

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EVRYSDI 0,75 mg/mL Oral Çözelti Hazırlamak İçin Toz

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir şişe 60 mg risdiplam içerir. Sulandırmanın ardından, her 1 mL çözelti 0,75 mg risdiplam içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum benzoat 0,38 mg
İsomalt 2,97 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti hazırlamak için toz. Açık sarı, sarı, grimsi sarı, yeşilimsi sarı veya açık yeşil toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

EVRYSDI, klinik olarak SMA Tip 1, Tip 2 veya Tip 3 veya 1-4 arası SMN2 kopya sayısı olan, hastalarda 5q spinal müsküler atrofi (SMA) tedavisi için endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

EVRYSDI ile tedavi SMA yönetiminde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji

SMA hastaları için EVRYSDI'nin önerilen, günde bir kez uygulanan dozu, yaş ve vücut ağırlığına göre belirlenir (bkz. Tablo 1).

Tablo 1. Yaş ve Vücut Ağırlığına Göre Dozaj Rejimi

Yaş* ve vücut ağırlığı	Önerilen Günlük Doz
< 2 ay	0,15 mg/kg
2 ay ila < 2 yaş arası	0,20 mg/kg
≥ 2 yaş (< 20 kg)	0,25 mg/kg

≥ 2 yaş (≥ 20 kg)	5 mg
------------------------------	------

* erken doğan bebekler için düzeltilmiş yaşa göre

Günlük 5 mg üzeri doz ile tedavi çalışılmamıştır.

Uygulama Yöntemi

Oral yoldan alınır.

EVERYSDI, uygulanmadan önce bir sağlık mesleği mensubu tarafından sulandırılmalıdır.

İlk doz uygulanmadan önce, sağlık mesleği mensubunun reçetelenen günlük dozun nasıl hazırlanacağı konusunda hasta veya hasta bakıcısı ile görüşmesi önerilir.

EVERYSDI her gün bir sefer, yaklaşık aynı saatte, yemekle birlikte veya yemekten bağımsız olarak, ürünle birlikte teslim edilen yeniden kullanılabilir oral şırınga ile ağızdan alınır. EVERYSDI süt veya hazır mama ile karıştırılmamalıdır.

EVERYSDI oral şırıngaya çekildikten hemen sonra uygulanmalıdır. EVERYSDI 5 dakika içinde uygulanmazsa oral şırıngadan atılmalı ve yeni bir doz hazırlanmalıdır. EVERYSDI'nin dökülmesi veya ciltle temas etmesi halinde, temas eden bölge su ve sabunla yıkanmalıdır.

Tıbbi ürünün tamamen yutulabilmesi için, hasta EVERYSDI aldıktan sonra su içmelidir. Hasta yutamıyorsa ve nazogastrik tüp veya gastrostomi beslenme tüpü varsa, EVERYSDI tüp yoluyla uygulanabilir. EVERYSDI uygulandıktan sonra, tüp su ile yıkanmalıdır.

EVERYSDI'nin Reçete Edilen Günlük Dozu İçin Oral Enjektörün Seçilmesi

Enjektör boyutu	Dozaj Hacmi	Enjektör İşaretleri
1 mL	0,3 mL ila 1 mL	0,01 mL
6 mL	1 mL ila 6 mL	0,1 mL
12 mL	6,2 mL ila 6,6 mL	0,2 mL

Uygulanacak dozun hacminin hesaplanması için, enjektör işaretlerinin dikkate alınması gerekmektedir. Doz hacmini, seçilen oral enjektörün üzerinde işaretlenmiş olan en yakın değere uygun olacak şekilde belirleyiniz.

Geciken ya da unutulmuş dozlar

Eğer bir EVERYSDI dozu alınması unutulmuş ve alınması gereken zamanın ilk altı saati içerisinde farkedilmiş ise, hemen alınmalıdır. Aksi takdirde, kaçırılan doz atlanmalı ve sonraki doz ertesi gün normal saatinde alınmalıdır.

Eğer bir doz tamamen yutulmazsa veya EVERYSDI dozu alındıktan sonra kusma meydana gelirse, ek doz verilmemelidir. Bir sonraki doz planlanan zamanda uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Bu popülasyon üzerinde risdiplam ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapmaya gerek yoktur (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Orta şiddetli veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar üzerinde çalışma yapılmamıştır ve bu kişilerin risdiplam maruziyeti artmış olabilir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

EVRYSDI'nin 2 aylık ve daha küçük SMA hastalarında kullanımı, 16 günlük ve daha büyük pediyatrik hastalardan elde edilen farmakokinetik ve güvenlik verileri ile desteklenmektedir (bkz. Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2). Risdiplam farmakokinetiği hakkında 16 günlükten küçük hastalarda veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri gönüllülere ilişkin veriler kısıtlıdır, bu nedenle yaşlı hastalarda doz ayarlaması yapmak gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

EVRYSDI, risdiplam veya Bölüm 6.1'de belirtilen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Potansiyel Embriyo-Fetal Toksisite**

Hayvan çalışmalarında embriyo-fetal toksisite gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Üreme potansiyeli olan hastalar, olası riskler hakkında bilgilendirilmelidir. Tedavi alan kadın hastalarda son EVRYSDI dozundan sonra en az 1 ay, erkek hastalarda ise, son EVRYSDI dozundan sonra en az 4 ay boyunca etkili doğum kontrolü uygulanmalıdır. Gebelik potansiyeli olan kadın hastaların gebelik durumu, EVRYSDI tedavisine başlamadan önce kontrol edilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Erkek Fertilitesi Üzerindeki Potansiyel Etkileri

Hayvan çalışmalarındaki gözlemlere dayanarak erkek hastalar, tedavi sırasında ve EVRYSDI'nin son dozundan sonra 4 ay boyunca sperm bağışında bulunmamalıdır. Tedaviye başlamadan önce, üreme potansiyeli olan erkek hastalarla fertiliteyi koruma stratejileri hakkında görüşülmelidir (bkz. Bölüm 4.6 ve 5.3). İnsanlarda, EVRYSDI'nin erkek fertilitesi üzerindeki etkilerine ilişkin çalışma yapılmamıştır.

Yardımcı Maddeler**İzomalt**

Bu tıbbi ürün izomalt içerir (2,97 mg/mL). Nadir görülen kalıtsal fruktoz intoleransı sorunu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Sodyum

Bu tıbbi ürün 0,375 mg/mL sodyum benzoat içerir. Sodyum benzoat yenidoğanlarda (4 haftalığa kadar) sarılığı (ciltte ve gözlerde sararma) arttırabilir.

EVERYSOI 5 mg dozda 1 mmol'den az sodyum (23 mg) içerir, dolayısıyla aslında 'sodyum içermez'.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer İlaçların EVRYSOI Üzerindeki Etkisi

Güçlü bir CYP3A inhibitörü olan itrakonazolün günde iki kez 200 mg dozunda, 6 mg risdiplamın tek bir oral dozu ile eşzamanlı uygulanması, risdiplamın farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir (EAA'da %11 artış, C_{maks}'ta %9 düşüş). EVRYSOI'nin bir CYP3A inhibitörüyle birlikte kullanımı doz ayarı gerektirmez.

FMO1 ve FMO3 yolu üzerinden ilaç-ilaç etkileşimi beklenmemektedir.

EVRYSOI'nin Diğer İlaçlar Üzerindeki Etkisi

Risdiplam zayıf bir CYP3A inhibitörüdür. Sağlıklı yetişkin gönüllülere 2 hafta süreyle günde bir kez oral yoldan uygulanan risdiplam, hassas bir CYP3A substratı olan midazolama maruziyeti bir miktar arttırmıştır (EAA'da %11 artış; C_{maks}'ta %16 artış). Etkileşimin kapsamının klinik açıdan ilgisi olduğu düşünülmemiştir, dolayısıyla CYP3A substratlarına doz ayarı yapmak gerekli değildir.

In vitro çalışmalar, risdiplamın ve onun majör insan metaboliti M1'in, önemli bir şekilde insan MDR1 proteini, organik anyon taşıyıcı polipeptit (OATP)1B1, OATP1B3, organik anyon taşıyıcı 1 ve 3 (OAT 1 ve 3) inhibitörü olmadığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte risdiplam ve metaboliti, insan organik katyon taşıyıcı 2 (OCT 2) ve çoklu ilaç ve toksin ekstrüzyonu (MATE)1 ve MATE-2 taşıyıcılarının in vitro inhibitörüdür. Terapötik ilaç konsantrasyonlarında OCT2 substratlarıyla etkileşim beklenmemektedir. Risdiplamın başka ilaçlarla birlikte kullanımının MATE1 ve MATE2-K substratlarının farmakokinetiği üzerindeki etkileri bilinmemektedir. İn vitro veriler ışığında, risdiplam MATE1 veya MATE2-K aracılığıyla elimine edilen metformin gibi tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarını arttırabilir. Başka bir ilaçla birlikte uygulanması mecbursa, ilaca bağlı toksisiteler izlenmeli ve gerekli durumda birlikte uygulanan tıbbi ürünün dozunun azaltılması dikkate alınmalıdır.

Risdiplam ve nusinersenin birlikte kullanımını destekleyici güvenlik ve etkililik verisi bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon

Risdiplam farmakokinetiği hakkında 16 günlükten küçük hastalarda veri mevcut değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

EVRYSDI tedavisine başlanmadan önce üreme potansiyeli olan kadınlarda gebelik durumu doğrulanmalıdır. Fetusa olası risk, gebe kadınlara açıkça anlatılmalıdır.

Doğum Kontrolü

Üreme potansiyeli olan erkek ve kadın hastalar aşağıdaki doğum kontrol gerekliliklerine uymalıdır:

Kadın Hastalar

Üreme potansiyeli olan kadınlara, EVRYSDI tedavisi sırasında ve son dozdan sonra en az 1 ay boyunca yüksek derecede etkili doğum kontrolü uygulamaları konusunda tavsiyede bulunulmalıdır.

Erkek Hastalar

Gebe kalma olasılığı olan kadın partnerleri olan erkek hastalar tedavi süresince ve son dozu izleyen 4 ay süresince çok etkili doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

EVRYSDI'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

EVRYSDI'nin gebe kadınlarda ve doğum kontrol yöntemi kullanmayan gebelik potansiyeli olan kadınlarda kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

Risdiplamın insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar risdiplamın süte geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Emzirilen bebeğe zarar verme potansiyeli bilinmediğinden, tedavi sırasında emzirilmemesi önerilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Erkek Hastalar

Klinik olmayan bulgulara dayanarak tedavi sırasında erkek fertilitesi zarar görebilir. Sıçan ve maymun üreme organlarında sperm dejenerasyonu ve sperm sayısında azalma grlmştir

(bkz. Bölüm 5.3). Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalara ilişkin gözlemler esas alındığında, sperm hücrelerinin risdiplam kullanımı bırakıldığında normale dönmesi beklenmektedir.

Erkek hastalar, tedaviye başlamadan önce veya en az 4 aylık tedavisiz bir süreden sonra sperm korumasını düşünebilir. Çocuk sahibi olmak isteyen erkek hastalar EVRYSDI ile tedaviyi en az 4 ay süreyle durdurmuş olmalıdır. Gebe kalındıktan sonra tedaviye yeniden başlanabilir.

Kadın Hastalar

Klinik dışı veriler ışığında (bkz. Bölüm 5.3), risdiplamın kadın fertilitesine etki etmesi beklenmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

EVRYSDI'nin araç veya makine kullanma becerisi üzerinde herhangi bir etkisi yoktur veya önemsiz düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

İnfanıl dönemde başlayan SMA hastaları üzerinde gerçekleştirilen EVRYSDI klinik çalışmalarında gözlemlenen en yaygın advers reaksiyonlar yüksek ateş (%54,8), döküntü (%29) ve ishal (%19,4) olmuştur.

Daha sonraki dönemde başlayan SMA hastaları üzerinde gerçekleştirilen EVRYSDI klinik çalışmalarında gözlemlenen en yaygın advers reaksiyonlar ise, yüksek ateş (%21,7), baş ağrısı (%20), ishal (%16,7) ve döküntü (%16,7) olmuştur.

Yukarıda listelenen advers reaksiyonlar tanımlanabilir bir klinik patern ya da süre paterni olmaksızın meydana gelmiş olup genellikle, infanıl veya geç başlangıçlı SMA hastalarının tedavi sürecinin devam etmesine karşın semptomlar geçici olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Her advers ilaç reaksiyonuna karşılık gelen frekans kategorisi aşağıdaki kurala dayanır: Çok yaygın ($\geq 1 / 10$); yaygın ($\geq 1 / 100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1 / 1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1 / 10.000$ ila $< 1 / 1000$); çok seyrek ($< 1 / 10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle sıklık belirlenmemektedir). Klinik çalışmalarda görülen advers ilaç reaksiyonları (Tablo 2) MedDRA sistem organ sınıfı bazında listelenmiştir.

Tablo 2. EVRYSDI ile yapılan klinik çalışmalara ve pazarlama sonrası deneyime göre infanıl dönemde ve daha sonraki dönemde başlayan SMA hastalarında meydana gelen advers ilaç reaksiyonları

Sistem Organ Sınıfı	İnfanıl dönemde başlayan SMA (Tip 1)	Daha sonraki dönemde başlayan SMA (Tip 2 ve 3)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		
İdrar yolu enfeksiyonu (sistit dahil)	Yaygın	Yaygın
Sinir Sistemi Hastalıkları		

Baş ağrısı	Geçerli değildir	Çok yaygın
Gastrointestinal Hastalıklar		
İshal	Çok yaygın	Çok yaygın
Bulantı	Geçerli değildir	Yaygın
Ağız ülseri ve aftöz ülseri	Yaygın	Yaygın
Deri ve Derialtı Doku Hastalıkları		
Döküntü*	Çok yaygın	Çok yaygın
Kütanoz vaskülit**	Bilinmiyor	
Kas-İskelet Sistemi ve Bağ Doku Hastalıkları		
Artralji	Geçerli değildir	Yaygın
Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar		
Yüksek ateş (çok yüksek ateş dahil)	Çok yaygın	Çok yaygın

*Dermatit, dermatit akneiform, alerjik dermatit, döküntü, eritem, folikülit, eritematöz döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü

**Pazarlama sonrası deneyim sırasında kutanoz vaskülit bildirilmiştir. Belirtiler, risdiplam tedavisinin kalıcı olarak kesilmesinden sonra düzelmiştir. Mevcut verilerden hareketle sıklık tahmin edilememektedir.

Pre-sembiotik hastalardaki güvenlik profili

RAINBOWFISH çalışmasının primer analizine dayanarak, EVRYSDI'nin pre-sembiotik hastalardaki güvenlik profili, semptomatik infantil başlangıçlı ve geç başlangıçlı SMA hastalarının güvenlik profili ile uyumludur. RAINBOWFISH çalışmasına ilk dozun uygulandığı sırada yaşları 16 ile 41 gün (vücut ağırlığı aralığı 3,1 ila 5,7 kg) arasında olan pre-sembiotik 26 SMA hastası dahil edilmiştir. Ortanca maruziyet süresi 20,4 aydır (aralık: 10,6 ila 41,9 ay). 20 günlükten küçük yenidoğanlarda mevcut pazarlama sonrası veriler kısıtlıdır.

Daha önce diğer SMA modifiye edici tedavilerle tedavi edilen hastalarda güvenlik profili

Risdiplam alan SMA tedavisi naif olmayan hastalarda (daha önce nusinersen veya onasemnogene abeparvovec ile tedavi edilenler dahil) Risdiplamın güvenlik profili, FIREFISH, SUNFISH ve RAINBOWFISH klinik çalışmalarında risdiplam ile tedavi edilen SMA tedavisi naif hastalardaki güvenlik profili ile tutarlıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

Şüpheli advers reaksiyonların bildirilmesi

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr, tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı

EVRYSDI'nin doz aşımı için bilinen antidot yoktur. Doz aşımı durumunda, hasta yakından takip edilmeli ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kas iskelet sistemi hastalıklarında kullanılan diğer ilaçlar
ATC kodu: M09AX10

Etki mekanizması:

Risdiplam, 5q kromozomundaki SMN1 geninde SMN protein yetmezliğine yol açan mutasyondan kaynaklanan SMA hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere tasarlanan survival motor nöron 2 (SMN2) öncü mRNA birleşme düzenleyicisidir. Fonksiyonel SMN proteini yetmezliği doğrudan SMA patofizyolojisine bağlıdır ve bu, motor nöronların aşamalı olarak kaybını ve kas zayıflığını kapsar.

Risdiplam SMN2 birleştiricisini düzenler ve mRNA transkripsiyonundaki dengeyi ekzon 7 eksklüzyonundan ekzon 7 inklüzyonuna geçirerek fonksiyonel ve stabil SMN proteini üretimini arttırır. Böylece, risdiplam fonksiyonel SMN protein seviyelerini arttırarak ve bu artışı sürdürerek SMA'yı tedavi eder.

Farmakodinamik etkiler:

İnfanıl başlangıçlı SMA ve daha geç başlangıçlı SMA hastalarında yapılan FIREFISH (kayıt sırasında 2-7 aylık hastalar), SUNFISH (kayıt sırasında 2-25 yaş arası hastalar) ve JEWELFISH (kayıt sırasında 1-60 yaş arası hastalar) çalışmalarında risdiplam çalışılan tüm SMA tiplerinde, tedavi başlangıcından sonraki 4 hafta içinde başlangıca göre kandaki SMN proteininde 2 kattan fazla medyan değişiklikle bir artışa yol açmıştır. Artış, tedavi süresince (en az 24 ay) tüm SMA tiplerinde devam etmiştir.

Kardiyak elektrofizyoloji

Risdiplamın düzeltilmiş QT aralığı üzerindeki etkisi 47 sağlıklı yetişkin denekte yapılan bir çalışmada değerlendirilmiştir. Terapötik maruziyette, risdiplam düzeltilmiş QT aralığını uzatmamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlik

Risdiplamın infanıl dönemde başlayan (SMA Tip 1) ve geç başlangıçlı (SMA Tip 2 ve 3) SMA hastalarını tedavi etmedeki etkililiği FIREFISH ve SUNFISH adlı 2 pivotal klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Risdiplamın pre-septomatik SMA hastalarının tedavisine yönelik etkililik verileri RAINBOWFISH klinik çalışmasında değerlendirilmiştir. Tip 4 SMA tanılı hastalar üzerinde klinik çalışma yapılmamıştır.

İnfanıl başlangıçlı SMA

Çalışma BP39056 (FIREFISH), semptomatik Tip 1 SMA hastalarında risdiplamın etkililiğinin, güvenliliğinin, farmakokinetiğinin (PK) ve farmakodinamiğinin (PD) incelendiği açık etiketli, 2 bölümlü bir çalışmadır (Tüm hastalarda; hastalık genetik olarak 2 SMN2 gen kopyasıyla doğrulanmıştır). FIREFISH çalışmasının ilk kısmı çalışmanın doz bulma kısmı olarak tasarlanmıştır. FIREFISH'in doğrulama kısmı olan 2. Bölümde ise risdiplamın etkililiği değerlendirilmiştir. 1. Bölümde yer alan hastalar 2. Bölümde yer almamıştır.

Başlıca etkililik sonlanım noktası, tedavinin 12. ayının sonunda, Bayley Bebek ve Küçük Çocuklar için Gelişim Ölçeği - III (BSID-III) ile ölçülen, en az 5 saniye süreyle desteksiz oturabilen bebeklerin oranı olmuştur.

FIREFISH Bölüm 2

FIREFISH çalışmasının 2. Bölümüne 41 Tip 1 SMA hastası dahil edilmiştir. Tip 1 SMA klinik belirtilerinin ve semptomlarının sürdüğü ortalama yaş 1,5 ay olmuştur (aralık: 1-3 ay) - %54 kız, %54 Beyaz tenli ve %34 Asyalı. Çalışmaya dahil edilenlerin yaş ortalaması 5,3 ay (aralık: 2,2-6,9 ay), semptomların başlangıcı ile ilk doz arasında geçen süre ise 3,4 ay olmuştur (aralık: 1-6 ay). Referans değerinde, Philadelphia Çocuk Hastanesi Nöromusküler Hastalık Bebek Testi (CHOP-INTEND) skoru ortalaması 22 puan (aralık: 8-37) ve Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2 (HINE-2) skoru ortalaması 1 puan olmuştur (aralık: 0-5).

Tedavinin 12. ayının sonunda en az 5 saniye süreyle destek almadan oturabilen hasta oranı birincil sonlanım noktası olmuştur (BSID-III kaba motor ölçeği, Madde 22). Risdiplam ile tedavi edilen hastaların başlıca etkililik sonlanım noktaları Tablo 3'te yer almaktadır.

Tablo 3. 12. ve 24. ayda görülen başlıca etkililik sonuçları özeti (FIREFISH Bölüm 2)

Etkililik Sonlanım Noktaları	Hasta Proporsiyonu N=41 (%90 GA)	
	12. Ay	24. Ay
<u>Motor fonksiyon ve gelişim basamakları</u>		
BSID-III: En az 5 saniye süreyle destek almadan oturma	%29,3 (%17,8, %43,1) p <0,0001 ^a	%61 (%46,9, %73,8)
CHOP-INTEND: 40 ve üzeri skor	%56,1 (%42,1, %69,4)	%75,6 (%62,2, %86,1)
CHOP-INTEND: Referans değerden 4 ve üzeri puan artışı	%90,2 (%79,1, %96,6)	%90,2 (%79,1, %96,6)
HINE-2: Motor gelişim basamağı yanıt verenler ^b	%78 (%64,8, %88)	%85,4 (%73,2, %93,4)
HINE-2: Destek almadan oturma ^c	%24,4 (%13,9, %37,9)	%53,7 (%39,8, %67,1)
<u>Sağkalım ve olaysız sağkalım</u>		
Olaysız sağkalım ^d	%85,4 (%73,4, %92,2)	%82,9 (%70,5, %90,4)
Canlı	%92,7 (%82,2, %97,1)	%92,7 (%82,2, %97,1)
<u>Besleme</u>		

Ağızdan besleyebilme ^e	%82,9 (%70,3, %91,7)	%85,4 (%73,2, %93,4)
-----------------------------------	-------------------------	-------------------------

Kısaltmalar: CHOP-INTEND=Philadelphia Çocuk Hastanesi Bebek Nöromüsküler Hastalık Testi ; HINE-2= Hammersmith Bebek Nörolojik Muayenesi Modül 2.

a p değerinde tek yönlü kesin binominal test esas alınmıştır. Sonuç %5'lik eşikle karşılaştırılmıştır.

b HINE-2'ye göre: Tekmeleme kabiliyetinde 2 puan ve üzeri artış [veya en yüksek skor] VEYA baş kontrolü, yuvarlanma, oturma, emekleme, ayakta durma veya yürüme motor gelişim basamaklarında 1 puan ve üzeri artış ve kötüye giden motor gelişim basamaklarının daha fazla kategorisinde iyileşme bu analizde yanıt veren olarak tanımlanmıştır.

c 24.ayda HINE-2 ile yapılan değerlendirmede, destek almadan oturan hastalar “sabit oturan” (%24, 10/41) ve “eksen üzerinde dönen” (%29, 12/41) hastaları kapsamaktadır.

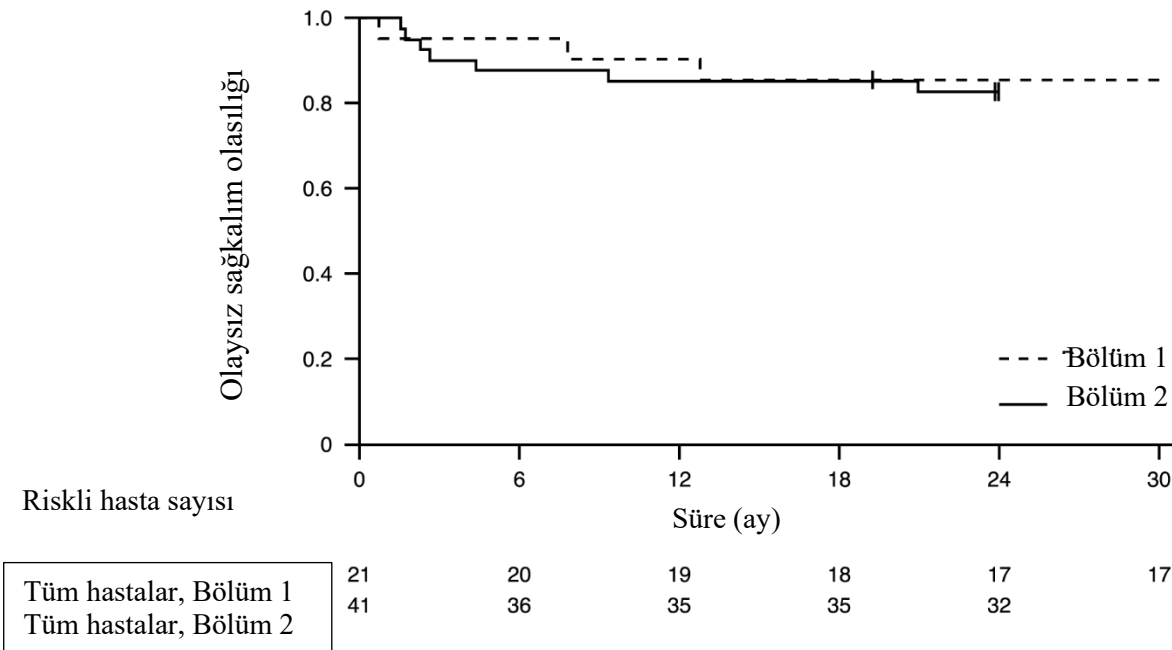
d Akut tersine çevrilebilir olay olmadığı veya olayın çözüme kavuşturulduğu durumda trakeostomi veya günde 16 saat ve üzeri süreyle invazif olmayan ventilasyon ya da üst üste 21 günden fazla süreyle entübe olma olarak tanımlanan solunum cihazına sürekli bağlı olma sonlanım noktasını karşılamak bir olaydır. Üç hasta çalışma kaydını takip eden ilk 3 ay içinde ölmüştür ve dört hasta 24. aydan önce solunum cihazına sürekli bağlı olma sonlanım noktasını karşılamıştır. Bu 4 hastanın CHOP-INTEND skorunda referans değerden en az 4 puanlık bir artış meydana gelmiştir.

e 24. Ayda yalnızca oral yoldan beslenmiş olan (toplamda 29 hasta) ve hem besleme tüpüyle hem de oral yoldan beslenmiş olan (toplamda 6 hasta) hastaları kapsar.

24. ayda hastaların %44'ü 30 saniye desteksiz oturmayı başarmıştır (BSID-III, Madde 26). HINE-2 ile ölçüldüğü üzere hastalar ek motor gelişim basamaklarına ulaşmaya devam etti: %80,5'i kendi etrafında dönebilmiş ve hastaların %27'si ayakta durabilmiştir (%12 destek ağırlığı ve %15 destekle ayakta durma).

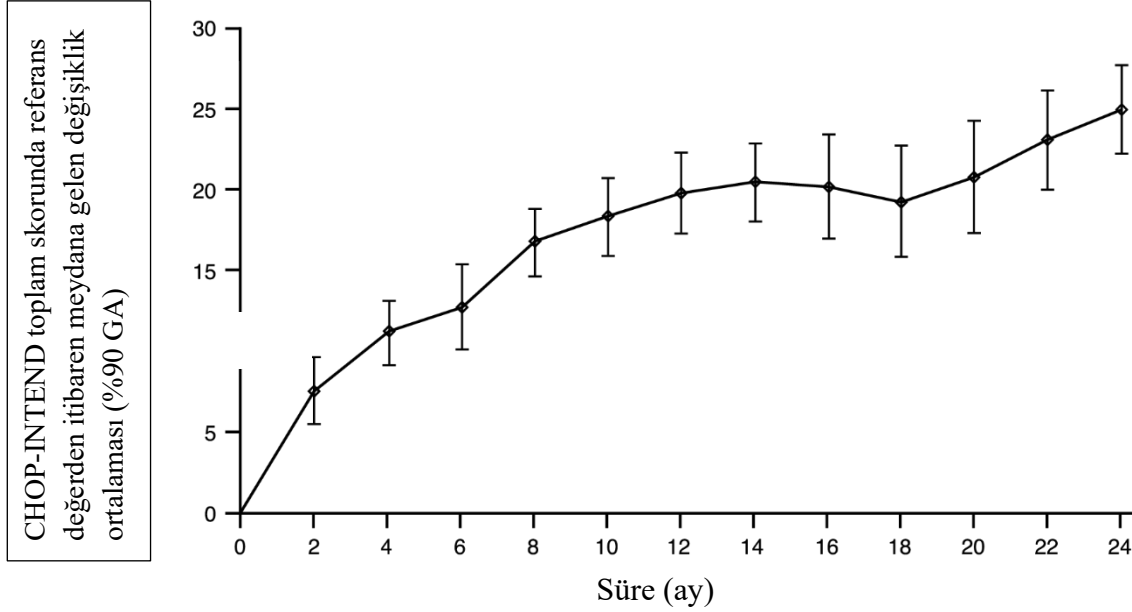
SMA'sı erken başlangıçlı ve tedavi edilmemiş hastalar destek almadan oturamamıştır ve bu hastaların yalnızca %25'inin 14 aydan sonra solunum cihazına sürekli bağlı kalmadan sağkalması beklenmemektedir.

Şekil 1. Kaplan-Meier olaysız sağkalım grafiği (FIREFISH Bölüm 1 ve Bölüm 2)



+ Sansürlen: Bölüm 2'deki iki hasta 24. ay ziyaretini erken yaptığı için, Bölüm 1'deki bir hasta da tedaviyi bıraktığı ve 3,5 ay sonra öldüğü için sansürlenmiştir.

Şekil 2. CHOP-INTEND toplam skorunda referans değerden itibaren meydana gelen değişiklik ortalaması (FIREFISH Bölüm 2)



FIREFISH Bölüm 1

Risdiplamın Tip 1 SMA hastalarında etkililiği FIREFISH Bölüm 1 sonuçlarıyla da desteklenmiştir. Bölüm 1'e katılan 21 hastanın referans değer özellikleri Tip 1 SMA semptomatik hastalarının özellikleriyle tutarlı olmuştur. Çalışmaya dahil edilenlerin yaş ortalaması 6,7 ay (aralık: 3,3-6,9 ay), semptomların başlangıcı ile ilk doz arasında geçen süre ise 4 ay olmuştur (aralık: 2-5,8 ay).

Toplamda 17 hasta risdiplam tedavi dozunu (Bölüm 2 için seçilen doz) almıştır. Tedavinin 12. ayının sonunda, bu hastaların %41'i (7/17) en az 5 saniye süreyle destek almadan oturabilmiştir (BSID-III, Madde 22). Tedavinin 24. ayının sonunda tedavi dozunu alan 3 hasta daha, en az 5 saniye süreyle destek almadan oturabilmiş ve bu temel hedefe ulaşan hasta sayısı toplamda 10'a (%59) ulaşmıştır.

Tedavinin 12. ayının sonunda hastaların %90'ı (19/21) hayatta kalabilmiş, olay yaşamamış (solunum cihazına sürekli bağlı kalmamış) ve 15 ay ve üzeri yaşa ulaşmıştır. Tedavinin en az 33. ayının sonunda hastaların %81'i (17/21) hayatta kalabilmiş, olay yaşamamış ve 37 ay ve üzeri yaşa ulaşmıştır (ortalama 41 ay; aralık 37 ila 53 ay), bkz. Şekil 1. Tedavi döneminde 3 hasta, bir hasta ise tedaviyi bıraktıktan 3,5 ay sonra ölmüştür.

Geç başlangıçlı SMA

Çalışma BP39055 (SUNFISH), risdiplamın 2-25 yaş aralığındaki SMA Tip 2 veya Tip 3 hastalarında etkililik, güvenilirlik, PK ve PD özelliklerinin araştırıldığı 2 bölümlü, çok merkezli bir çalışmadır. 1. Bölüm doz bulma, 2. Bölüm ise randomize, çift kör, plasebo kontrollü doğrulama bölümüdür. 1. Bölümde yer alan hastalar 2. Bölümde yer almamıştır.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, 12. ayda Motor Fonksiyon Ölçümü-32'de (MFM32) referans değerden itibaren meydana gelen değişim olmuştur. MFM32 ile geniş bir SMA hastası yelpazesinde geniş çaplı motor fonksiyon değerlendirmesi yapılabilmektedir. Toplam MFM32 skoru, olabilecek en yüksek skorun yüzdesi cinsinden ifade edilir (aralık: 0-100), yüksek skorlar yüksek motor fonksiyonuna işaret eder.

SUNFISH Bölüm 2

SUNFISH Bölüm 2, 180 non-ambulan (yürüyemeyen) Tip 2 (%71) veya Tip 3 (%29) SMA hastası üzerinde yürütülen, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bölümdür. Hastalar 2:1 oranında, tedavi dozunda risdiplam (bkz. Bölüm 4.2) veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Randomizasyon yaş grubuna göre yapılmıştır (2 ila 5, 6 ila 11, 12 ila 17, 18 ila 25 yaş).

Hastaların tedavi başlangıcındaki yaş ortalaması 9 olmuş (aralık 2-25 yaş), ilk SMA semptomlarının ortaya çıktığı zaman ile ilk tedavi arasında geçen süre ortalaması ise 102,6 (1-275) ay olmuştur. Çalışmaya dahil olduklarında genel olarak hastaların %30'u 2 ila 5, %32'si 6 ila 11, %26'sı 12 ila 17, %12'si ise 18 ila 25 yaşında olmuştur. Çalışmaya dahil edilen 180 hastanın %51'i kız, %67'si Beyaz tenli, %19'u ise Asyalı olmuştur. Referans değerinde hastaların %67'sinde skolyoz vardır (hastaların %32'sinde ileri derecede skolyoz vardır). Hastaların referans değerindeki MFM32 skoru ortalaması 46,1, Revised Upper Limb Module (RULM) skoru ise 20,1 olmuştur. Referans değerindeki demografik özellikler, skolyoz hariç olmak üzere (risdiplam kolundaki hastaların %63'ü, plasebo kontrol kolundaki hastaların %73'ü) risdiplam ve plasebo kollarına dengeli bir şekilde dağıtılmıştır.

SUNFISH Bölüm 2 birincil analizinde, MFM32 toplam skorunda referans değerden 12. aya kadar meydana gelen değişiklik, risdiplam ve plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında klinik açıdan anlamlı ve istatistiksel olarak önemli bir fark ortaya koymuştur. Birincil analizin ve önemli sekonder sonlanım noktalarının sonuçları Tablo 4, Şekil 3 ve Şekil 4'te yer almaktadır.

Tablo 4. Geç başlangıçlı SMA hastalarında tedavinin 12. ayında etkililik (SUNFISH Bölüm 2)

Sonlanım Noktaları	Risdiplam (N=120)	Plasebo (N=60)
Birincil Sonlanım Noktası:		
MFM32 total skorunda ¹ referans değerden itibaren 12. Aya kadar meydana gelen değişikliğin LS ortalaması (%95 GA)	1,36 (0,61, 2,11)	-0,19 (-1,22, 0,84)
Plasebodan fark Tahmin (%95 GA) p değeri ²	1,55 (0,3, 2,81) 0,0156	
Sekonder Sonlanım Noktaları		

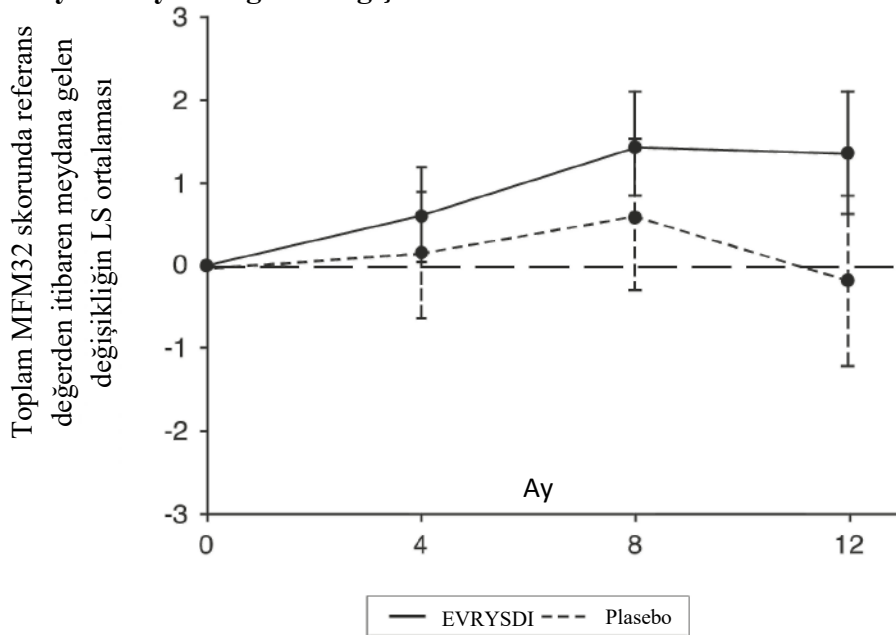
MFM32 toplam skorunda ¹ referans değerden itibaren 12. Ayda 3 ve üzeri değişiklik meydana gelen hasta oranı (%95 GA) ¹	%38,3 (28,9, 47,6)	%23,7 (12, 35,4)
Genel yanıtın risk oranı (%95 GA) Ayarlanan(ayarılanmayan) p değeri ^{3,4}	2,35 (1,01, 5,44) 0,0469 (0,0469)	
RULM total skorunda ⁵ referans değerden itibaren 12. Ayda meydana gelen değişikliğin LS ortalaması (%95 GA)	1,61 (1, 2,22)	0,02 (-0,83, 0,87)
Plasebo tahmininden fark (%95 GA) Ayarlanan (ayarılanmayan) p değeri ^{2,4}	1,59 (0,55, 2,62) 0,0469 (0,0028)	

LS=en küçük kareler

1. MFM32'nin kayıp veri kuralı esas alınarak 6 çalışmadan çıkarılmıştır (Risdiplam n=115; plasebo kontrol n=59).
2. Veriler karma model ile tekrarlı referans değer, tedavi, ziyaret, yaş grubu, ziyaretle tedavi ve ziyaretle referans değer toplam skoru ölçümü yapılarak analiz edilmiştir.
3. Veriler lojistik regresyonla referans değerdeki toplam skor, tedavi ve yaş grubu kullanılarak analiz edilmiştir.
4. Hiyerarşik testlere dahil edilen sonlanım noktalarının ayarlanan p değeri alınmış ve mevcut sonlanım noktasına kadarki hiyerarşi sırasında sonlanım noktalarının tüm p değerleri esas alınarak elde edilmiştir.
5. RULM kayıp veri kuralı esas alınarak 3 hasta çalışmadan çıkarılmıştır (Risdiplam n=119; plasebo kontrol n=58).

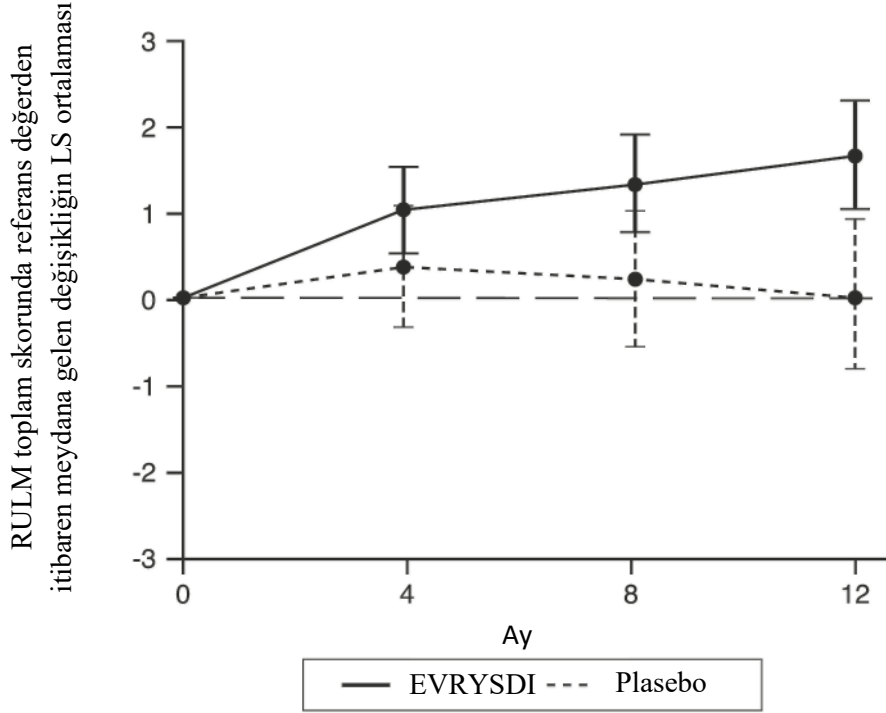
Tedavinin 12. Ayı tamamlandığında risdiplam kullanmaya devam eden hasta sayısı 117 olmuştur. 24 aylık analizin yapıldığı esnada, 24 aydır risdiplam ile tedavi edilen bu hastalar, 12 ila 24 ay aralığında genel anlamda motor fonksiyonlarında iyileşme deneyimlemiştir. MFM32'de referans değerden itibaren meydana gelen değişiklik 1,83 (%95 GA: 0,74, 2,92), RULM'de ise 2,79 (%95 GA: 1,94, 3,64) olmuştur.

Şekil 3. SUNFISH Bölüm 2'de¹ MFM32 toplam skorunda referans değerden itibaren 12 ayda meydana gelen değişiklik ortalaması



¹En küçük kareler (LS) MFM32 skorunda referans değerden itibaren meydana gelen değişikliğin farkını ifade eder [%95 GA]

Şekil 4. SUNFISH Bölüm 2’de¹ RULM toplam skorunda referans değerden itibaren 12 ayda meydana gelen değişiklik ortalaması



1 En küçük kareler (LS) RULM skorunda referans değerden itibaren meydana gelen değişikliğin farkını ifade eder [%95 GA]

SUNFISH Bölüm 1

Daha sonraki dönemde başlayan SMA hastalarında etkililik SUNFISH çalışmasının doz bulma bölümü olan 1. Bölüm sonuçlarıyla da desteklenmiştir. 1. Bölümde çalışmaya 2 ila 25 yaş aralığındaki 51 Tip 2 ve 3 SMA hastası [7 yürüyebilen (ambulan) hasta dahil] dahil edilmiştir. Tedavinin 1. yılında motor fonksiyonda MFM32 ile ölçülen ve klinik açıdan anlamlı bir iyileşme meydana gelmiştir. Burada referans değerden itibaren meydana gelen değişikliğin ortalaması 2,7 puan (%95 GA: 1,5, 3,8) olmuştur. MFM32’deki iyileşme 2 yıllık tedavi süresince muhafaza edilmiştir (2,7 puanlık değişiklik ortalaması [%95 GA: 1,2, 4,2]).

Daha önce diğer SMA modifiye edici tedavilerle tedavi edilen hastalarda kullanım (JEWELFISH)

BP39054 (JEWELFISH, n = 174) çalışması, daha önce diğer onaylı (nusinersen n = 76, onasemnogene abeparvovec n = 14) veya araştırma amaçlı SMA modifiye edici tedavilerle tedavi görmüş olan infantil başlangıçlı ve geç başlangıçlı SMA hastalarında (medyan yaş 14 yıl [aralık 1 - 60 yıl]) risdiplamın güvenliliğini, tolere edilebilirliğini, farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini araştırmak için tek kollu, açık etiketli bir çalışmadır. Başlangıçta, 2-60 yaş arasındaki 168 hastanın %83’ünde skolyoz ve %63’ünde Hammersmith Fonksiyonel Motor Ölçeği Genişletilmiş (HFMSE) skoru <10 puandır.

Tedavinin 24. ayındaki analizde, 2-60 yaş arası hastalar MFM-32 ve RULM’de motor fonksiyonda genel stabilizasyon göstermiştir (sırasıyla n = 137 ve n = 133). 2 yaşından küçük

hastalar (n = 6) baş kontrolü, yuvarlanma ve bağımsız oturma gibi motor kilometre taşlarını korumuş veya kazanmıştır. Tüm ambulatuvar hastalar (5-46 yaş arası, n = 15) yürüme becerilerini korumuştur.

Pre-semptomatik SMA (RAINBOWFISH)

Çalışma BN40703 (RAINBOWFISH), genetik olarak SMA tanısı konmuş ancak henüz semptomları olmayan doğumdan 6 haftalık olana kadar (ilk dozda) bebeklerde risdiplamın etkililiğini, güvenliliğini, farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini araştıran açık etiketli, tek kollu, çok merkezli bir klinik çalışmadır.

Pre-semptomatik SMA hastalarında etkililik, risdiplam ile tedavi edilen 26 hastada [tedavi amaçlı (ITT) popülasyon] 12. Ayda değerlendirilmiştir: sekiz hastada, 13 hastada ve 5 hastada sırasıyla 2, 3 ve ≥ 4 SMN2 gen kopyası vardı. Bu hastaların ilk dozdaki ortalama yaşı 25 gün (aralık: 16 ila 41 gün), %62'si kadın ve %85'i Kafkasya kökenliydi. Başlangıçta, medyan CHOP-INTEND skoru 51,5 (aralık: 35,0 ila 62,0), medyan HINE-2 skoru 2,5 (aralık: 0 ila 6,0) ve medyan ulnar sinir bileşik kas aksiyon potansiyel (BKAP) amplitüdü 3,6 mV (aralık: 0,5 ila 6,7 mV) idi.

Birincil etkililik popülasyonu (N=5), 2 SMN2 kopyası olan ve başlangıç BKAP amplitüdü $\geq 1,5$ mV olan hastaları içermektedir. Bu hastalarda başlangıçta medyan CHOP-INTEND skoru 48,0 (aralık: 36,0 ila 52,0), medyan HINE-2 skoru 2,0 (aralık: 1,0 ila 3,0) ve medyan BKAP amplitüdü 2,6 mV (aralık: 1,6 ila 3,8 mV) idi.

Birincil sonlanım noktası, birincil etkililik popülasyonunda 12. Ayda en az 5 saniye boyunca desteksiz oturabilen hastaların oranıydı (BSID-III kaba motor ölçeği, Madde 22); önceden tanımlanmış %5'lik performans kriterine kıyasla hastaların istatistiksel olarak anlamlı ve klinik olarak anlamlı bir oranı bu dönüm noktasına ulaşmıştır.

Risdiplam ile tedavi edilen hastaların temel etkililik sonlanım noktaları Tablo 5 ve 6'da ve Şekil 5'te gösterilmektedir.

Tablo 5. 12. ayda semptom göstermeyen hastalar için BSID-III Madde 22'ye göre tanımlanan oturma becerisi

Etkililik sonlanım noktası	Popülasyon		
	Birincil etkililik (N:5)	2 SMN2 kopyasına ^a sahip hasta (N:8)	ITT (N:26)
En az 5 saniye süreyle destek almadan oturma (BSID-III madde 22); (GA %90)	%80 (%34,3, %99) $p < 0.0001^b$	%87,5 (%52,9, %99,4)	%96,2 (%83, %99,8)

Kısaltmalar: BSID-III = Bebek ve Küçük Çocuklar için Bayley Gelişim Ölçekleri – Üçüncü Baskı; CI = Güven Aralığı;

ITT=Tedavi Amaçlı

^a 2 SMN2 kopyasına sahip hastaların başlangıçta median CMAP amplitüdü 2,0 (aralık 0,5 – 3,8) idi.

^b p-değeri tek taraflı kesin binom testi esas alınarak hesaplanmıştır. Sonuç, %5'lik bir eşik değerle karşılaştırılmıştır.

Ayrıca, birincil etkililik popülasyonunun %80'i (4/5), 2 SMN2 kopyasına sahip hastaların %87,5'i (7/8) ve ITT popülasyonundaki hastaların %80,8'i (21/26), 30 saniye boyunca desteksiz oturma becerisini kazandı (BSID-III, Madde 26)

ITT popülasyonundaki hastalar, 12.Ay'da HINE-2 ile ölçülen motor gelişim aşamalarına da ulaştı (N=25). Bu popülasyonda, hastaların %96'sı oturabiliyordu [2 SMN2 kopyasına sahip hastalardan 1'i (1/8) stabil oturma becerisine ulaştı ve 23 hasta (sırasıyla 2, 3 ve ≥ 4 SMN2 kopyasına sahip hastalardan 6/8, 13/13 ve 4/4'ü) pivot yapabiliyordu]. Ayrıca, hastaların %84'ü ayakta durabiliyordu; %32'si (N=8) destekle ayakta durabiliyordu (sırasıyla 2, 3 ve ≥ 4 SMN2 kopyasına sahip hastalardan 3/8, 3/13 ve 2/4'ü) ve %52'si (N=13) desteksiz ayakta durabiliyordu (sırasıyla 2, 3 ve ≥ 4 SMN2 kopyasına sahip hastalardan 1/8, 10/13 ve 2/4'ü). Ayrıca, hastaların %72'si zıplayabiliyor, destek alarak yürüyebiliyor veya bağımsız yürüyebiliyordu; %8'i (N=2) zıplayabiliyordu (2 SMN2 kopyasına sahip 2/8 hasta), %16'sı (N=4) destek alarak yürüyebiliyordu (sırasıyla 3 ve ≥ 4 SMN2 kopyasına sahip hastalardan 3/13 ve 1/4'ü) ve %48'i (N=12) bağımsız yürüyebiliyordu (sırasıyla 2, 3 ve ≥ 4 SMN2 kopyasına sahip hastalardan 1/8, 9/13 ve 2/4'ü). Yedi hastaya 12.Ay'da yürüme testi yapılmadı.

Tablo 6. Semptom göstermeyen hastalar için 12. Aydaki temel etkililik sonlanım noktalarının özeti

Etkililik sonlanım noktası	ITT popülasyonu (N:26)
Motor fonksiyonu	
CHOP-INTEND'de toplam puanı 50 veya daha yüksek olan hastaların oranı (GA %90)	%92 ^a (%76,9%, %98,6%)
CHOP-INTEND'de toplam puanı 60 veya daha yüksek olan hastaların oranı (GA %90)	%80 ^a (%62,5, %91,8)
<u>Beslenme</u>	
Ağızdan beslenme yeteneğine sahip hastaların oranı (GA %90)	%96,2 ^b (%83,0, %99,8)
<u>Sağlık Hizmetleri Kullanımı</u>	
Hastaneye yatışı olmayan hastaların oranı ^c (GA %90)	%92,3 (%77,7, %98,6)
<u>Olaysız Sağkalım^d</u>	
Olaysız sağkalıma sahip hastaların oranı (GA %90)	%100 (%100, %100)

CHOP-INTEND = Philadelphia Çocuk Hastanesi Bebek Nöromusküler Bozukluklar Testi;

GA = Güven Aralığı

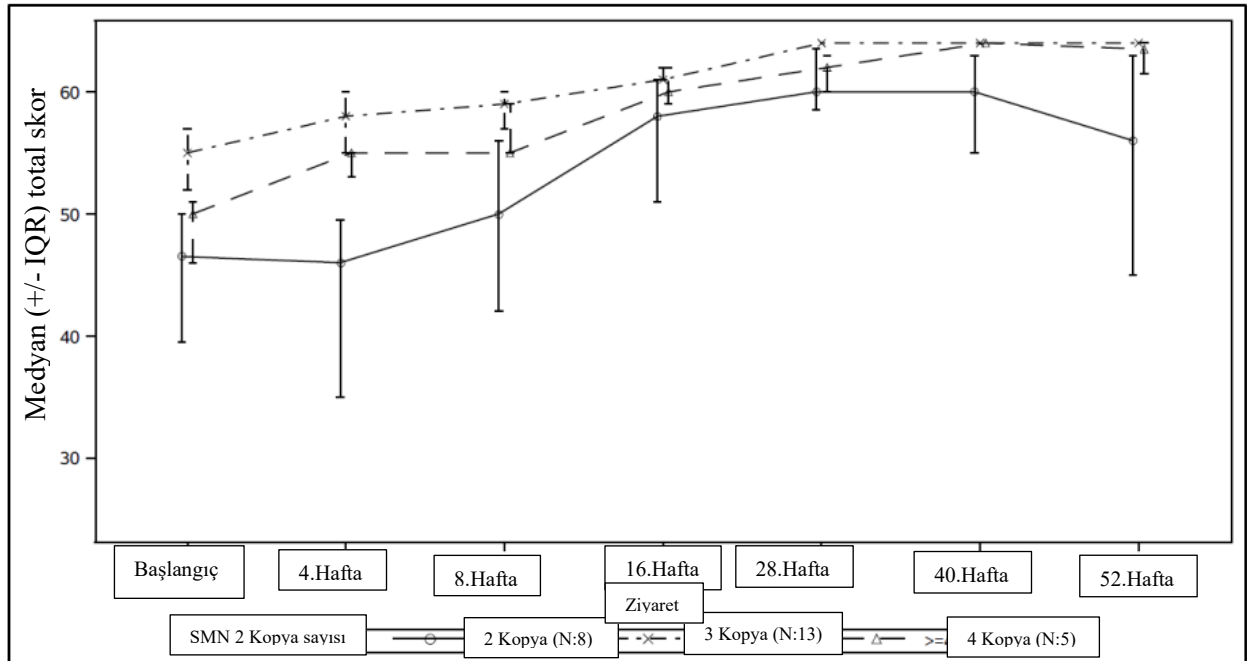
^a N=25'e dayanmaktadır.

^b Bir hasta değerlendirilmedi.

^c Hastaneye yatışlar, en az iki gün süren ve çalışma gereklilikleri dışında kalan tüm hastaneye yatışları içerir.

^d Olay, ölüm veya kalıcı ventilasyon anlamına gelir; kalıcı ventilasyon, trakeostomi veya günde ≥ 16 saat süreyle invazif olmayan ventilasyon veya akut geri dönüşümlü bir olayın olmadığı ya da çözülmesinin ardından 21 günden fazla intübasyona dayanmaktadır.

Şekil 5. Ziyaret ve SMN2 kopya sayısına göre Median Toplam CHOP-INTEND Puanları (ITT popülasyonu)



Kısaltmalar: IQR = Dördüncü Çeyrek Aralığı; SMN2 = Motor Nöron 2'nin Hayatta Kalması.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

EVRYSDI için farmakokinetik parametreler sağlıklı erişkin gönüllülerde ve SMA hastalarında tanımlanmıştır.

Tedavinin oral çözelti olarak uygulanmasının ardından, risdiplamın farmakokinetik (PK) özellikleri 0,6 ila 18 mg aralığında yaklaşık olarak doğrusal olmuştur. Risdiplamın PK özellikleri en iyi üç transit bölmeli emilim, iki bölmeli dağılım ve ilk sıra eliminasyonu içeren PK modeli popülasyonu ile açıklanmıştır. Vücut ağırlığının ve yaşın PK üzerindeki etkisinin önemli olduğu anlaşılmıştır.

İnfanıl dönemde başlayan SMA hastalarında (çalışmaya dahil olma yaşı 2-7 ay) günde bir kez alınan 0,2 mg/kg tedavi dozunda beklenen maruziyet (ortalama $EAA_{0-24\text{saat}}$) 1930 nanogram/mL olmuştur. RAINBOWFISH çalışmasında, semptom göstermeyen bebeklerde (16 gün ile 2 ay

arasındaki yaş grubunda) tahmin edilen ortalama maruz kalma süresi, günde bir kez 2 hafta boyunca 0,15 mg/kg dozda uygulama sonrasında 2020 nanogram/mL olarak belirlenmiştir. Daha sonraki dönemde başlayan SMA hastalarında ise (çalışmaya dahil olma esnasında 2-25 yaş) SUNFISH (Bölüm 2) çalışmasındaki tedavi dozunda (vücut ağırlığı <20 kg olan hastalarda günde bir kez 0,25 mg/kg; vücut ağırlığı $\geq$ 20 kg olan hastalarda günde bir kez 5 mg) beklenen maruziyet tedaviden 1 yıl sonra 2070 nanogram/mL ve tedaviden 5 yıl sonra 1940 nanogram/mL olmuştur. SMA tedavisi için naif olmayan hastalarda (kayıt sırasında yaşı 1-60 yıl arasında olan) tahmin edilen maruz kalma (ortalama EAA 0-24h), 0.25 mg/kg veya 5 mg terapötik dozda 1700 nanogram/mL olarak belirlenmiştir. Gözlemlenen en yüksek konsantrasyon (ortalama C_{maks}) FIREFISH'te 0,2 mg/kg'de 194 nanogram/mL, SUNFISH Bölüm 2'de ise 140 nanogram/mL, JEWELFISH çalışmasında 129 nanogram/mL ve RAINBOWFISH çalışmasında 0,15 mg/kg dozda tahmin edilen maksimum konsantrasyon 111 ng/mL olmuştur.

Emilim:

Risdiplam açlık durumunda hızlıca emilmiştir, plazma t_{maks} aralığı oral uygulama sonrasında 1 ila 5 saat olmuştur. 47 sağlıklı bireyden elde edilen verilere göre, yiyeceklerin (yağ oranı yüksek, yüksek kalorili kahvaltı) risdiplam maruziyetine anlamlı etkisi olmamıştır. Klinik çalışmalarda, risdiplam sabah öğünüyle veya emzirme sonrasında uygulanmıştır.

Dağılım:

Risdiplam, kan-beyin bariyerini aşarak SMN proteininin merkezi sinir sisteminde (MSS) ve vücut genelinde artmasını sağlar, bu sayede MSS dahil olmak üzere vücudun her yerine eşit olarak dağılır. Risdiplamın plazmadaki ve SMN proteininin kandaki konsantrasyonu dağılımını ve beyin ve kas gibi dokulardaki farmakodinamik etkilerini yansıtır.

Popülasyonun farmakokinetik parametre tahminleri görünür merkezi dağılım hacmi için 98 L, çevresel hacim için 93 L ve bölme içi açıklık için 0,68 L/saat olmuştur.

Risdiplam, %11'lik serbest fraksiyonla alfa-1 asit glikoproteinine bağlanmadan çoğunlukla serum albüminine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Risdiplam, öncelikle flavin monooksijenaz 1 ve 3 (FMO1 ve FMO3) ve ayrıca CYP 1A1, 2J2, 3A4 ve 3A7 tarafından metabolize edilir.

6 mg tek risdiplam oral dozunun günde iki kez 200 mg itrakonazol ve güçlü bir CYP3A inhibitörüyle birlikte uygulanması, risdiplamın PK özelliklerinde klinik açıdan anlamlı bir etki göstermemiştir (EAA'da %11'lik artış, C_{maks} 'ta %9'luk düşüş).

Eliminasyon:

Popülasyonun PK analizlerinde risdiplam için 2,6 L/h'lık bariz açıklık öngörülmüştür. Risdiplamın efektif yarılanma ömrü SMA hastalarında yaklaşık 50 saattir.

Risdiplam, insan çoklu ilaç direnci proteini 1 (MDR1) substratı değildir.

Dozun yaklaşık %53'ü (%14 değişmeyen risdiplam) dışıyla, %28'i ise idrarla (%8 değişmeyen risdiplam) atılmıştır. Parent ilaç plazmada bulunan majör bileşen olmuştur ve sirkülasyondaki ilaçla ilgili materyalin %83'ünden sorumlu olmuştur. Farmakolojik olarak inaktif metabolit M1 sirküle eden majör metabolit olarak tanımlanmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Vücut ağırlığı ve yaş, popülasyonun PK analizinde kovaryant olarak tanımlanmıştır. Doz bu nedenle yaşa (2 ay ve 2 yaş altı ve üstü) ve vücut ağırlığına (20 kg'ye kadar) göre ayarlanarak yaş ve vücut ağırlığı genelinde benzer maruziyet elde edilmiştir. 20 günden daha küçük hastalarda sınırlı farmakokinetik veriler bulunmaktadır; çünkü klinik çalışmalarda yalnızca 16 günlük bir yenidoğan risdiplamı daha düşük bir dozda (0,04 mg/kg) almıştır.

Geriatrik popülasyon:

60 yaş ve üzeri SMA hastalarında PK özelliklerini araştırmak için özel çalışma yapılmamıştır. Altmış dokuz yaşa kadar SMA'lı olmayan hastalar klinik PK çalışmalarına dahil edilmiştir, bu durum 69 yaşa kadar hastalar için doz ayarının gerekli olmadığını belirtmektedir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda risdiplamın PK özelliklerini araştırmak için herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Risdiplamın değişmeyen varlık olarak böreklerden boşaltım yoluyla eliminasyonu minör düzeydedir (%8).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta şiddetli karaciğer yetmezliğinin risdiplamın PK özelliklerine önemli bir etkisi yoktur. 5 mg risdiplamın tek seferde oral yolla uygulanmasının ardından, C_{maks} ve EAA oranlarının ortalaması, eşleşen sağlıklı kontrol gönüllülerine kıyasla (n=10) hafif karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde 0,95 ve 0,8 (n=8), orta şiddetli karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde ise 1,2 ve 1,08 (n=8) olmuştur. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda güvenlik ve PK araştırılmamıştır.

Etnisite:

Risdiplamın PK özellikleri Japon ve Beyaz tenli gönüllülerde farklılık göstermemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Fertilite Bozukluğu

Risdiplam ile tedavi, sıçanlarda ve maymunlarda erkek üreme hücresinin gözlemlenmeyen advers etki seviyesindeki (NOAEL) sistemik maruziyetleri esas alan güvenlik marjı olmaksızın bloke olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu etkiler spermatosit dejenerasyonuna, seminifer epitel dejenerasyonuna / nekrozuna ve epididimde oligo/aspermiaya yol açmıştır. Risdiplamın sperm hücre etkileri muhtemelen risdiplamın bölücü hücrelerin hücre döngüsüne karışmasıyla ilgilidir, bu aşamaya özgü ve tersinir olması beklenen bir durumdur. Farelerin ve maymunların dişi üreme organlarında risdiplam ile tedavi sonrasında etki görülmemiştir.

Tedavi kapsamındaki sperm hücresi blokajı ve embriyotoksik potansiyel diğer toksisite çalışmalarında sıçan ve maymun tedavisiyle zaten tanımlanmış olduğu için, risdiplamın eşzamanlı uygulanması ile ilgili fertilité ve erken embriyo gelişimi çalışması yapılmamıştır. Sıçanların çiftleştirildiği iki çalışmada, süten kesilmeyle birlikte başlayan 13 haftalık tedavi süresi bitiminde veya 4 yaşında başlayan 4 haftalık tedavi bitiminden 8 hafta sonra erkek veya dişi fertilitésinde bozukluk gözlemlenmemiştir.

Retina Yapısına Etkisi

Maymunların risdiplam ile kronik tedavisi, retinada retina çevresinden başlayan fotoreseptör dejenerasyonu şeklinde bir etki meydana geldiğini göstermiştir. Tedavi durdurulduğunda, retinograma etkiler fotoreseptör dejenerasyonu hariç kısmen tersine çevrilebilir olmuştur. Etkiler optik koherens tomografi (OCT) ve elektoretinografi (ERG) ile izlenmiştir. NOAEL'deki sistemik maruziyetleri esas alan güvenlik marjı olmaksızın tedavi dozunu alan insanların maruziyetinin iki katını aşan maruziyetlerde etkiler görülmüştür. Maymununkini aşan maruziyetlerde risdiplam dozu verilen albino veya pigmentli sıçanlarda bu tip bulgulara rastlanmamıştır. Bu tür bulgular, SMA hastalarında düzenli oftalmolojik izleme (SD OCT ve görsel fonksiyon değerlendirmesi dahil) ile yapılan klinik denemelerde gözlemlenmemiştir.

Epitel Dokularındaki Etkisi

Cilt, gırtlak ve göz kapağı histolojisine ve gastrointestinal kanala etkisi risdiplam ile tedavi edilen sıçanlarda ve maymunlarda bariz olmuştur. İki hafta ve daha uzun süreyle yüksek dozlarda yapılan tedavide değişiklikler görülmeye başlanmıştır. Maymunlara yapılan 39 haftalık kronik tedavide NOAEL'deki maruziyet tedavi dozunu alan insanların maruziyetinin iki katından fazla olmuştur.

Hematolojik Parametreler Üzerindeki Etkisi

Sıçanlara yapılan akut kemik iliği mikronükleus testinde, polikromatik (genç) eritrositlerin normokromatik (yetişkin) eritrositlere oranında yüksek dozda %50'den fazla düşüş gözlemlenmiştir, maruziyet ise tedavi dozu alan insanların ortalama maruziyetinin 15 katından fazla olmuştur. Sıçanların 26 haftalık daha uzun süreli tedavisinde, NOAEL'de maruziyet marjları tedavi dozu alan insanların ortalama maruziyetinin 4 katını aşmıştır.

Genotoksisite

Risdiplam bakteriyel ters mutasyon tayininde mutajenik değildir. Memeli hücrelerinde in vitro ve sıçanların kemik iliğinde risdiplam mikroçekirdeklenen hücrelerin sıklığını arttırmaktadır. Sıçanlar üzerinde yapılan birçok toksisite çalışmasında (yetişkin ve juvenil hayvanlar) kemik

iliğinde mikronükleus indüksiyonu gözlemlenmiştir. Çalışmaların genel NOAEL'si tedavi dozu alan insanların maruziyetinin yaklaşık 1,5 katı maruziyet ile ilişkilendirilmektedir. Veriler, bu etkinin dolaylı olduğunu ve risdiplamın bölünen hücrelerin hücre döngüsüne müdahalesine bağlı olduğunu göstermektedir. Risdiplam DNA'ya doğrudan zarar verme potansiyeline sahip değildir.

Üreme toksisitesi

Risdiplam ile tedavi edilmiş gebe sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, fetus ağırlığı düşük ve gelişimi gecikmeli olan embriyofetal toksisite bariz olmuştur. Bu etkinin NOAEL'i hastaların aldığı risdiplam tedavi dozunda ulaşılan maruziyet seviyelerinin yaklaşık iki katından fazla olmuştur. Gebe tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, maternal toksisite ile de ilişkilendirilen maruziyetlerde dismorfojenik etkiler gözlemlenmiştir. Bunlar hidrosefalisi olan 4 yavrunun (%22) 4 fetusu (%4) olmuştur. NOAEL hastaların aldığı risdiplam tedavi dozunda ulaşılan maruziyet seviyelerinin yaklaşık dört katı seviyesindedir. Risdiplam ile günlük olarak tedavi edilen sıçanlar üzerinde yapılan doğum öncesi ve sonrası gelişimsel çalışmada risdiplam gebelik süresinin bir miktar uzamasına neden olmuştur. Gebe ve emziren sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar risdiplamın plasenta bariyerini aşarak süte geçtiğini göstermiştir.

Karsinojenisite

Risdiplam, 6 ay boyunca transgenik rasH2 farelerinde ve insanlara maksimum önerilen insan dozuna (MRHD) eşdeğer maruz kalma altında 2 yıllık bir çalışmada sıçanlarda kanserojen potansiyel göstermemiştir. Erkek sıçanlarda preputial bezde ve dişi sıçanlarda klitoral bezde MRHD'nin 4 katı maruz kalma sonucunda önemli ölçüde artan tümörler, insan için geçerliliğe sahip değildir, çünkü her ikisi de kemirgenlere özgü organlardır.

Juvenil hayvanlarla yapılan çalışmalar

Juvenil hayvan verileri insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

İzomalt

Çilek aroması: doğal aroma verici madde(ler), aroma verici preparat(lar), mısır maltodekstini, modifiye mumsu mısır nişastası (E1450)

Tartarik asit

Sodyum benzoat

Makrogol/Polietilen Glikol 6000

Sukraloz

Askorbik asit

Disodyum edetat dihidrat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

Oral çözelti hazırlamak için toz
24 ay

Sulandırılmış oral çözelti
Buzdolabında 64 gün (2 ila 8°C)

Gerektiğinde hasta veya bakıcısı oral çözeltiyi oda sıcaklığında (40°C'nin altında) toplam 120 saati (5 gün) geçmeyecek şekilde saklayabilir. Şişenin oda sıcaklığında tutulması artık gerekli olmadığından oral çözelti buzdolabına geri konulmalıdır. Buzdolabının dışında geçirilen toplam süre (40°C'nin altında) izlenmelidir.

Oral çözelti, oda sıcaklığında (40°C'nin altında) toplam 120 saatten (5 gün) fazla veya herhangi bir süre boyunca 40°C'nin üzerinde saklandıysa atılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Oral çözelti hazırlamak için tozu 25°C altında ve orijinal kutusunda saklayınız.

Sulandırılmış oral çözeltiyi 2°C-8°C'de buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız.

Sulandırma sonrası amber cam şişelerde saklanan oral çözeltiyi buzdolabında, 2°C ila 8°C arası sıcaklıkta 64 güne kadar saklayınız.

Oral çözelti şişesini, kapağı sıkıca kapalı olarak daima dik bir konumda tutunuz. Işıktan korumak için orijinal amber şişesinde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Emniyet belirteçli ve çocuk emniyetli döner kapaklı amber tip III cam şişe.

Her bir kutu bir adet şişe, 1 adet press-in şişe adaptörü, iki adet tekrar kullanılabilir 1 mL, iki adet tekrar kullanılabilir 6 mL ve 1 adet tekrar kullanılabilir 12 mL kademeli amber oral şırınga içerir.

1 adet 100 ml şişe. 1 mL, 6 mL ve 12 mL'lik enjektörler.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Risdiplam, kullanılmadan önce bir sağlık mesleği mensubu (örn. eczacı) tarafından sulandırılarak oral çözelti kıvamına getirilmelidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Hazırlanışı

EVRYSDI oral çözelti hazırlamak için toz ürünü dikkatli taşınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Kuru tozu ve sulandırılmış çözeltiyi solumaktan ve ciltle veya mukoza ile doğrudan temasından kaçının.

Sulandırma sırasında tek kullanımlık eldiven takın, şişenin/kapağın dış yüzeyini silin ve sulandırma işlemi bittikten sonra üzerinde çalıştığınız yüzeyi temizleyin. Temas etmeniz halinde su ve sabunla iyice yıkayın; gözlerinizi suyla durulayın.

Sulandırma talimatları:

1. Toz gevşetmek için kapalı cam şişenin altına hafifçe vurunuz.
2. Kapağı çıkarınız. Kapağı atmayınız.
3. 0,75 mg/mL oral çözelti elde etmek için risdiplam şişesine dikkatlice 79 mL saf su veya enjeksiyonluk su dökünüz.
4. İlaç şişesini bir elinizde masada tutunuz. Press-in şişe adaptörünü diğer elinizle bastırarak yerine yerleştiriniz. Adaptörün şişe kenarına tamamen bastırıldığından emin olunuz.
5. Kapağı şişeye geri takın ve şişenin ağzını sıkıca kapatınız. Tamamen kapandığından emin olunuz ve 15 saniye süreyle iyice çalkalayınız. 10 dakika boyunca bekleyiniz. Şeffaf bir çözelti elde etmelisiniz. Daha sonra, bir 15 saniye daha iyice çalkalayınız.
6. Şişe etiketine ve kartona çözeltiyi “Bu tarihten sonra kullanmayın” tarihini yazınız. (“Bu tarihten sonra kullanmayın” tarihi sulandırmayı izleyen 64 gün olarak hesaplanır, sulandırmanın yapıldığı gün 0. gün sayılır). Şişeyi şırıngalar (poşetlerde), Kullanma Talimatı ve kılavuzla birlikte orijinal kutusuna yerleştiriniz.

Kullanılmayan kısmı sulandırma işlemini izleyen 64. günde atınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul
Ayazağa Cad. No:4, D/101
34396 Maslak, Sarıyer- İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2024/379

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.10.2024

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ