

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Evrysdi 0,75 mg/ml прах за перорален разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка бутилка съдържа 60 mg рисдиплам (risdiplam) в 2,0 g прах за перорален разтвор.

Всеки ml от реконституирания разтвор съдържа 0,75 mg рисдиплам.

Помощни вещества с известно действие

Всеки ml съдържа 0,38 mg натриев бензоат (E 211) и 2,97 mg изомалт (E 953).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорален разтвор. Прах с бледожълт, жълт, сивкаво-жълт, зеленикаво-жълт или бледозелен цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Evrysdi е показан за лечение на 5q спинална мускулна атрофия (СМА) при пациенти с клинична диагноза Тип 1, Тип 2 или Тип 3 СМА, или с едно до четири SMN2 копия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Evrysdi трябва да се започне от лекар с опит в лечението на СМА.

Дозировка

Препоръчителната доза Evrysdi веднъж дневно се определя според възрастта и телесното тегло (вж. Таблица 1). Evrysdi се приема перорално веднъж дневно след хранене по приблизително едно и също време всеки ден.

Таблица 1. Режим на дозиране според възрастта и телесното тегло

<i>Възраст* и телесно тегло</i>	<i>Препоръчителна дневна доза</i>
< 2 месеца	0,15 mg/kg
2 месеца до < 2 години	0,20 mg/kg
≥ 2-годишна възраст (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2-годишна възраст (≥ 20 kg)	5 mg

* въз основа на коригирана възраст за недоносени кърмачета

Лечението с дневна доза над 5 mg не е проучвано.

Забавени или пропуснати дози

Ако се пропусне планирана доза, тя трябва да се приложи възможно най-скоро, ако е все още в рамките на 6 часа от планираната доза. В противен случай пропуснатата доза трябва да се прескочи и да се приложи следващата доза в редовно планираното време на следващия ден.

Ако дозата не е преглътната напълно или настъпи повръщане след приема на дозата Evrysdi, не трябва да се прилага друга доза, за да се компенсира непълната доза. Следващата доза трябва да се приложи в редовно планираното време.

Старческа възраст

Въз основа на ограничени данни при лица на и над 65 години, не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Рисдиплам не е проучван в тази популация. Не се очаква необходимост от коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане не са проучвани и може да имат повишена експозиция на рисдиплам (вж. точки 5.1 и 5.2).

Педиатрична популация

Употребата на Evrysdi за СМА при пациенти на и под 2-месечна възраст е подкрепена от фармакокинетични данни и данни за безопасност от педиатрични пациенти на 16 дни и по-големи (вж. точки 4.8, 5.1 и 5.2). Няма налични данни за фармакокинетиката на рисдиплам при пациенти на възраст под 16 дни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Evrysdi трябва да се реконституира от медицински специалист (напр. фармацевт) преди да бъде отпуснат.

Препоръчва се медицински специалист (МС) да обсъди с пациента или обгрижващото го лице как се приготвя предписаната дневна доза преди приложението на първата доза.

Evrysdi се приема перорално веднъж дневно след хранене по приблизително едно и също време всеки ден, като се използва предоставената спринцовка за перорални форми за многократна употреба. При кърмачета на естествено хранене Evrysdi трябва да се прилага след кърмене. Evrysdi не трябва да се смесва с мляко или с адаптирано мляко.

Evrysdi трябва да се приеме веднага, след като е изтеглен в спринцовката за перорални форми. Ако не се приеме в рамките на 5 минути, трябва да се изхвърли от спринцовката за перорални форми и да се приготви нова доза. Ако Evrysdi се разлее или попадне върху кожата, мястото трябва да се измие със сапун и вода.

Пациентът трябва да пие вода след приема на Evrysdi, за да е сигурно, че лекарството е преглътнато напълно. Ако пациентът не може да преглъща и има назогастрална сонда или гастростомна сонда *in situ*, Evrysdi трябва да се прилага през сондата. Сондата трябва да се промие с вода след приложението на Evrysdi.

Избор на спринцовката за перорални форми за предписаната дневна доза:

<i>Размер на спринцовката</i>	<i>Обем за приложение</i>	<i>Деления на спринцовката</i>
1 ml	0,3 ml до 1 ml	0,01 ml
6 ml	1 ml до 6 ml	0,1 ml
12 ml	6,2 ml до 6,6 ml	0,2 ml

При изчисляване на обема за приложение трябва да се вземат предвид деленията на спринцовката. Обемът на дозата трябва да се закръгли до най-близкото деление на избраната спринцовка за перорални форми.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Възможна ембриофетална токсичност

В проучвания при животни е наблюдавана ембриофетална токсичност (вж. точка 5.3). Пациентите с репродуктивен потенциал трябва да са уведомени за рисковете и трябва да използват високоефективна контрацепция по време на лечението и до най-малко 1 месец след последната доза при жените, и до 4 месеца след последната доза при мъжете. Статусът по отношение на бременност при пациентите от женски пол с репродуктивен потенциал трябва да бъде потвърден преди започване на терапия с Evrysdi (вж. точка 4.6).

Потенциални ефекти върху мъжкия фертилитет

Въз основа на наблюдения при проучвания при животни, пациентите от мъжки пол не трябва да даряват сперма по време на лечение и до 4 месеца след последната доза Evrysdi. Преди започване на лечение, с пациентите от мъжки пол с репродуктивен потенциал, трябва да се обсъдят стратегии за запазване на фертилитета (вж. точки 4.6 и 5.3). Ефектите на Evrysdi върху фертилитета при мъже не са изследвани при хора.

Помощни вещества

Изомалт

Evrysdi съдържа изомалт (2,97 mg на ml). Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Evrysdi съдържа 0,375 mg натриев бензоат на ml. Натриевият бензоат може да засили жълтеницата (пожълтяване на кожата и очите) при новородените (до 4-седмична възраст).

Evrysdi съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза 5 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Рисдиплам се метаболизира предимно чрез чернодробните ензими флавин монооксигеназа 1 и 3 (FMO1 и 3) и чрез ензимите цитохром P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 и 3A7. Рисдиплам не е субстрат на човешкия протеин за множествена лекарствена резистентност 1 (multidrug resistance protein, MDR1).

Ефекти на други лекарствени продукти върху рисдиплам

При едновременно приложение два пъти дневно на 200 mg итраконазол, силен инхибитор на CYP3A, с единична перорална доза от 6 mg рисдиплам не се установява клинично значим ефект върху ФК показатели на рисдиплам (11% повишение на AUC, 9% понижение на C_{max}). Не е необходимо коригиране на дозата, когато Evrgysdi се прилага едновременно с инхибитор на CYP3A.

Не се очакват взаимодействия от типа лекарство-лекарство чрез пътя FMO1 и FMO3.

Ефекти на рисдиплам върху други лекарствени продукти

Рисдиплам е слаб инхибитор на CYP3A. При здрави възрастни участници пероралното приложение на рисдиплам, веднъж дневно в продължение на 2 седмици, слабо повишава експозицията на мидазолам, чувствителен субстрат на CYP3A (AUC 11%; C_{max} 16%). Степента на взаимодействие не се счита клинично значима и поради това не е необходимо коригиране на дозата при субстрати на CYP3A.

In vitro проучвания показват, че рисдиплам и неговият основен метаболит M1 не са значими инхибитори на човешкия MDR1, на полипептида, транспортер на органични аниони (OATP)1B1, OATP1B3, транспортера на органични аниони 1 и 3 (OAT 1 и 3). Рисдиплам и неговият метаболит обаче са инхибитори *in vitro* на човешкия транспортер на органични катиони 2 (OCT2) и транспортерите за екструзия на множество лекарства и токсини (multidrug and toxin extrusion, MATE)1 и MATE2-K. В терапевтични лекарствени концентрации не се очаква взаимодействие със субстрати на OCT2. Ефектът на едновременното приложение на рисдиплам върху фармакокинетиката на субстрати на MATE1 и MATE2-K при хора не е известен. Въз основа на данни *in vitro* рисдиплам може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, елиминирани чрез MATE1 или MATE2-K, като например метформин. Ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, трябва да се наблюдават лекарство-свързаните прояви на токсичност и, ако е необходимо, да се обмисли намаляване на дозата на едновременно прилагания лекарствен продукт.

Няма данни за ефикасност или безопасност, които да подкрепят съпътстващата употреба на рисдиплам и нусинерсен.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Пациенти с репродуктивен потенциал

Контрацепция при мъже и жени

Мъжете и жените с репродуктивен потенциал трябва да спазват следните изисквания за контрацепция:

- Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция по време на лечение и в продължение най-малко на 1 месец след последната доза.
- Пациентите от мъжки пол и техните партньорки с детероден потенциал трябва да гарантират, че се постига високоефективна контрацепция по време на лечение и в продължение най-малко на 4 месеца след последната доза на мъжа.

Изследване за бременност

Статусът по отношение на бременност на пациентките с репродуктивен потенциал трябва да се потвърди преди започване на терапия с Evrysdi. Бременните жени трябва ясно да се информират относно потенциалния риск за плода.

Бременност

Липсват данни от употребата на Evrysdi при бременни жени. Изпитванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Evrysdi не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали рисдилам се екскретира в кърмата при хора. Проучвания при плъхове показват, че рисдилам се екскретира в млякото (вж. точка 5.3). Тъй като потенциалът за увреждане на кърмачето е неизвестен, препоръчва се да не се кърми по време на лечение.

Фертилитет

Пациенти от мъжки пол

Въз основа на неклинични находки, мъжкият фертилитет може да бъде компрометиран по време на лечение. В репродуктивните органи на плъхове и маймуни са наблюдавани дегенерация на сперматозоидите и намален брой сперматозоиди (вж. точка 5.3). Въз основа на наблюденията от проучвания при животни, ефектите върху сперматозоидите се очаква да бъдат обратими след преустановяване на рисдилам.

Пациентите от мъжки пол може да обмислят съхранение на сперма преди започване на лечение или след период без лечение от най-малко 4 месеца. Пациентите от мъжки пол, които желаят да създадат дете, трябва да спрат лечението за минимум 4 месеца. Лечението може да се поднови след зачеването.

Пациенти от женски пол

Въз основа на неклинични данни (вж. точка 5.3) не се очаква въздействие на рисдилам върху женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Evrysdi не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

При пациенти със СМА с начало в кърмаческа възраст най-честите нежелани реакции, наблюдавани в клиничните проучвания с Evrysdi, са пирексия (54,8%), обрив (29,0%) и диария (19,4%).

При пациенти със СМА с по-късно начало най-честите нежелани реакции, наблюдавани в клиничните проучвания с Evrysdi, са пирексия (21,7%), главоболие (20,0%), диария (16,7%) и обрив (16,7%).

Нежеланите реакции, изброени по-горе, настъпват без определен клиничен или времеви модел и като цяло отзвучават въпреки продължаващото лечение при пациенти със СМА с начало в кърмаческа възраст и с по-късно начало.

Въз основа на първичния анализ на RAINBOWFISH, профилът на безопасност на Evrysdi при пресимптоматични пациенти съответства на профила на безопасност при пациенти със симптоми на СМА с начало в кърмаческа възраст и с по-късно начало. Проучването RAINBOWFISH включва 26 пациенти с пресимптоматична СМА на възраст между 16 и 41 дни при първата доза (диапазон на теглото от 3,1 до 5,7 kg). Медианата на продължителността на експозиция е 20,4 месеца (диапазон: 10,6 до 41,9 месеца). Налични са ограничени постмаркетингови данни при новородени на възраст < 20 дни.

Вижте също точка 5.3 за ефектите на Evrysdi, наблюдавани в неклинични проучвания.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Съответната категория по честота за всяка нежелана лекарствена реакция се основава на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$). Нежеланите лекарствени реакции от клиничните изпитвания (Таблица 2) са изброени по системо-органен клас по MedDRA.

Таблица 2. Нежелани реакции, настъпващи при пациенти със СМА с начало в кърмаческа възраст и със СМА с по-късно начало, въз основа на клинични изпитвания с Evrysdi

Системо-органен клас	СМА с начало в кърмаческа възраст (Тип 1)	СМА с по-късно начало (Тип 2 и 3)
Стомашно-чревни нарушения		
Диария	Много чести	Много чести
Гадене	Неприложимо	Чести
Разязвявания на устата и афтозни язви	Чести	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Обрив*	Много чести	Много чести
Нарушения на нервната система		
Главоболие	Неприложимо	Много чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Пирексия (включително хиперпирексия)	Много чести	Много чести
Инфекции и инфестации		
Инфекция на пикочните пътища (включително цистит)	Чести	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Артралгия	Неприложимо	Чести

*Включва дерматит, акнеiformен дерматит, алергичен дерматит, еритем, фоликулит, обрив, еритематозен обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив

Профил на безопасност при пациенти, лекувани преди това с други СМА-модифициращи терапии

Въз основа на първичния анализ на проучването JEWELFISH профилът на безопасност на Evrysdi при пациенти със СМА, които са лекувани преди това и са получавали Evrysdi в продължение на до 59 месеца (включително тези, които преди това са лекувани с нусинерсен [n=76] или с онасемноген абепарвовек [n=14]), съответства на профила на безопасност при нелекувани преди това пациенти със СМА, които са лекувани с Evrysdi в проучванията FIREFISH, SUNFISH и RAINBOWFISH (вж. точка 5.1).

Постмаркетингов опит

Съобщава се за кожен васкулит по време на постмаркетинговия опит. Симптомите отзвучават след окончателно преустановяване на Evrysdi. Честотата не може да бъде изчислена въз основа на наличните данни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма известен антидот при предозиране на Evrysdi. В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава внимателно и да се приложи поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за нарушения на мускулно-скелетната система
АТС код: M09AX10

Механизъм на действие

Рисдиплам е модификатор на сплайсинга на пре-иРНК на моторния неврон на преживяемост 2 (SMN2), предназначен за лечение на СМА, предизвикана от мутации в гена SMN1 в хромозома 5q, водещи до недостиг на SMN протеин. Функционалният недостиг на SMN протеин е пряко свързан с патофизиологията на СМА, която включва прогресивна загуба на моторни неврони и мускулна слабост. Рисдиплам коригира сплайсинга на SMN2 така, че да измести баланса от изключване към включване на екзон 7 в транскрипта на иРНК, което води до повишена продукция на функционален и стабилен SMN протеин. По този начин рисдиплам лекува СМА, като повишава и поддържа нивата на функционалния SMN протеин.

Фармакодинамични ефекти

В проучванията FIREFISH (пациенти на възраст 2 - 7 месеца към момента на включване), SUNFISH (пациенти на възраст 2 - 25 години към момента на включване) и JEWELFISH (пациенти на възраст 1 - 60 години към момента на включване) при пациенти със СМА с начало в кърмаческа възраст и със СМА с по-късно начало, рисдиплам води до повишаване на SMN протеина в кръвта с над 2 пъти по-голяма медиана на промяната спрямо изходното ниво в рамките на 4 седмици от започване на лечението при всички проучвани типове СМА. Повишението се поддържа през целия период на лечение (или най-малко за 24 месеца).

Сърдечна електрофизиология

Ефектът на рисдиплам върху QTc интервала е оценен в проучване при 47 здрави възрастни индивиди. При терапевтична експозиция рисдиплам не удължава QTc интервала.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Evrysdi при лечение на пациенти със СМА с начало в кърмаческа възраст (СМА Тип 1) и със СМА с по-късно начало (СМА Тип 2 и 3) е оценена в 2 основни клинични проучвания, FIREFISH и SUNFISH. Данните за ефикасност на Evrysdi за лечение на пресимптоматични пациенти със СМА са оценени в клиничното проучване RAINBOWFISH. Пациенти с клинична диагноза СМА Тип 4 не са проучвани в клинични изпитвания.

СМА с начало в кърмаческа възраст

Проучване BP39056 (FIREFISH) е открито проучване от 2 части за изследване на ефикасността, безопасността, ФК и фармакодинамиката (ФД) на Evrysdi при симптоматични пациенти със СМА Тип 1 (всички пациенти имат генетично потвърдено заболяване с 2 копия на *SMN2* гена). Целта на Част 1 от проучване FIREFISH е да се установи дозата. В потвърждаващата Част 2 на проучването FIREFISH се оценява ефикасността на Evrysdi. Пациентите от Част 1 не участват в Част 2.

Основната крайна точка за ефикасност е способността за седеж без поддържане в продължение най-малко на 5 секунди, измерена чрез точка 22 от общата моторна скала от Скалите за развитие на кърмачетата и малките деца на Bayley – трета редакция (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, BSID-III), след 12 месеца лечение.

FIREFISH Част 2

Във FIREFISH Част 2 са включени 41 пациенти със СМА Тип 1. Медианата на възрастта при появата на клинични признаци и симптоми на СМА Тип 1 е 1,5 месеца (диапазон: 1,0-3,0 месеца), 54% са от женски пол, 54% са от европейската раса и 34% са азиатци. Медианата на възрастта при включването е 5,3 месеца (диапазон: 2,2-6,9 месеца), а медианата на времето между появата на симптомите и първата доза е 3,4 месеца (диапазон: 1,0-6,0 месеца). На изходно ниво медианата на скората CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease, Тест за невромускулно заболяване при кърмачета на Детската болница във Филаделфия) е 22,0 точки (диапазон: 8,0-37,0) и медианата на скората HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2, Модул 2 от Неврологичния преглед на кърмачета по Хамърсмит) е 1,0 (диапазон: 0,0-5,0).

Първичната крайна точка е процентът пациенти, способни да седят без поддържане в продължение най-малко на 5 секунди, след 12 месеца лечение (обща моторна скала на BSID-III, точка 22). Основните крайни точки за ефикасност при пациентите, лекувани с Evrysdi, са показани в Таблица 3.

Таблица 3. Резюме на основните резултати за ефикасност на месец 12 и месец 24 (FIREFISH Част 2)

Крайни точки за ефикасност	Процент пациенти N=41 (90% CI)	
	Месец 12	Месец 24
<u>Моторна функция и основни етапи в развитието</u>		
BSID-III: седеж без поддържане в продължение най-малко на 5 секунди	29,3% (17,8%, 43,1%) p <0,0001 ^a	61,0% (46,9%, 73,8%)
CHOP-INTEND: скор 40 или по-висок	56,1% (42,1%, 69,4%)	75,6% (62,2%, 86,1%)
CHOP-INTEND: повишение ≥ 4 точки от изходно ниво	90,2% (79,1%, 96,6%)	90,2% (79,1%, 96,6%)
HINE-2: респондери с основни етапи на моторно развитие ^b	78,0% (64,8%, 88,0%)	85,4% (73,2%, 93,4%)
HINE-2: седеж без поддържане ^b	24,4% (13,9%, 37,9%)	53,7% (39,8%, 67,1%)
<u>Преживяемост и преживяемост без събитие</u>		
Преживяемост без събитие ^c	85,4% (73,4%, 92,2%)	82,9% (70,5%, 90,4%)
Живи	92,7% (82,2%, 97,1%)	92,7% (82,2%, 97,1%)
<u>Хранене</u>		
Способност за хранене през устата ^d	82,9% (70,3%, 91,7%)	85,4% (73,2%, 93,4%)

Абревиатури: CHOP-INTEND= Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (Тест на Детската болница на Филаделфия за кърмачета с нервно-мускулни нарушения); HINE-2= Module 2 of the Hammersmith Infant Neurological Examination (Модул 2 от неврологичен преглед на кърмачета на Hammersmith).

^a p-стойността се основава на едностранен точен биномиален тест. Резултатът е сравнен с праг от 5%.

^b Според HINE-2: В този анализ респондер се определя като повишение ≥ 2 точки [или максимален скор] на способността за ритане, ИЛИ повишение ≥ 1 точка на основните етапи на моторно развитие - контрол на главата, претъркаване, седеж, пълзене, изправяне или ходене И подобрение в повече категории на основните етапи на моторно развитие отколкото влошаване.

^b Седеж без поддържане включва пациенти, които са постигнали „стабилен седеж“ (24%, 10/41) и „пивотиране (завъртане)“ (29%, 12/41), оценени чрез HINE-2 на Месец 24.

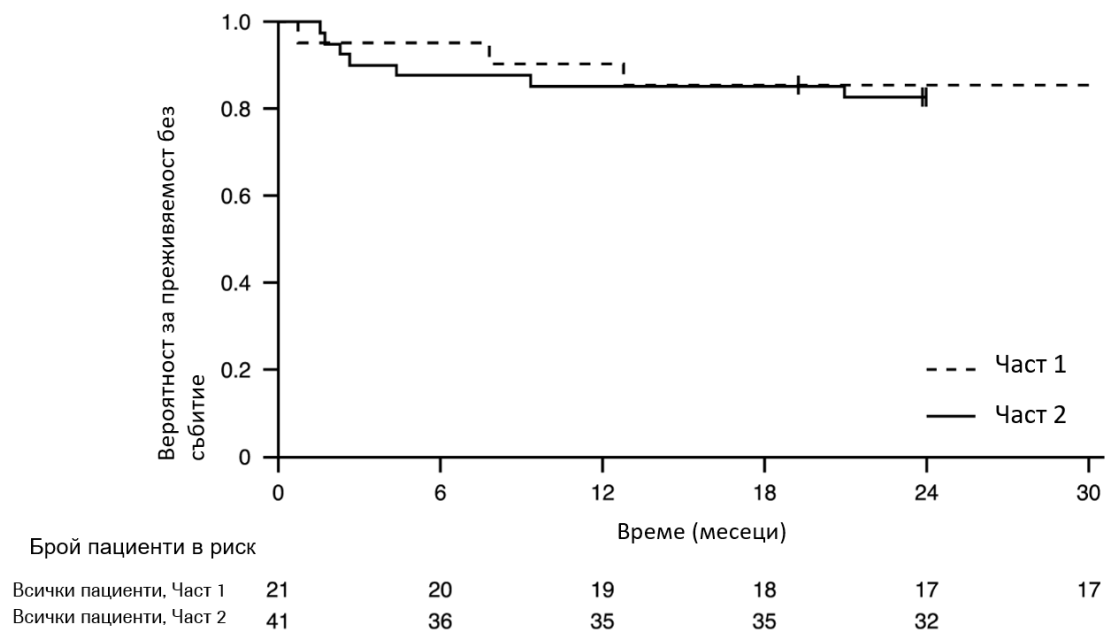
^c Събитието отговаря на крайната точка на постоянна вентилация, определена като трахеостомия или ≥ 16 часа неинвазивна вентилация на ден, или интубация за > 21 последователни дни при липсата или след отзвучаването на остро обратимо събитие. Трима пациенти са починали в рамките на първите 3 месеца след включване в проучването и 4 пациенти отговарят на крайната точка постоянна вентилация преди Месец 24. Тези 4 пациенти постигат увеличение в поне 4 точки от техните CHOP-INTEND скорове от изходно ниво.

^d Включва пациенти, които са хранени единствено и само перорално (29 пациенти общо) и тези, които са хранени със сонда за хранене (6 пациенти общо) на Месец 24.

На месец 24, 44% от пациентите постигат седеж без поддържане за 30 секунди (BSID-III, точка 26). Пациентите продължават да постигат основни етапи от моторното развитие, измерени по HINE-2; 80,5% успяват да се претъркалят и 27% от пациентите постигат измерването за изправено положение (12% поддържане на собствено тегло и 15% изправено положение с поддържане).

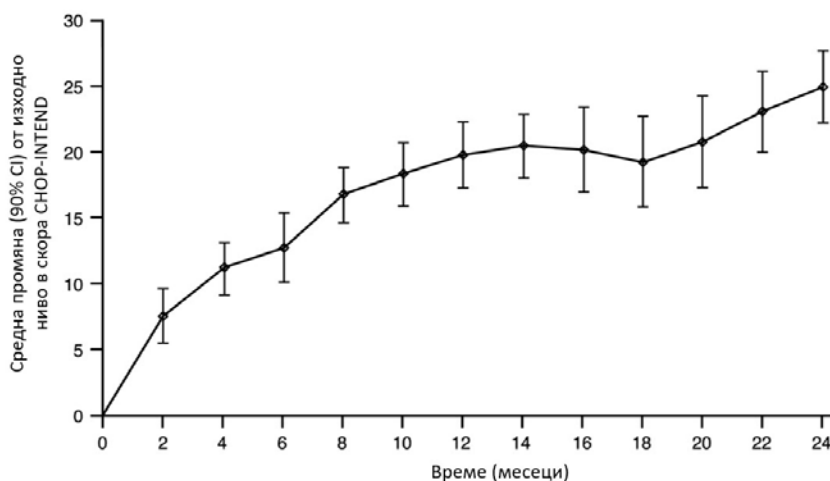
Нелекуваните пациенти със СМА с начало в кърмаческа възраст никога не биха могли да седят без поддържане и може да се очаква, че само 25% биха преживяли без постоянна вентилация след 14-месечна възраст.

Фигура 1. Графика по Kaplan-Meier на преживяемостта без събитие (FIREFISH Част 1 и Част 2)



+ Цензурирани данни: данните от двама пациенти от Част 2 са цензурирани поради ранно провеждане на визитата на пациентите на Месец 24, данните от един пациент в Част 1 са цензурирани след като е преустановил лечението и е починал 3,5 месеца по-късно.

Фигура 2. Средна промяна спрямо изходното ниво на общия скор CHOP-INTEND (FIREFISH Част 2)



FIREFISH Част 1

Ефикасността на Evrysdi при пациенти със СМА Тип 1 се подкрепя също и от резултатите от FIREFISH Част 1. При 21 пациенти от Част 1 изходните характеристики съответстват на симптоматични пациенти със СМА Тип 1. Медианата на възрастта при включването е 6,7 месеца (диапазон: 3,3-6,9 месеца) и медианата на времето между появата на симптомите и първата доза е 4,0 месеца (диапазон: 2,0-5,8 месеца).

Общо 17 пациенти получават терапевтична доза Evrysdi (доза, избрана за Част 2). След 12 месеца на лечение 41% (7/17) от пациентите могат да седят самостоятелно в продължение най-малко на 5 секунди (BSID-III, точка 22). След 24 месеца на лечение още 3 пациенти, получаващи терапевтичните дози, могат да седят самостоятелно за най-малко 5 секунди, което прави общо 10 пациенти (59%), които достигат този основен етап на моторното развитие.

След 12 месеца на лечение 90% (19/21) от пациентите са живи и без събития (без постоянна вентилация) и достигат възраст 15 месеца и повече. След най-малко 33 месеца на лечение 81% (17/21) от пациентите са живи и без събитие, и достигат възраст 37 месеца и повече (медиана 41 месеца; диапазон: 37 до 53 месеца), вижте Фигура 1. Трима пациенти са починали по време на лечението и един пациент е починал 3,5 месеца след преустановяване на лечението.

СМА с по-късно начало

Проучване BP39055 (SUNFISH) е многоцентрово клинично проучване от 2 части за изследване на ефикасността, безопасността, ФК и ФД на Evrysdi при пациенти със СМА Тип 2 или Тип 3 на възраст между 2-25 години. Част 1 е експлораторната част за установяване на дозата, а Част 2 е рандомизираната, двойносляпа, плацебо-контролирана потвърдителна част. Пациентите от Част 1 не участват в Част 2.

Първичната крайна точка е промяната спрямо изходното ниво на скор на Месец 12 от измерването на моторната функция (Motor Function Measure-32, MFM32). С MFM32 може да се оценява широк диапазон от моторни функции при широк диапазон пациенти със СМА. Общият MFM32 скор се изразява като процент (диапазон: 0-100) от максималния възможен скор, като по-високите скорове показват по-добра моторна функция.

SUNFISH Част 2

SUNFISH Част 2 е рандомизираната, двойносляпа, плацебо-контролирана част на проучването SUNFISH при 180 пациенти със СМА тип 2 (71%) или тип 3 (29%), които не могат да ходят. Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 за получаване на Evrysdi в терапевтична доза (вж. точка 4.2) или плацебо. Рандомизирането е стратифицирано по възрастова група (2 до 5, 6 до 11, 12 до 17, 18 до 25 години).

Медианата на възрастта на пациентите в началото на лечението е 9,0 години (диапазон 2-25 години), медианата на времето между появата на началните симптоми на СМА и първото лечение е 102,6 (1-275) месеца. Като цяло, 30% са на възраст от 2 до 5 години, 32% са от 6 до 11 години, 26% са от 12- до 17-годишни, и 12% са от 18- до 25-годишни при включване в проучването. От 180 пациенти, включени в проучването, 51% са от женски пол, 67% са от европеидната раса и 19% са азиатци. На изходно ниво 67% от пациентите имат сколиоза (32% от пациентите са с тежка сколиоза). Пациентите имат среден изходен MFM32 скор 46,1 и скор за ревизиран модул за горен крайник (Revised Upper Limb Module, RULM) 20,1. Общите изходни демографски характеристики са добре балансирани между рамената с Evrysdi и плацебо с изключение на пациентите със сколиоза (63% от пациентите в рамото с Evrysdi и 73% от пациентите в контролите с плацебо).

При първичния анализ на SUNFISH Част 2 промяната спрямо изходното ниво на общия MFM32 скор на Месец 12 показва клинично и статистически значима разлика между пациентите, лекувани с Evrysdi и с плацебо. Резултатите от първичния анализ и основните вторични крайни точки са показани в Таблица 4, Фигура 3 и Фигура 4.

Таблица 4. Резюме на ефикасността при пациенти със СМА с по-късно начало на месец 12 от лечението (SUNFISH Част 2)

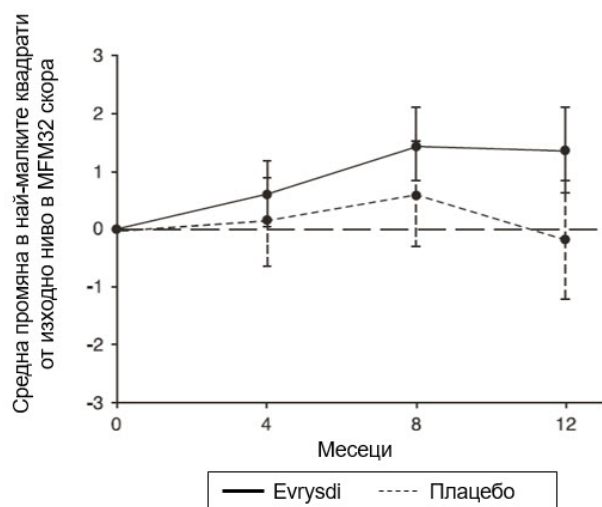
Крайна точка	Evrysdi (N = 120)	Плацебо (N = 60)
Първична крайна точка:		
Промяна от изходното ниво на общия MFM32 скор ¹ на Месец 12 Средна стойност на LS (95%, CI)	1,36 (0,61, 2,11)	-0,19 (-1,22, 0,84)
Разлика от плацебо Изчисление (95% CI) p-стойност ²	1,55 (0,30, 2,81) 0,0156	
Вторични крайни точки:		
Процент пациенти с промяна от изходното ниво в общия MFM32 скор ¹ 3 или повече на Месец 12 (95% CI) ¹	38,3% (28,9, 47,6)	23,7% (12,0, 35,4)
Съотношение на шансовете за общия отговор (95% CI) Коригирана (некоригирана) p-стойност ^{3,4}	2,35 (1,01, 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Промяна от изходното ниво на общия RULM скор ⁵ на Месец 12 Средна стойност на LS (95% CI)	1,61 (1,00, 2,22)	0,02 (-0,83, 0,87)
Разлика от изчисленията за плацебо (95% CI) Коригирана (некоригирана) p-стойност ^{2,4}	1,59 (0,55, 2,62) 0,0469 (0,0028)	

LS=най-малки квадрати

- ¹ Въз основа на правилото за липсващи данни за MFM32, 6 пациенти са изключени от анализа (Evrysdi n=115; контроли с плацебо n=59).
- ² Данните са анализирани при използване на смесен модел на многократно измерване с изходен общ скор, лечение, посещение, възрастова група, лечение по посещение и изходно ниво по посещение.
- ³ Данните са анализирани при използване на логистична регресия с изходен общ скор, лечение и възрастова група.
- ⁴ Коригираната p-стойност е получена за крайните точки, включени в йерархичното тестване, и е получена въз основа на всички p-стойности от крайните точки по реда в йерархията до настоящата крайна точка.
- ⁵ Въз основа на правилото за липсващи данни за RULM, 3 пациенти са изключени от анализа (Evrysdi n=119; контроли с плацебо n=58).

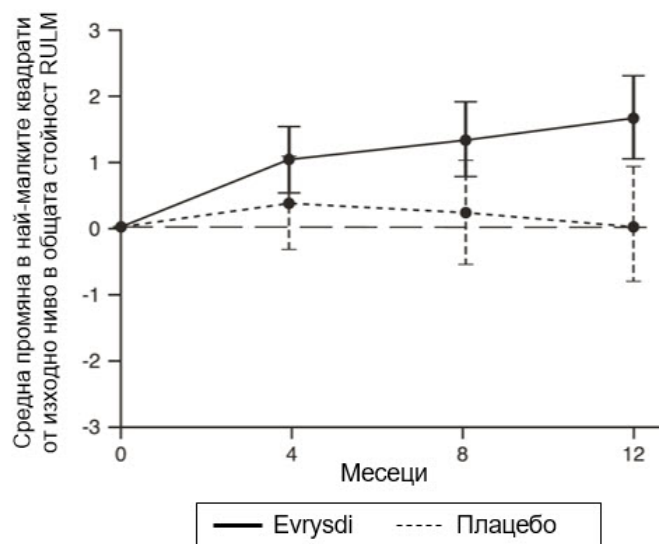
При завършване на 12 месеца лечение 117 пациенти продължават да получават Evrysdi. Към момента на 24-месечния анализ тези пациенти, които са лекувани с Evrysdi за общо 24 месеца, са получили по-нататъшно поддържане на подобрението на моторната функция между месец 12 и месец 24. Средната промяна от изходно ниво на MFM32 е 1,83 (95% CI: 0,74, 2,92), а на RULM е 2,79 (95% CI: 1,94, 3,64).

Фигура 3. Средна промяна от изходното ниво на общия MFM32 скор за 12 месеца в SUNFISH Част 2¹



¹Средна разлика в стойностите на най-малките квадрати (LS) за промяната спрямо изходното ниво на MFM32 скор [95% CI]

Фигура 4. Средна промяна спрямо изходното ниво на общия RULM скор за 12 месеца в SUNFISH Част 2¹



¹Средна разлика в стойностите на най-малките квадрати (LS) за промяната спрямо изходното ниво на RULM скор [95% CI]

SUNFISH Част 1

Ефикасността при пациентите със СМА с по-късно начало се подкрепя също и от резултатите от Част 1, частта на SUNFISH за установяване на дозата. В Част 1 са включени 51 пациенти със СМА Тип 2 и 3 (включително 7 пациенти, които могат да ходят) на възраст между 2 до 25 години. След 1 година на лечение се установява клинично значимо подобрене на моторната функция, измерена чрез MFM32, със средна промяна спрямо изходното ниво 2,7 точки (95% CI: 1,5, 3,8). Подобрието на MFM32 се поддържа до 2 години на лечение (средна промяна 2,7 точки [95% CI: 1,2, 4,2]).

Употреба при пациенти, лекувани преди това с други СМА-модифициращи терапии (JEWELFISH)

Проучване BP39054 (JEWELFISH, n = 174) е открито проучване с едно рамо за изследване на безопасността, поносимостта, ФК и ФД на Evrysdi при пациенти със СМА с начало в кърмаческата възраст и с по-късна проява (медиана на възрастта 14 години [диапазон 1 - 60 години]), които преди това са лекувани с други разрешени (нусинерсен n = 76, онасемноген абепарвовек n = 14) или изследователски СМА-модифициращи терапии. На изходно ниво 83% от 168-те пациенти на възраст 2 - 60 години имат сколиоза, а 63 % имат скор по разширената функционално-моторна скала на Хамърсмит (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE) < 10.

При анализ на месец 24 от лечението пациентите, на възраст 2 - 60 години, показват като цяло стабилизиране на моторната функция в MFM-32 и RULM (съответно n = 137 и n = 133).

Пациентите на възраст под 2 години (n = 6) запазват или постигат етапи в моторното развитие като контрол на главата, преобръщане и самостоятелно сядане. Всички амбулаторни пациенти (на възраст от 5 до 46 години, n = 15) запазват способността си да ходят.

Пресимптоматична СМА (RAINBOWFISH)

Проучване BN40703 (RAINBOWFISH) е открито многоцентрово клинично проучване с едно рамо за изследване на ефикасността, безопасността, фармакокинетиката и фармакодинамиката на Evrysdi при кърмачета от раждането до 6-седмична възраст (при първата доза), които са генетично диагностицирани със СМА, но все още не проявяват симптоми.

Оценката за ефикасност при пресимптоматични пациенти със СМА е извършена на 12-тия месец при 26 пациенти [популация с намерение за лечение], лекувани с Evrysdi: осем пациенти, 13 пациенти и 5 пациенти имат съответно 2, 3, и ≥ 4 копия от гена SMN2. Медианата на възрастта на тези пациенти при първата доза е 25 дни (диапазон: 16 до 41 дни), 62 % са от женски пол, и 85 % са от европейската раса. На изходно ниво медианата на скората CHOP-INTEND е 51,5 (диапазон: 35,0 до 62,0), медианата на скората HINE-2 е 2,5 (диапазон: 0 до 6,0), а медианата на амплитудата на сумарния мускулен акционен потенциал (compound muscle action potential, CMAP) на улнарния нерв е 3,6 mV (диапазон: 0,5 до 6,7 mV).

Популацията за първична ефикасност (N=5) включва пациенти с 2 копия на SMN2 и изходна амплитуда на CMAP $\geq 1,5$ mV. При тези пациенти медианата на скората CHOP-INTEND е 48,0 (диапазон: 36,0 до 52,0), медианата на скората HINE-2 е 2,0 (диапазон: 1,0 до 3,0), а медианата на амплитудата на CMAP е 2,6 mV (диапазон: 1,6 до 3,8 mV) на изходно ниво.

Първичната крайна точка е процентът на пациентите в първичната популация за ефикасност, които могат да седят без поддържане в продължение на най-малко 5 секунди (BSID-III скала за груба моторика, точка 22) на Месец 12; статистически значима и клинично значима част от пациентите са постигнали този важен етап в сравнение с предварително определения критерий за ефективност от 5%.

Основните крайни точки за ефикасност на лекуваните с Evrysdi пациенти са показани в Таблици 5 и 6 и на фигура 5.

Таблица 5. Способност за седеж, определена чрез BSID-III, точка 22, при пресимптоматични пациенти на Месец 12

Крайна точка за ефикасност	Популация		
	Първична ефикасност (N=5)	Пациенти с 2 копия на SMN2 ^a (N=8)	ITT (N=26)
Процент пациенти, които седят без поддържане за най-малко 5 секунди (BSID-III, точка 22); (90% CI)	80% (34,3%; 99,0%) $p < 0,0001^b$	87,5% (52,9%; 99,4%)	96,2% (83,0%; 99,8%)

Абревиатури: BSID-III = Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (Скали за развитие на кърмачетата и малките деца на Bayley – трета редакция); CI=Доверителен интервал; ITT=Intent-to-treat (намерение за лечение).

^a Пациентите с 2 копия на SMN2 имат медиана на амплитудата на СМАР 2,0 (диапазон 0,5 – 3,8) на изходно ниво.

^b p-стойността се основава на едностранен точен биноминален тест. Резултатът се сравнява с праг от 5%.

Освен това 80% (4/5) от популацията за първична ефикасност, 87,5% (7/8) от пациентите с 2 копия на SMN2 и 80,8% (21/26) от пациентите в популацията ITT постигат седеж без поддържане в продължение на 30 секунди (BSID-III, точка 26).

Пациентите от ITT популацията също постигат важни етапи в двигателните им способности, измерени чрез HINE-2 на Месец 12 (N=25). В тази популация 96,0% от пациентите могат да седят [1 пациент (1/8 пациенти с 2 копия на SMN2) постига стабилен седеж, а 23 пациенти (6/8, 13/13, 4/4 от пациентите съответно с 2, 3 и ≥ 4 копия на SMN2) могат да се въртят/обръщат]. Освен това 84% от пациентите могат да стоят, 32% (N=8) пациенти могат да стоят с поддръжка (3/8, 3/13 и 2/4 от пациентите съответно с 2, 3 и ≥ 4 копия на SMN2), а 52% (N=13) от пациентите могат да стоят без поддръжка (1/8, 10/13 и 2/4 от пациентите съответно с 2, 3 и ≥ 4 копия на SMN2). Освен това 72% от пациентите могат да скачат, да се движат или да ходят, 8% (N=2) пациенти могат да скачат (2/8 пациенти с 2 копия на SMN2), 16% (N=4) могат да се движат (3/13 и 1/4 пациенти съответно с 3 и ≥ 4 копия на SMN2) и 48 % (N=12) могат да ходят самостоятелно (1/8, 9/13 и 2/4 пациенти съответно с 2, 3 и ≥ 4 копия на SMN2). Седем пациенти не са тествани за ходене на Месец 12.

Таблица 6. Обобщение на основните крайни точки за ефикасност при пресимптоматични пациенти на Месец 12

Крайни точки за ефикасност	ITT популация (N=26)
<u>Моторна функция</u>	
Процент пациенти, достигали общ скор 50 или по-висок по CHOP-INTEND (90 CI%)	92% ^a (76,9%; 98,6%)
Процент пациенти, достигали общ скор 60 или по-висок по CHOP-INTEND (90 CI%)	80% ^a (62,5%; 91,8%)
<u>Хранене</u>	
Процент пациенти, способни да се хранят през устата (90 CI%)	96,2% ^б (83,0%; 99,8%)
<u>Използване на здравни услуги</u>	
Процент пациенти без хоспитализации ^в (90 CI%)	92,3% (77,7%; 98,6%)
<u>Преживяемост без събития^г</u>	
Процент пациенти с преживяемост без събития (90 CI%)	100% (100%, 100%)

Абревиатури: CHOP-INTEND=Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; CI=Доверителен интервал

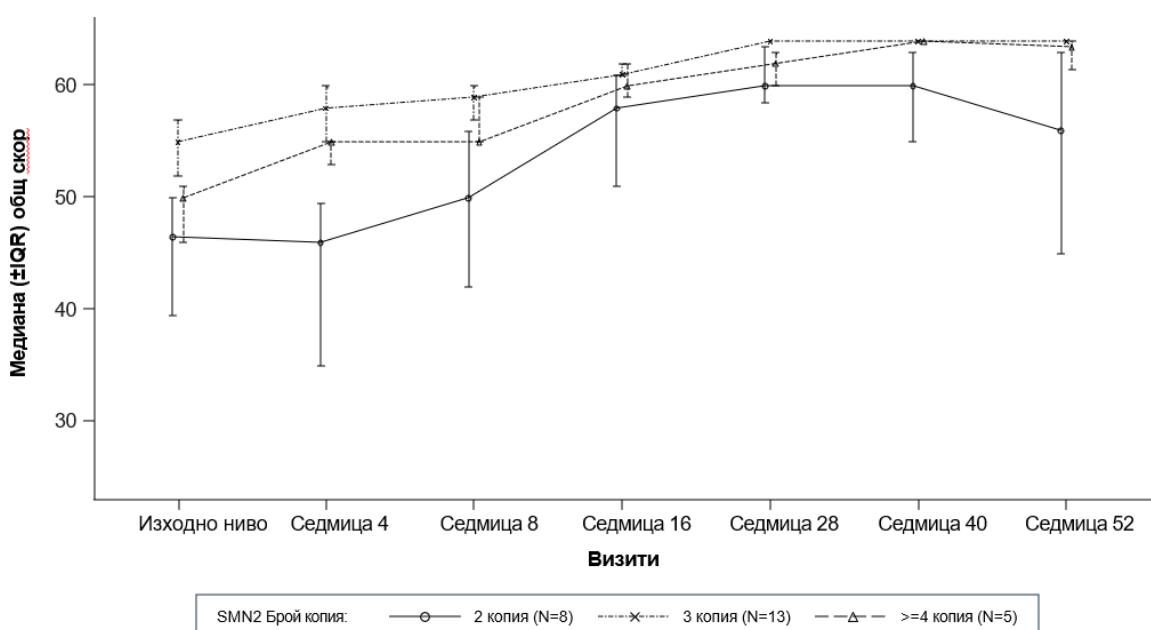
^a Въз основа на N=25

^б Един пациент не е оценен.

^в Хоспитализациите включват приемане в болница за най-малко два дни, което не се дължи на изисквания на проучването.

^г Събитие означава смърт или трайна вентилация; трайната вентилация се дефинира като трахеостомия или ≥ 16 часа неинвазивна вентилация на ден или интубация за > 21 последователни дни при липса или след отзвучаване на остро обратимо събитие.

Фигура 5. Медиана на общите скорове CHOP-INTEND по визити и брой копия на SMN2 (ITT популация)



Абревиатури: IQR = Interquartile range (Интерквартилен диапазон); SMN2 = Survival of Motor Neuron 2.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните показатели са охарактеризирани при здрави възрастни участници и при пациенти със СМА.

След приложение на лечение под формата на перорален разтвор ФК на рисдиплам е приблизително линейна между 0,6 и 18 mg. ФК на рисдиплам се описва най-добре с популационен ФК модел с трикомпартиментна транзитна абсорбция, двукомпартиментно разпределение и елиминиране от първи порядък. Установено е, че телесното тегло и възрастта оказват значителен ефект върху ФК.

Изчислената експозиция (средна AUC_{0-24h}) при пациенти със СМА с начало в кърмаческа възраст (възраст 2-7 месеца при включването) при терапевтична доза 0,2 mg/kg веднъж дневно е 1 930 ng.h/ml. При пресимптоматични кърмачета (на възраст 16 дни до < 2 месеца) в проучването RAINBOWFISH изчислената средна експозиция е 2 020 ng.h/ml при доза 0,15 mg/kg след двуседмично приложение веднъж дневно. Изчислената експозиция при пациенти със СМА с по-късно начало (2 - 25 години при включването) в проучване SUNFISH (Част 2) при терапевтична доза (0,25 mg/kg веднъж дневно за пациенти с телесно тегло <20 kg; 5 mg веднъж дневно за пациенти с телесно тегло ≥ 20 kg) е 2 070 ng.h/ml след 1 година лечение и 1 940 ng.h/ml след 5 години лечение. Изчислената експозиция (средна AUC_{0-24h}) при нелекувани дотогава пациенти със СМА (на възраст 1 – 60 години при включването) е 1 700 ng.h/ml при терапевтична доза 0,25 mg/kg или 5 mg. Наблюдаваната максимална концентрация (средна C_{max}) е 194 ng/ml при 0,2 mg/kg във FIREFISH, 140 ng/ml в SUNFISH Част 2, 129 ng/ml в JEWELFISH, а изчислената максимална концентрация при 0,15 mg/kg в RAINBOWFISH е 111 ng/ml.

Абсорбция

Рисдиплам се абсорбира бързо при прием на гладно, като плазменото t_{max} варира от 1 до 4 часа след перорално приложение. Въз основа на ограничени данни ($n=3$), храната (богата на мазнини, висококалорийна закуска) няма значим ефект върху експозицията на рисдиплам. В клиничните изпитвания рисдиплам се прилага със сутрешното хранене или след кърмене.

Разпределение

Рисдиплам се разпределя равномерно във всички части на тялото, включително централната нервна система (ЦНС) чрез преминаване през кръвно-мозъчната бариера и по този начин води до повишение на SMN протеин в ЦНС и цялото тяло. Концентрациите на рисдиплам в плазмата и на SMN протеина в кръвта показват разпределението му и фармакодинамичните му ефекти в тъкани като мозъчната и мускулната.

Изчислените популационни фармакокинетични показатели са 98 l за привидния централен обем на разпределение, 93 l за периферния обем и 0,68 l/час за интеркомпартиментния клирънс.

Рисдиплам се свързва предимно със серумния албумин, без свързване с алфа-1 киселия гликопротеин, с несвързана фракция 11%.

Биотрансформация

Рисдиплам се метаболизира предимно чрез FMO1 и FMO3, а също и чрез CYPs 1A1, 2J2, 3A4 и 3A7.

Едновременното приложение два пъти дневно на 200 mg итраконазол, мощен инхибитор на CYP3A, с единична перорална доза 6 mg рисдиплам не показва клинично значим ефект върху ФК на рисдиплам (11% повишение на AUC, 9% понижение на C_{max}).

Елиминиране

С популационни ФК анализи е изчислен привиден клирънс (CL/F) 2,6 l/час за рисдиплам. Ефективният полуживот на рисдиплам е приблизително 50 часа при пациенти със СМА.

Рисдиплам не е субстрат на човешкия протеин за множествена лекарствена резистентност 1 (MDR1).

Приблизително 53% от дозата (14% непроменен рисдиплам) се екскретира във фекалиите и 28% в урината (8% непроменен рисдиплам). Основното съединение е главният компонент, който се намира в плазмата, като представлява 83% от материала, свързан с лекарството, в кръвообращението. Установено е, че фармакологично неактивният метаболит M1 е основният метаболит в кръвообращението.

Фармакокинетика при специални популации

Педиатрична популация

Телесното тегло и възрастта са установени ковариати в популационния ФК анализ. Въз основа на такъв модел, дозата е коригирана по тази причина въз основа на възрастта (под и над 2 месеца и 2 години) и телесното тегло (до 20 kg), за да се получи подобна експозиция в диапазона по възраст и телесно тегло. Налични са ограничени ФК данни при пациенти на възраст под 20 дни, тъй като само едно 16-дневно новородено е получило рисдиплам при по-ниска доза (0,04 mg/kg) в клинични проучвания.

Популация в старческа възраст

Не са провеждани специални проучвания за изследване на ФК при пациенти със СМА над 60-годишна възраст. Участници без СМА до 69-годишна възраст са включвани в клиничните ФК проучвания, които показват, че не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст до 69 години.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани проучвания за изследване на ФК на рисдиплам при пациенти с бъбречно увреждане. Елиминирането на непроменения рисдиплам чрез бъбречна екскреция е незначително (8%).

Чернодробно увреждане

Лека и умерена степен на чернодробно увреждане не повлияват ФК на рисдиплам. След еднократно перорално приложение на 5 mg рисдиплам средното съотношение на C_{max} и AUC е 0,95 и 0,80 при участници с лека (n=8), и 1,20 и 1,08 при умерена степен на чернодробно увреждане (n=8) спрямо съответстващи им здрави контроли (n=10). Безопасността и ФК при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане не са проучвани.

Етническа принадлежност

ФК на рисдиплам не се различава при пациенти от японски произход и от европейската раса.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Увреждане на фертилитета

Лечението с рисдиплам се свързва с клетъчен арест на мъжките герминативни клетки при плъхове и маймуни без граници на безопасност въз основа на системни експозиции при нивото без наблюдавани нежелани ефекти (NOAEL, no observed adverse effect level). Тези ефекти водят до дегенерация на сперматоцитите, дегенерация/некроза на семиниферния епител, както и олиго/аспермия в епидидимиса. Ефектите на рисдиплам върху сперматозоидите вероятно са свързани с намеса на рисдиплам в клетъчния цикъл на делящите се клетки, което е зависимо от

стадия и се очаква да бъде обратимо. Не са наблюдавани ефекти върху женски репродуктивни органи при плъхове и маймуни след лечение с рисдиплам.

Не са провеждани изпитвания за фертилитета и ранното ембрионално развитие със съпътстващо приложение на рисдиплам, тъй като блокирането на сперматозоидите и ембриотоксичният потенциал при лечение са вече установени при приложение при плъхове и маймуни в други изпитвания за токсичност. Не е наблюдавано увреждане на мъжкия и женския фертилитет в две проучвания, при които плъховете се чифтосват или след завършване на 13-седмичен период на третиране, започващ след отбиването, или 8 седмици след завършване на 4-седмичен период на третиране, започващ на 4 ден след раждането.

Ефект върху структурата на ретината

При дългосрочно третиране на маймуни с рисдиплам се установяват данни за ефект върху ретината, проявен чрез дегенерация на фоторецепторите, започваща от периферията на ретината. След преустановяване на лечението, ефектите върху ретинограмата са частично обратими, но дегенерацията на фоторецепторите не е обратима. Ефектите са проследявани посредством оптична кохерентна томография (ОКТ) и електроретинография (ЕРГ). Ефекти са наблюдавани при експозиции, повече от 2 пъти по-високи от експозициите при хора при терапевтичната доза без граници на безопасност въз основа на системни експозиции при NOAEL. Такива находки не са наблюдавани при пигментирани плъхове и плъхове албиноси при дългосрочно третиране с рисдиплам с експозиция по-голяма от тази при маймуните. Такива находки не са наблюдавани при клинични проучвания при пациенти със СМА с редовно офталмологично наблюдение (включително SD ОКТ и оценка на зрителната функция).

Ефект върху епителните тъкани

Ефекти върху хистологията на кожата, ларинкса и клепачите, и върху стомашно-чревния тракт са наблюдавани при плъхове и маймуни, третирани с рисдиплам. Промените се появяват при третиране с високи дози с продължителност 2 и повече седмици. При дългосрочно третиране на маймуни в продължение на 39 седмици NOAEL се наблюдава при експозиция повече от 2 пъти над средната експозиция при хора при терапевтичната доза.

Ефект върху хематологичните показатели

При остър микронуклеарен тест на костен мозък на плъхове е наблюдавано намаление от над 50% на съотношението на полихромните (млади) към нормохромните (зрели) еритроцити, което е показателно за значителна костномозъчна токсичност при високото дозово ниво с експозиция повече от 15 пъти над средната експозиция при хора при терапевтичната доза. При третиране на плъхове в продължение на 26 седмици, границите на експозиция на NOAEL са приблизително 4 пъти над средната експозиция при хора при терапевтичната доза.

Генотоксичност

Рисдиплам не е мутагенен при бактериален тест за обратни мутации. В клетки на бозайници *in vitro* и в костен мозък на плъхове рисдиплам увеличава честотата на микроядрени клетки. Индукция на микроядрени клетки в костен мозък е наблюдавана в няколко проучвания за токсичност при плъхове (възрастни и ювенилни животни). NOAEL в проучванията е свързано с експозиция, приблизително 1,5 пъти по-висока от експозицията при хора при терапевтичната доза. Данните показват, че този ефект е индиректен и е следствие на намеса на рисдиплам в клетъчния цикъл на делящите се клетки. Рисдиплам не притежава потенциал за директно увреждане на ДНК.

Репродуктивна токсичност

В проучвания при бременни плъхове, третирани с ридиплам, ембриофеталната токсичност се проявява с понижено фетално тегло и забавено развитие. NOAEL за този ефект е приблизително 2 пъти над нивата на експозицията, достигнати при терапевтичната доза ридиплам при пациенти. В проучвания при бременни зайци дисморфогенни ефекти са наблюдавани при експозиция, свързана също и с токсичност при майката. Те представляват четири фетуса (4%) от 4 котила (22%) с хидроцефалия. NOAEL е приблизително 4 пъти над нивата на експозиция, достигнати при терапевтичната доза ридиплам при пациенти. В едно проучване за пре- и постнаталното развитие при плъхове, третирани ежедневно с ридиплам, ридиплам предизвиква слабо забавяне на продължителността на гестацията. Проучвания при бременни плъхове и плъхове в период на лактация показват, че ридиплам преминава през плацентарната бариера и се екскретира в млякото.

Канцерогенност

Ридиплам не разкрива канцерогенен потенциал при трансгенни rasH2 мишки в продължение на 6 месеца и в 2-годишно проучване при плъхове при експозиции, еквивалентни на тези при хора, получаващи максималната препоръчителна доза при хора (maximum recommended human dose, MRHD). Значително увеличените тумори на препуциалната жлеза при мъжки плъхове и клиторната жлеза при женски плъхове при 4 пъти по-висока експозиция от MRHD нямат значение за човека, тъй като и двете са специфични органи за гризачите.

Проучвания при ювенилни животни

Проучванията при ювенилни животни не показват специфични рискове за хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

манитол (Е 421)
изомалт (Е 953)
аромат на ягода
винена киселина (Е 334)
натриев бензоат (Е 211)
макрогол/полиетиленгликол 6000
захароза
аскорбинова киселина (Е 300)
динатриев едетат дихидрат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Прах за перорален разтвор

2 години

Реконституиран перорален разтвор

64 дни при съхранение в хладилник (2°C до 8°C).

Ако е необходимо, пациентът или обгрижващото го лице може да съхранява пероралния разтвор на стайна температура (под 40°C) за общ период от време, не по-дълъг от 120 часа (5 дни). Пероралният разтвор трябва да се върне в хладилника, когато вече не е необходимо бутилката да се съхранява на стайна температура. Общото време извън хладилника (под 40°C) трябва да се проследява.

Пероралният разтвор трябва да се изхвърли, ако е съхраняван на стайна температура (под 40°C) за общ период от време, по-дълъг от 120 часа (5 дни), или ако е съхраняван над 40°C за какъвто и да е период от време.

6.4 Специални условия на съхранение

Прах за перорален разтвор

Да се съхранява в оригиналната бутилка от тъмно стъкло, за да се предпази от светлина.

Реконституиран перорален разтвор

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт, вижте точка 6.3. Съхранявайте пероралния разтвор в оригиналната бутилка от тъмно стъкло, за да се предпази от светлина и дръжте бутилката винаги изправена с плътно затворена капачка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от тъмно стъкло тип III с капачка на винт, защитена от отваряне и защитена от деца.

Всяка картонена опаковка съдържа: една бутилка, 1 адаптор за прикрепяне към бутилката, две тъмни градуирани спринцовки 1 ml за перорални форми за многократна употреба, две тъмни градуирани спринцовки 6 ml за перорални форми за многократна употреба и една тъмна градуирана спринцовка 12 ml за перорални форми за многократна употреба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди да се отпусне, Evrysdi прах трябва да се реконституира от МС (напр. фармацевт) до перорален разтвор.

Приготвяне

Трябва да се внимава при работа с Evrysdi прах за перорален разтвор (вж. точка 4.4). Избягвайте инхалиране и директен контакт на кожата или лигавиците със сухия прах и реконституирания разтвор.

Носете ръкавици за еднократна употреба по време на реконституиране, при избърсване на външната повърхност на бутилката/капачката и при почистване на работната повърхност след реконституиране. При настъпване на контакт измийте обилно със сапун и вода; изплакнете очите с вода.

Указания за реконституиране:

1. Внимателно потупайте дъното на затворената стъклена бутилка, за да се разрохка прахът.
2. Махнете капачката. Не изхвърляйте капачката.
3. Внимателно налейте 79 ml пречистена вода или вода за инжекции в бутилката Evrysdi, за да се получи 0,75 mg/ml перорален разтвор.
4. Дръжте бутилката с лекарството на масата с една ръка. Поставете адаптора за прикрепяне към бутилката в отвора, като го натиснете надолу с другата ръка. Уверете се, че адапторът е притиснат докрай към бутилката.

5. Сложете обратно капачката върху бутилката и я затворете плътно. Уверете се, че е напълно затворена и след това разклатете добре за 15 секунди. Изчакайте 10 минути. Трябва да се получи бистър разтвор. След това, разклатете добре отново за 15 секунди.
6. Напишете датата за изхвърляне на разтвора след означението „Да се изхвърли след“ на етикета на бутилката и картонената опаковка. (Датата „Да се изхвърли след“ е 64 дни след реконституирането, като денят на реконституиране се брои за ден 0). Върнете бутилката в оригиналната картонена опаковка със спринцовките (в пликчета), листовката и брошурата „Указания за употреба“. Съхранявайте картонената опаковка в хладилник (2°C – 8°C).

Изхвърлете неизползваното количество 64 дни след реконституирането.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1531/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26 март 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следната мярка:

Описание	Срок
Постмаркетингово проучване за ефикасност (PAES): дългосрочно проспективно наблюдателно проучване с цел допълнително да се оцени прогресията на заболяването при пациенти със СМА (пре-симптоматични и симптоматични) с 1 до 4 SMN2 копия, лекувани с рисдиплам, в сравнение с историческите данни при нелекувани пациенти	2030 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Evrysdi 0,75 mg/ml прах за перорален разтвор
рисдиплам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 бутилка съдържа 60 mg рисдиплам в 2,0 g прах.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също натриев бензоат (Е 211) и изомалт (Е 953).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за перорален разтвор

1 бутилка

Съдържа също 1 адаптор за прикрепяне към бутилката, 5 спринцовки за многократна употреба (две от 1 ml, две от 6 ml и една от 12 ml).

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
За перорално приложение след разтваряне

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не вдишвайте праха. Избягвайте контакт на кожата с праха и приготвения разтвор

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Прах Годен до:

Перорален разтвор. Да се изхвърли след (дд-мм-гггг)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Приготвен перорален разтвор: Съхранявайте в хладилник (2°C – 8°C). Съхранявайте в оригиналната бутилка, плътно затворена и винаги изправена

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1531/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Evrysdi

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Evrysdi 0,75 mg/ml прах за перорален разтвор
рисдиплам

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 бутилка съдържа 60 mg рисдиплам в 2,0 g прах.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също натриев бензоат (E 211) и изомалт (E 953).
Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за перорален разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Избягвайте контакт с кожата.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Прах: Годен до:

Перорален разтвор. Да се изхвърли след

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Перорален разтвор: Съхранявайте на 2°C – 8°C. Съхранявайте бутилката плътно затворена и винаги изправена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1531/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Evrysdi 0,75 mg/ml прах за перорален разтвор рисдиплам (risdiplam)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако Вие или Вашето дете получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Evrysdi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Evrysdi
3. Как да приемате Evrysdi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Evrysdi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Evrysdi и за какво се използва

Какво представлява Evrysdi

Evrysdi е лекарство, което съдържа активното вещество рисдиплам.

За какво се използва Evrysdi

Evrysdi се използва за лечение на спинална мускулна атрофия (СМА), генетично заболяване.

Какво представлява спиналната мускулна атрофия

СМА се причинява от недостиг в организма на протеин, наречен моторен неврон на преживяемост (SMN). Недостигът на SMN протеин може да доведе до това Вие или Вашето дете да загубите моторни неврони – нервните клетки, които контролират мускулите. Това води до мускулна слабост и атрофиране, което може да засегне обичайните движения, като напр. контрола на главата и шията, седежа, пълзенето и ходенето. Мускулите, използвани за дишане и гълтане, може също да станат по-слаби.

Как действа Evrysdi

Рисдиплам, активното вещество в Evrysdi, действа, като помага на организма да произвежда повече SMN протеин. Това означава загуба на по-малко моторни неврони, което може да подобри функционирането на мускулите при хора със СМА.

При кърмачетата със СМА Тип 1, лекувани в клиничните изпитвания в рамките на 1 година, Evrysdi е спомогнал:

- да се удължи продължителността на живота и да се намали нуждата от апарат за подпомагане на дишането, в сравнение с нелекувани кърмачета със СМА (само при 25% от нелекуваните кърмачета би се очаквало да преживеят без помощта на постоянна вентилация до над 14-месечна възраст, в сравнение с 85% от пациентите, лекувани с Evrysdi в рамките на 1 година),
- да се запази способността им да се хранят през устата при 83% от пациентите.

При деца (малки деца до юноши) и възрастни със СМА Тип 2 и 3 Evrysdi може да поддържа или да подобри контрола на мускулите.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Evrysdi

Не приемайте Evrysdi:

- ако Вие или Вашето дете сте алергични към ридиплам или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди Вие или Вашето дете да приемете Evrysdi.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт, преди Вие или Вашето дете да приемете Evrysdi.

Лечението с Evrysdi може да увреди нероденото Ви бебе или може да засегне мъжкия фертилитет. Вижте „**Бременност, контрацепция, кърмене и мъжки фертилитет**“ за повече информация.

Други лекарства и Evrysdi

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства в бъдеще.

По-специално, кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако Вие или Вашето дете приемате или сте приемали в миналото някои от следните лекарства:

- метформин – лекарство за лечение на захарен диабет тип II
- лекарства за лечение на СМА

Бременност, контрацепция, кърмене и мъжки фертилитет

Бременност

- Не приемайте Evrysdi, ако сте бременна. Това се налага, защото приемът на това лекарство по време на бременност може да увреди нероденото Ви бебе.
- Преди да започнете лечение с Evrysdi, Вашият лекар трябва да направи тест за бременност. Това се налага, защото Evrysdi може да увреди нероденото Ви бебе.
- Ако забременеете по време на лечение с Evrysdi, кажете веднага на Вашия лекар.

Вие и Вашият лекар ще решите какво е най-доброто за Вас и за нероденото Ви бебе.

Контрацепция

За жени

Не забременявайте:

- по време на лечение с Evrysdi и
- в продължение на един месец след спиране на приема на Evrysdi.

Говорете с Вашия лекар относно надеждните методи за предпазване от забременяване, които трябва да се използват по време на лечението и в продължение на един месец след спирането му.

За мъже

Ако Вашата партньорка е с детероден потенциал, трябва да избягвате бременност. Използвайте надеждни методи за предпазване от забременяване (напр. презервативи):

- по време на лечение с Evrysdi и
- 4 месеца след спиране на приема на Evrysdi.

Говорете с Вашия лекар относно надеждните методи за предпазване от забременяване, които трябва да се използват.

Кърмене

Не кърмете, докато приемате това лекарство. Това се налага, защото Evrysdi може да премине в кърмата и така може да увреди Вашето бебе.

Обсъдете с Вашия лекар дали трябва да спрете кърменето или трябва да спрете приема на Evrysdi.

Мъжки фертилитет

Въз основа на опити с животни Evrysdi може да намали мъжкия фертилитет по време на лечение и до 4 месеца след Вашата последна доза. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако планирате да имате дете.

Не дарявайте сперма по време на лечението и в продължение на 4 месеца след Вашата последната доза Evrysdi.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност Evrysdi да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

Evrysdi съдържа натрий

Evrysdi съдържа малко количество натрий (сол) - има по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий дори и в най-високата дневна доза от 5 mg (6,6 ml 0,75 mg/ml перорален разтвор). Това означава, че той практически не съдържа натрий и може да се използва от хора на диета с контролиран прием на натрий.

Evrysdi съдържа 0,375 mg натриев бензоат на един ml. Натриевият бензоат може да засили жълтеницата (пожълтяване на кожата и очите) при новородени (до 4-седмична възраст).

Evrysdi съдържа изомалт

Evrysdi съдържа 2,97 mg изомалт на ml. Ако Вашият лекар Ви е казал, че Вие или Вашето дете имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар преди да приемете този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Evrysdi

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Трябва да получите Evrysdi под формата на течност в бутилка. Не използвайте, ако лекарството в бутилката е прах, и се свържете с Вашия фармацевт.

Трябва внимателно да прочетете и спазвате препоръките в приложената брошура „**Указания за употреба**“ за това как да приемате или да давате Evrysdi.

Колко Evrysdi да приемате

- **Юноши и възрастни:** Дневната доза Evrysdi е 5 mg (6,6 ml от пероралния разтвор).
- **Кърмачета и деца:** Вашият лекар ще изчисли дневната доза на Evrysdi въз основа на възрастта и теглото на Вашето дете.

Вие или Вашето дете трябва да приемате дневната доза според инструкциите на Вашия лекар. Не променяйте дозата без да говорите с Вашия лекар.

Кога и как да приемате Evrysdi

- Evrysdi е течност, която се приготвя от фармацевт, и в тази листовка се нарича „разтвор“ или „лекарство“.
- Приемайте Evrysdi веднъж дневно в приблизително едно и също време всеки ден след хранене. Това ще Ви помогне да помните кога трябва да приемете Вашето лекарство.
- Пийте вода след като приемете това лекарство. Не смесвайте лекарството с мляко или с адаптирано мляко.
- Приемайте или давайте Evrysdi веднага след като той е изтеглен в спринцовката за перорални форми. Ако не се приеме до 5 минути, изхвърлете лекарството от спринцовката за перорални форми и изтеглете нова доза.
- Ако Evrysdi попадне върху Вашата кожа или кожата на Вашето дете, измийте мястото със сапун и вода.

Прочетете брошурата „Указания за употреба“

Брошурата „**Указания за употреба**“ е включена в опаковката. Тя Ви показва как да изтеглите Вашата доза с помощта на спринцовката за перорални форми за многократна употреба, която Ви е дадена. Вие (или Вашето дете) можете да приемате лекарството:

- през устата или
- посредством гастростомна сонда, или
- посредством назогастрална сонда.

Колко дълго да приемате Evrysdi

Вашият лекар ще Ви каже колко дълго Вие или Вашето дете да приемате Evrysdi. Не спирайте лечението с Evrysdi, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

Ако Вие или Вашето дете сте приели повече от необходимата доза Evrysdi

Ако Вие или Вашето дете сте приели повече от необходимата доза Evrysdi, говорете с лекар или веднага отидете в болница. Вземете опаковката от лекарството и тази листовка със себе си.

Ако Вие или Вашето дете сте пропуснали да приемете Evrysdi или сте повърнали след дозата

- Ако това е в рамките на 6 часа от времето, в което Вие или Вашето дете обикновено приемате Evrysdi, вземете пропуснатата доза веднага след като си спомните.
- Ако са изминали повече от 6 часа от времето, в което Вие или Вашето дете обикновено приемате Evrysdi, пропуснете забравената доза и след това вземете следващата си доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.
- Ако Вие или Вашето дете повърнете след прием на доза Evrysdi, не приемайте допълнителна доза. Вместо това, приемете следващата доза в обичайното време на следващия ден.

Ако разлеете Evrysdi

Ако разлеете Evrysdi, подсушете участъка със суха хартиена салфетка и след това почистете мястото със сапун и вода. Изхвърлете хартиената салфетка в боклука и измийте добре ръцете си със сапун и вода.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- диария
- обрив
- главоболие
- висока температура

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- гадене
- ранички в устата
- инфекция на пикочния мехур
- болка в ставите

Следната нежелана реакция се съобщава след пускане на пазара на Evrysdi, но нейната честота на възникване не е известна:

- възпаление на малките кръвоносни съдове, основно засягащо кожата (кожен васкулит)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Evrysdi

- Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.
- Съхранявайте пероралния разтвор в хладилник (2°C до 8°C). Ако е необходимо, Вие или обгрижващото Ви лице можете да съхранявате пероралния разтвор на стайна температура (под 40°C) за общ период от време, не по-дълъг от 120 часа (5 дни). Върнете пероралния разтвор в хладилника, когато вече не е необходимо да съхранявате бутилката на стайна температура.
- Проследявайте общото време извън хладилника (под 40°C). Както е посочено по-горе, сумата от интервалите от време извън хладилника не трябва да надвишава 120 часа.
- Пероралният разтвор е стабилен в продължение на 64 дни след приготвяне от фармацевта, когато се съхранява в хладилник при температура 2°C до 8°C. Фармацевтът ще напише датата на изтичане на срока на годност на етикета на бутилката и на оригиналната картонена опаковка след „Да се изхвърли след“. Не използвайте разтвора след датата „Да се изхвърли след“ или изхвърлете лекарството, ако бутилката е съхранявана на стайна температура (под 40°C) за общ период от време, по-дълъг от 120 часа (5 дни).
- Изхвърлете лекарството, ако бутилката е съхранявана при температура над 40°C.
- Съхранявайте лекарството в оригиналната бутилка, за да се предпази от светлина.
- Съхранявайте бутилката с лекарството изправена с плътно затворена капачка.
- След като изтеглите лекарството в спринцовката за перорални форми, използвайте Evrysdi веднага. Не съхранявайте разтвора Evrysdi в спринцовката.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Evrysdi

- Активното вещество в пероралния разтвор е рисдиплам.
- Всеки ml от пероралния разтвор съдържа 0,75 mg рисдиплам.
- Другите съставки са манитол (E 421), изомалт (E 953), аромат на ягода, винена киселина (E 334), натриев бензоат (E 211), макрогол/полиетиленгликол 6000, захароза, аскорбинова киселина (E 300), динатриев едетат дихидрат (вижте точка 2 „Evrysdi съдържа натрий“ и „Evrysdi съдържа изомалт“).

Как изглежда Evrysdi и какво съдържа опаковката

- Прах за перорален разтвор, който се доставя като перорален разтвор след приготвяне от фармацевт.
- Разтворът е зеленикаво-жълт до жълт перорален разтвор с аромат на ягоди, обемът на разтвора е 80 ml.
- Всяка картонена опаковка съдържа 1 бутилка, 1 адаптор за прикрепяне към бутилката, две тъмни спринцовки за перорални форми за многократна употреба от 1 ml, две тъмни спринцовки за перорални форми за многократна употреба от 6 ml и една тъмна спринцовка за перорални форми за многократна употреба от 12 ml, с деления, които да Ви помогнат да изтеглите правилната доза.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(see Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

România

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

Ireland

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

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба – Приложение

Evrysdi 0,75 mg/ml прах за перорален разтвор

рисдиплам (risdiplam)

Трябва непременно да прочетете и да разберете тези „Указания за употреба“, преди да започнете да прилагате Evrysdi. Тези указания Ви показват как да приготвите и да прилагате Evrysdi чрез спринцовка за перорални форми, гастростомна сонда (G-сонда) или назогастрална сонда (NG-сонда).

Ако имате някакви въпроси относно начина на приложение на Evrysdi, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

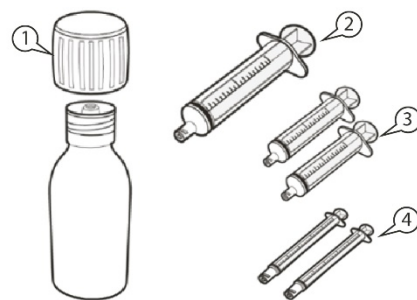
Вие трябва да получите Evrysdi под формата на течност в бутилка. Evrysdi се приготвя от фармацевт под формата на перорален разтвор. **Не** прилагайте, ако лекарството в бутилката е под формата на прах, а се свържете с Вашия фармацевт.

Важна информация за Evrysdi

- Поискайте Вашият лекар или фармацевт да Ви покаже коя спринцовка за перорални форми трябва да използвате, и как да измервате дневната си доза.
- Винаги използвайте спринцовките за перорални форми за многократна употреба в опаковката за измерване на дневната си доза.
- Свържете се с Вашия лекар или фармацевт, ако Вашата/Вашиите спринцовка/и за перорални форми се загуби/ят или се повреди/ят. Те ще Ви посъветват как да продължите да приемате Вашето лекарство.
- Вижте **„Как да изберете правилната спринцовка за перорални форми, за Вашата доза Evrysdi“**. Попитайте Вашия фармацевт, ако имате въпроси относно избирането на правилната спринцовка за перорални форми.
- Ако адапторът на бутилката не е поставен в нея, **не** използвайте Evrysdi и се свържете с Вашия фармацевт.
- Пероралният разтвор може да се съхранява на стайна температура (под 40°C) за общ период от време, не по-дълъг от 120 часа (5 дни). Проследявайте общото време извън хладилника (под 40°C).
- **Не** използвайте Evrysdi след датата на изхвърляне, написана след **„Да се изхвърли след“** на етикета на бутилката, или ако Вие или обгрижващото Ви лице сте съхранявали бутилката на стайна температура (под 40°C) за общ период от време, по-дълъг от 120 часа (5 дни). Попитайте Вашия фармацевт за датата **„Да се изхвърли след“**, ако тя не е написана на етикета на бутилката.
- Изхвърлете лекарството, ако бутилката е съхранявана над 40°C за какъвто и да е период от време.
- **Не** смесвайте Evrysdi с мляко или с адаптирано мляко.
- **Не** използвайте Evrysdi, ако бутилката или спринцовките за перорално приложение са повредени.
- **Избягвайте** контакт на Evrysdi с кожата. Ако Evrysdi попадне върху кожата Ви, измийте мястото със сапун и вода.
- Ако разлеете Evrysdi, подсушете участъка със суха хартиена салфетка и след това почистете мястото със сапун и вода. Изхвърлете хартиената салфетка в боклука и измийте добре ръцете си със сапун и вода.
- Ако в бутилката не е останало достатъчно количество Evrysdi за Вашата доза, изхвърлете бутилката с останалия Evrysdi и използваните спринцовки за перорални форми според местните изисквания; използвайте нова бутилка Evrysdi, за да получите предписаната Ви доза. **Не смесвайте** Evrysdi от новата бутилка с бутилката, която използвате в момента.

Всяка картонена кутия Evrysdi съдържа (вижте фигура А):

- 1.** 1 бутилка Evrysdi с адаптор за бутилката и капачка
- 2.** 1 спринцовки за перорални форми от 12 ml (в пликче)
- 3.** 2 спринцовки за перорални форми от 6 ml (в пликчета)
- 4.** 2 спринцовки за перорални форми от 1 ml (в пликчета)
- 5.** 1 брошура „Указания за употреба“ (не е показана)
- 6.** 1 листовка (не е показана)



Фигура А

Как да съхранявате Evrysdi

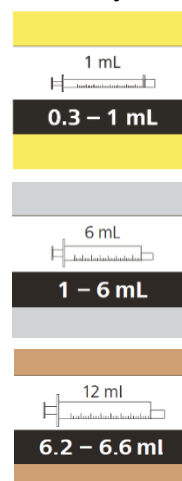
Моля, вижте точка 5 „Как да съхранявате Evrysdi“ в Листовката за пълна информация.

А) Изтегляне на дозата

Как да изберете правилната спринцовка за перорални форми за Вашата доза Evrysdi

- Ако Вашата дневна доза Evrysdi е между 0,3 ml и 1 ml, използвайте спринцовка за перорални форми от 1 ml (жълт етикет).
- Ако Вашата дневна доза Evrysdi е между 1 ml и 6 ml, използвайте спринцовка за перорални форми от 6 ml (сив етикет).
- Ако Вашата дневна доза Evrysdi е по-голяма от 6 ml, използвайте спринцовка за перорални форми от 12 ml (кафяв етикет).

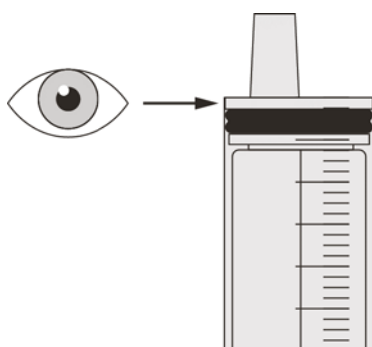
Попитайте Вашия лекар или фармацевт как да закръгляте Вашата доза или дозата на Вашето дете до най-близкото деление.



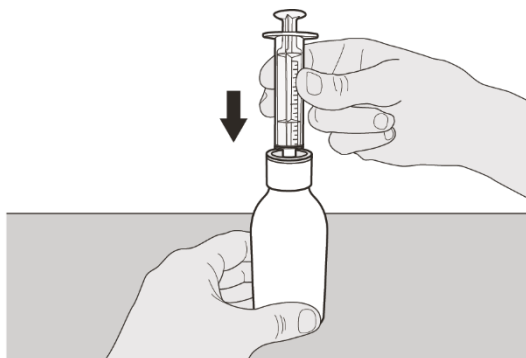
Как да изтеглите Вашата доза Evrysdi



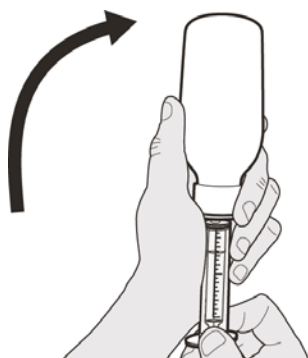
Фигура Б



Фигура В



Фигура Г



Фигура Д

Стъпка А1

Махнете капачката, като я натиснете надолу и след това я завъртите наляво (обратно на часовниковата стрелка) (вижте Фигура Б). Не изхвърляйте капачката.

Стъпка А2

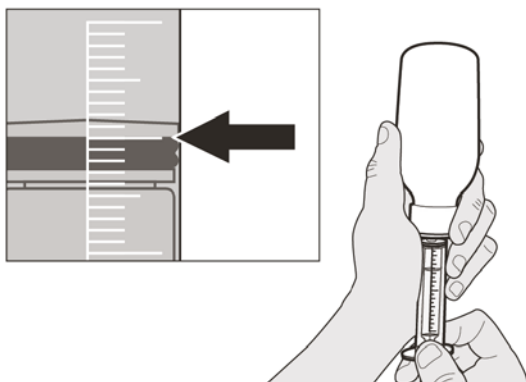
Натиснете докрай буталото на спринцовката за перорални форми, за да отстраните въздуха в спринцовката за перорални форми (вижте Фигура В).

Стъпка А3

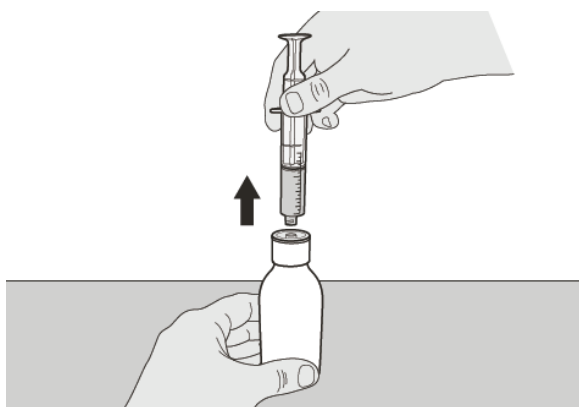
Като държите бутилката изправена, поставете върха на спринцовката в адаптора на бутилката (вижте Фигура Г).

Стъпка А4

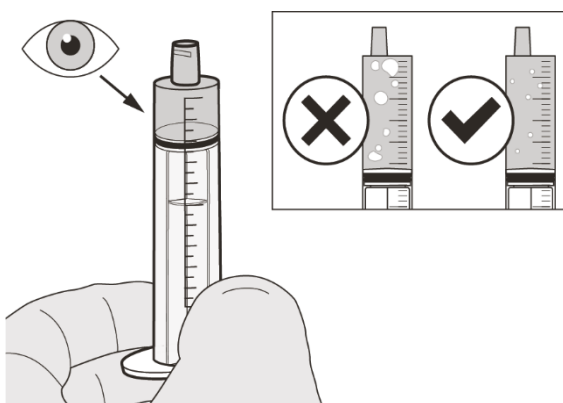
Внимателно обърнете бутилката с дъното нагоре, като върхът на спринцовката е стабилно поставен в адаптора на бутилката (вижте Фигура Д).



Фигура Е



Фигура Ж



Фигура 3

Стъпка А5

Бавно издърпайте буталото, за да изтеглите Вашата доза Evrysdi. Черният връх на буталото трябва да се изравни с означените ml на спринцовката за перорални форми, съответстващи на Вашата дневна доза (вижте Фигура Е).

След като изтеглите правилната доза, **задръжте буталото на място, без да го движите.**

Стъпка А6

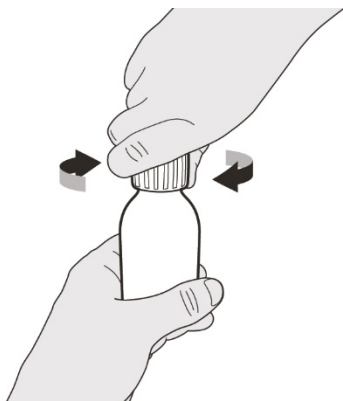
Продължавайте да държите буталото на място, без да го движите. Оставете спринцовката за перорални форми в адаптора на бутилката и обърнете бутилката в изправено положение. Поставете бутилката върху равна повърхност. Махнете спринцовката за перорални форми от адаптора на бутилката, като я изтеглите внимателно право нагоре (вижте Фигура Ж).

Стъпка А7

Дръжте спринцовката за перорални форми с върха нагоре. Проверете лекарството в спринцовката за перорални форми. **Ако** в спринцовката за перорални форми има големи въздушни мехурчета (вижте Фигура 3) **или ако** сте изтеглили неправилна доза Evrysdi, поставете върха на спринцовката плътно в адаптора на бутилката. Натиснете буталото докрай, така че лекарството да изтече обратно в бутилката, и повторете Стъпки А4 до А7.

Приемете или приложете Evrysdi незабавно, след като сте го изтеглили в спринцовката за перорални форми.

Ако не се приеме **в рамките на 5 минути**, изхвърлете лекарството от спринцовката за перорални форми и изтеглете нова доза.



Фигура И

Стъпка А8

Сложете капачката обратно на бутилката. Завъртете капачката надясно (по посока на часовниковата стрелка), за да затворите бутилката плътно (вижте Фигура И). Не махайте адаптора на бутилката.

Ако приемате Вашата доза Evrysdi през устата, следвайте указанията в **„Б) Как да се приема дозата Evrysdi през устата“**.

Ако приемате Вашата доза Evrysdi през гастростомна сонда, следвайте указанията във **„В) Как да се даде дозата Evrysdi през гастростомна сонда (G-сонда)“**.

Ако приемате Вашата доза Evrysdi през назогастрална сонда, следвайте указанията в **„Г) Как да се даде дозата Evrysdi през назогастрална сонда (NG-сонда)“**.

Пероралните спринцовки за прилагане на Evrysdi са специално създадени да бъдат съвместими със системата ENFit®. Ако Вашата сонда за хранене не е съвместима с ENFit®, може да се нуждаете от ENFit® преходен конектор, за да свържете спринцовката Evrysdi с Вашата G-сонда или NG-сонда.

Б) Как да се приема дозата Evrysdi през устата

Седнете в изправено положение, когато приемате дозата Evrysdi през устата.



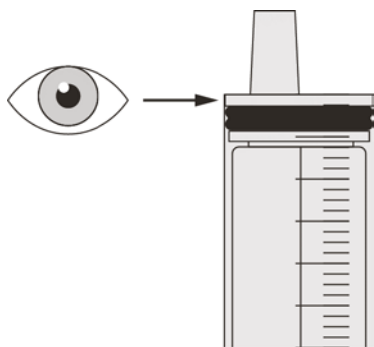
Фигура Й

Стъпка Б1

Поставете спринцовката за перорални форми в устата, **като върхът докосва една от бузите**.

Бавно натиснете буталото докрай, за да дадете пълната доза Evrysdi (вижте Фигура Й).

Ако прилагате Evrysdi в задната част на гърлото или го приложите твърде бързо, може да предизвикате задавяне.



Фигура К

Стъпка Б2

Проверете дали няма лекарство, останало в спринцовката за перорални форми (вижте Фигура К).



Фигура Л

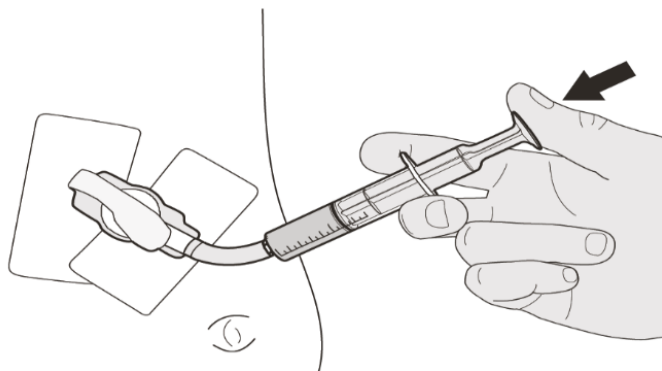
Стъпка Б3

Изпийте малко вода веднага след приема на дозата Evrysdi (вижте Фигура Л).

Отидете на Стъпка Д за почистване на спринцовката.

В) Как да се даде дозата Evrysdi през гастростомна сонда

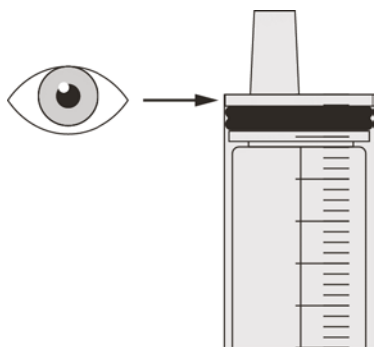
Ако прилагате Evrysdi през гастростомна сонда, помолете Вашия лекар или медицинска сестра да Ви покаже как да проверите гастростомната сонда, преди да приложите Evrysdi.



Фигура М

Стъпка В1

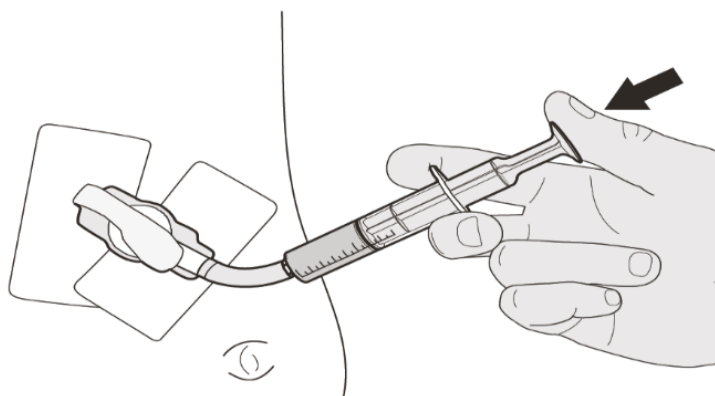
Поставете върха на спринцовката за перорални форми в гастростомната сонда. Бавно натиснете буталото докрай, за да приложите пълната доза Evrysdi (вижте Фигура М).



Фигура Н

Стъпка В2

Проверете дали няма лекарство, останало в спринцовката за перорални форми (вижте Фигура Н).



Фигура О

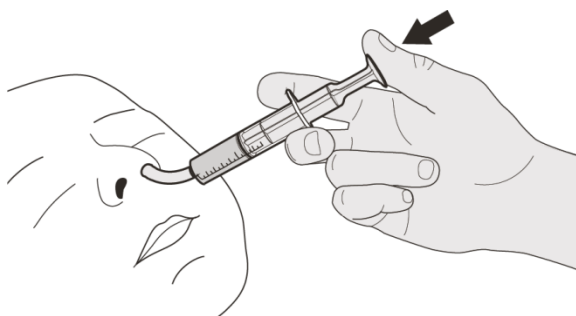
Стъпка В3

Промийте гастростомната сонда с 10-20 ml вода веднага след прилагане на дозата Evrysdi (вижте Фигура О).

Отидете на Стъпка Д за почистване на спринцовката.

Г) Как да се даде дозата Evrysdi през назогастрална сонда

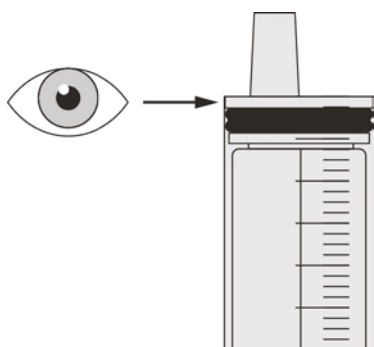
Ако прилагате Evrysdi през назогастрална сонда, помолете Вашия лекар или медицинска сестра да Ви покаже как да проверите назогастралната сонда, преди да приложите Evrysdi.



Фигура П

Стъпка Г1

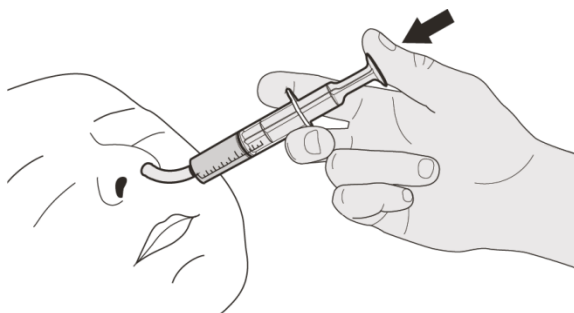
Поставете върха на спринцовката за перорални форми в назогастралната сонда. Бавно натиснете буталото докрай, за да приложите пълната доза Evrysdi (вижте Фигура П).



Фигура Р

Стъпка Г2

Проверете дали няма лекарство, останало в спринцовката за перорални форми (вижте Фигура Р).



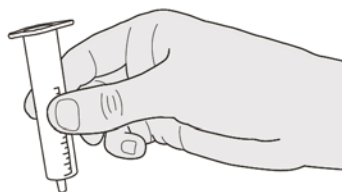
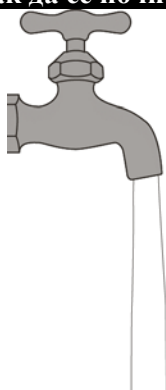
Фигура С

Стъпка Г3

Промийте назогастралната сонда с 10-20 ml вода веднага след прилагане на дозата Evrysdi (вижте Фигура С).

Отидете на Стъпка Д за почистване на спринцовката.

Д) Как да се почисти спринцовката за перорални форми след употреба

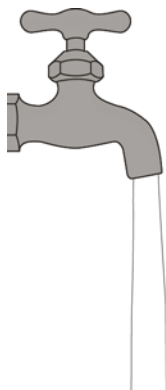


Фигура Т

Стъпка Д1

Махнете буталото от спринцовката за перорални форми.

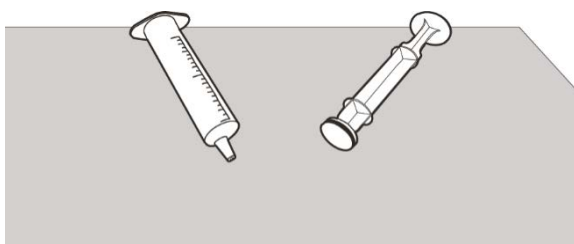
Изплакнете добре тялото на спринцовката за перорални форми с чиста вода (вижте Фигура Т).



Фигура У

Стъпка Д2

Изплакнете добре буталото с чиста вода (вижте Фигура У).



Фигура Ф

Стъпка ДЗ

Проверете дали тялото на спринцовката за перорални форми и буталото са чисти.

Поставете тялото на спринцовката за перорални форми и буталото върху чиста повърхност на безопасно място да изсъхнат (вижте Фигура Ф).

Измийте си ръцете.

След като изсъхнат, сглобете буталото и тялото на спринцовката за перорални форми, и съхранявайте спринцовката заедно с лекарството.

Указания за реконституиране

Evrysdi 0,75 mg/ml

прах за перорален разтвор

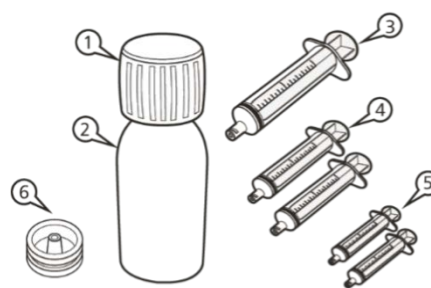
рисдиплам (risdiplam)

Указания за реконституиране

(САМО ЗА МЕДИЦИНСКИ СПЕЦИАЛИСТИ (НАПР. ФАРМАЦЕВТИ))

**Всяка картонена опаковка Evrysdi съдържа
(вижте Фигура А):**

- 1.** 1 капачка
- 2.** 1 бутилка Evrysdi
- 3.** 1 спринцовка за перорални форми от 12 ml (в пликче)
- 4.** 2 спринцовки за перорални форми от 6 ml (в пликчета)
- 5.** 2 спринцовки за перорални форми от 1 ml (в пликчета)
- 6.** 1 адаптор за прикрепяне към бутилката
- 7.** 1 листовка (не е показана)
- 8.** 1 бр. „Указания за реконституиране“ (не са показани)
- 9.** 1 бр. „Указания за употреба“ (не са показани)



Фигура А

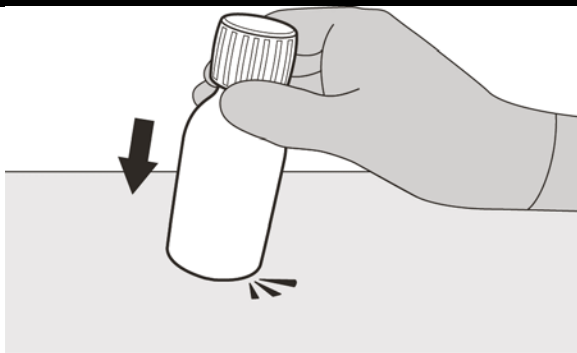
Важна информация за Evrysdi

- **Избягвайте инхалирането на Evrysdi прах.**
- **Използвайте ръкавици.**
- **Не** използвайте, ако датата на изтичане на срока на годност на праха е минала. Датата на изтичане на срока на годност на праха е отпечатана на етикета на бутилката.
- **Не** отпускате реконституирания разтвор, ако датата на изхвърляне на разтвора („Да се изхвърли след“) е след оригиналната дата на изтичане на срока на годност на праха.
- **Избягвайте контакт** на лекарството с кожата. Ако лекарството попадне върху кожата, измийте участъка със сапун и вода.
- **Не** използвайте лекарството, ако някои от предоставените материали са повредени или липсват.
- Използвайте пречистена вода или вода за инжекции за реконституиране на лекарството.
- Не добавяйте други спринцовки за перорални форми освен предоставените в картонената опаковка.

Как да съхранявате Evrysdi

- Съхранявайте праха (нереконституирания лекарствен продукт) на стайна температура и в картонената опаковка.
- Съхранявайте разтвора (реконституирания лекарствен продукт) в хладилник (2°C до 8°C) в картонената опаковка, като го държите в изправено положение.
- Съхранявайте пероралния разтвор в оригиналната бутилка и винаги дръжте бутилката изправена с плътно затворена капачка.

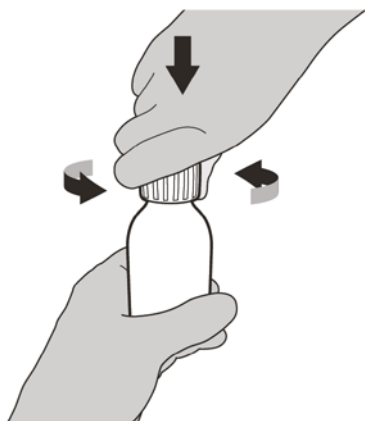
Реконституиране



Фигура Б

Стъпка 1

Внимателно потупайте дъното на бутилката, за да се разрохка прахът (вижте Фигура Б).



Фигура В

Стъпка 2

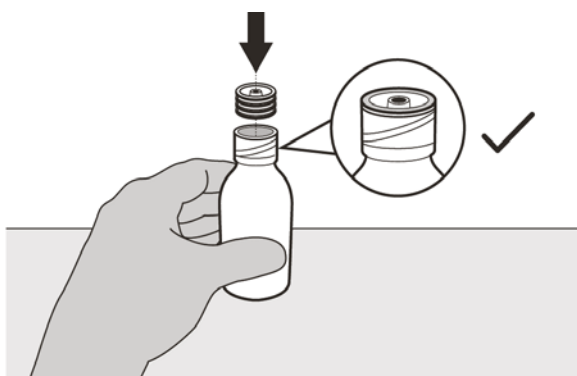
Махнете капачката, като я натинете надолу и след това я завъртите наляво (обратно на часовниковата стрелка) (вижте Фигура В). Не изхвърляйте капачката.



Фигура Г

Стъпка 3

Внимателно налейте 79 ml пречистена вода или вода за инжекции в бутилката с лекарствения продукт (вижте Фигура Г).

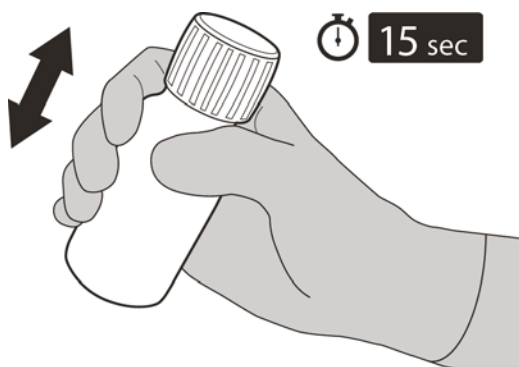


Фигура Д

Стъпка 4

Дръжте бутилката с лекарствения продукт на масата с една ръка.

Поставете адаптора за прикрепяне към бутилката в отвора, като го натиснете надолу с другата ръка. Уверете се, че адапторът е притиснат докрай към бутилката (вижте Фигура Д).



Фигура Е

Стъпка 5

Сложете обратно капачката на бутилката. Завъртете капачката надясно (по посока на часовниковата стрелка), за да затворите бутилката.

Уверете се, че е напълно затворена и след това разклатете добре за 15 секунди (вижте Фигура Е).

Изчакайте 10 минути. Трябва да получите **бистър разтвор**.

След това, разклатете добре отново за още 15 секунди.



Фигура Ж

Стъпка 6

Изчислете датата на изхвърляне **64 дни** след реконституирането (Забележка: денят на реконституирането се брои за ден 0. Например, ако реконституирането е извършено на 1 април, датата на изхвърляне ще бъде на 4 юни).

Напишете датата на изхвърляне на разтвора след „Да се изхвърли след“ на етикета на бутилката (вижте Фигура Ж) и на картонената опаковка.

Върнете бутилката в оригиналната картонена опаковка със спринцовките (в пликчета), листовката и брошурата „Указания за употреба“. Съхранявайте картонената опаковка в хладилник (2°C – 8°C).