Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

**1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Evrysdi 0,75 mg/ml prášek pro perorální roztok

**2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna lahvička obsahuje risdiplamum 60 mg ve 2 g prášku pro perorální roztok.

Jeden ml rekonstituovaného roztoku obsahuje risdiplamum 0,75 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 0,38 mg natrium-benzoátu (E 211) a 2,97 mg isomaltu (E 953).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

**3. LÉKOVÁ FORMA**

Prášek pro perorální roztok. Světle žlutý, žlutý, šedožlutý, zelenožlutý nebo světle zelený prášek.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek Evrysdi je indikován k léčbě spinální svalové atrofie (SMA) vázané na dlouhé raménko 5. chromozomu u pacientů ve věku od 2 měsíců s klinickou diagnózou SMA 1. typu, 2. typu nebo 3. typu nebo s jednou až čtyřmi kopiemi genu *SMN2*.

**4.2 Dávkování a způsob podání**

Léčba přípravkem Evrysdi má být zahájena lékařem se zkušenostmi s léčbou SMA.

Dávkování

Doporučená denní dávka přípravku Evrysdi se stanoví podle věku a tělesné hmotnosti pacienta (viz tabulka 1). Přípravek Evrysdi se podává perorálně jednou denně po jídle vždy přibližně ve stejnou denní dobu.

**Tabulka 1.** Dávkovací režim podle věku a tělesné hmotnosti

|  |  |
| --- | --- |
| ***Věk a tělesná hmotnost*** | ***Doporučená denní dávka*** |
| 2 měsíce až < 2 roky  | 0,20 mg/kg |
| ≥ 2 roky (< 20 kg) | 0,25 mg/kg |
| ≥ 2 roky (≥ 20 kg) | 5 mg  |

Léčba denní dávkou vyšší než 5 mg nebyla studována.

*Opožděné nebo vynechané dávky*

V případě vynechání plánované dávky je třeba podat vynechanou dávku co nejdříve, jestliže od plánované doby podání neuplynulo 6 hodin. V opačném případě je třeba vynechanou dávku vynechat a další dávku podat další den v pravidelném plánovaném čase.

Pokud nedojde k polknutí celé dávky přípravku Evrysdi nebo pokud dojde po podání dávky ke zvracení, není třeba podávat další dávku k doplnění objemu dávky. Další dávku je třeba podat v pravidelném plánovaném čase.

*Starší pacienti*

U starších pacientů se nevyžaduje žádná úprava dávkování na základě omezených údajů u pacientů nad 65 let (viz bod 5.2).

*Porucha funkce ledvin*

Risdiplam nebyl u této populace studován. U pacientů s poruchou funkce ledvin se nepředpokládá žádný požadavek na úpravu dávkování (viz bod 5.2).

*Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se nevyžaduje žádná úprava dávkování. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater nebyli studováni a může u nich dojít ke zvýšení expozice risdiplamu (viz body 5.1 a 5.2).

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost risdiplamu u pediatrických pacientů ve věku do 2 měsíců nebyla dosud stanovena (viz bod 5.1). Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Evrysdi musí před výdejem rekonstituovat zdravotnický pracovník. Doporučuje se, aby zdravotnický pracovník ještě před podáním první dávky prodiskutoval způsob přípravy předepsané denní dávky s pacientem nebo pečující osobou.

Přípravek Evrysdi se podává perorálně z poskytnuté perorální stříkačky pro opakované použití jednou denně po jídle vždy přibližně ve stejnou denní dobu. Kojencům je třeba přípravek Evrysdi podat po kojení. Přípravek Evrysdi nelze přidávat do mléka ani umělého mléka.

Přípravek Evrysdi je třeba podat okamžitě po natažení do perorální stříkačky. Není-li podán během 5 minut, je třeba jej vytlačit ze stříkačky, zlikvidovat a připravit novou dávku. Při potřísnění kůže přípravkem Evrysdi nebo při jeho rozlití je třeba plochu opláchnout mýdlem a vodou.

Po podání přípravku Evrysdi se má pacient napít vody, aby došlo k úplnému polknutí léčivého přípravku. Pacientovi, který nemůže polykat a má zavedenu nasogastrickou nebo gastrostomickou sondu, lze přípravek Evrysdi podat sondou. Po podání přípravku Evrysdi je třeba sondu promýt vodou.

*Volba perorální stříkačky pro předepsanou denní dávku:*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Velikost stříkačky* | *Objem dávky*  | *Dělení stříkačky* |
| 6 ml | 1 ml až 6 ml | 0,1 ml |
| 12 ml | 6,2 ml až 6,6 ml | 0,2 ml |

Při výpočtu objemu dávky je třeba vzít v úvahu dělení stříkačky. Objem dávky se zaokrouhluje na nejbližší dílek vyznačený na zvolené perorální stříkačce.

**4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

**4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Možná embryofetální toxicita

Ve studiích na zvířatech byla zjištěna embryofetální toxicita (viz bod 5.3). Pacienty ve fertilním věku je třeba seznámit s riziky a pacienti musí používat vysoce účinnou antikoncepci během léčby a nejméně 1 měsíc po poslední dávce v případě žen a 4 měsíce po poslední dávce v případě mužů. U pacientek ve fertilním věku je třeba před zahájením léčby přípravkem Evrysdi zkontrolovat případné těhotenství (viz bod 4.6).

Možné účinky na mužskou fertilitu

Na základě údajů ze studií na zvířatech nemají muži během léčby a 4 měsíce po poslední dávce přípravku Evrysdi darovat sperma. Před zahájením léčby mužů ve fertilním věku je třeba s pacienty probrat možnosti zachování fertility (viz body 4.6 a 5.3). Účinky přípravku Evrysdi na mužskou fertilitu nebyly u člověka hodnoceny.

Retinální toxicita

Účinky přípravku Evrysdi na stavbu oční sítnice pozorované v neklinických studiích bezpečnosti nebyly v klinických studiích s pacienty s SMA zjištěny. Dlouhodobé údaje jsou ale dosud omezené. Klinický význam těchto neklinických zjištění z dlouhodobého hlediska proto nebyl dosud stanoven (viz bod 5.3).

Použití s genovou terapií SMA

Údaje o účinnosti léčby přípravkem Evrysdi u pacientů po předchozí genové terapii *SMN1* nejsou dostupné.

Pomocné látky

*Isomalt*

Přípravek Evrysdi obsahuje isomalt (2,97 mg v jednom ml). Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy nemají tento přípravek užívat.

*Sodík*

Přípravek Evrysdi obsahuje 0,375 mg natrium-benzoátu v jednom ml roztoku. Natrium-benzoát může zesílit žloutenku (zežloutnutí kůže a očí) u novorozenců (do 4 týdnů věku).

Přípravek Evrysdi obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce 5 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

**4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Risdiplam je metabolizován primárně jaterními enzymy flavinmonooxygenázou 1 a 3 (FMO1 a 3) a také enzymy cytochromu P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 a 3A7. Risdiplam není substrátem lidského proteinu mnohočetné lékové rezistence 1 (MDR1).

Účinky jiných léčivých přípravků na risdiplam

Souběžné podání silného inhibitoru CYP3A itrakonazolu 200 mg dvakrát denně s jednorázovou perorální dávkou risdiplamu 6 mg nemělo klinicky významný účinek na farmakokinetické parametry risdiplamu (11% zvýšení AUC, 9% snížení Cmax). Při souběžném podání přípravku Evrysdi a inhibitoru CYP3A nejsou požadovány žádné úpravy dávkování.

Nepředpokládají se žádné lékové interakce prostřednictvím drah FMO1 a FMO3.

Účinky risdiplamu na jiné léčivé přípravky

Risdiplam je slabým inhibitorem CYP3A. Risdiplam podávaný perorálně jednou denně po dobu 2 týdnů zdravým dospělým subjektům mírně zvýšil expozici midazolamu, citlivého substrátu CYP3A (AUC 11 %, Cmax 16 %). Má se za to, že rozsah interakce není klinicky významný, žádná úprava dávkování pro substráty CYP3A se proto nevyžaduje.

Risdiplam a jeho hlavní lidský metabolit M1 nejsou podle studií *in vitro* významnými inhibitory lidského MDR1, polypeptidů přenášejících organické anionty (OATP)1B1, OATP1B3, transportérů organických aniontů (OAT) 1 a 3. Nicméně, risdiplam a jeho metabolit M1 jsou *in vitro* inhibitory lidského transportéru organických kationtů 2 (OCT2) a transportérů zajišťujících extruzi mnohočetných léků a toxických sloučenin (MATE)1 a MATE2-K. Při terapeutických koncentracích léčiv se neočekává žádná interakce se substráty OCT2. Účinek souběžného podání risdiplamu na farmakokinetiku substrátů MATE1 a MATE2-K u člověka není znám. Risdiplam může podle údajů *in vitro* zvyšovat plazmatické koncentrace léčivých přípravků vylučovaných pomocí MATE1 nebo MATE2-K, jako je metformin. Nelze-li se souběžnému podání vyhnout, je třeba sledovat lékové toxicity a v případě potřeby je třeba zvážit snížení dávky souběžně podávaného léčivého přípravku.

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinnosti ani bezpečnosti, které by podporovaly souběžné užívání risdiplamu a nusinersenu.

Možnost synergických účinků souběžného podávání risdiplamu a retinotoxických léků nebyla hodnocena. Při souběžném užívání léků se známou či suspektní retinální toxicitou se proto doporučuje opatrnost.

**4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Pacienti ve fertilním věku

*Antikoncepce u mužů a žen*

Muži i ženy ve fertilním věku mají dodržovat následující požadavky na antikoncepci:

● Pacientky ve fertilním věku mají používat vysoce účinnou antikoncepci během léčby a nejméně 1 měsíc po poslední dávce.

● Pacienti s partnerkou ve fertilním věku mají používat vysoce účinnou antikoncepci během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce.

*Těhotenské testy*

U pacientek ve fertilním věku je třeba před zahájením léčby přípravkem Evrysdi zkontrolovat případné těhotenství. Těhotné pacientky je třeba jednoznačně poučit o možném riziku pro plod.

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Evrysdi těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Evrysdi se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda se risdiplam vylučuje do lidského mateřského mléka. Ve studiích na potkanech se risdiplam do mléka vylučoval (viz bod 5.3). Protože možné riziko pro kojence není známo, nedoporučuje se během léčby kojit.

Fertilita

*Muži*

Podle neklinických údajů může léčba ohrozit mužskou fertilitu. V reprodukčních orgánech potkanů a opic byla zjištěna degenerace a snížený počet spermií (viz bod 5.3). Na základě studií na zvířatech se předpokládá, že účinky na semenné buňky budou po vysazení risdiplamu reverzibilní.

Muži mohou zvážit konzervaci semene před zahájením léčby nebo nejméně po 4 měsících bez léčby. Muži, kteří chtějí počít, mají léčbu nejméně na 4 měsíce přerušit. Po početí lze léčbu opět zahájit.

*Ženy*

Na základě neklinických údajů (viz bod 5.3) se neočekává účinek risdiplamu na ženskou fertilitu.

**4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Evrysdi nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

**4.8 Nežádoucí účinky**

Shrnutí bezpečnostního profilu

U pacientů s SMA s nástupem v dětství byly nejčastějšími nežádoucími účinky zjištěnými v klinických studiích s přípravkem Evrysdi pyrexie (48,4 %), vyrážka (27,4 %) a průjem (16,1 %).

U pacientů s SMA s pozdějším nástupem byly nejčastějšími nežádoucími účinky zjištěnými v klinických studiích s přípravkem Evrysdi pyrexie (21,7 %), bolest hlavy (20,0 %), průjem (16,7 %) a vyrážka (16,7 %).

Výše uvedené nežádoucí účinky se vyskytovaly bez zjevného klinického či časového vzorce a u pacientů s SMA s nástupem v dětství i s pozdějším nástupem přes pokračující léčbu obecně odezněly.

Viz také bod 5.3 o účincích přípravku Evrysdi pozorovaných v neklinických studiích.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Četnost nežádoucích účinků se definuje následujícím způsobem: velmi časté (≥ 1/10 pacientů); časté (≥ 1/100 až < 1/10 pacientů); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100 pacientů); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000 pacientů); velmi vzácné (< 1/10 000 pacientů). Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích (tabulka 2) jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA.

**Tabulka 2. Nežádoucí účinky u pacientů s SMA s nástupem v dětství a s pozdějším nástupem zjištěné v klinických studiích s přípravkem Evrysdi**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Třída orgánových systémů** | SMA s nástupem v dětství(1. typ) | SMA s pozdějším nástupem(2. a 3. typ) |
| **Gastrointestinální poruchy** |
|  Průjem | Velmi časté | Velmi časté |
|  Nauzea | Neuplatňuje se | Časté |
|  Vřídky v ústech a aftózní vřídky | Časté | Časté |
| **Poruchy kůže a podkožní tkáně** |
|  Vyrážka\* | Velmi časté | Velmi časté |
| **Poruchy nervového systému** |
|  Bolest hlavy | Neuplatňuje se | Velmi časté |
| **Celkové poruchy a reakce v místě aplikace** |
|  Pyrexie (včetně hyperpyrexie) | Velmi časté | Velmi časté |
| **Infekce a infestace** |
|  Infekce močových cest  (včetně cystitidy) | Časté | Časté |
| **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně** |
|  Artralgie | Neuplatňuje se | Časté |

\* Zahrnuje vyrážku, makulopapulózní vyrážku, erytematózní vyrážku, erytém, dermatitidu, alergickou dermatitidu, papulózní vyrážku, folikulitidu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

**4.9 Předávkování**

Pro případ předávkování přípravkem Evrysdi není k dispozici žádné známé antidotum. Pacient, u kterého dojde k předávkování, má být pečlivě sledován a má mu být poskytnuta podpůrná péče.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva pro poruchy muskuloskeletálního systému

ATC kód: M09AX10

Mechanismus účinku

Risdiplam je modifikátor sestřihu pre-mRNA vzniklé přepisem genu *SMN2* (survival of motor neuron 2). Risdiplam je určen k léčbě SMA způsobené mutacemi genu *SMN1* na dlouhém raménku chromozomu 5, které vedou k deficitu SMN proteinu. Deficit funkčního proteinu SMN přímo souvisí s patofyziologií SMA, která zahrnuje progredující ztrátu motoneuronů a svalovou slabost. Risdiplam upravuje sestřih pre-mRNA genu *SMN2* tak, že posunuje rovnováhu od mRNA s vyloučeným exonem 7 ve prospěch mRNA zařazeným exonem 7. Tím se zvyšuje tvorba funkčního a stabilního proteinu SMN. Zvyšováním a udržováním hladin funkčního proteinu SMN risdiplam léčí SMA.

Farmakodynamické účinky

Risdiplam vedl v klinických studiích ke zvýšení hladiny proteinu SMN v krvi s více než 2násobným mediánem změny po 4 týdnech od zahájení léčby oproti výchozí hodnotě. Zvýšení trvalo během léčebného období (nejméně 12 měsíců) u všech typů SMA.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Evrysdi v léčbě pacientů s SMA s nástupem v dětství (SMA 1. typu) i u pacientů s SMA s pozdějším nástupem (SMA 2. a 3. typu) byla hodnocena ve 2 pivotních klinických studiích, FIREFISH a SUNFISH. Pacienti s klinickou diagnózou SMA 4. typu nebyli v klinických studiích studováni.

*SMA s nástupem v dětství*

Studie BP39056 (FIREFISH) je otevřená studie se 2 částmi k hodnocení účinnosti, bezpečnosti, farmakokinetiky a farmakodynamiky přípravku Evrysdi v léčbě symptomatické SMA 1. typu (všichni pacienti měli genetický průkaz onemocnění se 2 kopiemi genu *SMN2*). Část 1 studie FIREFISH byla určena ke stanovení dávky. V konfirmační části 2 studie FIREFISH se hodnotila účinnost přípravku Evrysdi. Pacienti z části 1 se neúčastnili části 2.

Hlavním cílovým parametrem účinnosti byla schopnost sedu bez pomoci po dobu nejméně 5 sekund měřená pomocí položky 22 motorické vývojové škály dle Bayleyové, Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (BSID-III), po 12 měsících léčby.

*Studie FIREFISH část 2*

Do části 2 studie FIREFISH bylo zařazeno 41 pacientů s SMA 1. typu. Medián věku při nástupu klinických projevů a příznaků SMA 1. typu byl 1,5 měsíce (rozmezí: 1,0 – 3,0 měsíce), 54 % byly dívky, 54 % byli běloši a 34 % byli Asiaté. Medián věku při zařazení byl 5,3 měsíce (rozmezí: 2,2 – 6,9 měsíce) a medián doby od nástupu příznaků do první dávky byl 3,4 měsíce (rozmezí: 1,0 – 6,0 měsíců). Medián výchozího skóre testu Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) byl 22,0 bodů (rozmezí: 8,0 – 37,0) a medián výchozího skóre testu Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2 (HINE-2) byl 1,0 (rozmezí: 0,0 – 5,0).

Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů schopných sedu bez pomoci po dobu nejméně 5 sekund po 12 měsících léčby (položka 22 motorické škály z BSID-III). Hlavní cílové parametry účinnosti pro pacienty léčené přípravkem Evrysdi uvádí tabulka 3.

**Tabulka 3. Souhrn hlavních výsledků účinnosti po 12 měsících (studie FIREFISH část 2)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Cílové parametry účinnosti** | **Podíl pacientů****n = 41 (90% CI)** |
| Motorické funkce a vývojové milníky |
| BSID-III: sed bez pomoci po dobu nejméně 5 sekund  | 29,3 % (17,8 %; 43,1 %)p < 0,0001a |
| Skóre CHOP-INTEND: nejméně 40 bodů  | 56,1 % (42,1 %; 69,4 %) |
| Skóre CHOP-INTEND: zvýšení o ≥ 4 body oproti výchozí hodnotě | 90,2 % (79,1 %; 96,6 %) |
| Skóre HINE-2: odpověď z hlediska motorických milníkůb | 78,0 % (64,8 %; 88,0 %) |
| Skóre HINE-2: sed bez pomocic | 24,4 % (13,9 %; 37,9 %) |
| Skóre HINE-2: schopnost unést vlastní váhu nebo stoj s pomocíd | 22,0 % (12,0 %; 35,2 %) |
| Přežití a přežití bez příhod |
| Přežití bez příhode | 85,4 % (73,4 %; 92,2 %) |
| Přežití | 92,7 % (82,2 %; 97,1 %) |
| Krmení |
| Schopnost krmení perorálněf  | 82,9 % (70,3 %; 91,7 %) |

Zkratky: CHOP-INTEND – Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2 – modul 2 Hammersmith Infant Neurological Examination.

a Hodnota p je stanovena pomocí jednostranného exaktního binomického testu. Výsledek je porovnán s mezní hodnotou 5 %.

b Podle HINE-2: zvýšení (nebo maximální skóre) schopnosti kopu o ≥ 2 body NEBO zvýšení motorických milníků držení hlavy, převalení, sed, plazení, stoj nebo chůze o ≥ 1 bod; odpověď z hlediska motorických milníků je pro účely této analýzy definována jako zlepšení ve více kategoriích motorických milníků, než v kolika došlo ke zhoršení.

c Sed bez pomoci zahrnuje pacienty, kteří dosáhli „stabilního sedu“ (15 %; 6/41) a „otáčení vsedě“ (10 %; 4/41) hodnocené pomocí HINE-2.

d Schopnost unést vlastní váhu nebo stoj s pomocí zahrnuje pacienty, kteří dosáhli „schopnosti unést vlastní váhu“ (17 %; 7/41) a „stoje s pomocí“ (5 %; 2/41) hodnocené pomocí HINE-2.

e Příhoda splňující kritéria cílového parametru trvalé ventilace je definována jako tracheostomie nebo ≥ 16 hodin neinvazivní ventilace denně nebo intubace po dobu > 21 po sobě jdoucích dnů bez akutní reverzibilní příhody nebo po vyřešení akutní reverzibilní příhody. Tři pacienti splnili kritéria cílového parametru trvalé ventilace do 12. měsíce. Všichni 3 pacienti dosáhli zvýšení výchozího skóre CHOP-INTEND nejméně o 4 body.

f Zahrnuje pacienty krmené výhradně perorálně (celkem 28 pacientů) a pacienty krmené perorálně v kombinaci s výživovou sondou (celkem 6 pacientů) ve 12. měsíci.

Neléčení pacienti s SMA s nástupem v dětství by nikdy nedokázali sedět bez pomoci a u pouze 25 % by bylo možné předpokládat přežití bez trvalé ventilace po dosažení věku 14 měsíců.

**Obrázek 1. Kaplan-Meierova křivka přežití bez příhod (studie FIREFISH část 1 a část 2)**



+ cenzorování: jeden pacient v části 2 byl cenzorován kvůli předčasnému absolvování návštěvy ve 12. měsíci, jeden pacient v části 1 byl cenzorován po předčasném ukončení léčby a zemřel o 3,5 měsíce později

**Obrázek 2. Průměrná změna oproti výchozí hodnotě celkového skóre CHOP-INTEND (studie FIREFISH část 2)**



*Studie FIREFISH část 1*

Účinnost přípravku Evrysdi v léčbě SMA 1. typu také dokládají výsledky studie FIREFISH část 1. Výchozí charakteristiky 21 pacientů z části 1 odpovídaly symptomatickým pacientům s SMA 1. typu. Medián věku při zařazení do studie byl 6,7 měsíce (rozmezí: 3,3 – 6,9 měsíce) a medián doby od nástupu příznaků do první dávky byl 4,0 měsíce (rozmezí: 2,0 – 5,8 měsíce).

Terapeutickou dávku přípravku Evrysdi (zvolenou pro část 2) užívalo celkem 17 pacientů. Po 12 měsících léčby dokázalo sedět bez pomoci po dobu nejméně 5 sekund (položka 22 BSID-III) 41 % (7/17) těchto pacientů. Po 24 měsících léčby terapeutickou dávkou dokázali sedět bez pomoci po dobu nejméně 5 sekund další 3 pacienti; tohoto motorického mezníku tak dosáhlo celkem 10 pacientů (59 %).

Po 12 měsících léčby přežilo bez příhody (bez trvalé ventilace) a dosáhlo věku nejméně 15 měsíců 90 % (19/21) pacientů. Po nejméně 24 měsících léčby přežilo bez příhody a dosáhlo věku nejméně 28 měsíců (medián 32 měsíců; rozmezí od 28 do 45 měsíců) 81 % (17/21) pacientů, viz obrázek 1. Během léčby zemřeli 3 pacienti a 1 pacient zemřel 3,5 měsíce po předčasném ukončení léčby.

*SMA s pozdějším nástupem*

Studie BP39055 (SUNFISH) je multicentrická studie se 2 částmi k hodnocení účinnosti, bezpečnosti, farmakokinetiky a farmakodynamiky přípravku Evrysdi v léčbě pacientů s SMA 2. typu nebo 3. typu od 2 do 25 let. Část 1 byla určena ke stanovení dávky a část 2 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná konfirmační část. Pacienti z části 1 se neúčastnili části 2.

Primárním cílovým parametrem byla změna skóre motorické škály Motor Function Measure-32 (MFM32) po 12 měsících oproti výchozí hodnotě. Skóre MFM32 dokáže zhodnotit širokou škálu motorických funkcí u nejrůznějších pacientů s SMA. Celkové skóre MFM32 se vyjadřuje jako procento (rozmezí: 0 – 100) maximálního možného skóre; vyšší skóre přitom vyjadřuje lepší motorické funkce.

*Studie SUNFISH část 2*

Studie SUNFISH část 2 je randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná část studie SUNFISH se 180 nechodícími pacienty s SMA 2. typu (71 %) nebo 3. typu (29 %). Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 do ramena s terapeutickou dávkou přípravku Evrysdi (viz bod 4.2) a do ramena s placebem. Randomizace byla stratifikována podle věkové skupiny (2 – 5, 6 – 11, 12 – 17, 18 – 25 let).

Medián věku pacientů při zahájení léčby byl 9,0 let (rozmezí: 2 – 25 let), medián doby od nástupu počátečních příznaků SMA do první dávky byl 102,6 měsíce (rozmezí: 1 – 275 měsíců). Při zařazení do studie bylo celkem 30 % pacientů ve věku od 2 do 5 let, 32 % bylo ve věku od 6 do 11 let, 26 % bylo ve věku od 12 do 17 let a 12 % bylo ve věku od 18 do 25 let. Ze 180 pacientů zařazených do studie bylo 51 % ženského pohlaví, 67 % bělochů a 19 % Asiatů. Výchozí skoliózu mělo 67 % pacientů (32 % pacientů mělo těžkou skoliózu). Pacienti měli průměrné výchozí skóre MFM32 = 46,1 a skóre Revised Upper Limb Module (RULM) = 20,1. Výchozí demografické charakteristiky byly mezi ramenem s přípravkem Evrysdi a ramenem s placebem vyváženy s výjimkou skoliózy (63 % pacientů v rameni s přípravkem Evrysdi a 73 % pacientů v rameni s placebem).

Primární analýza výsledků studie SUNFISH část 2 pro změnu celkového skóre MFM32 po 12 měsících oproti výchozí hodnotě prokázala klinicky významný a statisticky významný rozdíl mezi pacienty v rameni s přípravkem Evrysdi a v rameni s placebem. Výsledky primární analýzy a hlavní sekundární cílové parametry uvádí tabulka 4, obrázek 3 a obrázek 4.

**Tabulka 4. Souhrn parametrů účinnosti u pacientů s SMA s pozdějším nástupem po 12 měsících léčby (studie SUNFISH část 2)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Cílový parametr**  | **Evrysdi****(n = 120)** | **Placebo****(n = 60)** |
| **Primární cílový parametr:** |  |  |
| změna oproti výchozí hodnotě celkového skóre MFM321 po 12 měsícíchprůměrná hodnota (LS) (95% CI) | 1,36 (0,61; 2,11) | -0,19 (-1,22; 0,84) |
| rozdíl oproti placebu odhad (95% CI)hodnota p2 | 1,55 (0,30; 2,81)0,0156 |
| **Sekundární cílové parametry:** |  |
| podíl pacientů se změnou oproti výchozí hodnotě celkového skóre MFM321 nejméně 3 po 12 měsících (95% CI)1 |  38,3 % (28,9; 47,6) | 23,7 % (12,0; 35,4) |
| poměr šancí pro celkovou odpověď (95% CI)upravená (neupravená) hodnota p3,4 | 2,35 (1,01; 5,44)0,0469 (0,0469) |
| změna oproti výchozí hodnotě celkového skóre RULM5 po 12 měsícíchprůměrná hodnota (LS) (95% CI) | 1,61 (1,00; 2,22) | 0,02 (-0,83; 0,87) |
| odhad rozdílu oproti placebu (95% CI)upravená (neupravená) hodnota p2,4 | 1,59 (0,55; 2,62)0,0469 (0,0028) |

LS – metoda nejmenších čtverců, CI interval spolehlivosti

1. Na základě pravidla pro chybějící údaje o MFM32 bylo z analýzy vyloučeno 6 pacientů (přípravek Evrysdi: n = 115; placebo: n = 59).

2. K analýze údajů byla použita metoda opakovaných měření s modelováním smíšených účinků s výchozím celkovým skóre, léčbou, návštěvou, věkovou skupinou, vztahem léčba-návštěva a vztahem výchozí status-návštěva.

3. K analýze údajů byla použita logistická regrese s výchozím celkovým skóre, léčbou a věkovou skupinou.

4. Upravená hodnota p byla dovozena pro cílové parametry zahrnuté do hierarchického testování na základě všech hodnot p pro cílové parametry v pořadí hierarchie až do současného cílového parametru.

5. Na základě pravidla pro chybějící údaje o RULM byli z analýzy vyloučeni 3 pacienti (přípravek Evrysdi: n = 119; placebo: n = 58).

Po dokončení 12měsíční léčby pokračovalo 117 pacientů v léčbě přípravkem Evrysdi. Analýza po 24 měsících léčby ukázala, že u těchto pacientů léčených přípravkem Evrysdi po dobu 24 měsíců bylo celkové dosažené zlepšení motorických funkcí zachováno v období mezi 12. měsícem a 24. měsícem. Průměrná změna oproti výchozí hodnotě skóre MFM32 byla 1,83 (95% CI: 0,74; 2,92) a skóre RULM 2,79 (95% CI: 1,94; 3,64).

**Obrázek 3. Průměrná změna oproti výchozí hodnotě celkového skóre MFM32 během 12 měsíců ve studii SUNFISH část 21**



1Průměrný rozdíl metodou nejmenších čtverců (LS) pro změnu oproti výchozí hodnotě skóre MFM32 [95% CI].

**Obrázek 4. Průměrná změna oproti výchozí hodnotě celkového skóre RULM během 12 měsíců ve studii SUNFISH část 21**



1Průměrný rozdíl metodou nejmenších čtverců (LS) pro změnu oproti výchozí hodnotě skóre RULM [95% CI].

*Studie SUNFISH část 1*

Účinnost u pacientů s SMA s pozdějším nástupem byla také doložena výsledky části 1 studie SUNFISH ke stanovení dávky. Do části 1 bylo zařazeno 51 pacientů s SMA 2. typu a 3. typu (včetně 7 chodících pacientů) od 2 do 25 let. Po 1 roku léčby došlo ke klinicky významnému zlepšení motorických funkcí měřených pomocí MFM32, s průměrnou změnou oproti výchozí hodnotě o 2,7 bodu (95% CI: 1,5; 3,8). Zlepšení MFM32 trvalo až po 2 roky léčby (průměrná změna o 2,7 bodu [95% CI: 1,2; 4,2]).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Evrysdi u jedné podskupiny pediatrické populace v indikaci spinální svalové atrofie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické (PK) parametry byly charakterizovány u zdravých dospělých subjektů a u pacientů s SMA.

PK risdiplamu po podání ve formě perorálního roztoku byla přibližně lineární mezi 0,6 a 18 mg. PK risdiplamu nejlépe popisoval populační PK model s absorpcí ve třech tranzitních kompartmentech, dispozicí ve dvou kompartmentech a eliminací 1. řádu. PK byla významně ovlivněna tělesnou hmotností a věkem.

Odhadovaná expozice (průměrná AUC0-24h) pro pacienty s SMA s nástupem v dětství (ve věku od 2 do 7 měsíců při zařazení) při terapeutické dávce 0,2 mg/kg jednou denně byla 1 930 ng.h/ml. Odhadovaná expozice pro pacienty s SMA s pozdějším nástupem (ve věku od 2 do 25 let při zařazení) ve studii SUNFISH (část 2) při terapeutické dávce (0,25 mg/kg jednou denně pro pacienty s tělesnou hmotností < 20 kg; 5 mg jednou denně pro pacienty s tělesnou hmotností ≥ 20 kg) byla 2 070 ng.h/ml. Pozorovaná maximální koncentrace (průměrná Cmax) byla 194 ng/ml při dávce 0,2 mg/kg ve studii FIREFISH a 120 ng/ml ve studii SUNFISH část 2.

Absorpce

Risdiplam nalačno se rychle vstřebával s plazmatickou tmax v rozmezí od 1 do 4 hodin po perorálním podání. Podle omezených údajů (n = 3) nemělo jídlo (vysokokalorická snídaně s vysokým obsahem tuku) na expozici risdiplamu žádný významný účinek. V klinických studiích byl risdiplam podáván při ranním jídle nebo po kojení.

Distribuce

Risdiplam je rovnoměrně distribuován do všech částí organismu včetně centrálního nervového systému (CNS), kam proniká hematoencefalickou bariérou. To vede ke zvýšení hladiny proteinu SMN v CNS i v celém organismu. Koncentrace risdiplamu v plazmě a proteinu SMN v krvi jsou odrazem distribuce risdiplamu a farmakodynamických účinků ve tkáních, jako je mozek a svaly.

Odhadované populační PK parametry byly 98 l pro zdánlivý objem distribuce v centrálním kompartmentu, 93 l pro periferní objem a 0,68 l/h pro interkompartmentální clearance.

Risdiplam se váže převážně na sérový albumin, bez vazby na alfa-1 kyselý glykoprotein, s volnou frakcí 11 %.

Biotransformace

Risdiplam je metabolizován primárně prostřednictvím FMO1 a FMO3 a také CYP 1A1, 2J2, 3A4 a 3A7.

Souběžné podání silného inhibitoru CYP3A itrakonazolu 200 mg dvakrát denně s jednorázovou perorální dávkou risdiplamu 6 mg nemělo klinicky významný účinek na PK parametry risdiplamu (11% zvýšení AUC, 9% snížení Cmax).

Eliminace

Zdánlivá clearance (Cl/F) risdiplamu odhadnutá pomocí populačních PK analýz byla 2,6 l/h. Efektivní poločas risdiplamu u pacientů s SMA byl přibližně 50 hodin.

Risdiplam není substrátem lidského proteinu mnohočetné lékové rezistence 1 (MDR1).

Přibližně 53 % dávky (14 % nezměněného risdiplamu) bylo vyloučeno stolicí a 28 % (8 % nezměněného risdiplamu) bylo vyloučeno močí. Hlavní složkou zjištěnou v plazmě byl nemetabolizovaný lék, který odpovídal 83 % cirkulujícího materiálu. Hlavním cirkulujícím metabolitem byl farmakologicky neaktivní metabolit M1.

Farmakokinetika ve zvláštních populacích

*Pediatrická populace*

Kovariátami v populační PK analýze byly tělesná hmotnost a věk. Dávka se proto upravuje podle věku (do 2 let a nad 2 roky) a tělesné hmotnosti (až do 20 kg) k zajištění obdobné expozice pro pacienty s různým věkem a tělesnou hmotností. U dětí do 2 měsíců nejsou dostupné žádné údaje.

*Starší populace*

Nebyly provedeny žádné studie přímo určené k hodnocení PK u pacientů s SMA nad 60 let. Subjekty bez SMA až do 69 let byly zařazeny do klinických PK studií, podle kterých není u pacientů až do 69 let třeba žádná úprava dávkování.

*Porucha funkce ledvin*

Nebyly provedeny žádné studie ke zhodnocení PK risdiplamu u pacientů s poruchou funkce ledvin. Vylučování nezměněného risdiplamu močí je méně významné (8 %).

*Porucha funkce jater*

Lehká a středně těžká porucha funkce jater PK risdiplamu významně neovlivňovala. Průměrné poměry pro Cmax a AUC po podání jednorázové perorální dávky 5 mg risdiplamu byly 0,95 a 0,80 u pacientů s lehkou (n = 8) a 1,20 a 1,08 u pacientů se středně těžkou (n = 8) poruchou funkce jater ve srovnání se spárovanými kontrolními zdravými subjekty (n = 10). Bezpečnost a PK risdiplamu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyly hodnoceny.

*Etnický původ*

PK risdiplamu se u japonských subjektů a subjektů bílé rasy nelišila.

**5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Porucha fertility

Podávání risdiplamu potkanům a opicím při systémových expozicích na úrovni dávky bez pozorovatelných nežádoucích účinků (NOAEL) bylo spojeno se zastavením růstu samčích zárodečných buněk bez bezpečnostních mezí. Tyto účinky vedly k degeneraci spermatocytů, degeneraci/nekróze epitelu semenotvorných kanálků a oligospermii/aspermii v nadvarleti. Účinky risdiplamu na semenné buňky pravděpodobně souvisí s narušením cyklu buněčného dělení risdiplamem, které je specifické pro vývojové stadium a bude pravděpodobně reverzibilní. U samic potkanů a opic nebyly po podání risdiplamu zjištěny žádné účinky na reprodukční orgány.

Nebyly provedeny žádné studie fertility ani raného embryonálního vývoje se souběžným podáváním risdiplamu, protože jiné studie toxicity při léčbě potkanů a opic doložily zastavení růstu samčích zárodečných buněk a embryotoxický potenciál. Ve dvou studiích, ve kterých byli pářeni potkani po absolvování 13týdenního léčebného období zahájeného po odstavení nebo 8 týdnů po absolvování 4týdenního léčebného období zahájeného ve stáří 4 dnů, nebyla zjištěna žádná porucha samčí fertility ani samičí fertility.

Účinek na strukturu oční sítnice

Chronické podávání risdiplamu opicím prokázalo účinek na oční sítnici v podobě degenerace fotoreceptorů s počátkem na okrajích sítnice. Účinky na retinogram byly částečně reverzibilní po vysazení risdiplamu, degenerace fotoreceptorů ale reverzibilní nebyla. Účinky byly měřeny pomocí optické koherentní tomografie (OCT) a elektroretinografie (ERG). Účinky byly zjištěny při expozicích překračujících 2násobek expozice při terapeutické dávce u člověka bez bezpečnostní meze při systémových expozicích na úrovni NOAEL. Podobné účinky nebyly zjištěny u albínů ani pigmentovaných potkanů po chronickém podávání risdiplamu při expozicích vyšších než u opic.

Účinek na epitelové tkáně

Podávání risdiplamu vyvolalo u potkanů a opic histologicky prokázané účinky na kůži, hrtan a oční víčka a trávicí trakt. Ke zjevným změnám začínalo docházet nejméně po 2 týdnech podávání vysokých dávek. Chronické podávání opicím po dobu 39 týdnů mělo NOAEL při expozici vyšší než 2násobek průměrné expozice při terapeutické dávce u člověka.

Účinek na hematologické parametry

Akutní mikronukleární test kostní dřeně u potkanů po podávání vysokých dávek s expozicí vyšší než 15násobek průměrné expozice při terapeutické dávce u člověka prokázal více než 50% snížení poměru polychromních (mladých) a normochromních (dospělých) červených krvinek, které nasvědčuje podstatné toxicitě pro kostní dřeň. Při delším podávání potkanům po dobu 26 týdnů se expoziční rozpětí do NOAEL rovnala přibližně 4násobku průměrné expozice dosažené při terapeutické dávce u člověka.

Genotoxicita

Risdiplam není mutagenní při bakteriálním reverzním mutačním vyšetření. Risdiplam zvyšuje četnost výskytu mikronukleárních buněk v savčích buňkách *in vitro* a v kostní dřeni potkanů. Mikronukleární indukce v kostní dřeni byla zjištěna v několika studiích toxicity u potkanů (dospělých i juvenilních). NOAEL ve studiích souvisí s expozicí rovnou přibližně 1,5násobné expozici při terapeutické dávce u člověka. Podle zjištěných údajů jde o nepřímý účinek vyvolaný narušením cyklu buněčného dělení risdiplamem. Risdiplam nemá potenciál k přímému poškození DNA.

Reprodukční toxicita

Ve studiích březích potkanů byla po podání risdiplamu prokázána embryofetální toxicita s nižší hmotností plodu a opožděným vývojem. NOAEL pro tento účinek byla přibližně 2násobná ve srovnání s expozicemi dosahovanými při užívání terapeutické dávky risdiplamu u pacientů. Ve studiích s březími králíky byly zjištěny dysmorfogenní účinky při expozicích, které zároveň souvisely s toxicitou pro matku. Jednalo se o 4 (4 %) plody ze 4 (22 %) vrhů s hydrocefalem. NOAEL byla přibližně 4násobná ve srovnání s expozicemi dosahovanými při užívání terapeutické dávky risdiplamu u pacientů.

V pre- a postnatální vývojové studii na potkanech s každodenním podáním risdiplamu vyvolal risdiplam mírné prodloužení gestace. Podle studií březích a kojících samic potkanů prochází risdiplam placentou a vylučuje se do mléka.

Kancerogenita

Probíhá dvouletá studie kancerogenity s potkany. Studie s rasH2 transgenními myšmi se 6měsíční léčbou nepřinesla žádné důkazy tumorigenního potenciálu.

Studie na juvenilních zvířatech

Studie na juvenilních zvířatech neodhalují žádné zvláštní riziko pro člověka.

**6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

**6.1 Seznam pomocných látek**

mannitol (E 421)

isomalt (E 953)

jahodové aroma

kyselina vinná (E 334)

natrium-benzoát (E 211)

makrogol (polyethylenglykol 6000)

sukralóza

kyselina askorbová (E 300)

dihydrát dinatrium-edetátu

**6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

**6.3 Doba použitelnosti**

Prášek pro perorální roztok

2 roky

Rekonstituovaný perorální roztok

64 dnů při uchovávání v chladničce (2 °C až 8 °C).

**6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Prášek pro perorální roztok

Uchovávejte v původní jantarově hnědé skleněné lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovaný perorální roztok

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

Uchovávejte perorální roztok v původní jantarově hnědé skleněné lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem, a lahvičku vždy uchovávejte ve svislé poloze dobře uzavřenou víčkem.

**6.5 Druh obalu a obsah balení**

Jantarově hnědá skleněná lahvička třídy III s dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem garantujícím neporušenost obalu.

Jedna krabička obsahuje jednu lahvičku, jeden vtlačovací adaptér do lahvičky, dvě 6ml a dvě 12ml jantarově hnědé stříkačky pro perorální podání se stupnicí pro opakované použití.

**6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Přípravek Evrysdi ve formě prášku musí před výdejem rekonstituovat na perorální roztok zdravotnický pracovník (např. lékárník).

Příprava

S přípravkem Evrysdi ve formě prášku pro perorální roztok je třeba zacházet opatrně (viz bod 4.4). Suchý prášek ani rekonstituovaný roztok nevdechujte a zabraňte přímému styku s kůží a sliznicemi.

Během rekonstituce a při otírání vnějšího povrchu lahvičky/víčka a čištění pracovní plochy po rekonstituci používejte jednorázové rukavice. Zasaženou pokožku nebo sliznice omyjte důkladně mýdlem a vodou; zasažené oči vypláchněte vodou.

*Návod k rekonstituci:*

1. Jemným poklepáním na dno uzavřené skleněné lahvičky uvolněte prášek.

2. Sejměte víčko. Víčko nevyhazujte.

3. Opatrně nalijte 79 ml čištěné vody nebo vody pro injekci do lahvičky s přípravkem Evrysdi. Získáte tak perorální roztok s koncentrací 0,75 mg/ml.

4. Jednou rukou přidržte lahvičku na stole. Druhou rukou zatlačte do hrdla lahvičky adaptér. Zkontrolujte, zda je adaptér zatlačený na doraz.

5. Nasaďte víčko na lahvičku a důkladně víčko utáhněte. Zkontrolujte, zda je víčko pevně dotažené, a pak lahvičku důkladně 15 sekund protřepávejte. Počkejte 10 minut. Výsledný roztok musí být čirý. Poté roztok znovu dalších 15 sekund důkladně protřepávejte.

6. Zapište datum „Zlikvidujte po“ roztoku na štítek lahvičky a na krabičku. (Datum „Zlikvidujte po“ se stanoví jako 64 dnů po rekonstituci, den rekonstituce se počítá jako den 0.) Vraťte lahvičku zpět do původní krabičky se stříkačkami (ve váčcích), příbalovou informací a návodem k použití.

64 dnů po rekonstituci veškerý nespotřebovaný přípravek zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Německo

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/21/1531/001

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. března 2021

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 3. 2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

|  |
| --- |
|  |