεύοντας το 83% του υλικού που σχετίζεται με το φάρμακο σε κυκλοφορία. Ο φαρμακολογικά ανενεργός μεταβολίτης M1 αναγνωρίστηκε ως ο κύριος μεταβολίτης στην κυκλοφορία.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το σωματικό βάρος και η ηλικία αναγνωρίστηκαν ως συμμεταβλητές στη ΦΚ ανάλυση πληθυσμού. Η δόση προσαρμόζεται επομένως με βάση την ηλικία (κάτω και άνω των 2 ετών) και το σωματικό βάρος (έως 20 κιλά) για να ληφθεί παρόμοια έκθεση σε όλο το εύρος ηλικιών και σωματικού βάρους. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 μηνών.

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για τη διερεύνηση της ΦΚ σε ασθενείς με SMA ηλικίας άνω των 60 ετών. Άτομα χωρίς SMA ηλικίας έως 69 ετών συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες ΦΚ, γεγονός που υποδηλώνει ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς ηλικίας έως 69 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη διερεύνηση της ΦΚ του risdiplam σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η αποβολή του risdiplam ως αμετάβλητη ουσία μέσω νεφρικής απέκκρισης είναι μικρή (8%).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν είχαν σημαντική επίδραση στη ΦΚ του risdiplam. Μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση 5 mg risdiplam, οι μέσες αναλογίες για C_{max} και AUC ήταν 0,95 και 0,80 σε άτομα με ήπια (n = 8) και 1,20 και 1,08 σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (n = 8) έναντι αντίστοιχων υγιών μαρτύρων (n = 10). Η ασφάλεια και η ΦΚ σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν μελετηθεί.

Εθνικότητα

Η ΦΚ του risdiplam δε διαφέρει σε Ιάπωνες και Καυκάσιους ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μείωση της γονιμότητας

Η θεραπεία με risdiplam έχει συσχετιστεί με την αναστολή των αρσενικών γεννητικών κυττάρων σε επίμυς και πιθήκους χωρίς περιθώρια ασφαλείας βάσει συστηματικών εκθέσεων στο επίπεδο μη παρατήρησης ανεπιθύμητων επιδράσεων (NOAEL). Αυτές οι επιδράσεις οδήγησαν σε εκφυλισμένα σπερματοκύτταρα, εκφύλιση/νέκρωση του σπερματικού επιθηλίου και ολίγο/ασπερμία στην επιδιδυμίδα. Οι επιπτώσεις του risdiplam στα σπερματοζωάρια σχετίζονται πιθανώς με μια παρέμβαση του risdiplam στον κυτταρικό κύκλο των διαιρούμενων κυττάρων, η οποία είναι ειδική ανάλογα με το στάδιο και αναμένεται να είναι αναστρέψιμη. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα σε επίμυς και πιθήκους μετά από θεραπεία με risdiplam.

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης με ταυτόχρονη χορήγηση risdiplam, καθώς η αναστολή των σπερματοζωαρίων και η πιθανότητα εμβρυοτοξικότητας υπό θεραπεία είχε ήδη αναγνωριστεί με τη θεραπεία επιμυών και πιθήκων σε άλλες μελέτες τοξικότητας. Δεν παρατηρήθηκε βλάβη στην ανδρική γονιμότητα ή τη γυναικεία γονιμότητα σε δύο μελέτες στις οποίες επίμυες ζευγαρώθηκαν, είτε μετά την ολοκλήρωση μιας περιόδου θεραπείας 13 εβδομάδων που ξεκίνησε με τον απογαλακτισμό, είτε 8 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση μιας περιόδου θεραπείας 4 εβδομάδων που ξεκίνησε στην ηλικία των 4 ημερών.

Επίδραση στη δομή του αμφιβληστροειδούς

Η χρόνια θεραπεία των πιθήκων με risdiplam απέδωσε στοιχεία για επίδραση στον αμφιβληστροειδή όσον αφορά την εκφύλιση του φωτοϋποδοχέα που ξεκινά από την περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς. Μετά τη διακοπή της θεραπείας, οι επιδράσεις στο αμφιβληστροειδογράφημα ήταν μερικώς αναστρέψιμες, αλλά η εκφύλιση του φωτοϋποδοχέα ήταν μη αναστρέψιμη. Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν με οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) και στην ηλεκτροερετογραφία (ERG). Οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν με εκθέσεις πάνω από 2 φορές την έκθεση σε ανθρώπους στη θεραπευτική δόση, χωρίς περιθώριο ασφαλείας βάσει συστηματικών εκθέσεων στο NOAEL. Δεν παρατηρήθηκαν τέτοια ευρήματα σε albino ή μελαχρωστικούς επίμυς όταν τους δόθηκε χρόνια risdiplam σε εκθέσεις που ξεπερνούσαν εκείνες του πιθήκου.

Επίδραση στους επιθηλιακούς ιστούς

Επιδράσεις στην ιστολογία του δέρματος, του λάρυγγα, των βλεφάρων και του γαστρεντερικού σωλήνα ήταν εμφανείς σε επίμυς και πιθήκους που έλαβαν risdiplam. Οι αλλαγές άρχισαν να παρατηρούνται σε υψηλές δόσεις με θεραπεία 2 εβδομάδων και άνω. Με χρόνια θεραπεία για 39 εβδομάδες σε πιθήκους, το NOAEL ήταν σε έκθεση μεγαλύτερη από 2 φορές τη μέση έκθεση σε ανθρώπους στη θεραπευτική δόση.

Επίδραση στις αιματολογικές παραμέτρους

Σε οξεία μικροπυρηνική δοκιμασία σε μυελό των οστών σε επίμυς, παρατηρήθηκε μείωση άνω του 50% στην αναλογία πολυχρωματικών (νεαρών) προς ορθοχρωματικών (ενήλικων) ερυθροκυττάρων, ενδεικτική σημαντικής τοξικότητας στο μυελό των οστών, σε υψηλό επίπεδο δόσης με έκθεση μεγαλύτερη από 15 φορές τη μέση έκθεση σε ανθρώπους στη θεραπευτική δόση. Με θεραπεία μεγαλύτερης διάρκειας επιμυών για 26 εβδομάδες, τα περιθώρια έκθεσης στο NOAEL ήταν περίπου 4 φορές υψηλότερα από τη μέση έκθεση στους ανθρώπους στη θεραπευτική δόση.

Γονοτοξικότητα

Το risdiplam δεν είναι μεταλλαξιογόνο σε ανάλυση βακτηριακής ανάστροφης μετάλλαξης. Σε κύτταρα θηλαστικών in vitro και στο μυελό των οστών των επιμυών, το risdiplam αυξάνει τη συχνότητα των μικροπυρηνικών κυττάρων. Η πρόκληση μικροπυρήνων στο μυελό των οστών παρατηρήθηκε σε αρκετές μελέτες τοξικότητας σε επίμυς (ενήλικα και νεαρά ζώα). Το NOAEL σε όλες τις μελέτες σχετίζεται με έκθεση περίπου 1,5 φορές την έκθεση στους ανθρώπους στη

θεραπευτική δόση. Τα δεδομένα κατέδειξαν ότι αυτή η επίδραση είναι έμμεση και δευτερεύουσα στην παρέμβαση του risdiplam στον κυτταρικό κύκλο των διαιρούμενων κυττάρων. Το risdiplam δεν έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει βλάβη στο DNA άμεσα.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μελέτες σε εγκύους επίμυς που έλαβαν θεραπεία με risdiplam, ήταν εμφανής η εμβρυοτοξικότητα με χαμηλότερο εμβρυϊκό βάρος και καθυστερημένη ανάπτυξη. Το NOAEL για αυτό το αποτέλεσμα ήταν περίπου 2 φορές υψηλότερο από τα επίπεδα έκθεσης που επιτεύχθηκαν στη θεραπευτική δόση του risdiplam σε ασθενείς. Σε μελέτες με κυοφορούντα κουνέλια, παρατηρήθηκαν δυσμορφικές επιδράσεις σε εκθέσεις που επίσης σχετίζονται με τοξικότητα στη μητέρα. Αυτές περιελάμβαναν τέσσερα έμβρυα (4%) από 4 γέννες (22%) με υδροκεφαλία. Το NOAEL ήταν περίπου 4 φορές τα επίπεδα έκθεσης που επιτεύχθηκαν στη θεραπευτική δόση του risdiplam σε ασθενείς.

Σε μια προ-και μετά-γεννητική μελέτη ανάπτυξης σε επίμυς που λάμβαναν καθημερινά θεραπεία με risdiplam, το risdiplam προκάλεσε μια μικρή καθυστέρηση στη διάρκεια της κύησης. Μελέτες σε εγκύους και θηλάζουσες επίμυς κατέδειξαν ότι το risdiplam διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό και εκκρίνεται στο γάλα.

Καρκινογένεση

Μια διετής μελέτη καρκινογένεσης σε επίμυς είναι σε εξέλιξη. Μια μελέτη που χρησιμοποιεί διαγονιδιακά ποντίκια *gasH2*, με διάρκεια θεραπείας 6 μηνών, δεν έδωσε στοιχεία για ικανότητα καρκινογένεσης.

Μελέτες σε νεαρά ζώα

Δεδομένα από νεαρά ζώα δεν κατέδειξαν κάποιο συγκεκριμένο κίνδυνο για τους ανθρώπους.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

μαννιτόλη (E421)
ισομαλιτιτόλη (E 953)
βελτιωτικό γεύσης χαμαικέρασο (φράουλα)
τρυγικό οξύ (E334)
νάτριο βενζοϊκό (E211)
μακρογόλη /πολυαιθυλενογλυκόλη 6000
σουκραλόζη
ασκορβικό οξύ (E300)
αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας διωδρικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κόνις για πόσιμο διάλυμα

2 χρόνια

Ανασυσταθέν πόσιμο διάλυμα

64 ημέρες αποθηκευμένο σε ψυγείο (2 έως 8°C).

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Κόνις για πόσιμο διάλυμα

Φυλάσσετε στην αρχική φαιοκίτρινη γυάλινη φιάλη για να προστατεύεται από το φως.

Ανασυσταθέν πόσιμο διάλυμα

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3. Διατηρείτε το πόσιμο διάλυμα στην αρχική φαιοκίτρινη γυάλινη φιάλη για να προστατεύεται από το φως και διατηρείτε τη φιάλη πάντα σε όρθια θέση με το πώμα ερμητικά κλειστό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φαιοκίτρινη γυάλινη φιάλη τύπου III με σφραγισμένο βιδωτό πώμα ανθεκτικό στα παιδιά.

Κάθε κουτί περιέχει: μια φιάλη, 1 προσαρμογέα φιάλης που εφαρμόζει με πίεση στη φιάλη, δύο επαναχρησιμοποιούμενες φαιοκίτρινες σύριγγες για από του στόματος χορήγηση των 6 mL και δύο των 12 mL.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η κόνις Envyrsdi πρέπει να ανασυστάται στο πόσιμο διάλυμα από έναν επαγγελματία υγείας (π.χ. φαρμακοποιό) πριν από τη διάθεση.

Προετοιμασία

Προσοχή θα πρέπει να δίνεται στο χειρισμό του Envyrsdi κόνις για πόσιμο διάλυμα (βλέπε παράγραφο 4.4). Αποφύγετε την εισπνοή και την άμεση επαφή του δέρματος ή των βλεννογόνων μεμβρανών με την ξηρή κόνι και το ανασυσταμένο διάλυμα.

Φοράτε γάντια μιας χρήσης κατά τη διάρκεια της ανασύστασης και ενώ σκουπίζετε την εξωτερική επιφάνεια της φιάλης/πώματος και καθαρίζετε την επιφάνεια εργασίας μετά την ανασύσταση. Σε περίπτωση επαφής, πλύντε καλά με σαπούνι και νερό· ξεπλύνετε τα μάτια με νερό.

Οδηγίες για την ανασύσταση:

1. Χτυπήστε απαλά το κάτω μέρος της κλειστής γυάλινης φιάλης για να αποσπάσετε την κόνι.
2. Αφαιρέστε το πώμα. Μην πετάτε το πώμα.
3. Προσθέστε προσεκτικά 79 mL κεκαθαμένου ύδατος ή ύδατος για ενέσιμα στη φιάλη Envyrsdi για να αποδώσετε το πόσιμο διάλυμα των 0,75 mg/mL.
4. Κρατήστε τη φιάλη του φαρμάκου στο τραπέζι με το ένα χέρι. Εισάγετε τον προσαρμογέα φιάλης που εφαρμόζει με πίεση στη φιάλη στο άνοιγμα πιέζοντάς τον προς τα κάτω με το άλλο χέρι. Βεβαιωθείτε ότι ο προσαρμογέας είναι πλήρως πιεσμένος στο χείλος της φιάλης.
5. Επανατοποθετήστε το πώμα στη φιάλη και κλείστε καλά τη φιάλη. Βεβαιωθείτε ότι είναι εντελώς κλειστή και στη συνέχεια ανακινήστε καλά για 15 δευτερόλεπτα. Περιμένετε 10 λεπτά. Θα πρέπει να έχετε λάβει ένα διαυγές διάλυμα. Στη συνέχεια, ανακινήστε καλά ξανά για ακόμα 15 δευτερόλεπτα.
6. Γράψτε την ημερομηνία του "Απορρίψτε μετά" του διαλύματος στην ετικέτα της φιάλης και στο κουτί. (Η ημερομηνία "Απορρίψτε μετά" υπολογίζεται ως 64 ημέρες μετά την ανασύσταση, η ημέρα της ανασύστασης υπολογίζεται ως ημέρα 0). Τοποθετήστε τη φιάλη πίσω στο αρχικό της κουτί με τις σύριγγες (σε σακουλάκια), το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης, και το εγχειρίδιο με τις Οδηγίες Χρήσης.

Απορρίψτε οποιαδήποτε αχρησιμοποίητη ποσότητα 64 ημέρες μετά την ανασύσταση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1531/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Μαρτίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, το παρακάτω μέτρο:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μετεγκριτική Μελέτη Αποτελεσματικότητας (PAES): μια μακροπρόθεσμη προοπτική, μελέτη παρατήρησης για την περαιτέρω αξιολόγηση της εξέλιξης της νόσου σε ασθενείς με SMA (τόσο προ-συμπτωματικούς όσο και συμπτωματικούς) με 1 έως 4 αντίγραφα <i>SMN2</i> που έλαβαν θεραπεία με risdiplam, σε σύγκριση με τα δεδομένα φυσικού ιστορικού σε ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία.	2030

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enryrsdi 0,75 mg/mL κόνις για πόσιμο διάλυμα
risdiplam

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιάλη περιέχει 60 mg risdiplam σε 2,0 g κόνεως.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης νάτριο βενζοϊκό (E 211) και ισομαλιτιτόλη (E 953).
Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πόσιμο διάλυμα

1 φιάλη

Περιέχει επίσης 1 προσαρμογέα φιάλης που εφαρμόζει με πίεση στη φιάλη, 4 επαναχρησιμοποιούμενες σύριγγες (δύο των 6 mL και δύο των 12 mL).

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Για χρήση από του στόματος μετά από ανασύσταση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην εισπνέετε την κόνι. Αποφύγετε την επαφή του δέρματος με την κόνι και το ανασυσταμένο διάλυμα

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Κόνις ΛΗΞΗ

Πόσιμο διάλυμα. Απορρίψτε μετά (νη-μμ-εεεε)

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Ανασυσταμένο πόσιμο διάλυμα: Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη, ερμητικά κλειστή και πάντα σε όρθια θέση

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1531/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Evrysdi

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enrysdι 0,75 mg/mL κόνις για πόσιμο διάλυμα
risdiplam

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιάλη περιέχει 60 mg risdiplam σε 2,0 g κόνεως.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης νάτριο βενζοϊκό (E 211) και ισομαλιτιτόλη (E 953).
Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πόσιμο διάλυμα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για χρήση από του στόματος.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Αποφύγετε την επαφή με το δέρμα.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Κόνις: ΛΗΞΗ

Πόσιμο διάλυμα. Απορρίψτε μετά

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Πόσιμο διάλυμα: Φυλάσσετε σε ψυγείο. Φυλάσσετε τη φιάλη ερμητικά κλειστή και σε όρθια θέση.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/21/1531/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Envrysdi 0,75 mg/mL κόνις για πόσιμο διάλυμα risdiplam

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς ή το παιδί σας αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας ή για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια σε εσάς ή στο παιδί σας, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Envrysdi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε εσείς ή το παιδί σας το Envrysdi
3. Πώς να πάρετε το Envrysdi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Envrysdi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Envrysdi και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Envrysdi

Το Envrysdi είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία risdiplam.

Ποια είναι η χρήση του Envrysdi

Το Envrysdi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νωτιαίας μυϊκής ατροφίας (SMA), μιας γενετικής ασθένειας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς ηλικίας άνω των 2 μηνών.

Τι είναι η νωτιαία μυϊκή ατροφία

Η SMA προκαλείται από έλλειψη μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται πρωτεΐνη επιβίωσης του κινητικού νευρώνα (SMN) στο σώμα. Η έλλειψη της πρωτεΐνης SMN μπορεί να προκαλέσει σε εσάς ή το παιδί σας απώλεια κινητικών νευρώνων, οι οποίοι είναι νευρικά κύτταρα που ελέγχουν τους μυς. Αυτό οδηγεί σε μυϊκή αδυναμία και ατροφία που μπορεί να επηρεάσει τις καθημερινές κινήσεις, όπως τον έλεγχο του κεφαλιού και του αυχένα, το κάθισμα, το μπουσουλισμα και τη βάδιση. Οι μύες που χρησιμοποιούνται για την αναπνοή και την κατάποση μπορεί επίσης να γίνουν πιο αδύναμοι.

Πως δρα το Envrysdi

Το risdiplam, η δραστική ουσία του Envrysdi, λειτουργεί βοηθώντας το σώμα να παράγει περισσότερη πρωτεΐνη SMN. Αυτό σημαίνει ότι χάνονται λιγότεροι κινητικοί νευρώνες, το οποίο μπορεί να βελτιώσει το πόσο καλά λειτουργούν οι μύες σε ανθρώπους με SMA.

Σε βρέφη με SMA Τύπου 1, που έλαβαν θεραπεία σε κλινικές δοκιμές για 1 χρόνο, το Evrysdi βοήθησε να:

- αυξήσει το πόσο πολύ θα ζήσουν και να μειώσει την ανάγκη για αναπνευστήρα που βοηθάει την αναπνοή, σε σύγκριση με βρέφη με SMA που δεν έλαβαν θεραπεία (μόνο το 25% των βρεφών που δεν έλαβαν θεραπεία θα αναμενόταν να παραμείνουν στη ζωή χωρίς ανάγκη για μόνιμο αναπνευστήρα, μετά την ηλικία των 14 μηνών, σε σύγκριση με το 85% των ασθενών μετά από 1 χρόνο θεραπείας με Evrysdi),
- διατηρήσει την ικανότητα σίτισης από το στόμα στο 83% των ασθενών.

Σε παιδιά (νήπια έως εφήβους) και ενήλικες με SMA Τύπου 2 και 3, το Evrysdi μπορεί να διατηρήσει ή να βελτιώσει το μυϊκό έλεγχο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε εσείς ή το παιδί σας το Evrysdi

Μην πάρετε το Evrysdi:

- εάν εσείς ή το παιδί σας είστε αλλεργικοί στο risdiplam ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Αν δεν είστε σίγουροι, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε εσείς ή το παιδί σας το Evrysdi.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε εσείς ή το παιδί σας το Evrysdi.

Η θεραπεία με Evrysdi μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας ή να επηρεάσει την ανδρική γονιμότητα. Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στην ενότητα «**Κύηση, αντισύλληψη, θηλασμός και ανδρική γονιμότητα**».

Άλλα φάρμακα και Evrysdi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα στο μέλλον.

Πιο συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε ή έχετε λάβει στο παρελθόν οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- μετοφορμίνη - ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου II
- φάρμακα για τη θεραπεία της SMA

Κύηση, αντισύλληψη, θηλασμός και ανδρική γονιμότητα

Κύηση

- Μην πάρετε το Evrysdi εάν είστε έγκυος. Αυτό επειδή η λήψη αυτού του φαρμάκου, ενώ είστε έγκυος, μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας.
- Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Evrysdi, ο γιατρός σας θα πρέπει να σας κάνει τεστ εγκυμοσύνης. Αυτό επειδή το Evrysdi μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας.
- Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Evrysdi, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εσείς και ο γιατρός σας θα αποφασίσετε τι είναι καλύτερο για εσάς και το αγέννητο μωρό σας.

Αντισύλληψη

Για γυναίκες

Μη μείνετε έγκυος:

- κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Evrysdi και
- για ένα μήνα μετά τη διακοπή της λήψης του Evrysdi.

Συζητήστε με το γιατρό σας σχετικά με αξιόπιστες μεθόδους αντισύλληψης που πρέπει να χρησιμοποιείτε εσείς και ο σύντροφός σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Για τους άνδρες

Εάν η γυναίκα σύντροφός σας είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να αποφύγετε την εγκυμοσύνη. Χρησιμοποιήστε προφυλακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Evrysdi και συνεχίστε να χρησιμοποιείτε προφυλακτικά 4 μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας.

Θηλασμός

Μη θηλάζετε ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο. Αυτό επειδή το Evrysdi μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και, επομένως, μπορεί να βλάψει το μωρό σας.

Συζητήστε με τον γιατρό σας εάν πρέπει να σταματήσετε το θηλασμό ή εάν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Evrysdi.

Ανδρική γονιμότητα

Με βάση τα ευρήματα σε ζώα, το Evrysdi μπορεί να μειώσει την ανδρική γονιμότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 4 μήνες μετά την τελευταία σας δόση. Εάν σκοπεύετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας. Μη δωρίζετε σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας και για 4 μήνες μετά την τελευταία σας δόση Evrysdi.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Evrysdi είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Evrysdi περιέχει νάτριο

Το Evrysdi περιέχει μια μικρή ποσότητα νατρίου (αλάτι) - υπάρχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ακόμη και στην υψηλότερη ημερήσια δόση των 5 mg (6,6 mL του πόσιμου διαλύματος των 0,75 mg/mL). Αυτό σημαίνει ότι είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου» και μπορεί να χρησιμοποιηθεί από άτομα που ακολουθούν δίαιτα περιορισμένης περιεκτικότητας σε νάτριο.

Το Evrysdi περιέχει 0,375 mg νατρίου βενζοϊκού ανά mL. Το νάτριο βενζοϊκό μπορεί να αυξήσει τον ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών) σε νεογέννητα μωρά (ηλικίας έως 4 εβδομάδων).

Το Evrysdi περιέχει ισομαλιτιόλη

Το Evrysdi περιέχει 2,97 mg ισομαλιτιόλης ανά mL. Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι εσείς ή το παιδί σας έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

3. Πώς να πάρετε το Evrysdi

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Θα πρέπει να λάβετε το Evrysdi ως ένα υγρό σε φιάλη. Μην το χρησιμοποιείτε εάν το φάρμακο στη φιάλη είναι σκόνη και επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας.

Θα πρέπει επίσης να διαβάσετε προσεκτικά και να ακολουθήσετε το συνημμένο εγχειρίδιο «Οδηγιών χρήσης» σχετικά με τον τρόπο λήψης ή χορήγησης του Evrysdi.

Πόσο Evrysdi πρέπει να πάρετε

- **Έφηβοι και ενήλικες:** Η ημερήσια δόση του Evrysdi είναι 5 mg (6,6 mL του πόσιμου διαλύματος).
- **Βρέφη και παιδιά:** Ο γιατρός σας θα επιλέξει τη σωστή δόση του Evrysdi με βάση την ηλικία και το βάρος του παιδιού σας.

Εσείς ή το παιδί σας πρέπει να πάρετε την ημερήσια δόση σας σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Μην αλλάξετε τη δόση χωρίς να μιλήσετε με τον γιατρό σας.

Πότε και πώς να πάρετε το Evrysdi

- Το Evrysdi είναι ένα υγρό που προετοιμάζεται από τον φαρμακοποιό και αναφέρεται ως «διάλυμα» ή «φάρμακο» σε αυτό το φύλλο οδηγιών.
- Λαμβάνετε το Evrysdi μία φορά την ημέρα, μετά από ένα γεύμα, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα. Αυτό θα σας βοηθήσει να θυμάστε τότε να πάρετε το φάρμακό σας.
- Πίνετε νερό μετά τη λήψη του φαρμάκου. Μην αναμιγνύετε το φάρμακο με γάλα ή παρασκεύασμα γάλακτος.
- Πάρτε ή δώστε το Evrysdi αμέσως μετά τη μεταφορά του στη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση. Εάν δεν ληφθεί εντός 5 λεπτών, απορρίψτε το φάρμακο από τη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση και ετοιμάστε μια νέα δόση.
- Εάν το Evrysdi έρθει σε επαφή με το δέρμα σας ή το δέρμα του παιδιού σας, πλύνετε την περιοχή με σαπούνι και νερό.

Διαβάστε το εγχειρίδιο «Οδηγίες χρήσης»

Ένα εγχειρίδιο με «Οδηγίες χρήσης» περιλαμβάνεται στη συσκευασία. Αυτό το εγχειρίδιο σας δείχνει πώς να προετοιμάσετε τη δόση σας, χρησιμοποιώντας την επαναχρησιμοποιούμενη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση που σας δόθηκε. Εσείς (ή το παιδί σας) μπορείτε να πάρετε το φάρμακο:

- από το στόμα, ή
- μέσω ενός σωλήνα γαστροστομίας, ή
- μέσω ενός ρινογαστρικού σωλήνα.

Πόσο χρόνο χρειάζεται να πάρω το Evrysdi

Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσο καιρό εσείς ή το παιδί σας θα πάρετε το Evrysdi. Μην σταματήσετε τη θεραπεία με Evrysdi εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν εσείς ή το παιδί σας πάρετε μεγαλύτερη δόση Evrysdi από την κανονική

Εάν εσείς ή το παιδί σας πάρετε μεγαλύτερη δόση Evrysdi από την κανονική, μιλήστε με έναν γιατρό ή πηγαίστε αμέσως στο νοσοκομείο. Πάρτε μαζί σας το κουτί του φαρμάκου και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Εάν εσείς ή το παιδί σας ξεχάσετε να πάρετε το Evrysdi ή εάν κάνετε εμετό μετά από μια δόση

- Εάν είναι εντός 6 ωρών από την κανονική ώρα λήψης του Evrysdi από εσάς ή το παιδί σας, πάρτε τη χαμένη δόση μόλις το θυμηθείτε.
- Εάν έχουν περάσει πάνω από 6 ώρες από την κανονική ώρα λήψης του Evrysdi από εσάς ή το παιδί σας, παραλείψτε τη χαμένη δόση και στη συνέχεια πάρτε την επόμενη δόση σας στη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.
- Εάν εσείς ή το παιδί σας κάνετε εμετό μετά τη λήψη μιας δόσης Evrysdi, μην πάρετε επιπλέον δόση. Αντ' αυτού, πάρτε την επόμενη δόση στη συνηθισμένη ώρα την επόμενη μέρα.

Εάν χύσετε το Evrysdi

Εάν χύσετε το Evrysdi, στεγνώστε την περιοχή με στεγνή χαρτοπετσέτα και στη συνέχεια, καθαρίστε την περιοχή με σαπούνι και νερό. Πετάξτε τη χαρτοπετσέτα στα σκουπίδια και πλύνετε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- διάρροια
- εξάνθημα
- πονοκέφαλος
- πυρετός

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- ναυτία
- πληγές στο στόμα
- ουρολοίμωξη
- πόνος στην άρθρωση

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του Evrysdi, αλλά η συχνότητα εμφάνισής της δεν είναι γνωστή:

- φλεγμονή των μικρών αιμοφόρων αγγείων που επηρεάζει κυρίως το δέρμα (δερματική αγγειίτιδα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Evrysdi

- Φυλάσσετε αυτό το φάρμακο σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Το πόσιμο διάλυμα είναι σταθερό για 64 ημέρες μετά την προετοιμασία από τον φαρμακοποιό. Ο φαρμακοποιός θα γράψει την ημερομηνία λήξης στην ετικέτα της φιάλης και στο αρχικό κουτί μετά το "Απορρίψτε μετά". Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα μετά την ημερομηνία που αναφέρεται μετά το "Απορρίψτε μετά".
- Φυλάσσετε το πόσιμο διάλυμα σε ψυγείο (2 έως 8°C).

- Φυλάσσετε το φάρμακο στην αρχική φιάλη για να το προστατεύετε από το φως.
- Διατηρείτε τη φιάλη του φαρμάκου σε όρθια θέση με το πώμα ερμητικά κλειστό.
- Μόλις μεταφέρετε το φάρμακο στη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση, χρησιμοποιήστε το Evrysdi αμέσως. Μην φυλάσσετε το διάλυμα Evrysdi στη σύριγγα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Evrysdi

- Η δραστική ουσία στο πόσιμο διάλυμα είναι το risdiplam.
- Κάθε mL του πόσιμου διαλύματος περιέχει 0,75 mg risdiplam.
- Τα άλλα έκδοχα είναι μαννιτόλη (E421), ισομαλιτόλη (E 953), βελτιωτικό γεύσης χαμαικέρασο (φράουλα), τρυγικό οξύ (E334), νάτριο βενζοϊκό (E211), μακρογόλη/πολυαιθυλενογλυκόλη 6000, σουκραλόζη, ασκορβικό οξύ (E300), αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας διυδρικό.

Εμφάνιση του Evrysdi και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Κόνις για πόσιμο διάλυμα, που χορηγείται ως ένα πόσιμο διάλυμα μετά την προετοιμασία από τον φαρμακοποιό.
- Το διάλυμα είναι ένα πρασινοκίτρινο προς κίτρινο, πόσιμο διάλυμα με γεύση φράουλας, ο όγκος του διαλύματος είναι 80 mL.
- Κάθε κουτί περιέχει 1 φιάλη, 1 προσαρμογέα φιάλης που εφαρμόζει με πίεση στη φιάλη, 2 φαιοκίτρινες σύριγγες για από του στόματος χορήγηση των 6 mL και 2 των 12 mL με σημάψεις για να σας βοηθήσουν να μεταφέρετε τη σωστή δόση.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Τέλ/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

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

Ísland

Roche 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

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 1 279 4500

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Nothern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Οδηγίες Χρήσης - Χορήγηση

Envrystdi 0,75 mg/mL κόνις για πόσιμο διάλυμα

risdiplam

Φροντίστε να διαβάσετε και να κατανοήσετε αυτές τις **Οδηγίες Χρήσης** πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε το Envrystdi. Αυτές οι οδηγίες σας δείχνουν πώς να προετοιμάσετε και να χορηγήσετε το Envrystdi μέσω μιας σύριγγας για από του στόματος χορήγηση, ενός σωλήνα γαστροστομίας (σωλήνας G) ή ενός ρινογαστρικού σωλήνα (σωλήνας NG).

Εάν έχετε απορίες σχετικά με τον τρόπο χρήσης του Envrystdi, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

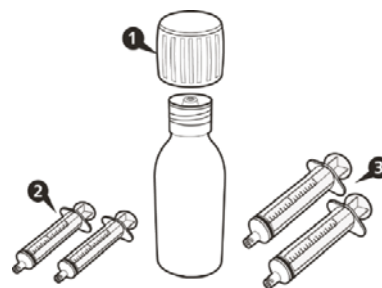
Το Envrystdi θα πρέπει να έρχεται ως υγρό σε μια φιάλη όταν το παραλαμβάνετε. Το Envrystdi προετοιμάζεται από έναν φαρμακοποιό σε ένα πόσιμο διάλυμα. **Μην το** χρησιμοποιήσετε εάν το φάρμακο στη φιάλη είναι σκόνη και επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας.

Σημαντικές πληροφορίες για το Envrystdi

- Ζητήστε από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας να σας δείξει ποια σύριγγα για από του στόματος χορήγηση θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε και πώς να μετρήσετε την ημερήσια δόση σας.
- Χρησιμοποιείτε πάντοτε τις επαναχρησιμοποιούμενες σύριγγες για από του στόματος χορήγηση στη συσκευασία για να μετρήσετε την ημερήσια δόση σας.
- Παρέχονται δύο σύριγγες για από του στόματος χορήγηση κάθε μεγέθους σε περίπτωση που η μια χαθεί ή υποστεί βλάβη. Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν και οι δύο σύριγγες για από του στόματος χορήγηση χαθούν ή υποστούν βλάβη. Θα σας συμβουλέψουν για το πώς να συνεχίσετε να παίρνετε το φάρμακό σας.
- Δείτε την ενότητα «**Πώς να επιλέξετε τη σωστή σύριγγα για από του στόματος χορήγηση για τη δόση σας του Envrystdi**». Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας εάν έχετε απορίες σχετικά με τον τρόπο επιλογής της σωστής σύριγγας για από του στόματος χορήγηση.
- Εάν ο προσαρμογέας της φιάλης δε βρίσκεται στη φιάλη, **μη** χρησιμοποιείτε το Envrystdi και επικοινωνήστε με τον φαρμακοποιό σας.
- **Μη** χρησιμοποιείτε το Envrystdi μετά την **Απορρίψτε μετά** ημερομηνία που αναγράφεται στην ετικέτα της φιάλης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για την **Απορρίψτε μετά** ημερομηνία εάν δεν είναι γραμμένη στην ετικέτα της φιάλης.
- **Μην** αναμιγνύετε το Envrystdi με γάλα ή παρασκεύασμα γάλακτος.
- **Μη** χρησιμοποιείτε το Envrystdi εάν η φιάλη ή οι σύριγγες για από του στόματος χορήγηση έχουν υποστεί βλάβη.
- **Αποφύγετε** την επαφή του Envrystdi με το δέρμα σας. Εάν το Envrystdi έρθει σε επαφή με το δέρμα σας, πλύντε την περιοχή με σαπούνι και νερό.
- Εάν χύσετε το Envrystdi, στεγνώστε την περιοχή με στεγνή χαρτοπετσέτα και καθαρίστε στη συνέχεια την περιοχή με σαπούνι και νερό. Πετάξτε τη χαρτοπετσέτα στα απορρίμματα και πλύντε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.
- Εάν δεν υπάρχει αρκετό Envrystdi στη φιάλη για τη δόση σας, απορρίψτε τη φιάλη με το υπόλοιπο Envrystdi και τις χρησιμοποιημένες σύριγγες για από του στόματος χορήγηση, σύμφωνα με τις τοπικές σας απαιτήσεις. χρησιμοποιήστε μια νέα φιάλη Envrystdi για να λάβετε ολόκληρη τη δόση σας. **Μην ανακατεύετε** το Envrystdi από τη νέα φιάλη με τη φιάλη που ήδη χρησιμοποιείτε.

Κάθε κουτί EVRYSDI περιέχει (Βλέπε σχήμα Α):

- 1.** 1 φιάλη Evrysdi με προσαρμογέα φιάλης και πώμα
- 2.** 2 Σύριγγες για από του στόματος χορήγηση των 6 mL (σε σακουλάκια)
- 3.** 2 Σύριγγες για από του στόματος χορήγηση των 12 mL (σε σακουλάκια)
- 4.** 1 εγχειρίδιο Οδηγιών Χρήσης (δεν απεικονίζεται)
- 5.** 1 Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (δεν απεικονίζεται)



Σχήμα Α

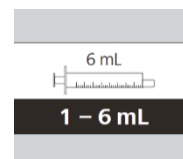
Πως να φυλάσσετε το Evrysdi

Παρακαλώ δείτε την ενότητα 5 “Πως να φυλάσσετε το Evrysdi” του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης για λεπτομερείς πληροφορίες.

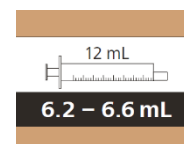
A) Αναρροφώντας τον όγκο της δόσης σας

Πώς να επιλέξετε τη σωστή σύριγγα για από του στόματος χορήγηση για τη δόση σας του Evrysdi

- Εάν η ημερήσια δόση σας του Evrysdi είναι μεταξύ 1 mL και 6 mL, χρησιμοποιείτε μια σύριγγα για από του στόματος χορήγηση των 6 mL (γκρι ετικέτα). Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας σχετικά με τη στρογγυλοποίηση της ημερήσιας δόσης σας ή της δόσης του παιδιού σας στο πλησιέστερο 0,1 mL.



- Εάν η ημερήσια δόση σας του Evrysdi είναι μεγαλύτερη από 6 mL, χρησιμοποιείτε μια σύριγγα για από του στόματος χορήγηση των 12 mL (καφέ ετικέτα). Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας σχετικά με τη στρογγυλοποίηση της ημερήσιας δόσης σας ή της δόσης του παιδιού σας στο πλησιέστερο 0,2 mL.



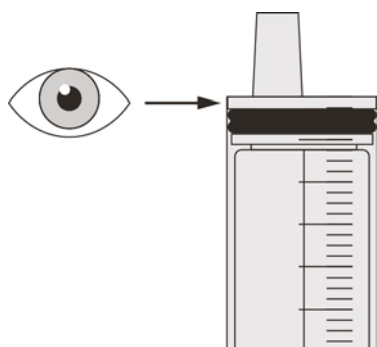
Πως να αναρροφήσετε τη δόση σας του Evrysdi



Σχήμα Β

Βήμα Α1

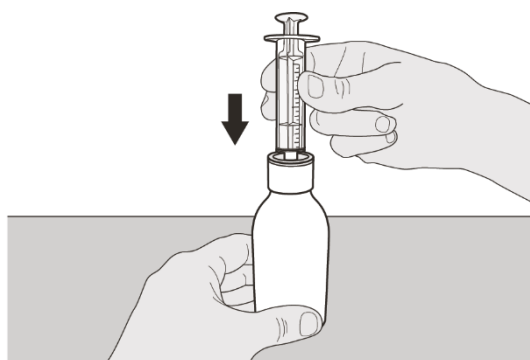
Αφαιρέστε το πόμα πιέζοντας το προς τα κάτω και μετά στρέφοντας το προς τα αριστερά (αριστερόστροφα) (Βλέπε Σχήμα Β). Μην πετάτε το πόμα.



Σχήμα Γ

Βήμα Α2

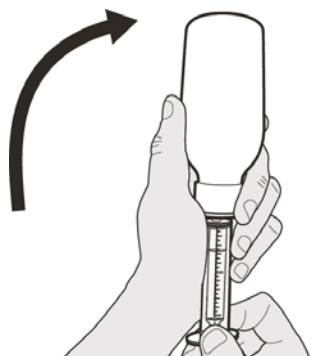
Πιέστε το έμβολο της σύριγγας για από του στόματος χορήγηση σε όλη τη διαδρομή προς τα κάτω για να αφαιρέσετε τυχόν αέρα από τη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση (Βλέπε Σχήμα Γ).



Σχήμα Δ

Βήμα Α3

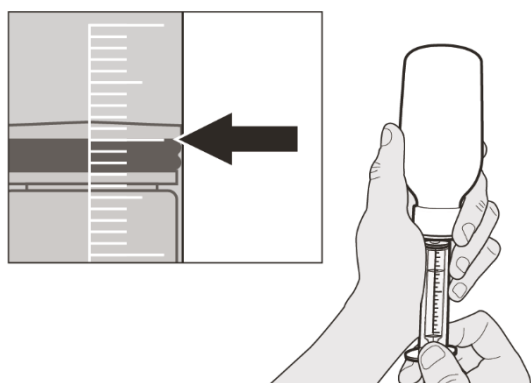
Κρατώντας τη φιάλη σε όρθια θέση, τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας μέσα στον προσαρμογέα της φιάλης (Βλέπε Σχήμα Δ).



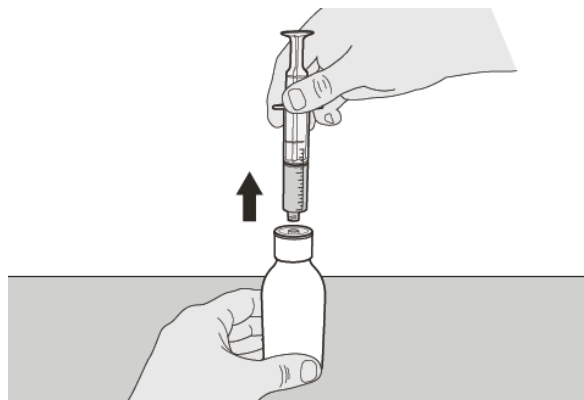
Σχήμα Ε

Βήμα Α4

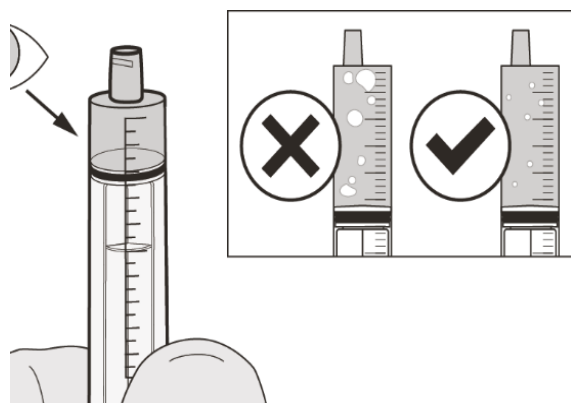
Αναποδογυρίστε προσεκτικά τη φιάλη με το άκρο της σύριγγας τοποθετημένο σταθερά στον προσαρμογέα της φιάλης (Βλέπε σχήμα Ε)



Σχήμα Z



Σχήμα Η



Σχήμα Θ

Βήμα A5

Τραβήξτε αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε τη δόση σας του Envyrsdi. Το επάνω μέρος του μαύρου πώματος του εμβόλου πρέπει να ευθυγραμμιστεί με τη σήμανση των mL στη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση για την ημερήσια δόση σας (βλ. Σχήμα Z).

Αφού αναρροφηθεί η σωστή δόση, **κρατήστε το έμβολο στη θέση του για να αποφύγετε την κίνηση του εμβόλου.**

Βήμα A6

Συνεχίστε να κρατάτε το έμβολο στη θέση του για να μην κινείται το έμβολο.

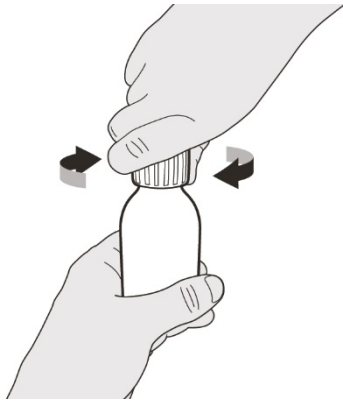
Αφήστε τη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση στον προσαρμογέα της φιάλης και γυρίστε τη φιάλη σε όρθια θέση. Τοποθετήστε τη φιάλη σε μια επίπεδη επιφάνεια. Αφαιρέστε τη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση από τον προσαρμογέα του φιαλιδίου τραβώντας απαλά ευθεία επάνω τη σύριγγα (Βλέπε σχήμα Η).

Βήμα A7

Κρατήστε την σύριγγα για από του στόματος χορήγηση με το άκρο της σύριγγας στραμμένο προς τα επάνω. Ελέγξτε το φάρμακο στη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση. **Εάν** υπάρχουν μεγάλες φυσαλίδες αέρα στη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση (Βλέπε Σχήμα Θ) **ή εάν** έχετε αναρροφήσει λάθος δόση του Envyrsdi, τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας σταθερά στον προσαρμογέα της φιάλης. Σπρώξτε το έμβολο προς τα κάτω, έτσι ώστε το φάρμακο να ρέει πίσω στη φιάλη και επαναλάβετε τα βήματα A4 έως A7.

Λάβετε ή χορηγήστε το Envyrsdi αμέσως μετά τη μεταφορά του στη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση.

Εάν δεν ληφθεί **εντός 5 λεπτών**, απορρίψτε το φάρμακο από τη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση και αναρροφήστε μια νέα δόση.



Σχήμα Ι

Βήμα Α8

Τοποθετήστε το πώμα πίσω στη φιάλη. Γυρίστε το πώμα προς τα δεξιά (δεξιόστροφα) για να κλείσετε ερμητικά τη φιάλη. (Βλέπε σχήμα Ι). Μην αφαιρείτε τον προσαρμογέα της φιάλης από τη φιάλη.

Εάν λαμβάνετε τη δόση του Envyrsdi από το στόμα, ακολουθήστε τις οδηγίες στην ενότητα «**Β) Πώς να πάρετε μια δόση του Envyrsdi από το στόμα**».

Εάν λαμβάνετε τη δόση του Envyrsdi μέσω ενός σωλήνα γαστροστομίας, ακολουθήστε τις οδηγίες στην ενότητα "**Γ) Πώς να χορηγήσετε μια δόση του Envyrsdi μέσω ενός σωλήνα γαστροστομίας (σωλήνας G)**".

Εάν λαμβάνετε τη δόση του Envyrsdi μέσω ενός ρινογαστρικού σωλήνα, ακολουθήστε τις οδηγίες στην ενότητα "**Δ) Πώς να χορηγήσετε μια δόση του Envyrsdi μέσω ενός ρινογαστρικού σωλήνα (σωλήνας NG)**".

Οι σύριγγες για από του στόματος χορήγηση του Envyrsdi έχουν σχεδιαστεί ειδικά, ώστε να είναι συμβατές με το σύστημα ENFit®. Εάν ο σωλήνας τροφοδοσίας σας δεν είναι συμβατός με το ENFit®, μπορεί να χρειαστείτε ένα σύνδεσμο μετάβασης του ENFit για να συνδέσετε τη σύριγγα Envyrsdi στον σωλήνα G ή στο σωλήνα NG.

B) Πως να λάβετε μια δόση του Envyrsdi από το στόμα

Καθίστε όρθιος όταν λαμβάνετε έναν όγκο δόσης του Envyrsdi από το στόμα.



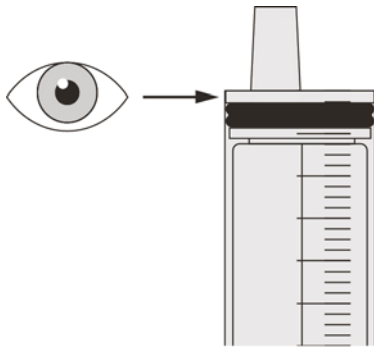
Σχήμα Κ

Βήμα Β1

Τοποθετήστε τη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση στο στόμα **με το άκρο κατά μήκος του ενός από τα δύο μάγουλα**.

Αργά πιέστε το έμβολο σε όλη τη διαδρομή προς τα κάτω για να δώσετε την πλήρη δόση του Envyrsdi (Βλέπε Σχήμα Κ).

Η χορήγηση του Envyrsdi στο πίσω μέρος του λαιμού ή πολύ γρήγορα μπορεί να προκαλέσει πνιγμό.



Σχήμα Λ

Βήμα Β2

Βεβαιωθείτε ότι δεν έχει απομείνει φάρμακο στη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση (βλέπε Σχήμα Λ).



Σχήμα Μ

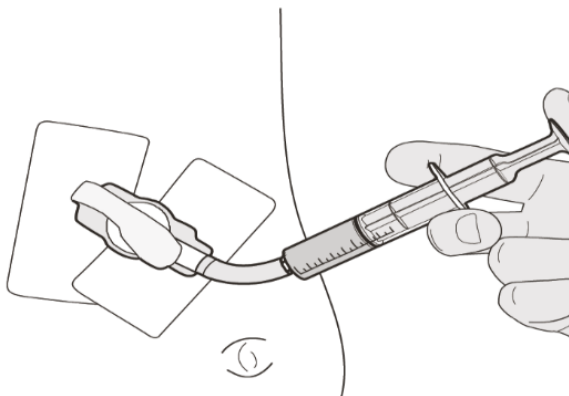
Βήμα Β3

Πιείτε λίγο νερό αμέσως μετά τη λήψη της δόσης του Enrysdī (Βλέπε Σχήμα Μ).

Πηγαίνατε στο Βήμα Ε για τον καθαρισμό της σύριγγας.

Γ) Πώς να χορηγήσετε μια δόση του Enrysdī μέσω ενός σωλήνα γαστροστομίας

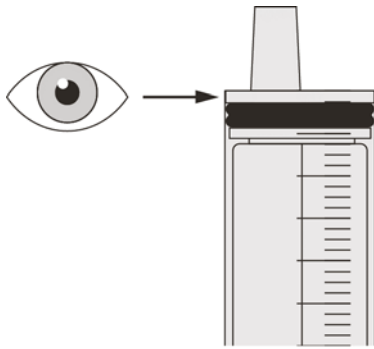
Εάν χορηγείτε το Enrysdī μέσω σωλήνα γαστροστομίας, ζητήστε από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας να σας δείξει πώς να ελέγξετε το σωλήνα γαστροστομίας πριν χορηγήσετε το Enrysdī



Σχήμα Ν

Βήμα Γ1

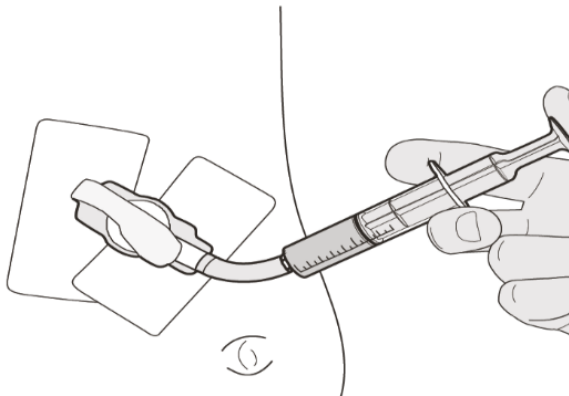
Τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας για από του στόματος χορήγηση στο σωλήνα γαστροστομίας. Πιέστε αργά το έμβολο σε όλη τη διαδρομή προς τα κάτω για να δώσετε τη πλήρη δόση του Enrysdī (Βλέπε Σχήμα Ν).



Σχήμα Ο

Βήμα Γ2

Βεβαιωθείτε ότι δεν έχει απομείνει φάρμακο στη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση (βλέπε Σχήμα Ο).



Σχήμα Π

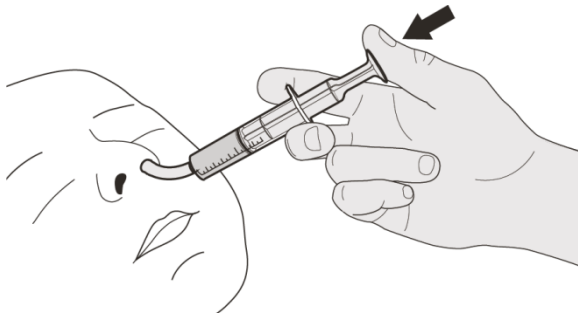
Βήμα Γ3

Ξεπλύνετε το σωλήνα γαστροστομίας με 10-20 mL νερού αμέσως μετά τη χορήγηση της δόσης του Enrysdī (Βλέπε Σχήμα Π).

Πηγαίνατε στο Βήμα Ε για τον καθαρισμό της σύριγγας.

Δ) Πώς να χορηγήσετε μια δόση του Enrysdī μέσω ενός ρινογαστρικού σωλήνα

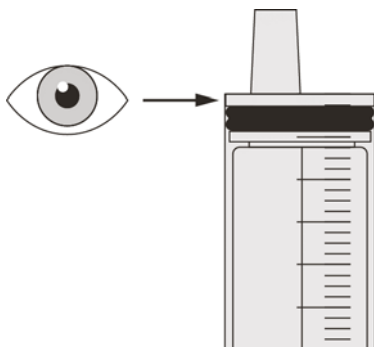
Εάν χορηγείτε το Enrysdī μέσω ενός ρινογαστρικού σωλήνα, ζητήστε από τον γιατρό ή το νοσοκόμο σας να σας δείξει πώς να ελέγξετε το ρινογαστρικό σωλήνα πριν χορηγήσετε το Enrysdī.



Σχήμα Ρ

Βήμα Δ1

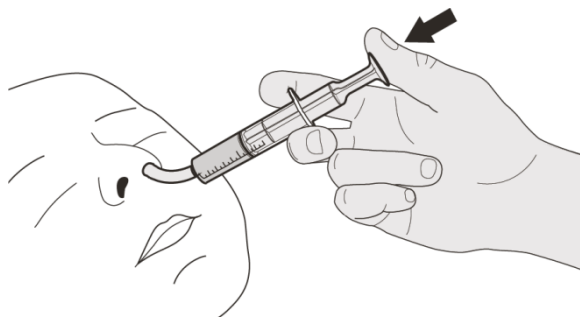
Τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας για από του στόματος χορήγηση στον ρινογαστρικό σωλήνα. Πιέστε αργά το έμβολο σε όλη τη διαδρομή προς τα κάτω για να χορηγήσετε την πλήρη δόση του Enrysdī (Βλέπε σχήμα Ρ).



Σχήμα Σ

Βήμα Δ2

Βεβαιωθείτε ότι δεν έχει απομείνει φάρμακο στη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση (Βλέπε Σχήμα Σ).



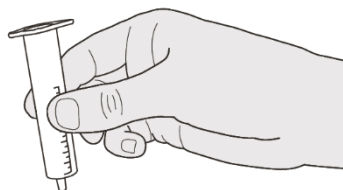
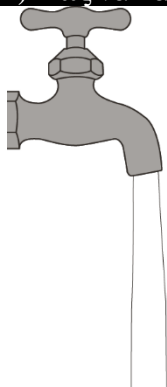
Σχήμα Τ

Βήμα Δ3

Ξεπλύνετε τον ρινογαστρικό σωλήνα με 10-20 mL νερού αμέσως μετά τη χορήγηση της δόσης Envyrdi (Βλέπε Σχήμα Τ).

Πηγαίνετε στο Βήμα Ε για τον καθαρισμό της σύριγγας.

Ε) Πως να καθαρίσετε τη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση μετά τη χρήση

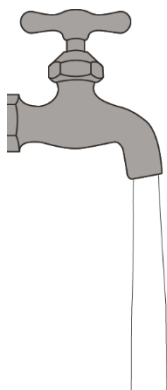


Σχήμα Υ

Βήμα Ε1

Αφαιρέστε το έμβολο από τη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση.

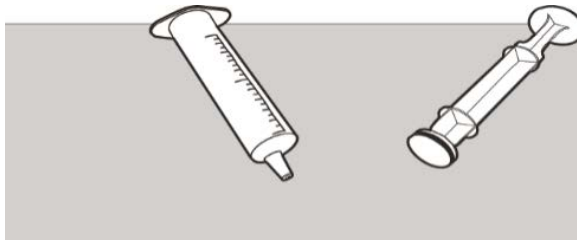
Ξεπλύνετε τον κύλινδρο της σύριγγας για από του στόματος χορήγηση καλά κάτω από καθαρό νερό (Βλέπε Σχήμα Υ).



Σχήμα Φ

Βήμα Ε2

Ξεπλύνετε καλά το έμβολο κάτω από καθαρό νερό (Βλέπε σχήμα Φ).



Σχήμα X

Βήμα Ε3

Βεβαιωθείτε ότι ο κύλινδρος της σύριγγας για από του στόματος χορήγηση και το έμβολο είναι καθαρά.

Τοποθετήστε τον κύλινδρο της σύριγγας για από του στόματος χορήγηση και το έμβολο σε μια καθαρή επιφάνεια σε ένα ασφαλές μέρος για να στεγνώσουν (Βλέπε Σχήμα X).

Πλύνετε τα χέρια σας.

Μόλις στεγνώσουν, συναρμολογήστε το έμβολο με τον κύλινδρο της σύριγγας για από του στόματος χορήγηση και φυλάξτε τη σύριγγα με το φάρμακό σας.

Οδηγίες Για την Ανασύσταση

Envrysdi 0,75mg/mL

κόνις για πόσιμο διάλυμα

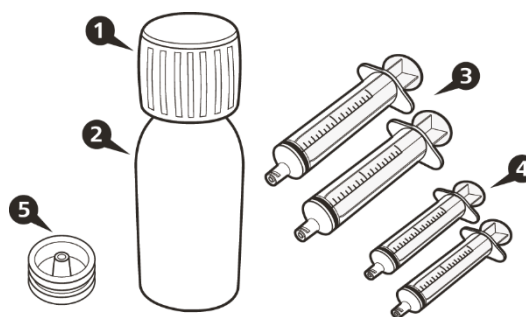
risdiplam

Οδηγίες για την Ανασύσταση

(ΓΙΑ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΥΣ ΜΟΝΟ)

Κάθε κουτί Envrysdi περιέχει (Βλέπε Σχήμα Α):

1. 1 Πώμα
2. 1 φιάλη Envrysdi
3. 2 σύριγγες για από του στόματος χορήγηση των 12 mL (σε σακουλάκια)
4. 2 σύριγγες για από του στόματος χορήγηση των 6 mL (σε σακουλάκια)
5. 1 προσαρμογέα φιάλης που εφαρμόζει με πίεση στη φιάλη
6. 1 Φύλλο Οδηγιών Χρήσης (δεν απεικονίζεται)
7. 1 Οδηγίες για την Ανασύσταση (δεν απεικονίζεται)
8. 1 Οδηγίες Χρήσης (δεν απεικονίζεται)



Σχήμα Α

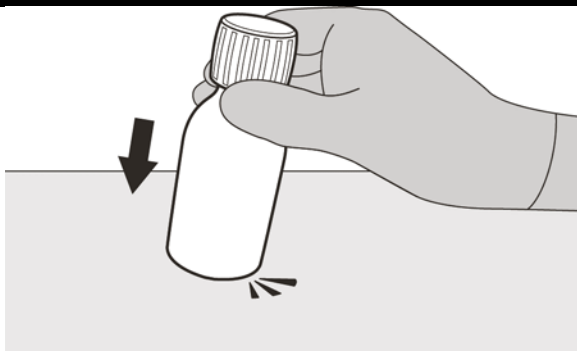
Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το Envrysdi

- Αποφύγετε την εισπνοή της κόνεως Envrysdi.
- Χρησιμοποιείτε γάντια.
- Μην το χρησιμοποιείτε εάν έχει παρέλθει η ημερομηνία λήξης της κόνεως. Η ημερομηνία λήξης της κόνεως αναγράφεται στην ετικέτα της φιάλης.
- Μην διανείμετε το ανασυσταμένο διάλυμα εάν η Απορρίψτε Μετά ημερομηνία του διαλύματος υπερβαίνει την αρχική ημερομηνία λήξης της κόνεως.
- Αποφύγετε την επαφή με το φάρμακο στο δέρμα σας. Εάν το φάρμακο έρθει σε επαφή με το δέρμα σας, πλύνετε την περιοχή με σαπούνι και νερό.
- Μην χρησιμοποιείτε το φάρμακο εάν κάποιο από τα αναλώσιμα είναι κατεστραμμένο ή λείπει.
- Χρησιμοποιήστε Κεκαθαρμένο Ύδωρ ή Ύδωρ για Ενέσιμα για να κάνετε ανασύσταση στο φάρμακο.
- Μην προσθέτετε σύριγγες για από του στόματος χορήγηση άλλες από αυτές που παρέχονται στο κουτί.

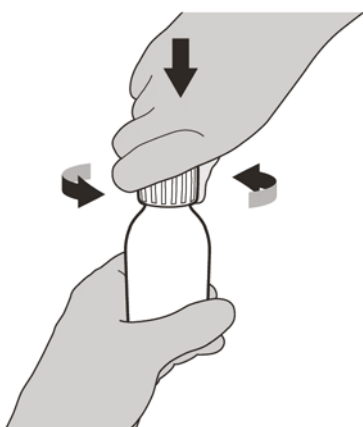
Πως να φυλάσσετε το Enrygsdi

- Φυλάσσετε την κόνι (μη ανασυσταμένο φάρμακο) σε θερμοκρασία δωματίου και φυλάξτε τη στο κουτί.
- Φυλάσσετε το διάλυμα (ανασυσταμένο φάρμακο) στο ψυγείο (2 έως 8 ° C) και διατηρήστε το στο κουτί σε όρθια θέση.
- Διατηρείτε το πόσιμο διάλυμα στην αρχική φιάλη και διατηρείτε πάντα τη φιάλη σε όρθια θέση με το πώμα ερμητικά κλειστό.

Ανασύσταση



Σχήμα Β



Σχήμα Γ



Σχήμα Δ

Βήμα 1

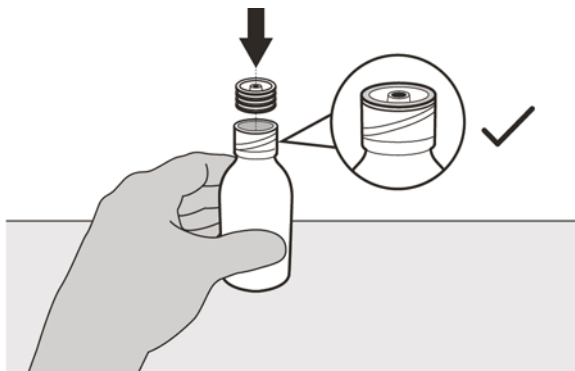
Χτυπήστε απαλά το κάτω μέρος της φιάλης για να αποσπάσετε την κόνι. (Βλέπε Σχήμα Β).

Βήμα 2

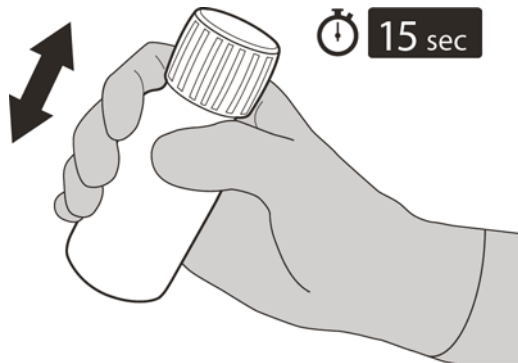
Αφαιρέστε το πώμα πιέζοντάς το προς τα κάτω και μετά στρίβοντάς προς τα αριστερά (αριστερόστροφα) (Βλέπε Σχήμα Γ). Μην πετάτε το πώμα.

Βήμα 3

Προσθέστε προσεκτικά 79 mL Κεκαθαρμένου Ύδατος ή Ύδατος για Ενέσιμα μέσα στη φιάλη του φαρμάκου (Βλέπε Σχήμα Δ).



Σχήμα Ε



Σχήμα Ζ



Σχήμα Η

Βήμα 4

Κρατήστε τη φιάλη του φαρμάκου σε ένα τραπέζι με το ένα χέρι.

Εισάγετε τον προσαρμογέα φιάλης που εφαρμόζει με πίεση στη φιάλη στο άνοιγμα πιέζοντάς τον προς τα κάτω με το άλλο χέρι. Βεβαιωθείτε ότι είναι πλήρως πιεσμένος στο χείλος του φιαλιδίου (Βλέπε Σχήμα Ε).

Βήμα 5

Τοποθετήστε πίσω το πόμα στη φιάλη. Γυρίστε το πόμα προς τα δεξιά (δεξιόστροφα) για να κλείσετε τη φιάλη.

Βεβαιωθείτε ότι είναι εντελώς κλειστή και στη συνέχεια ανακινήστε καλά για 15 δευτερόλεπτα (Βλέπε Σχήμα Ζ).

Περιμένετε για 10 λεπτά. Θα πρέπει να έχετε πάρει ένα **διαυγές διάλυμα**.

Στη συνέχεια, ανακινήστε καλά ξανά για άλλα 15 δευτερόλεπτα.

Βήμα 6

Υπολογίστε την Απορρίψτε Μετά ημερομηνία **ως 64 ημέρες** μετά την ανασύσταση (Σημείωση: η ημέρα της ανασύστασης υπολογίζεται ως ημέρα 0. Για παράδειγμα, εάν η ανασύσταση είναι την 1^η Απριλίου, η Απορρίψτε Μετά ημερομηνία θα είναι η 4^η Ιουνίου).

Γράψτε την Απορρίψτε Μετά ημερομηνία του διαλύματος στην ετικέτα της φιάλης (Βλέπε Σχήμα Η) και στο κουτί.

Τοποθετήστε τη φιάλη πίσω στο αρχικό της κουτί, με τις σύριγγες (σε σακουλάκια), το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης και το εγχειρίδιο των Οδηγιών Χρήσης. Αποθηκεύστε το κουτί στο ψυγείο.