

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Evrysdi 0,75 mg/ml jauhe oraaliliuosta varten.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pullo sisältää 60 mg risdiplamia 2 g:ssa jauhetta oraaliliuosta varten.

Yksi ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 0,75 mg risdiplamia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml sisältää 0,38 mg natriumbentsoattia (E211) ja 2,97 mg isomaltia (E953).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraaliliuosta varten. Vaaleankeltainen, keltainen, harmahtavan keltainen, vihertävän keltainen tai vaaleanvihreä jauhe.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Evrysdi on tarkoitettu kromosomiin 5q liittyvän spinaalisen lihasatrofian (SMA, *spinal muscular atrophy*) hoitoon potilaille, joilla on tyyppin 1, tyyppin 2 tai tyyppin 3 spinaalisen lihasatrofian kliininen diagnoosi tai yhdestä neljään *SMN2*-kopiota.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Evrysdi-hoito tulisi aloittaa sellaisen lääkärin toimesta, joka on perehtynyt spinaalisen lihasatrofian hoitoon.

### Annostus

Suosittelut Evrysdi-annos otetaan kerran päivässä ja määräytyy iän ja painon mukaan (ks. taulukko 1). Evrysdi otetaan suun kautta kerran päivässä aterian jälkeen joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä.

### **Taulukko 1.** Iän ja painon mukainen annostus

<i><b>Ikä* ja paino</b></i>	<i><b>Suosittelu vuorokausiannos</b></i>
< 2 kuukautta	0,15 mg/kg
2 kuukautta – < 2 vuotta	0,20 mg/kg
≥ 2 vuotta (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 vuotta (≥ 20 kg)	5 mg

\* vastasyntyneillä keskosilla perustuu korjattuun ikään

Hoitoa yli 5 mg:n vuorokausiannoksilla ei ole tutkittu.

#### *Annosten myöhästyminen tai unohtuminen*

Jos suunniteltu annos unohtuu ja hoitoaikataulun mukaisesta ajankohdasta on kulunut alle 6 tuntia, annos pitää antaa mahdollisimman pian. Muussa tapauksessa unohtunut annos pitää jättää antamatta ja antaa seuraava annos seuraavana päivänä tavanomaisena hoitoaikataulun mukaisena ajankohtana.

Jos potilas ei niele Evrysdi-annosta kokonaan tai oksentaa Evrysdi-annoksen ottamisen jälkeen, uutta annosta ei pidä antaa vajaan annoksen korvaamiseksi. Seuraava annos pitää antaa tavanomaisena hoitoaikataulun mukaisena ajankohtana.

#### *Iäkkäät*

65-vuotiaista ja sitä vanhemmista tutkittavista saatujen suppeiden tietojen perusteella iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Risdiplaamia ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei oletettavasti tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei ole tutkittu, ja heillä altistus risdiplaamille voi olla suurentunut (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Farmakokineettiset ja turvallisuutta koskevat tiedot vähintään 16 vuorokauden ikäisistä pediatrisista potilaista tukevat Evrysdi-valmisteen käyttöä spinaalisen lihasatrofian hoitoon 2 kuukauden ikäisille ja sitä nuoremmille potilaille (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2). Tietoja ei ole saatavilla risdiplaamin farmakokinetiikasta alle 16 vuorokauden ikäisillä potilailla.

#### Antotapa

Suun kautta.

Terveydenhuollon ammattilaisen (esim. apteekkihenkilökunnan) on saatettava Evrysdi käyttökuntoon ennen sen toimittamista potilaalle.

Terveydenhuollon ammattilaisen on suositeltavaa kertoa potilaalle tai potilaan huoltajalle ennen ensimmäisen annoksen antamista, miten määrätty päivittäinen annos valmistellaan.

Evrysdi-valmistetta otetaan suun kautta kerran päivässä aterian jälkeen joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä käyttämällä pakkauksen sisältämää useaan käyttökertaan tarkoitettua mittaruiskua. Imetettäville vauvoille Evrysdi pitää antaa imetyksen jälkeen. Evrysdi-valmistetta ei pidä sekoittaa maitoon eikä äidinmaidonkorvikkeeseen.

Evrysdi pitää ottaa heti sen jälkeen, kun se on vedetty mittaruiskuun. Jos sitä ei oteta 5 minuutin kuluessa, mittaruiskun sisältö pitää hävittää ja valmistella uusi annos. Jos Evrysdi-valmistetta roiskuu tai joutuu iholle, alue pitää pestä vedellä ja saippualla.

Potilaan pitää juoda vettä Evrysdin ottamisen jälkeen sen varmistamiseksi, että koko lääkevalmisteannos on nielty. Jos potilas ei kykene nielemään tai jos hänellä on nenä-mahaletku tai PEG-letku kiinnitettynä, Evrysdi voidaan antaa letkun kautta. Letku pitää huuhdella vedellä Evrysdin antamisen jälkeen.

Mittaruiskun valitseminen määrätyn vuorokausiannoksen mukaan:

Ruiskun koko	Annostilavuus	Ruiskun merkinnät
1 ml	0,3 ml – 1 ml	0,01 ml
6 ml	1 ml – 6 ml	0,1 ml
12 ml	6,2 ml – 6,6 ml	0,2 ml

Annoksen tilavuuden laskemisessa pitää huomioida ruiskun merkinnät. Annoksen tilavuus pitää pyöristää valitun mittaruiskun lähimpään annosasteikkomerkintään.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Mahdollinen alkio- ja sikiötoksisuus

Eläinkokeissa on havaittu alkio- ja sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3). Lisääntymiskykyisille potilaille pitää kertoa riskeistä, ja heidän on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä naispotilaiden vähintään 1 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen ja miespotilaiden 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Naispotilaista, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää varmistaa ennen Evrysdi-hoidon aloittamista, ovatko he raskaana (ks. kohta 4.6).

#### Mahdolliset vaikutukset miesten hedelmällisyyteen

Eläinkokeiden havaintojen vuoksi miespotilaiden ei pidä luovuttaa siemennestettä hoidon aikana eikä 4 kuukauteen viimeisen Evrysdi-annoksen jälkeen. Lisääntymiskykyisten miespotilaiden pitää keskustella hedelmällisyyden säilyttämismahdollisuuksista ennen hoidon aloittamista (ks. kohdat 4.6 ja 5.3). Evrysdin vaikutuksia miesten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu ihmisillä.

#### Verkkokalvotoksisuus

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa havaittuja Evrysdin vaikutuksia verkkokalvon rakenteeseen ei ole havaittu spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Pitkäaikaistietoja on kuitenkin vielä vähän. Näiden prekliinisten havaintojen kliinistä merkitystä pitkällä aikavälillä ei siten ole varmistettu (ks. kohta 5.3).

#### Apuaineet

##### *Isomalti*

Evrysdi sisältää isomaltia (2,97 mg per ml). Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

##### *Natrium*

Evrysdi sisältää 0,375 mg natriumbentsoaattia per ml. Natriumbentsoatti voi lisätä vastasyntyneen (enintään 4 viikon ikäisen) ikterusta (ihon ja silmien keltaisuutta).

Evrysdi sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 5 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Risdiplaami metaboloituu pääasiassa maksaentsyymien flaviinimono-oksigenaasi 1 ja 3 (FMO1 ja 3) sekä sytokromi P450 -entsyymien (CYP-entsyymien) 1A1, 2J2, 3A4 ja 3A7 välityksellä. Risdiplaami ei ole ihmisen monilääkeresistenssiproteiinin 1 (MDR1) substraatti.

## Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset risdiplaamiin

Risdiplaamin farmakokineettisissä parametreissa ei todettu kliinisesti oleellisia vaikutuksia, kun suun kautta otettavan 6 mg:n risdiplaamikerta-annoksen kanssa samaan aikaan otettiin 200 mg:n itrakonatsoliannos (voimakas CYP3A:n estäjä) kaksi kertaa päivässä (AUC-arvo suureni 11 %,  $C_{max}$  -arvo pieneni 9 %). Annosta ei tarvitse muuttaa, kun Evrysdi-valmistetta käytetään samaan aikaan jonkin CYP3A:n estäjän kanssa.

Yhteisvaikutuksia FMO1- ja FMO3-reittien välityksellä ei oletettavasti esiinny.

## Risdiplaamin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Risdiplaami on CYP3A:n heikko estäjä. Suun kautta kerran päivässä 2 viikon ajan terveille aikuisille tutkittaville annettu risdiplaami lisäsi hieman altistusta (AUC 11 %;  $C_{max}$  16 %) midatsolaamille, joka on herkkä CYP3A:n substraatti. Yhteisvaikutuksen laajuutta ei katsota kliinisesti oleelliseksi, joten CYP3A:n substraattien annosta ei tarvitse muuttaa.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että risdiplaami ja sen pääasiallinen metaboliitti ihmisellä M1 eivät ole ihmisen MDR1:n, orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien (OATP)1B1, OATP1B3, orgaanisten anionin kuljettajaproteiinien 1 ja 3 (OAT 1 ja 3) merkittäviä estäjiä. Risdiplaami ja sen metaboliitti ovat *in vitro* ihmisen orgaanisen kationin kuljettajaproteiinin 2 (OCT2) ja monilääke- ja toksiiniekstruusioproteiinien (MATE)1 ja MATE2-K kuljettajia. Terapeuttisilla lääkeainepitoisuuksilla ei oletettavasti esiinny yhteisvaikutuksia OCT2 substraattien kanssa. Risdiplaami saattaa *in vitro* -tietojen perusteella suurentaa MATE1:n tai MATE2-K:n välityksellä eliminoituvien lääkkeiden pitoisuutta plasmassa. Risdiplaamin samanaikaisen käytön vaikutusta MATE1:n ja MATE2-K:n substraattien farmakokinetiikkaan ihmisellä ei tunneta. *In vitro* -tietojen perusteella risdiplaami saattaa suurentaa MATE1:n tai MATE2-K:n välityksellä eliminoituvien lääkevalmisteiden, kuten metformiinin, pitoisuutta plasmassa. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, lääkevalmisteeseen liittyvää toksisuutta pitää seurata ja samanaikaisesti käytettävän lääkkeen annoksen pienentämistä pitää tarvittaessa harkita.

Risdiplaamin ja nusinersenin samanaikaisen käytön tueksi ei ole tehoa tai turvallisuutta koskevia tietoja.

Risdiplaamin ja verkkokalvotoksisten lääkkeiden samanaikaisen käytön mahdollisia synergistisiä vaikutuksia ei ole tutkittu. Sen vuoksi verkkokalvotoksisisiksi tiedettyjen tai epäiltyjen lääkkeiden samanaikaisessa käytössä suositellaan varovaisuutta.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Lisääntymiskykyiset potilaat

#### *Ehkäisy mies- ja naispotilaille*

Lisääntymiskykyisten mies- ja naispotilaiden pitää noudattaa seuraavia ehkäisyä koskevia vaatimuksia:

- Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää erittäin tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 1 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.
- Miespotilaiden ja heidän naiskumppaniensa, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää varmistaa erittäin tehokas ehkäisy hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

#### *Raskaustestit*

Naispotilaista, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää ennen Evrysdi-hoidon aloittamista varmistaa, ovatko he raskaana. Raskaana oleville naisille pitää kertoa selkeästi sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta riskistä.

## Raskaus

Evrysdi-valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Evrysdi-valmistetta ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eivätkä käytä ehkäisyä (ks. kohta 4.4).

## Imetys

Ei tiedetä, erittyykö risdiplaami ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että risdiplaami erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Rintaruokittavalle lapselle mahdollisesti aiheutuvaa haittaa ei tunneta, joten on suositeltavaa olla imettämättä hoidon aikana.

## Hedelmällisyys

### *Miespotilaat*

Prekliinisten havaintojen perusteella miesten hedelmällisyys saattaa heikentyä hoidon aikana. Rottien ja apinoiden lisääntymiselimissä havaittiin siemennesteen laadun heikkenemistä ja siittiöiden määrän vähenemistä (ks. kohta 5.3). Eläinkokeiden havaintojen perusteella vaikutukset siittiösoluihin odotetaan kumoutuvan risdiplaamin käytön lopettamisen jälkeen.

Miespotilaat voivat harkita siemennesteen talteenottoa ennen hoidon aloittamista tai vähintään 4 kuukauden hoidottoman jakson jälkeen. Jos miespotilas haluaa siittää lapsen, hoito on lopetettava vähintään 4 kuukaudeksi. Hoitoa voidaan jatkaa hedelmöittymisen jälkeen.

### *Naispotilaat*

Risdiplaami ei prekliinisten tietojen (ks. kohta 5.3) perusteella oletettavasti vaikuta naisten hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Evrysdi-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Imeväisiässä alkavaa spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla Evrysdin kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin havaitut haittavaikutukset olivat kuume (54,8 %), ihottuma (29,0 %) ja ripuli (19,4 %).

Myöhemmin alkavaa spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla Evrysdin kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin havaitut haittavaikutukset olivat kuume (21,7 %), päänsärky (20,0 %), ripuli (16,7 %) ja ihottuma (16,7 %).

Edellä mainituilla haittavaikutuksilla ei ollut tunnistettavissa olevaa kliinistä tai ajallista ilmenemistapaa, ja ne yleensä hävisivät, vaikka imeväisiässä alkavaa ja myöhemmin alkavaa spinaalista lihasatrofiaa sairastavien potilaiden hoito jatkui.

Evrysdi-valmisteen turvallisuusprofiili vielä oireettomilla potilailla on RAINBOWFISH-tutkimuksen ensisijaisen analyysin perusteella yhdenmukainen oireista imeväisiässä alkavaa ja myöhemmin alkavaa spinaalista lihasatrofiaa sairastavien potilaiden turvallisuusprofiilin kanssa. RAINBOWFISH-tutkimukseen otettiin mukaan 26 vielä oireetonta spinaalista lihasatrofiaa sairastavaa potilasta, joiden ikä ensimmäisen annoksen ajankohtana oli 16–41 vuorokautta (paino 3,1–5,7 kg). Altistuksen keston

mediaani oli 20,4 kuukautta (vaihteluväli 10,6–41,9 kuukautta). Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä tietoja alle 20 vuorokauden ikäisistä vastasyntyneistä on rajallisesti saatavilla.

Evrysdin vaikutukset prekliinisissä tutkimuksissa, katso myös kohta 5.3.

#### Haittavaikutustaulukko

Kunkin haittavaikutuksen esiintyvyyden luokka perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ). Kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset (taulukko 2) luetellaan MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti.

#### **Taulukko 2. Imeväisiässä alkavaa ja myöhemmin alkavaa spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla Evrysdin kliinisten tutkimusten perusteella esiintyneet haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Imeväisiässä alkava spinaalinen lihasatrofia (tyyppi 1)</b>	<b>Myöhemmin alkava spinaalinen lihasatrofia (tyyppi 2 ja 3)</b>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		
Ripuli	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Pahoinvointi	Ei sovellettavissa	Yleinen
Suun haavaumat ja aftahaavat	Yleinen	Yleinen
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		
Ihottuma*	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Hermosto</b>		
Päänsärky	Ei sovellettavissa	Hyvin yleinen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		
Kuume (mukaan lukien hyvin korkea kuume)	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
<b>Infektiot</b>		
Virtsatieinfektio (mukaan lukien kystiitti)	Yleinen	Yleinen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		
Nivelsärky	Ei sovellettavissa	Yleinen

\*Sisältää: dermatiitti, aknetyyppinen dermatiitti, allerginen dermatiitti, eryteema, fOLLIKULIITTI, ihottuma, erytematoottinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma

#### Turvallisuusprofiili potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet muita spinaalisen lihasatrofian hoitoon käytettäviä lääkkeitä

JEWELFISH-tutkimuksen primaarianalyysin perusteella Evrysdi-valmisteen turvallisuusprofiili spinaalisen lihasatrofian hoidossa potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin hoitoa ja jotka saivat Evrysdi-valmistetta enimmillään 59 kuukauden ajan (mukaan lukien nusinerseeni- [n = 76] tai onasemnogeneinabeparoveekkihoitoa [n = 14] aiemmin saaneet potilaat), on yhdenmukainen turvallisuusprofiilin kanssa potilailla, jotka eivät ole saaneet aiemmin hoitoa spinaaliseen lihasatrofiaan ja saivat Evrysdi-hoitoa FIREFISH-, SUNFISH- ja RAINBOWFISH-tutkimuksissa (ks. kohta 5.1).

## Markkinoille tulon jälkeinen kokemus

Kutaanista vaskuliittia on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Oireet menivät ohi, kun Evrysdi-hoito keskeytettiin pysyvästi. Esiintyvyyttä ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Evrysdi-valmisteen yliannostukseen ei tunneta vastaläkettä. Yliannoksen yhteydessä potilasta pitää seurata tarkoin, ja potilaalle pitää aloittaa tukihoito.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet, ATC-koodi: M09AX10

#### Vaikutusmekanismi

Risdiplaami on *survival motor neuron 2* -geenin (*SMN2*-geenin) lähetti-RNA:n (mRNA) esiasteen silmukoinnin muuntaja, joka on kehitetty 5q-kromosomin *SMN-1* geenin mutaatioista johtuvan *SMN*-proteiinin puutoksen aiheuttaman spinaalisen lihasatrofian hoitoon. Toimivan *SMN*-proteiinin puutos on suoraan yhteydessä spinaalisen lihasatrofian patofysiologiaan, johon kuuluu mm. etenevä liikehermosolukato ja lihasheikkous. Risdiplaami korjaa *SMN2*-geenin silmukoinnin siten, että lähetti-RNA:n transkriptissa tasapaino siirtyy eksoni 7:n eksklusiosta eksoni 7:n inklusioon, jolloin toimivan ja stabiilin *SMN*-proteiinin tuotanto lisääntyy. Risdiplaami hoitaa siten spinaalista lihasatrofiaa suurentamalla ja ylläpitämällä toiminnallisen *SMN*-proteiinin pitoisuutta.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Risdiplaami lisäsi imeväisiässä alkavaa spinaalista lihasatrofiaa ja myöhemmin alkavaa spinaalista lihasatrofiaa koskeneissa FIREFISH- (tutkimukseen tullessaan potilaat olivat 2–7 kuukauden ikäisiä), SUNFISH- (tutkimukseen tullessaan potilaat olivat 2–25 vuoden ikäisiä) ja JEWELFISH-tutkimuksissa (tutkimukseen tullessaan potilaat olivat 1–60 vuoden ikäisiä) *SMN*-proteiinin määrää veressä siten, että 4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta spinaalisen lihasatrofian kaikissa tutkituissa tyypeissä tapahtunut muutos lähtötilanteesta oli yli kaksinkertainen (mediaani). Lisäys säilyi koko hoitojakson ajan (vähintään 24 kuukautta).

#### *Sydämen elektrofysiologia*

Risdiplaamin vaikutusta QTc-aikaan arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui 47 tervettä aikuista. Terapeuttisella altistuksella risdiplaami ei pidentänyt QTc-aikaa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Evrysdi-valmisteen tehoa imeväisiässä alkavaa spinaalista lihasatrofiaa (spinaalinen lihasatrofia tyyppi 1) ja myöhemmin alkavaa spinaalista lihasatrofiaa (spinaalinen lihasatrofia tyypit 2 ja 3) sairastavilla potilailla selvitettiin kahdessa kliinisessä pivotaalitutkimuksessa (FIREFISH ja SUNFISH). Evrysdi-valmisteen tehoa koskevat tiedot vielä oireettomien spinaalista lihasatrofiaa



sairastavien potilaiden hoidossa arvioitiin kliinisessä RAINBOWFISH-tutkimuksessa. Tyypin 4 spinaalista lihasatrofiaa sairastavia potilaita ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

### *Imeväisiässä alkava spinaalinen lihasatrofia*

BP39056-tutkimus (FIREFISH) on avoin, kaksiosainen tutkimus, jossa selvitetään Evrysdi-valmisteen tehoa, turvallisuutta, farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa oireista tyypin 1 spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla (kaikilla potilailla oli geneettisesti varmistettu sairaus, johon liittyi kaksi *SMN2*-geenin kopiota). FIREFISH-tutkimuksen osa 1 oli suunniteltu tutkimuksen annoshakuosaksi. FIREFISH-tutkimuksen varmistavassa osassa 2 arvioitiin Evrysdi-hoidon tehoa. Osan 1 potilaat eivät osallistuneet osaan 2.

Keskeinen tehon päätetapahtuma oli kyky istua tuetta vähintään 5 sekuntia, joka mitattiin 12 kuukauden hoidon jälkeen BSID-III-asteikon (Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition) karkeamotoriikkaa arvioivalla osiolla, kohta 22 (Item 22).

### *FIREFISH-tutkimuksen osa 2*

FIREFISH-tutkimuksen osaan 2 otettiin mukaan 41 tyypin 1 spinaalista lihasatrofiaa sairastavaa potilasta. Tyypin 1 spinaalisen lihasatrofian kliinisten oireiden ja löydösten ilmaantuessa iän mediaani oli 1,5 kuukautta (vaihteluväli: 1,0–3,0 kuukautta); 54 % oli tyttöjä, 54 % oli valkoihoisia ja 34 % oli aasialaisia. Iän mediaani tutkimukseen tullessa oli 5,3 kuukautta (vaihteluväli: 2,2–6,9 kuukautta), ja ajan mediaani oireiden alkamisesta ensimmäiseen annokseen oli 3,4 kuukautta (vaihteluväli: 1,0–6,0 kuukautta). Lähtötilanteen CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease) -pisteiden mediaani oli 22,0 pistettä (vaihteluväli: 8,0–37,0), ja HINE-2 (Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2) -pisteiden mediaani oli 1,0 (vaihteluväli: 0,0–5,0).

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka kykenivät 12 kuukauden hoidon jälkeen istumaan tuetta vähintään 5 sekuntia (BSID-III-asteikon karkeamotoriikkaa arvioiva kohta 22). Evrysdi-hoitoa saaneiden potilaiden keskeiset tehon pääte pisteet esitetään taulukossa 3.

**Taulukko 3. Yhteenveto keskeisistä tehon tuloksista 12 kuukauden ja 24 kuukauden kohdalla (FIREFISH osa 2)**

Tehon päätapahtumat	Potilaiden osuus N = 41 (90 %:n luottamusväli)	
	Kuukausi 12	Kuukausi 24
<u>Motoriset toiminnot ja motorinen kehitystaso</u>		
BSID-III: istuu tuetta vähintään 5 sekuntia	29,3 % (17,8 %; 43,1 %) p < 0,0001 <sup>a</sup>	61,0 % (46,9 %; 73,8 %)
CHOP-INTEND: pisteet 40 tai enemmän	56,1 % (42,1 %; 69,4 %)	75,6 % (62,2 %; 86,1 %)
CHOP-INTEND: ≥ 4 pisteen lisäys lähtötilanteesta	90,2 % (79,1 %; 96,6 %)	90,2 % (79,1 %; 96,6 %)
HINE-2: motorisen kehitystason suhteen vasteen saaneet <sup>b</sup>	78,0 % (64,8 %; 88,0 %)	85,4 % (73,2 %; 93,4 %)
HINE-2: istuu tuetta <sup>c</sup>	24,4 % (13,9 %; 37,9 %)	53,7 % (39,8 %; 67,1 %)
<u>Elossaolo ja elossaoloaika ilman tapahtumia</u>		
Elossaoloaika ilman tapahtumia <sup>d</sup>	85,4 % (73,4 %; 92,2 %)	82,9 % (70,5 %; 90,4 %)
Elossa	92,7 % (82,2 %; 97,1 %)	92,7 % (82,2 %; 97,1 %)
<u>Nieleminen ja syöminen</u>		
Kykenee syömään <sup>e</sup>	82,9 % (70,3 %; 91,7 %)	85,4 % (73,2 %; 93,4 %)

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

<sup>a</sup> p-arvo perustuu yksitahoiseen eksaktiin binomitestiin. Tuloksia verrataan 5 %:n kynnyksarvoon.

<sup>b</sup> HINE-2:n mukaan: tässä analyysissä vasteen saamiseksi määritellään ≥ 2 pisteen lisäys (tai maksimipisteet) kyvyssä potkia TAI ≥ 1 pisteen lisäys motorisessa kehitystasossa (pään hallinta, kääntyminen, istuminen, ryömiminen, seisominen tai käveleminen) JA useamman motorisen kehitystasoluokan paraneminen kuin huononeminen.

<sup>c</sup> Istuu tuetta, mukaan lukien potilaat, jotka kuukauden 24 aikapisteen HINE2-pisteiden perusteella "istuvat tukevasti" (24 %, 10/41) ja "kääntyvät istuessaan (pyörähtävät)" (29 %, 12/41).

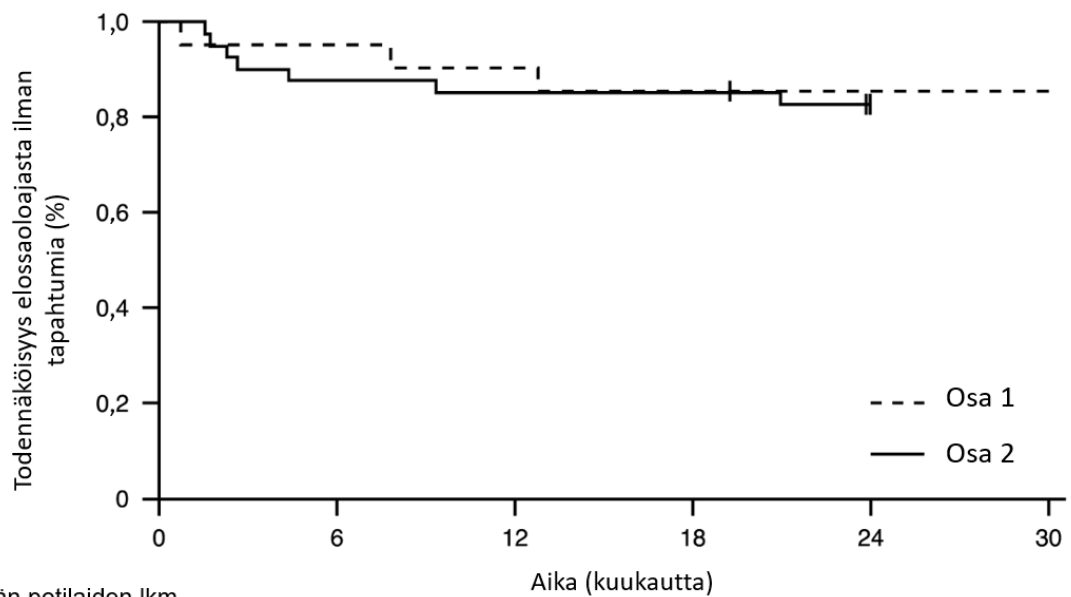
<sup>d</sup> Tapahtuma vastaa pysyvän ventilaation päätapahtumaa, joksi määriteltiin trakeostomia tai ≥ 16 tuntia ei-invasiivista ventilaatiota päivässä tai intubaatio > 21 peräkkäisen päivän ajan ilman akuuttia korjautuvaa tapahtumaa tai tällaisen tapahtuman häviämisen jälkeen. Kolme potilasta kuoli kolmen ensimmäisen kuukauden aikana tutkimukseen osallistumisesta ja neljällä potilaalla todettiin pysyvän ventilaation päätapahtuma ennen kuukautta 24. Kaikkien näiden neljän potilaan CHOP-INTEND-pisteet suurensivat vähintään 4 pistettä lähtötilanteesta.

<sup>e</sup> Sisältää potilaat, jotka saivat ravintoa vain suun kautta (kaikkiaan 29 potilasta), ja potilaat, jotka saivat ravintoa suun ja ruokintaletkun kautta (kaikkiaan 6 potilasta), kuukautena 24.

Kuukauden 24 aikapisteessä 44 % potilaista istui tuetta 30 sekuntia (BSID-III-asteikon kohta 26). Potilaat jatkoivat HINE2-pisteillä mitattujen uusien motoristen kehitystasojen saavuttamista; 80,5 % osasi kääntyä ja 27 % potilaista saavutti seisomista osoittavan mittaustuloksen (12 % kannatteli painoa ja 15 % seisoi tuettuna).

Imeväisiässä alkavaa spinaalista lihasatrofiaa sairastavat hoitamattomat potilaat eivät koskaan kykenisi istumaan tuetta ja vain 25 % olisi oletettavasti elossa ilman jatkuvaa ventilaatiohoitoa 14 kuukauden ikää pidempään.

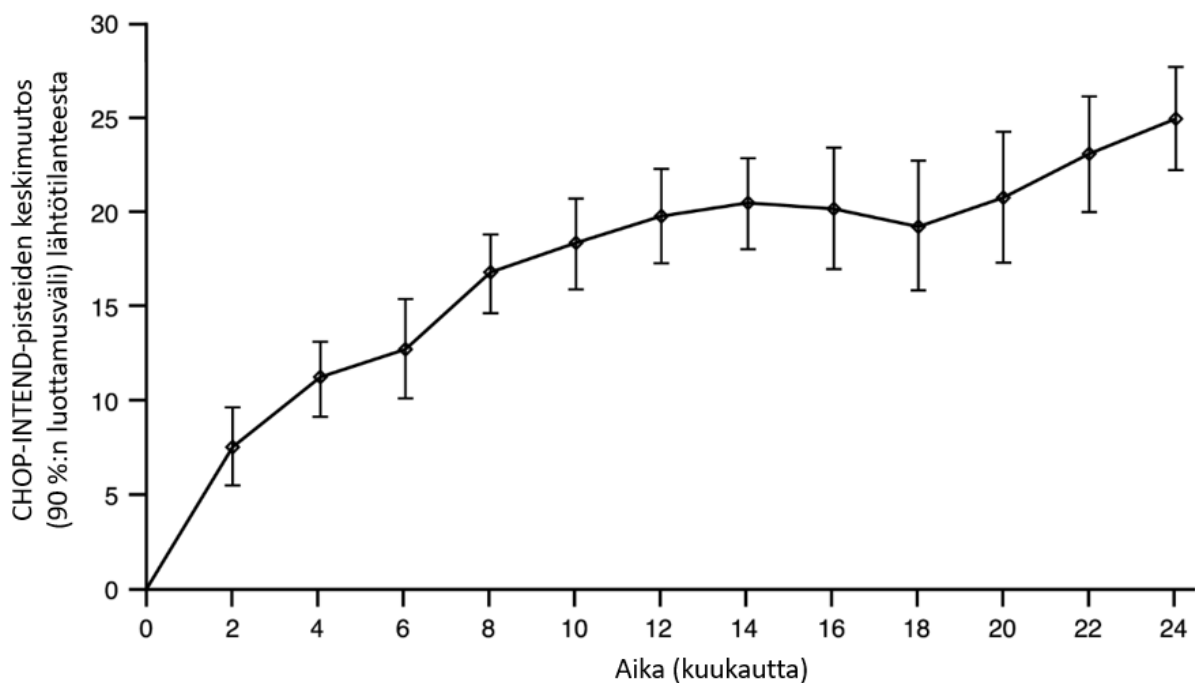
**Kuva 1. Kaplan–Meierin kuvaaja elossaoloajasta ilman tapahtumia (FIREFISH-tutkimuksen osa 1 ja osa 2).**



Riskiryhmän potilaiden lkm	Aika (kuukautta)					
Kaikki potilaat, osa 1	21	20	19	18	17	17
Kaikki potilaat, osa 2	41	36	35	35	32	

+ Sensuroitu: kaksi osan 2 potilasta sensuroitiin, sillä he olivat käyneet kuukauden 24 käynnillä liian aikaisin; yksi osan 1 potilas sensuroitiin hoidon lopettamisen jälkeen ja hän kuoli 3,5 kuukautta myöhemmin

**Kuva 2. Keskimääräinen muutos lähtötilanteen CHOP-INTEND-kokonaispisteistä (FIREFISH-tutkimuksen osa 2)**



### FIREFISH-tutkimuksen osa 1

FIREFISH-tutkimuksen osan 1 tulokset myös tukivat Evrysdi-valmisteen tehoa tyypin 1 spinaalista lihasatrofiaa sairastavien potilaiden hoidossa. Osassa 1 mukana olleiden 21 potilaan lähtötilanteen ominaisuudet olivat yhdenmukaiset tyypin 1 spinaalista lihasatrofiaa sairastavien oireisten potilaiden kanssa. Iän mediaani tutkimukseen mukaan tullessa oli 6,7 kuukautta (vaihteluväli: 3,3–6,9 kuukautta), ja ajan mediaani oireiden alkamisen ja ensimmäisen annoksen välillä oli 4,0 kuukautta (vaihteluväli: 2,0–5,8 kuukautta).

Evrysdi-hoitoannoksen (osaan 2 valittu annos) sai yhteensä 17 potilasta. 12 hoitokuukauden jälkeen 41 % (7/17) näistä potilaista kykeni istumaan itsenäisesti vähintään 5 sekunnin ajan (BSID-III, osio 22). 24 hoitokuukauden jälkeen vielä 3 muuta hoitoannoksen saanutta potilasta kykeni istumaan itsenäisesti vähintään 5 sekuntia eli tämän motorisen kehitystason saavutti yhteensä 10 potilasta (59 %).

12 hoitokuukauden jälkeen 90 % (19/21) potilaista oli elossa eikä heillä ollut tapahtumia (ei jatkuvaa ventilaatiohoitoa) ja oli saavuttanut vähintään 15 kuukauden iän. Vähintään 33 hoitokuukauden jälkeen 81 % (17/21) potilaista oli elossa eikä heillä ollut tapahtumia ja oli saavuttanut vähintään 37 kuukauden iän (mediaani 41 kuukautta, vaihteluväli 37–53 kuukautta), ks. kuva 1. Kolme potilasta kuoli hoidon aikana, ja yksi potilas kuoli 3,5 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

### *Myöhemmin alkava spinaalinen lihasatrofia*

BP39055-tutkimus (SUNFISH) on kaksiosainen monikeskustutkimus, jossa selvitetään Evrysdi-valmisteen tehoa, turvallisuutta, farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa tyypin 2 tai tyypin 3 spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla 2–25-vuotiailla potilailla. Osa 1 oli eksploraatiivinen annoshakuosio ja osa 2 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu varmistava osio. Osan 1 potilaat eivät osallistuneet osaan 2.

Ensisijainen päätetapahtuma oli lähtötilanteen pisteiden muutos 12 kuukauden kohdalla MFM32 (Motor Function Measure-32) -mittarilla arvioituna. MFM32-mittarilla voidaan arvioida monia motorisia toimintoja monentyypisillä spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla. MFM32-kokonaispisteet ilmoitetaan suurimman mahdollisen pistemäärän prosenttiosuutena (vaihteluväli: 0–100), ja suuremmat pisteet osoittavat parempaa motorista toimintaa.

### SUNFISH-tutkimuksen osa 2

SUNFISH-tutkimuksen osa 2 on SUNFISH-tutkimuksen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu osio, jossa on mukana 180 tyypin 2 (71 %) tai tyypin 3 (29 %) spinaalista lihasatrofiaa sairastavaa kävelykyvytöntä potilasta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 joko Evrysdi-hoitoon hoitoannoksilla (ks. kohta 4.2) tai lumehoitoon. Satunnaistaminen ositettiin ikäryhmittäin (2–5-vuotiaat, 6–11-vuotiaat, 12–17-vuotiaat, 18–25-vuotiaat).

Iän mediaani hoidon alussa oli 9,0 vuotta (vaihteluväli: 2–25 vuotta), ja ajan mediaani spinaalisen lihasatrofian ensimmäisten oireiden alkamisen ja ensimmäisen hoidon välillä oli 102,6 kuukautta (vaihteluväli: 1–275 kuukautta). Tutkimukseen mukaan tullessa 30 % oli 2–5-vuotiaita, 32 % oli 6–11-vuotiaita, 26 % oli 12–17-vuotiaita ja 12 % oli 18–25-vuotiaita. Tutkimuksessa mukana olleista 180 potilaasta 51 % oli tyttöjä/naisia, 67 % oli valkoihoisia ja 19 % oli aasialaisia. Lähtötilanteessa 67 %:lla potilaista oli skolioosi (32 %:lla potilaista oli vaikea-asteinen skolioosi). Potilaiden keskimääräiset lähtötilanteen MFM32-pisteet olivat 46,1 ja RULM (Revised Upper Limb Module) -pisteet olivat 20,1. Lähtötilanteen demografiset ominaisuudet olivat tasapainossa Evrysdi- ja lumehaarojen välillä, lukuun ottamatta potilaita, joilla oli skolioosi (Evrysdi-haarassa 63 %:lla potilaista ja lumehoitoa saaneessa verrokkihaarassa 73 %:lla potilaista).

MFM32-kokonaispisteiden muutoksessa lähtötilanteesta kuukauteen 12 todettiin SUNFISH-tutkimuksen osan 2 primaarianalyysissä kliinisesti merkittävä ja tilastollisesti merkitsevä ero Evrysdi-

hoitoa ja lumehoitoa saaneiden potilaiden välillä. Primaarianalyysin ja keskeisten toissijaisten päätetapahtumien tulokset esitetään taulukossa 4, kuvassa 3 ja kuvassa 4.

**Taulukko 4. Yhteenveto 12 kuukauden hoidon tehosta myöhemmin alkavaa spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla (SUNFISH-tutkimuksen osa 2)**

Päätetapahtuma	Evrydsi (N = 120)	Lumehoito (N = 60)
<b>Ensisijainen päätetapahtuma:</b>		
MFM32-kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta <sup>1</sup> 12 kuukauden kohdalla	1,36	-0,19
Pienimmän neliösumman keskiarvo (95 %:n luottamusväli)	(0,61; 2,11)	(-1,22; 0,84)
Ero lumehoittoon nähden Estimaatti (95 %:n luottamusväli) p-arvo <sup>2</sup>	1,55 (0,30; 2,81)	0,0156
<b>Toissijaiset päätetapahtumat:</b>		
Niiden potilaiden osuus, joilla MFM32-kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta <sup>1</sup> on 3 tai enemmän 12 kuukauden kohdalla (95 %:n luottamusväli) <sup>1</sup>	38,3 % (28,9; 47,6)	23,7 % (12,0; 35,4)
Kokonaisvasteen vetokertoimien suhde (odds ratio) (95 %:n luottamusväli) Vakioitu (vakioimaton) p-arvo <sup>3,4</sup>	2,35 (1,01; 5,44)	0,0469 (0,0469)
RULM-kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta <sup>5</sup> 12 kuukauden kohdalla	1,61	0,02
Pienimmän neliösumman keskiarvo (95 %:n luottamusväli)	(1,00; 2,22)	(-0,83; 0,87)
Ero lumehoidon estimaattiin nähden (95 %:n luottamusväli) Vakioitu (vakioimaton) p-arvo <sup>2,4</sup>	1,59 (0,55; 2,62)	0,0469 (0,0028)

<sup>1</sup>. Perustuu MFM32-pisteiden osalta puuttuvien tietojen sääntöön, sillä 6 potilasta jätettiin pois analyysistä (Evrydsi n = 115; lumehoitoa saanut verrokkiryhmä n = 59).

<sup>2</sup>. Tiedot analysoitiin käyttämällä toistettujen mittausten sekamallia, jossa muuttujia olivat lähtötilanteen kokonaispisteet, hoito, käynti, ikäryhmä, hoito käynneittäin ja lähtötilanne käynneittäin.

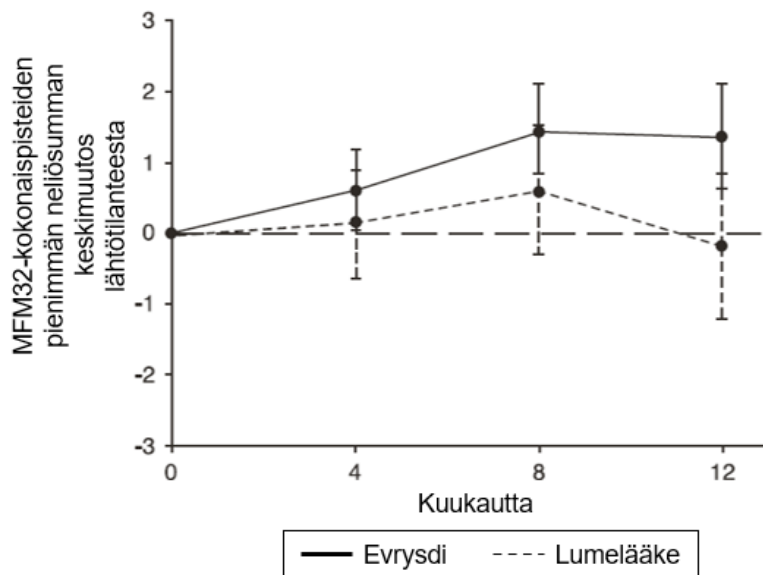
<sup>3</sup>. Tiedot analysoitiin käyttämällä logistista regressiota, jossa muuttujat olivat lähtötilanteen kokonaispisteet, hoito ja ikäryhmä.

<sup>4</sup>. Hierarkkiseen testaukseen otettiin mukaan päätetapahtumille saatu vakioitu p-arvo, joka perustui päätetapahtumista hierarkkisessa järjestyksessä senhetkiseen päätetapahtumaan saakka saatuihin kaikkiin p-arvoihin.

<sup>5</sup>. Perustuu RULM-pisteiden osalta puuttuvien tietojen sääntöön, sillä 3 potilasta jätettiin pois analyysistä (Evrydsi n = 119; lumehoitoa saanut verrokkiryhmä n = 58).

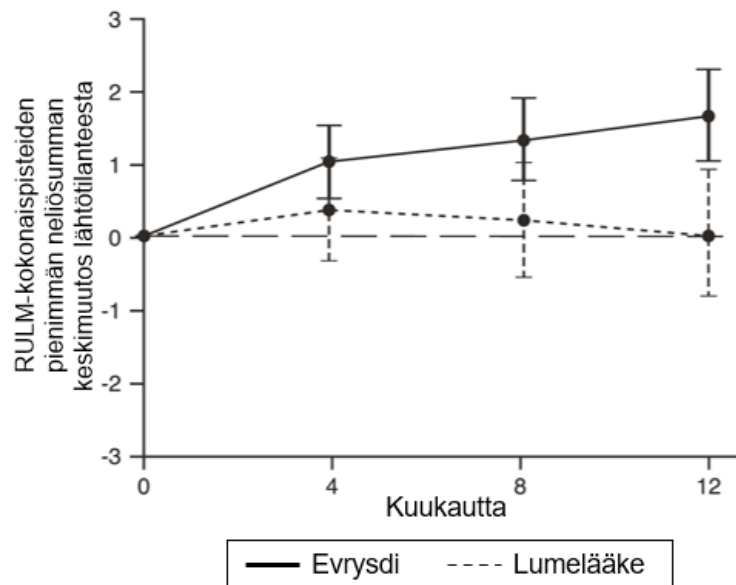
12 hoitokuukauden päätyttyä 117 potilasta jatkoi hoitoa Evrysdillä. 24 kuukauden analyysin ajankohtana, nämä Evrydsi-hoitoa 24 kuukauden ajan saaneiden potilaiden motorinen toiminta parani edelleen kuukausien 12 ja 24 välillä. MFM32-mittarilla todettu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 1,83 (95 %:n luottamusväli: 0,74; 2,92) ja RULM-mittarilla se oli 2,79 (95 %:n luottamusväli: 1,94; 3,64).

**Kuva 3. MFM32-kokonaispisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 12 kuukauden aikana SUNFISH-tutkimuksen osassa 2<sup>1</sup>**



<sup>1</sup>Pienimmän neliösumman keskiarvon ero muutoksessa lähtötilanteen MFM32-pisteistä [95 %:n luottamusväli]

**Kuva 4. RULM-kokonaispisteiden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 12 kuukauden aikana SUNFISH-tutkimuksen osassa 2<sup>1</sup>**



<sup>1</sup>Pienimmän neliösumman keskiarvon ero muutoksessa lähtötilanteen RULM-pisteistä [95 %:n luottamusväli]

### SUNFISH-tutkimuksen osa 1

SUNFISH-tutkimuksen osan 1 (annoshakuosa) tulokset myös tukivat tehoa myöhemmin alkavaa spinaalista lihasatrofiaa sairastaville potilaille. Osaan 1 otettiin mukaan 51 tyyppien 2 ja 3 spinaalista lihasatrofiaa sairastavaa potilasta (mukaan lukien 7 kävelykykyistä potilasta), jotka olivat iältään 2–25-vuotiaita. Yhden hoitovuoden jälkeen motorisessa toiminnassa todettiin MFM32-mittarilla mitattuna kliinisesti merkittävää paranemista, ja keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli 2,7 pistettä (95 %:n luottamusväli: 1,5; 3,8). Parantuneet MFM32-pisteet säilyivät hoidon aikana 2 vuoteen saakka (keskimääräinen muutos 2,7 pistettä [95 %:n luottamusväli: 1,2; 4,2]).

Käyttö potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet muita spinaalisen lihasatrofian hoitoon käytettäviä lääkkeitä (JEWELFISH)

BP39054-tutkimus (JEWELFISH, n = 174) on yhden hoitohaaran avoin tutkimus, jossa selvitetään Evrysdi-valmisteen turvallisuutta, siedettävyyttä, farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa potilailla, joilla on imeväisiässä tai myöhemmin alkava spinaalinen lihasatrofia (iän mediaani 14 vuotta [vaihteluväli 1–60 vuotta]) ja jotka olivat aiemmin saaneet hoitoa muilla myyntiluvallisilla (nusinerseeni n = 76, onasemnogeeniabeparvovekki n = 14) tai tutkimusvaiheessa olevilla spinaalisen lihasatrofian hoitoon käytettävillä lääkkeillä. Lähtötilanteessa 168:sta iältään 2–60-vuotiaasta potilaasta 83 %:lla oli skolioosi ja 63 %:lla HFMSE-pisteet (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) olivat < 10 pistettä.

Hoidon 24 kuukauden aikapisteessä tehdyssä analyysissä 2–60-vuotiaille potilailla todettiin yleisesti MFM-32- ja RULM-pisteillä mitattuna motoristen toimintojen stabiloitumista (MFM-32-pisteet n = 137 ja RULM-pisteet n = 133). Iältään alle 2-vuotiaiden potilaiden (n = 6) motorinen kehitystaso, kuten pään hallinta, kääntyminen ja istuminen tuetta, oli säilynyt tai parantunut. Kaikkien kävelykykyisten potilaiden (ikä 5–46 vuotta, n = 15) kävelykyky oli säilynyt.

Oireeton spinaalinen lihasatrofia (RAINBOWFISH)

BN40703-tutkimus (RAINBOWFISH) on avoin, yhden haaran kliininen monikeskustutkimus, jossa selvitetään Evrysdi-valmisteen tehoa, turvallisuutta, farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa imeväisikäisillä syntymästä 6 viikon ikään saakka (ensimmäisen annoksen ajankohta), kun imeväisikäisellä on geneettisesti todettu spinaalinen lihasatrofia, mutta oireita ei ole vielä ilmennyt.

Teho vielä oireetonta spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla arvioitiin 12 kuukauden aikapisteessä 26:lla Evrysdi-hoitoa saaneella potilaalla (hoitoaikeen mukainen [ITT] potilasjoukko): kahdeksalla potilaalla oli kaksi *SMN2*-geenin kopiota, kolmella potilaalla oli kolme *SMN2*-geenin kopiota ja viidellä potilaalla oli vähintään neljä *SMN2*-geenin kopiota. Näiden potilaiden iän mediaani ensimmäisen annoksen ajankohtana oli 25 vuorokautta (vaihteluväli: 16–41 vuorokautta), 62 % oli tyttöjä, 85 % oli valkoihoisia. Lähtötilanteessa CHOP-INTEND-pisteiden mediaani oli 51,5 (vaihteluväli: 35,0–62,0), HINE-2-pisteiden mediaani oli 2,5 (vaihteluväli: 0–6,0) ja ulnaarisen CMAP-mittauksen (ulnar nerve compound muscle action potential) amplitudin mediaani oli 3,6 mV (vaihteluväli: 0,5–6,7 mV).

Ensisijaisessa tehoa koskevassa potilasjoukossa (N = 5) oli mukana potilaita, joilla oli kaksi *SMN2*-geenin kopiota ja joiden CMAP-mittauksen amplitudi oli lähtötilanteessa  $\geq 1,5$  mV. Lähtötilanteessa näiden potilaiden CHOP-INTEND-pisteiden mediaani oli 48,0 (vaihteluväli: 36,0–52,0), HINE-2-pisteiden mediaani oli 2,0 (vaihteluväli: 1,0–3,0) ja CMAP-mittauksen amplitudin mediaani oli 2,6 mV (vaihteluväli: 1,6–3,8 mV).

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus ensisijaisessa tehon potilasjoukossa, jotka kykenivät 12 kuukauden aikapisteessä istumaan tuetta vähintään 5 sekuntia (BSID-III-asteikon karkeamotoriikkaa arvioiva osio, kohta 22 [Item 22]); tämän kehitystason saavuttaneiden potilaiden osuus oli tilastollisesti merkitsevä ja kliinisesti merkittävä verrattuna ennalta määriteltyyn 5 %:n toimintakykykriteeriin.

Evrysdi-hoitoa saaneiden potilaiden keskeiset tehon päätetapahtumat esitetään taulukoissa 5 ja 6 sekä kuvassa 5.

**Taulukko 5. Vielä oireettomien potilaiden BSID-III-asteikon kohdalla 22 määritelty kyky istua 12 kuukauden aikapisteessä**

Tehon päätetapahtuma	Potilasjoukko		
	Ensisijainen teho (N = 5)	Potilaita, joilla kaksi <i>SMN2</i> - geenin kopiota <sup>a</sup> (N = 8)	Hoitoaikeen mukainen (ITT) potilasjoukko (N = 26)
Niiden potilaiden osuus, jotka kykenivät istumaan tuetta vähintään 5 sekunnin ajan (BSID-III-asteikon kohta 22); (90 %:n luottamusväli)	80 % (34,3 %; 99,0 %) $p < 0,0001^b$	87,5 % (52,9 %; 99,4 %)	96,2 % (83,0 %; 99,8 %)

Lyhenteet: BSID-III = Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition.

<sup>a</sup> Potilailla, joilla oli kaksi *SMN2*-geenin kopiota, CMAP-mittauksen amplitudin mediaani lähtötilanteessa oli 2,0 (vaihteluväli: 0,5–3,8).

<sup>b</sup> p-arvo perustuu yksitahoiseen eksaktiin binomitestiin. Tulosta verrataan 5 %:n raja-arvoon.

Lisäksi 80 % (4/5) ensisijaisesta tehon potilasjoukosta, 87,5 % (7/8) potilaista, joilla oli kaksi *SMN2*-geenin kopiota, ja 80,8 % (21/26) hoitoaikeen mukaisen (ITT) potilasjoukon potilaista kykeni istumaan tuetta 30 sekuntia (BSID-III-asteikon kohta 26).

Hoitoaikeen mukaisen (ITT) potilasjoukon potilaat saavuttivat myös motorisia kehitystasoja, mikä mitattiin 12 kuukauden aikapisteessä HINE-2-pisteillä (N = 25). Tässä potilasjoukossa 96,0 % potilaista kykeni istumaan (yksi potilas [yksi potilas kahdeksasta, joilla oli kaksi *SMN2*-geenin kopiota] kykeni istumaan tukevasti ja 23 potilasta [kuusi potilasta kahdeksasta, joilla oli kaksi *SMN2*-geenin kopiota, 13 potilasta 13:sta, joilla oli kolme *SMN2*-geenin kopiota, ja neljä potilasta neljästä, joilla oli vähintään neljä *SMN2*-geenin kopiota] kykeni kääntymään istuessaan / pyörähtämään). Lisäksi 84 % potilaista kykeni seisomaan: 32 % (N = 8) potilaista kykeni seisomaan tuettuna (kolme potilasta kahdeksasta, joilla oli kaksi *SMN2*-geenin kopiota, kolme potilasta 13:sta, joilla oli kolme *SMN2*-geenin kopiota, ja kaksi potilasta neljästä, joilla oli vähintään neljä *SMN2*-geenin kopiota) ja 52 % (N = 13) potilaista kykeni seisomaan tuetta (yksi potilas kahdeksasta, joilla oli kaksi *SMN2*-geenin kopiota, kymmenen potilasta 13:sta, joilla oli kolme *SMN2*-geenin kopiota, ja kaksi potilasta neljästä, joilla oli vähintään neljä *SMN2*-geenin kopiota). Lisäksi 72 % potilaista kykeni pomppimaan, nousemaan tukea vasten seisomaan tai kävelemään; 8 % (N = 2) potilaista kykeni pomppimaan (kaksi potilasta kahdeksasta, joilla oli kaksi *SMN2*-geenin kopiota), 16 % (N = 4) kykeni nousemaan tukea vasten seisomaan (kolme potilasta 13:sta, joilla oli kolme *SMN2*-geenin kopiota, ja yksi potilas neljästä potilaasta, joilla oli vähintään neljä *SMN2*-geenin kopiota) ja 48 % (N = 12) kykeni kävelemään itsenäisesti (yksi potilas kahdeksasta, joilla oli kaksi *SMN2*-geenin kopiota, yhdeksän potilasta 13:sta, joilla oli kolme *SMN2*-geenin kopiota, ja kaksi potilasta neljästä, joilla oli vähintään neljä *SMN2*-geenin kopiota). Seitsemällä potilaalla ei testattu kävelykykyä 12 kuukauden aikapisteessä.



**Taulukko 6. Yhteenveto keskeisistä tehon päätetapahtumista vielä oireettomilla potilailla 12 kuukauden aikapisteessä**

<b>Tehon päätetapahtumat</b>	<b>Hoitoaikkeen mukainen (ITT) potilasjoukko (N = 26)</b>
<u>Motorinen toimintakyky</u>	
Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttavat CHOP-INTEND-kokonaispisteet 50 tai enemmän (90 %:n luottamusväli)	92 % <sup>a</sup> (76,9 %; 98,6 %)
Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttavat CHOP-INTEND-kokonaispisteet 60 tai enemmän (90 %:n luottamusväli)	80 % <sup>a</sup> (62,5 %; 91,8 %)
<u>Nieleminen ja syöminen</u>	
Niiden potilaiden osuus, jotka kykenevät syömään (90 %:n luottamusväli)	96,2 % <sup>b</sup> (83,0 %; 99,8 %)
<u>Terveydenhuollon palveluiden käyttö</u>	
Niiden potilaiden osuus, joilla ei sairaalahoitojaksoja <sup>c</sup> (90 %:n luottamusväli)	92,3 % (77,7 %; 98,6 %)
<u>Elossaoloaika ilman tapahtumia<sup>d</sup></u>	
Niiden potilaiden osuus, jotka ovat elossa ilman tapahtumia (90 %:n luottamusväli)	100 % (100 %; 100 %)

Lyhenteet: CHOP-INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders

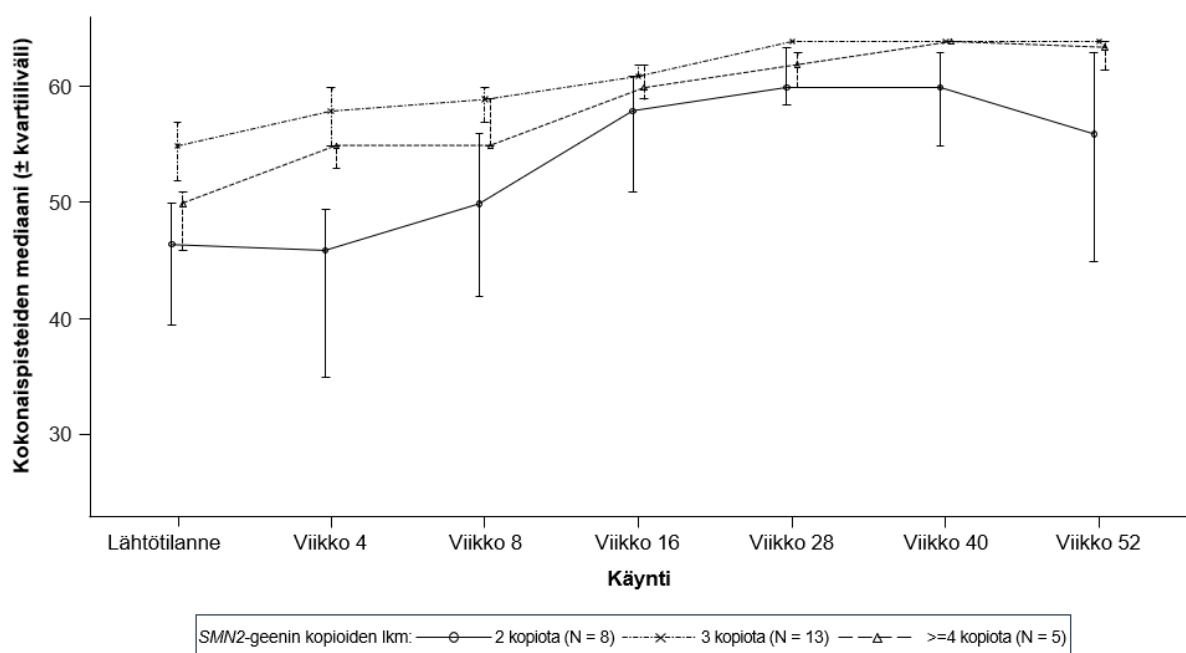
<sup>a</sup> Peruste: N = 25

<sup>b</sup> Yhtä potilasta ei arvioitu.

<sup>c</sup> Sairaalahoitojaksot käsittävät kaikki vähintään kaksi päivää kestävästä sairaalahoitojaksosta, jotka eivät liity tutkimuksen vaatimuksiin.

<sup>d</sup> Tapahtuma viittaa kuolemaan tai pysyvään ventilaatioon; pysyväksi ventilaatioksi määritellään trakeostomia tai  $\geq 16$  tunnin ei-invasiivinen ventilaatio päivässä tai intubaatio  $> 21$  peräkkäisenä päivänä ilman akuuttia korjautuvaa tapahtumaa tai sellaisen häviämisen jälkeen.

**Kuva 5. CHOP-INTEND-kokonaispisteiden mediaani käynneittäin ja SMN2-geenin kopioiden lukumäärän mukaan (hoitoaikeen mukainen [ITT] potilasjoukko)**



Lyhenteet: SMN2 = Survival of Motor Neuron 2.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokineettisiä parametreja on tutkittu terveillä aikuisilla tutkittavilla ja spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla.

Kun hoito annettiin oraaliliuksena, risdiplaamin farmakokinetiikka oli lähes lineaarinen annosvälillä 0,6–18 mg. Risdiplaamin farmakodynamiikkaa kuvasti parhaiten populaatiofarmakokineettinen malli, jossa oli kolmen läpikulkutilan imeytyminen, kaksitila-altistus ja ensimmäisen asteen eliminaatio. Painon ja iän havaittiin vaikuttavan farmakokinetiikkaan merkittävästi.

Imeväisiässä alkavaa spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla (ikä tutkimukseen mukaan tullessa 2–7 kuukautta) arvioitu altistus (keskimääräinen  $AUC_{0-24h}$ ) hoitoannoksilla 0,2 mg/kg kerran päivässä oli 1930 ng.h/ml. RAINBOWFISH-tutkimuksen vielä oireettomilla imeväisikäisillä (ikä 16 vuorokaudesta < 2 kuukauteen) arvioitu keskimääräinen altistus, kun annoksia 0,15 mg/kg oli annettu kerran päivässä kahden viikon ajan, oli 2020 ng.h/ml. SUNFISH-tutkimuksen (osa 2) myöhemmin alkavaa spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla (ikä tutkimukseen mukaan tullessa 2–25 vuotta) arvioitu altistus hoitoannoksilla (< 20 kg:n painoisille potilaille 0,25 mg/kg kerran päivässä; ≥ 20 kg:n painoisille potilaille 5 mg kerran päivässä) oli 2070 ng.h/ml. Aiemmin hoitoa saaneille potilaille (tutkimukseen mukaan tullessa ikä 1–60 vuotta) spinaalisen lihasatrofian hoidosta aiheutunut arvioitu altistus (keskimääräinen  $AUC_{0-24h}$ ) käytettäessä hoitoannosta 0,25 mg/kg tai 5 mg oli 1700 ng.h/ml. Havaittu maksimipitoisuus (keskimääräinen  $C_{max}$ ) FIREFISH-tutkimuksessa käytetyillä annoksilla 0,2 mg/kg oli 194 ng/ml, SUNFISH-tutkimuksen osassa 2 se oli 120 ng/ml ja JEWELFISH-tutkimuksessa se oli 129 ng/ml. Arvioitu maksimipitoisuus RAINBOWFISH-tutkimuksessa käytetyllä annoksella 0,15 mg/kg oli 111 ng/ml.

### Imeytyminen

Risdiplaami imeytyi paastotilassa nopeasti, ja suun kautta tapahtuneen annon jälkeen plasman  $t_{max}$ -arvo oli 1–4 tuntia. Suppeiden tietojen (n = 3) perusteella ruoalla (runsasrasvainen, runsasenergiainen aamiainen) ei ollut oleellista vaikutusta risdiplaamialtistukseen. Risdiplaami annettiin kliinisissä tutkimuksissa aamuaterian yhteydessä tai imetyksen jälkeen.

## Jakautuminen

Risdiplaami jakautuu tasaisesti kaikkialle elimistöön, mukaan lukien keskushermostoon läpäisemällä veri-aivoesteen, minkä seurauksena SMN-proteiinin määrä lisääntyy keskushermostossa ja kaikkialla elimistössä. Risdiplaamin pitoisuus plasmassa ja SMN-proteiinin pitoisuus veressä kuvastavat sen jakautumista ja farmakodynaamisia vaikutuksia kudoksissa, kuten aivo- ja lihaskudoksissa.

Populaatiofarmakokineettisten parametrien estimaatit olivat: laskennallinen jakautumistilavuus keskustilassa 98 l, perifeerisessä tilassa 93 l ja tilojen välinen puhdistuma 0,68 l/h.

Risdiplaami sitoutuu pääasiassa seerumin albumiiniin, mutta se ei sitoudu lainkaan happamaan alfa-1-glykoproteiiniin, ja sen vapaa fraktio on 11 %.

## Biotransformaatio

Risdiplaami metaboloituu pääasiassa FMO1:n ja FMO3:n sekä CYP-entsyymien 1A1, 2J2, 3A4 ja 3A7 välityksellä.

Samanaikainen annostus 200 mg kaksi kertaa päivässä itrakonatsolia (voimakas CYP3A:n estäjä) yhdessä 6 mg risdiplaamin kerta-annoksen kanssa ei todettu vaikuttavan kliinisesti oleellisesti risdiplaamin farmakokinetiikkaan (AUC-arvo suureni 11 %,  $C_{max}$ -arvo pieneni 9 %).

## Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisistä analyyseistä saatu risdiplaamin laskennallisen puhdistuman (CL/F) estimaatti on 2,6 l/h.

Risdiplaamin efektiivinen puoliintumisaika spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla oli noin 50 tuntia.

Risdiplaami ei ole ihmisen monilääkeresistenssiproteiinin 1 (MDR1) substraatti.

Annoksesta erittyi ulosteisiin noin 53 % (14 % muuttumatonta risdiplaamia) ja virtsaan 28 % (8 % muuttumatonta risdiplaamia). Kanta-aine oli pääasiallinen plasmassa havaittu komponentti, joka käsitti 83 % verenkierrossa olleesta lääkkeeseen liittyneestä aineesta. Farmakologisesti inaktiivinen metaboliitti M1 tunnistettiin pääasialliseksi verenkierrossa olevaksi metaboliitiksi.

## Farmakokinetiikka erityispotilasjoukoissa

### *Pediatriset potilaat*

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä paino ja ikä tunnistettiin kovariaateiksi. Tällaisen mallinnuksen mukaisesti, annosta muutetaan iän (alle ja yli 2 kuukautta ja 2 vuotta) ja painon (20 kg:aan saakka) perusteella, jotta eri-ikäisille ja -painoisille potilaille saadaan samankaltainen altistus. Alle 20 vuorokauden ikäisistä potilaista on vähän farmakokineettisiä tietoja saatavilla, koska kliinisissä tutkimuksissa vain yksi 16 vuorokauden ikäinen vastasyntynyt sai risdiplaamia pienempänä annoksena (0,04 mg/kg).

### *Iäkkäät potilaat*

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisesti yli 60-vuotiailla spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla. Kliinisissä farmakokineettisissä tutkimuksissa oli mukana spinaalista lihasatrofiaa sairastamattomia tutkittavia 69 ikävuoteen saakka, ja ne osoittavat, ettei enintään 69-vuotiaiden potilaiden annosta tarvitse muuttaa.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Risdiplaamin farmakokinetiikan tutkimiseksi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia. Risdiplaamin eliminaatio erittymällä muuttumattomana aineena munuaisten kautta on vähäistä (8 %).

### *Maksan vajaatoiminta*

Lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi risdiplaamin farmakokinetiikkaan.  $C_{max}$ - ja AUC-arvojen keskimääräinen suhde suun kautta annetun 5 mg:n risdiplaamikerta-annoksen jälkeen oli lievää ( $n = 8$ ) maksan vajaatoimintaa sairastavilla 0,95 ( $C_{max}$ ) ja 0,80 (AUC) ja keskivaikeaa ( $n = 8$ ) maksan vajaatoimintaa sairastavilla 1,20 ( $C_{max}$ ) ja 1,08 (AUC) kaltaistettuihin terveisiin verrokkeihin ( $n = 10$ ) verrattuna. Turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### *Etninen tausta*

Risdiplaamin farmakokinetiikassa ei ole eroja japanilaisten ja valkoihoisten tutkittavien välillä.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Hedelmällisyyden heikkeneminen

Risdiplaamihoitoon systeemisillä altistuksilla häirtäviä vaikutuksia aiheuttamattomalla annostasolla (NOAEL, no observed adverse effect level) ilman turvallisuusmarginaaleja liittyi rotilla ja apinoilla urosten itusolujen muodostumisen lakkaamista. Tällaiset vaikutukset johtivat spermatosyyttien rappeutumiseen, siementiehyiden epiteelin rappeutumiseen/nekroosiin ja oligospermiaan/aspermiaan lisäkeveksissä. Risdiplaamin vaikutukset siittiösoluihin liittyvät todennäköisesti risdiplaamin jakautuvien solujen solusykliä häirtävään vaikutukseen, ja ne ovat vaihespesifisiä ja oletettavasti korjautuvia. Rotilla ja apinoilla ei havaittu risdiplaamihoiton jälkeen vaikutuksia naaraiden lisääntymiselimissä.

Hedelmällisyyttä ja alkion varhaisvaiheen kehitystä koskevia tutkimuksia ei tehty risdiplaamin samanaikaisessa käytössä, sillä siittiösolujen muodostumisen lakkaaminen ja alkiotoksisuus hoidon aikana oli tunnistettu rottien ja apinoiden hoidossa jo muissa toksisuustutkimuksissa. Kahdessa tutkimuksessa, joissa rotat parittelivat, ei havaittu urosten eikä naaraiden hedelmällisyyden heikkenemistä. Sitä ei havaittu vieroitusajankohtana aloitetun 13 viikon hoitojakson päättymisen jälkeen eikä 8 viikkoa 4 päivän iässä aloitetun 4 viikon hoitojakson päättymisen jälkeen.

### Vaikutus verkkokalvon rakenteeseen

Apinoiden pitkäaikaisessa risdiplaamihoitossa havaittiin vaikutus verkkokalvoon, joka ilmeni valoaistinsolujen rappeumana verkkokalvon reuna-alueelta alkaen. Retinografiassa havaittavat vaikutukset korjautuivat osittain hoidon lopettamisen jälkeen, mutta valoaistinsolujen rappeuma ei korjautunut. Vaikutuksia seurattiin silmän valokerroskuvauksella (OCT) ja elektoretinografiatutkimuksella (ERG). Vaikutuksia havaittiin systeemisillä altistuksilla NOAEL-tasolla ilman turvallisuusmarginaaleja, kun altistukset olivat yli kaksinkertaisia verrattuna ihmisen altistukseen hoitoannoksilla. Tällaisia vaikutuksia ei havaittu albiinorotilla tai pigmentoiduilla rotilla, kun niille annettiin jatkuvasti risdiplaamia siten, että altistus oli suurempi kuin apinoilla.

### Vaikutus epiteelikudoksiin

Risdiplaamihoitoa saaneilla rotilla ja apinoilla vaikutukset ihon, kurkunpään ja silmäluomien histologiaan sekä maha-suolikanavaan olivat ilmeisiä. Muutoksia alkoi ilmaantua, kun hoito suurilla annoksilla oli kestänyt 2 viikkoa ja pidempään. Pitkäaikaista hoitoa 39 viikon ajan saaneilla apinoilla NOAEL-taso oli yli kaksinkertainen altistus verrattuna ihmisen keskimääräiseen altistukseen hoitoannoksilla.

### Vaikutus hematologisiin parametreihin

Rotilla tehdyssä akuutissa luuytimen mikrotumatestissä havaittiin yli 50 %:n vähenemä polykromaattisten (varhaisvaiheen) ja normokromaattisten (kypsien) erytrosyyttien suhteessa, mikä viittaa merkittävään luuydintoksisuuteen. Tämä havainto tehtiin suurilla annoksilla, joiden käytössä altistus oli yli 15-kertainen verrattuna ihmisen keskimääräiseen altistukseen hoitoannoksia

käytettäessä. Rottien saatua hoitoa 26 viikon ajan altistuksen marginaali NOAEL-tasoon oli noin 4-kertainen verrattuna ihmisen keskimääräiseen altistukseen hoitoannoksia käytettäessä.

### Genotoksisuus

Risdiplaami ei ole mutageeninen bakteereilla tehtävässä käänteisessä mutaatiotestissä. Nisäkässoluissa *in vitro* ja rotan luuytimessä risdiplaami lisää mikrotumaisten solujen esiintyvyyttä. Useissa rotilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin mikrotumainduktiota luuytimessä (aikuisilla ja nuorilla eläimillä). Tutkimuksissa NOAEL-tasoon liittyi noin 1,5-kertainen altistus verrattuna ihmisen altistukseen hoitoannoksilla. Tiedot osoittivat, että tämä vaikutus on epäsuora ja aiheutuu risdiplaamin jakautuvien solujen solusykliä häiritsevästä vaikutuksesta. Risdiplaami ei vaurioita DNA:ta suoraan.

### Lisääntymistoksisuus

Risdiplaamihoitoa saaneilla tiineillä rotilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin alkio- ja sikiötoksisuutta, johon liittyi tavanomaista pienempi sikiön paino ja kehityksen viivästymistä. Tämän vaikutuksen NOAEL-taso oli noin kaksi kertaa suurempi kuin potilaiden altistus risdiplaamin hoitoannoksilla. Tiineillä kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin dysmorfogeenisia vaikutuksia altistuksilla, joihin liittyi myös emoon kohdistuvaa toksisuutta. Tällaisia olivat neljän poikueen (22 %) neljä sikiötä (4 %), joilla oli hydrokefalus. Tämän vaikutuksen NOAEL-taso oli noin nelinkertainen verrattuna potilaiden altistukseen risdiplaamin hoitoannoksilla.

Pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa, jossa rotat saivat risdiplaamihoitoa päivittäin, risdiplaami pidensi hieman gestation kestoaikaa.

Tiineillä ja imettävillä rotilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että risdiplaami läpäisee istukkaesteen ja erittyy maitoon.

### Karsinogeenisuus

Risdiplaami ei osoittanut karsinogeenisuutta siirtogeenisillä rasH2-hiirillä 6 kuukauden aikana eikä rotilla tehdyssä kahden vuoden tutkimuksessa altistuksilla, jotka vastasivat ihmisellä todettua altistusta ihmisille suositellulla enimmäisannoksella (MRHD). Urosrottien esinahkarauhasen ja naarasrottien häpykielirauhasen kasvaimet lisääntyivät tilastollisesti merkitsevästi, kun annos oli neljä kertaa suurempi kuin ihmiselle suositeltu enimmäisannos (MRHD). Koska nämä molemmat ovat jyrsijöille spesifisiä elimiä, löydöksellä ei ole merkitystä ihmiselle.

### Nuorilla eläimillä tehdyt eläinkokeet

Nuorista eläimistä saadut tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

mannitoli (E421)  
isomalti (E953)  
mansikka-aromi  
viinihappo (E334)  
natriumbentsoaatti (E211)  
makrogoli/polyetyleeniglykoli 6000  
sukraloosi  
askorbiinihappo (E300)  
dinatriumedetaattidihydraatti

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kestoaika

### Jauhe oraaliliuosta varten

2 vuotta

### Käyttökuntoon saatettu oraaliliuos

64 päivää jääkaapissa säilytettynä (2–8 °C).

Potilas tai potilasta hoitava henkilö voi tarvittaessa säilyttää oraaliliuosta huoneenlämmössä (alle 40 °C) yhteenlaskettuna enintään 120 tunnin ajan (5 päivää). Oraaliliuos on palautettava jääkaappiin aina kun pullon säilytys huoneenlämmössä ei ole enää tarpeen. Seuraa yhteenlaskettu säilytysaika jääkaapin ulkopuolella (alle 40 °C).

Oraaliliuos on hävitettävä, jos pulloa on säilytetty huoneenlämmössä (alle 40 °C) yhteenlaskettuna pidempään kuin 120 tuntia (5 päivää), tai jos pulloa on säilytetty yli 40 °C lämpötilassa minkä tahansa aikajakson ajan.

## 6.4 Säilytys

### Jauhe oraaliliuosta varten

Pidä alkuperäisessä ruskeassa lasipullossa. Herkkä valolle.

### Käyttökuntoon saatettu oraaliliuos

Säilytysolosuhteet lääkevalmisteen käyttökuntoon saattamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

Pidä oraaliliuos alkuperäisessä ruskeassa lasipullossa. Herkkä valolle. Pidä pullo aina pystysuorassa korkki tiiviisti suljettuna.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ruskea tyyppin III lasipullo, jossa avaamattomuuden osoittava turvakierrekorkki.

Yksi kartonkikotelo sisältää yhden pullon, 1 pulloon kiinni painettavan sovittimen, kaksi useaan käyttökertaan tarkoitettua 1 ml:n ja kaksi useaan käyttökertaan tarkoitettua 6 ml:n ruskeaa mittaruiskua sekä yhden useaan käyttökertaan tarkoitetun 12 ml:n ruskean mittaruiskun. Mittaruiskuissa on annosasteikko.

## 6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Terveydenhuollon ammattilaisen (esim. apteekkihenkilökunnan) on ennen valmisteen potilaalle toimittamista sekoitettava Evrysdi-jauhe käyttökuntoon oraaliliuokseksi.

### Käyttövalmiiksi sekoittaminen

Evrysdi-jauheen oraaliliuosta varten käsittelyssä on oltava varovainen (ks. kohta 4.4). Vältä valmisteen sisäänhengittämistä sekä ihon ja limakalvojen pääsyä suoraan kosketukseen kuivajauheen ja käyttökuntoon saatetun liuoksen kanssa.

Käytä kertakäyttökäsineitä käyttökuntoon saattamisessa sekä pyyhkiessäsi pullon/korkin ulkopintaa ja puhdistaussasi työskentelyalustaa valmisteen käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Jos kontakti tapahtuu, pese kyseinen alue huolellisesti vedellä ja saippualla, huuhtelee silmät vedellä.

*Ohjeet käyttökuntoon saattamista varten:*

1. Napauta suljetun lasipullon pohjaa kevyesti, jotta jauhe irtoaa.
2. Poista korkki. Älä heitä korkkia pois.
3. Lisää Evrysdi-pulloon varovasti 79 ml puhdistettua vettä tai injektioneiteisiin käytettävää vettä, jotta saadaan 0,75 mg/ml oraali-liuos.
4. Pitele toisella kädellä lääkepulloa pöydällä. Paina sovitin pullon suuaukkoon painamalla sovittinta toisella kädellä alaspäin. Varmista, että sovitin on painettu hyvin pullonsuun reunaan vasten.
5. Laita korkki takaisin pulloon, ja sulje pullo tiiviisti. Varmista, että pullo on suljettu tiiviisti. Ravista 15 sekunnin ajan. Odota 10 minuuttia. Tuloksena pitäisi olla kirkas liuos. Ravista sen jälkeen hyvin vielä 15 sekunnin ajan.
6. Kirjoita pullon etikettiin ja kartonkikoteloon liuoksen Hävitä viimeistään -päivämäärä. (Hävitä viimeistään -päivämääräksi lasketaan 64 päivää käyttökuntoon saattamisen jälkeen; käyttökuntoon saattamisen päivä on päivä 0.) Laita pullo takaisin alkuperäiseen kartonkikoteloon, joka sisältää ruiskut (suojapusseissa), pakkausselosteen ja käyttöohjekirjaseen. Säilytä kartonkikotelo jääkaapissa (2–8 °C).

Hävitä käyttämättä jäävä liuos 64 päivää käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1531/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. maaliskuuta 2021

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**



## A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

## B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

### • Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

### • Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### • Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehokkuustutkimus (PAES): pitkäaikainen prospektiivinen havaintotutkimus jonka avulla voidaan arvioida taudin etenemistä spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla (sekä pre-symptomaattisilla että symptomaattisilla) joilla on yhdestä neljään SMN2-kopiota ja joita on hoidettu risdiplaamilla verrattuna hoitamattomiin potilaisiin.	2030

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **ULKOPAKKAUS**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Evrysdi 0,75 mg/ml jauhe oraaliliuosta varten  
risdiplaami

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 pullo sisältää 60 mg risdiplaamia 2,0 g:ssa jauhetta.

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös natriumbentsoattia (E 211) ja isomaltia (E 953).  
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Jauhe oraaliliuosta varten

1 pullo

Sisältää myös 1 pulloon kiinni painettavan sovittimen, 5 useaan käyttökertaan tarkoitettua mittaruiskua (kaksi 1 ml:n, kaksi 6 ml:n ruiskua ja yksi 12 ml:n ruisku).

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta käyttökuntoon saattamisen jälkeen

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Älä hengitä jauhetta. Vältä ihokosketusta jauheen ja käyttökuntoon saatetun liuoksen kanssa.

#### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Jauhe EXP

Oraaliliuos. Hävitä viimeistään (pp-kk-vvvv)

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Käyttökuntoon saatettu oraaliliuos: Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Säilytä alkuperäisessä pullossa, pullo tiiviisti suljettuna ja aina pystyasennossa

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1531/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Evrysdi

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Evrysdi 0,75 mg/ml jauhe oraaliliuosta varten  
risdiplaami

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 pullo sisältää 60 mg risdiplaamia 2,0 g:ssa jauhetta.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös natriumbentsoattia (E 211) ja isomaltia (E 953).  
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Jauhe oraaliliuosta varten

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Vältä ihokosketusta.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Kuiva-aine: EXP

Oraaliliuos. Hävitä viimeistään

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Oraaliliuos: Säilytä 2–8 °C:ssa. Pidä pullo tiiviisti suljettuna ja pystyasennossa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1531/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**



## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Evrysdi 0,75 mg/ml jauhe oraaliliuosta varten risdiplaami

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset tai lapsesi havaitsee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Evrysdi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat tai lapsesi ottaa Evrysdi-valmistetta
3. Miten Evrysdi-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Evrysdi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Evrysdi on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Evrysdi on**

Evrysdi on lääke, joka sisältää vaikuttavana aineena risdiplaamia.

##### **Mihin Evrysdi-valmistetta käytetään**

Evrysdi-valmistetta käytetään periytyvän sairauden, spinaalisen lihasatrofian (SMA, *spinal muscular atrophy*), hoitoon.

##### **Mikä spinaalinen lihasatrofia on**

Spinaalinen lihasatrofia aiheutuu valkuaisaineen, SMN-proteiinin, puutoksesta elimistössä. SMN-proteiinin puutoksesta voi aiheutua liikehermosolujen kato (liikehermosolut ovat lihasten hallintaan liittyviä hermosoluja) ja siten lihasheikkoutta ja lihasten kuihtumista. Tämä saattaa vaikuttaa tavanomaiseen liikuntakykyyn, kuten pään ja niskan hallintaan, istumiseen, ryömimiseen ja kävelemiseen. Sairaus saattaa heikentää myös hengittämiseen ja nielemiseen tarvittavia lihaksia.

##### **Miten Evrysdi toimii**

Evrysdi-valmisteen vaikuttava aine risdiplaami auttaa elimistöä tuottamaan enemmän SMN-proteiinia. Tällöin liikehermosolujen kato vähenee, mikä voi parantaa lihasten toimintaa spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla potilailla.

Vuoden kestäneisiin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilla tyypin 1 spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla imeväisillä Evrysdi on auttanut:

- pidentämään elinikää ja vähentämään hengityksen ventilaattorituen tarvetta verrattuna hoitamattomiin spinaalista lihasatrofiaa sairastaviin imeväisiin (hoitamattomista spinaalista lihasatrofiaa sairastavista imeväisistä vain 25 %:n odotetaan olevan elossa ilman pysyvää ventilaattoritukea 14 kuukauden iän jälkeen, kun vastaava luku vuoden kestäneen Evrysdi-hoidon saaneilla potilailla oli 85 %),
- säilyttämään kyvyn syödä 83 %:lla potilaista.

Tyypin 2 tai 3 spinaalista lihasatrofiaa sairastavilla lapsilla (taaperoikäisistä nuoriin) ja aikuisilla Evrysdi saattaa ajan mittaan ylläpitää ja parantaa lihasten hallintaa.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat tai lapsesi ottaa Evrysdi-valmistetta**

### **Älä ota Evrysdi-valmistetta**

- jos olet tai lapsesi on allerginen risdiplaamille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos olet epävarma, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen kuin otat tai lapsesi ottaa Evrysdi-valmistetta.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat tai lapsesi ottaa Evrysdi-valmistetta.

Evrysdi-hoito saattaa vahingoittaa sikiötä tai vaikuttaa miehen hedelmällisyyteen. Ks. lisätietoja kohdasta **Raskaus, raskauden ehkäisy, imetys ja miehen hedelmällisyys**.

### **Muut lääkevalmisteet ja Evrysdi**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai lapsesi parhaillaan ottaa, olet äskettäin ottanut tai lapsesi on äskettäin ottanut tai saatat tai lapsesi saattaa myöhemmin ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle erityisesti, jos parhaillaan käytät tai olet aiemmin käyttänyt seuraavia lääkkeitä:

- metformiinia, joka on tyypin II diabeteksen hoitoon käytettävä lääke
- spinaalisen lihasatrofian hoitoon käytettäviä lääkkeitä.

## **Raskaus, raskauden ehkäisy, imetys ja miehen hedelmällisyys**

### **Raskaus**

- Jos olet raskaana, et saa ottaa Evrysdi-valmistetta, sillä tämän lääkkeen käyttö raskauden aikana voi vahingoittaa sikiötä.
- Lääkärin pitää ennen Evrysdi-hoidon aloittamista tehdä sinulle raskaustesti, sillä Evrysdi saattaa vahingoittaa sikiötä.
- Jos tulet raskaaksi Evrysdi-hoidon aikana, kerro siitä heti lääkärille.

Päätätte yhdessä lääkärin kanssa, mikä on sinulle ja vauvallesi parasta.

## **Raskauden ehkäisy**

### Naiset

Et saa tulla raskaaksi

- Evrysdi-hoidon aikana etkä
- kuukauteen Evrysdi-hoidon lopettamisen jälkeen.

Keskustele lääkärin kanssa luotettavista raskauden ehkäisymenetelmistä, joita pitää käyttää hoidon aikana ja kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

### Miehet

Jos naiskumppanisi voi tulla raskaaksi, raskauden alkamista on vältettävä. Käytä luotettavaa ehkäisymenetelmää (esim. kondomia)

- Evrysdi-hoidon aikana ja
- 4 kuukautta Evrysdi-hoidon lopettamisen jälkeen.

Kysy käytettävistä luotettavista ehkäisymenetelmistä neuvoa terveydenhoitohenkilökunnalta.

## **Imetys**

Älä imetä tämän lääkkeen käytön aikana, koska Evrysdi saattaa erittyä rintamaitoon ja siten mahdollisesti vahingoittaa vauvaasi.

Keskustele lääkärin kanssa, pitääkö sinun lopettaa imettäminen vai lopettaa Evrysdi-hoito.

## **Miesten hedelmällisyys**

Evrysdi saattaa eläinkokeiden havaintojen perusteella heikentää miesten hedelmällisyyttä hoidon aikana ja 4 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. Jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoja.

Älä luovuta siemennestettä hoidon aikana äläkä 4 kuukauteen viimeisen Evrysdi-annoksen jälkeen.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Evrysdi ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

## **Evrysdi sisältää natriumia**

Evrysdi sisältää pienen määrän natriumia (suolaa); suurinkin vuorokausiannos 5 mg (6,6 ml 0,75 mg/ml oraaliliuosta) sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia. Sen voidaan siis sanoa olevan natriumiton, joten vähänatriumista ruokavaliota noudattavat henkilöt voivat käyttää sitä.

Evrysdi sisältää 0,375 mg natriumbentsoaattia per ml. Natriumbentsoatti voi lisätä vastasyntyneen (enintään 4 viikon ikäisen) ikterusta (ihon ja silmien keltaisuutta).

## **Evrysdi sisältää isomaltia**

Evrysdi sisältää 2,97 mg isomaltia per ml. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla tai lapsellasi on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

### 3. Miten Evrysdi-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Saamasi Evrysdi-valmisteen pitää olla nestettä pullossa. Jos pullossa on jauhetta, älä käytä sitä, vaan ota yhteyttä apteekkiin.

Lue huolellisesti myös ”**Käyttöohjeet**” osio, ja noudata siinä annettuja ohjeita siitä, miten Evrysdi-valmistetta otetaan tai annetaan.

#### **Kuinka paljon Evrysdi-valmistetta otetaan**

- **Nuoret ja aikuiset:** Evrysdi-valmisteen vuorokausiannos on 5 mg (6,6 ml oraaliliuosta).
- **Imeväisikäiset ja lapset:** Lääkäri laskee Evrysdi-valmisteen vuorokausiannoksen lapsen iän ja painon perusteella.

**Sinun tai lapsesi on otettava vuorokausiannos lääkärin ohjeen mukaan.** Älä muuta annosta keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

#### **Milloin ja miten Evrysdi-valmistetta otetaan**

- Evrysdi on apteekkihenkilökunnan käyttövalmiiksi sekoittamaa nestettä, ja siihen viitataan tässä pakkausselosteessa liuksena tai lääkkeenä.
- Ota Evrysdi-valmistetta kerran päivässä aterian jälkeen joka päivä suunnilleen samaan aikaan päivästä. Näin sinun on helpompi muistaa, milloin lääkettä on otettava.
- Juo lääkkeen ottamisen jälkeen vettä. Älä sekoita lääkettä maitoon tai äidinmaidonvastikkeeseen.
- Ota tai anna Evrysdi heti, kun se on vedetty mittaruiskuun. Jos sitä ei oteta 5 minuutin kuluessa, hävitä mittaruiskussa oleva lääke ja vedä siihen uusi annos.
- Jos Evrysdi-valmistetta joutuu sinun tai lapsesi iholle, pese alue vedellä ja saippualla.

#### **Lue ”Käyttöohjeet” -osio**

Pakkaus sisältää ”**Käyttöohjeet**” -osion, jossa kerrotaan, miten annos vedetään pakkauksen sisältämään useaan käyttökertaan tarkoitettuun mittaruiskuun ja miten sinä voit (tai lapsesi voi) ottaa lääkkeen:

- suun kautta tai
- PEG-letkun kautta tai
- nenä-mahaletkun kautta.

#### **Miten pitkään Evrysdi-valmistetta käytetään**

Lääkäri kertoo, miten pitkään Evrysdi-valmistetta käytetään. Älä lopeta Evrysdi-hoitoa, ellei lääkäri niin kehota.

#### **Jos sinä otat tai lapsesi ottaa enemmän Evrysdi-valmistetta kuin sinun/hänen pitäisi**

Jos otat tai lapsesi ottaa enemmän Evrysdi-valmistetta kuin pitäisi, käänny heti lääkärin puoleen tai mene sairaalaan. Ota lääkepakkaus ja tämä pakkausseloste mukaasi.

#### **Jos unohtat tai lapsesi unohtaa ottaa Evrysdi-valmistetta tai jos oksennat tai lapsesi oksentaa annoksen ottamisen jälkeen**

- Jos Evrysdi-annoksen tavanomaisesta ottamisajankohdasta on alle 6 tuntia, unohtunut annos pitää ottaa mahdollisimman pian sen jälkeen, kun sen unohtuminen huomataan.

- Jos Evrysdi-annoksen tavanomaisesta ottamisajankohdasta on yli 6 tuntia, unohtunut annos jätetään ottamatta, ja seuraava annos otetaan tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.
- Jos oksennat tai lapsesi oksentaa Evrysdi-annoksen ottamisen jälkeen, uutta annosta ei saa ottaa, vaan seuraava annos otetaan seuraavana päivänä tavanomaiseen aikaan.

### **Jos Evrysdi-valmistetta roiskuu**

Jos Evrysdi-valmistetta roiskuu, kuivaa alue kuivalla paperiptyyhkeellä, ja puhdista alue sitten vedellä ja saippualla. Laita paperiptyyhe roskeen, ja pese kätesi hyvin vedellä ja saippualla.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Hyvin yleiset:** saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä

- ripuli
- ihottuma
- päänsärky
- kuume

**Yleiset:** saattavat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä

- pahoinvointi
- haavaumat suussa
- virtsarakon infektio
- nivelkipu.

Seuraava haittavaikutus on raportoitu Evrysdin markkinoille tulon jälkeen (esiintyvyys tuntematon):

- pienten verisuonten tulehdus, joka pääasiassa aiheuttaa iho-oireita (kutaaninen vaskuliitti).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset tai lapsesi havaitsee haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Evrysdi-valmisteen säilyttäminen**

- Pidä tämä lääke poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.
- Säilytä oraaliliuos jääkaapissa (2–8 °C). Voit itse tai sinua hoitava henkilö voi tarvittaessa säilyttää oraaliliuosta huoneenlämmössä (alle 40 °C) yhteenlaskettuna enintään 120 tunnin ajan (5 päivää). Palauta oraaliliuos jääkaappiin aina kun pullon säilytys huoneenlämmössä ei ole enää tarpeen.
- Seuraa yhteenlaskettu säilytysaika jääkaapin ulkopuolella (alle 40 °C). Kuten yllä mainitaan yhteenlaskettu säilytysaika jääkaapin ulkopuolella ei saa ylittää 120 tuntia.
- Käyttökuntoon saatettu oraaliliuos säilyy jääkaapissa (2–8 °C) säilytettynä 64 päivää. Apteekkihenkilökunta merkitsee viimeisen käyttöpäivämäärän pullon etiketissä ja alkuperäisessä kartonkikotelossa olevan ”Hävitä viimeistään” -merkinnän jälkeen. Älä käytä liuosta ”Hävitä viimeistään” -päivämäärän jälkeen tai hävitä lääke, jos pulloa on säilytetty huoneenlämmössä (alle 40 °C) yhteenlaskettuna pidempään kuin 120 tunnin ajan (5 päivää).
- Hävitä lääke, jos pulloa on säilytetty yli 40 °C:ssa minkä tahansa aikajakson ajan.

- Säilytä lääke alkuperäisessä pullossa. Herkkä valolle.
- Pidä lääkepullo pystyasennossa korkki tiiviisti suljettuna.
- Ota Evrysdi-annos heti, kun olet vetänyt lääkkeen mittaruiskuun. Älä säilytä Evrysdi-liuosta ruiskussa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Evrysdi sisältää**

- Oraaliliuoksen vaikuttava aine on risdiplaami.
- Yksi ml oraaliliuosta sisältää 0,75 mg risdiplaamia.
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), isomalti (E953), mansikka-aromi, viinihappo (E334), natriumbentsoaatti (E211), makrogoli/polyetyleeniglykoli 6000, sukraloosi, askorbiinihappo (E300), dinatriumedetaattidihydraatti (ks. kohta 2, Evrysdi sisältää natriumia ja Evrysdi sisältää isomaltia).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

- Jauhe oraaliliuosta varten, joka toimitetaan apteekista valmiiksi sekoitettuna oraaliliuoksena.
- Liuos on vihertävänkeltainen tai keltainen, mansikanmakuinen oraaliliuos, jonka tilavuus on 80 ml.
- Yksi kartonkikotelo sisältää 1 pullon, 1 pulloon kiinni painettavan sovittimen, kaksi 1 ml:n ja kaksi 6 ml:n mittaruiskua sekä yhden 12 ml:n mittaruiskun. Mittaruiskut ovat ruskeita ja ne on tarkoitettu useaan käyttökertaan. Ruiskuihin on merkitty annosasteikko helpottamaan oikean annoksen vetämistä.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

**България**

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 5444

**Česká republika**

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

**Danmark**

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

**Deutschland**

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

**Eesti**

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

**Ελλάδα**

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

**España**

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

**France**

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

**Hrvatska**

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

**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

**Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

**Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 - 1 279 4500

**Malta**

(see Ireland )

**Nederland**

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

**Norge**

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

**Österreich**

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

**Polska**

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

**Portugal**

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

**România**

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

**Slovenija**

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

**Slovenská republika**

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

**Suomi/Finland**

Roche Oy

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

**Κύπρος**

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.  
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

**Sverige**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.



## Käyttöohjeet – Lääkkeen anto

### Evrysdi 0,75 mg/ml jauhe oraaliliuosta varten

risdiplaami

Lue **käyttöohjeet** ennen Evrysdi-valmisteen käytön aloittamista. Ohjeissa opastetaan, miten Evrysdi-annos valmistellaan ja annetaan mittaruiskulla tai PEG-letkun tai nenä-mahaletkun kautta.

Jos sinulla on kysyttävää Evrysdi-valmisteen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

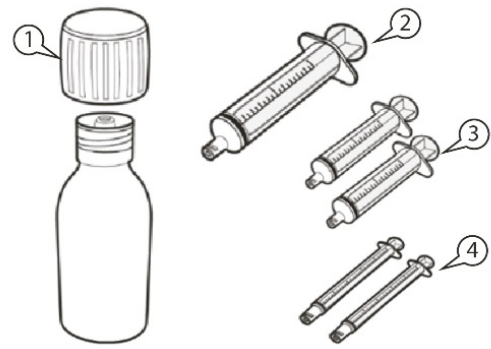
Saat Evrysdi-valmisteen nesteenä pullossa. Evrysdi valmistetaan apteekissa oraaliliuokseksi. **Älä** käytä, jos pullon sisältämä lääke on jauhetta. Ota silloin yhteyttä apteekkiin.

### Tärkeitä tietoja Evrysdi-valmisteesta

- Pyydä lääkärinä tai apteekkihenkilökuntaa näyttämään, kumpaa mittaruiskua sinun pitää käyttää ja miten vuorokausiannos mitataan.
- Käytä vuorokausiannoksen mittaamiseen aina pakkauksen sisältämiä useaan käyttökertaan tarkoitettuja mittaruiskuja.
- Jos mittaruisku katoaa tai vioittuu / mittaruiskut katoavat tai vioittuvat, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan. He neuvovat, miten lääkkeen ottamista jatketaan.
- Ks. **Miten Evrysdi-annokseen valitaan oikea mittaruisku**. Jos sinulla on kysyttävää oikean mittaruiskun valitsemisesta, käänny apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos pulloon ei ole kiinnitetty sovitinta, **älä** käytä Evrysdi-valmistetta, vaan ota yhteyttä apteekkihenkilökuntaan.
- Oraaliliuosta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 40 °C) yhteenlaskettuna enintään 120 tunnin ajan (5 päivää). Seuraa yhteenlaskettu säilytysaika jääkaapin ulkopuolella (alle 40 °C).
- **Älä** käytä Evrysdi-valmistetta pullon etikettiin merkityn **Hävitä viimeistään** -päivämäärän jälkeen tai jos olet itse tai sinua hoitava henkilö on säilyttänyt pulloa huoneenlämmössä (alle 40 °C) yhteenlaskettuna yli 120 tuntia (5 päivää). Jos pullon etikettiin ei ole merkitty **Hävitä viimeistään** -päivämäärää, käänny apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Hävitä lääke, jos pulloa on säilytetty yli 40 °C:ssa minkä tahansa aikajakson ajan.
- **Älä** sekoita Evrysdi-valmistetta maitoon tai äidinmaidonkorvikkeeseen.
- **Älä** käytä Evrysdi-valmistetta, jos pullo tai mittaruiskut ovat vioittuneet.
- **Vältä** Evrysdi-valmisteen pääsyä iholle. Jos Evrysdi-valmistetta pääsee iholle, pese alue vedellä ja saippualla.
- Jos Evrysdi-valmistetta roiskuu, kuivaa alue kuivalla paperipyyhkeellä, ja puhdista alue sitten vedellä ja saippualla. Laita paperipyyhe roskiin, ja pese kätesi hyvin vedellä ja saippualla.
- Jos pullossa ei ole riittävästi Evrysdi-valmistetta jäljellä annosta varten, hävitä pullo ja siinä jäljellä oleva Evrysdi-valmiste sekä käytetyt mittaruiskut paikallisten vaatimusten mukaisesti. Ota käyttöön uusi Evrysdi-pullo, jotta saat kokonaisen annoksen. **Älä sekoita** uuden Evrysdi-pullon ja parhaillaan käyttämäsi pullon sisältöä.

**EVRYSDI-kartonkikotelon sisältö (ks. kuva A):**

1. 1 EvrySDI-pullo sekä pulloon kiinnitettävä sovitin ja korkki
2. 1 mittaruisku, 12 ml (suojapussissa)
3. 2 mittaruiskua, 6 ml (suojapusseissa)
4. 2 mittaruiskua, 1 ml (suojapusseissa)
5. 1 Käyttöohjeet-kirjanen (ei kuvassa)
6. 1 pakkausseloste (ei kuvassa)



Kuva A

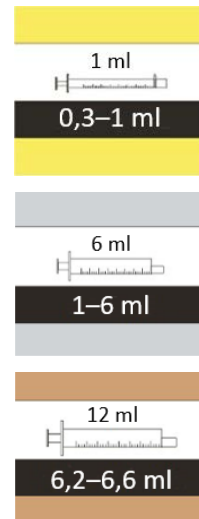
**EvrySDI-valmisteen säilyttäminen**

Ks. tarkat tiedot pakkausselosteen kohdasta 5 *EvrySDI-valmisteen säilyttäminen*.

## A) Annostilavuuden vetäminen ruiskuun

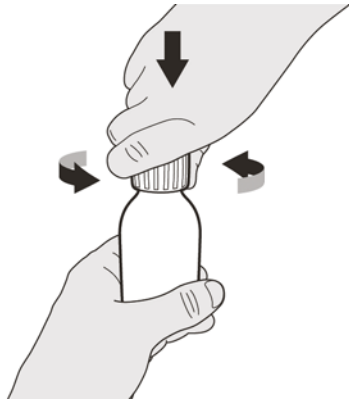
### Miten Evrysdi-annokseen valitaan oikea mittaruisku

- Jos Evrysdi-vuorokausiannos on 0,3–1 ml, käytä 1 ml:n mittaruiskua (keltainen etiketti).
- Jos Evrysdi-vuorokausiannos on 1–6 ml, käytä 6 ml:n mittaruiskua (harmaa etiketti).
- Jos Evrysdi-vuorokausiannos on yli 6 ml, käytä 12 ml:n mittaruiskua (ruskea etiketti).

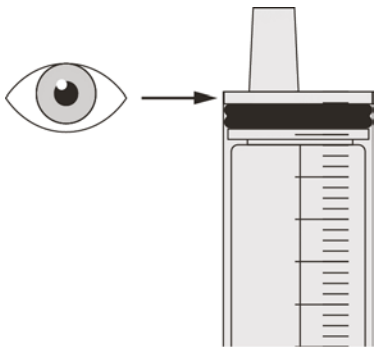


Kysy lääkäriltä tai apteekista sinun tai lapsesi vuorokausiannoksen pyöristämisestä mittaruiskun lähimpään annosmerkintään.

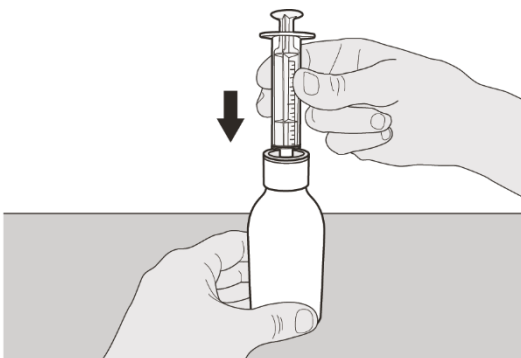
## Miten Evrysi-annos vedetään ruiskuun



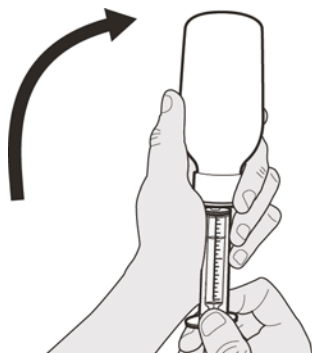
Kuva B



Kuva C



Kuva D



Kuva E

### Vaihe A1

Poista korkki siten, että painat korkkia alaspäin ja sitten kierrät sitä vasemmalle (vastapäivään) (ks. kuva B). Älä heitä korkkia pois.

### Vaihe A2

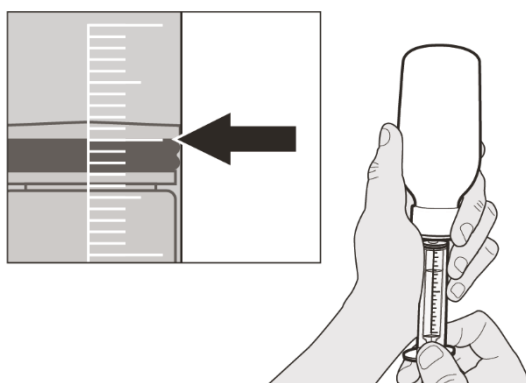
Paina mittaruiskun mäntä kokonaan alas poistaaksesi mittaruiskussa mahdollisesti olevan ilman (ks. kuva C).

### Vaihe A3

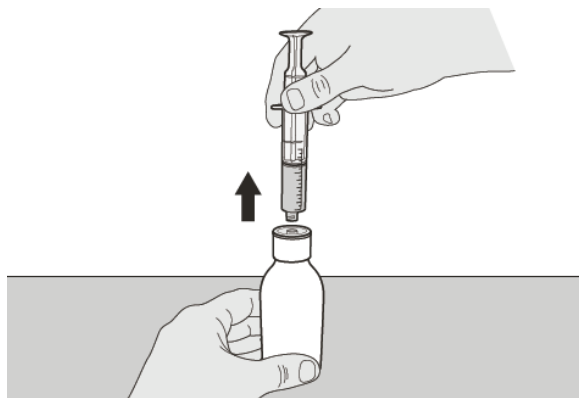
Pidä pulloa pystysuorassa. Työnnä ruiskun kärki pulloon kiinnitettyyn sovittimeen (ks. kuva D).

### Vaihe A4

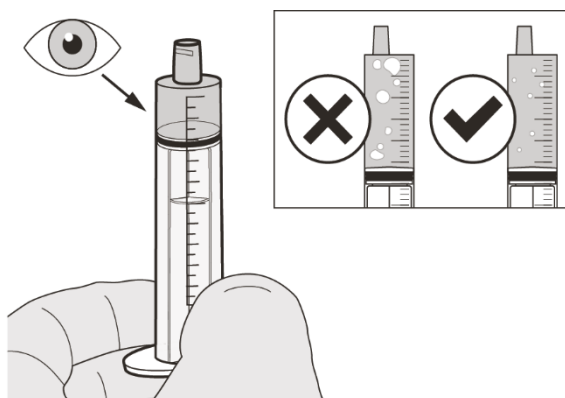
Käännä pullo varovasti ylösalaisin. Pidä samalla ruiskun kärki tukevasti pullon sovittimeen työnnettynä (ks. kuva E).



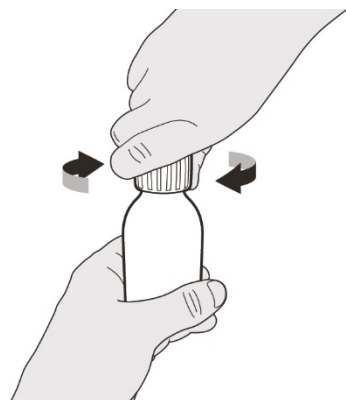
Kuva F



Kuva G



Kuva H



Kuva I

### Vaihe A5

Vedä mäntää hitaasti ulospäin vetääksesi Evrysdi-annoksen ruiskuun. Männen mustan tulpan yläreunan pitää asettua vuorokausiannosta mittaruiskussa vastaavan millilitramerkinnän kohdalle (ks. kuva F).

Kun olet vetänyt oikean annoksen ruiskuun, **pidä mäntää paikoillaan, jotta se ei liiku.**

### Vaihe A6

**Pidä edelleen mäntää paikoillaan, jotta se ei liiku.** Jätä mittaruisku kiinni pullon sovittimeen, ja käännä pullo pystyasentoon. Aseta pullo tasaiselle alustalle. Poista mittaruisku pullon sovittimesta vetämällä mittaruiskua varovasti ylöspäin (ks. kuva G).

### Vaihe A7

Pidä mittaruiskua kärki ylöspäin. Tarkista mittaruiskussa oleva lääke. **Jos** mittaruiskussa on isoja ilmakuplia (ks. kuva H) **tai jos** olet vetänyt ruiskuun väärän Evrysdi-annoksen, työnnä ruiskun kärki tukevasti pullon sovittimeen. Paina mäntä kokonaan alas, jotta lääke palautuu takaisin pulloon. Toista vaiheet A4–A7.

**Ota tai anna Evrysdi heti sen jälkeen, kun se on vedetty mittaruiskuun.**

Jos mittaruiskun sisältämää lääkettä ei oteta **5 minuutin kuluessa**, hävitä ruiskun sisältämä lääke ja vedä ruiskuun uusi annos.

### Vaihe A8

Laita korkki takaisin pulloon kiinni.

Sulje pullo tiiviisti kiertämällä korkkia oikealle (myötäpäivään) (ks. kuva I). Älä poista pullon sovitinta pullosta.

Jos otat Evrysdi-annoksen suun kautta, noudata ohjeita kohdassa **B) Miten Evrysdi-annos otetaan suun kautta.**

Jos otat Evrysdi-annoksen PEG-letkun kautta, noudata ohjeita kohdassa **C) Miten Evrysdi-annos annetaan PEG-letkun kautta.**

Jos otat Evrysdi-annoksen nenä-mahaletkun kautta, noudata ohjeita kohdassa **D) Miten Evrysdi-annos annetaan nenä-mahaletkun kautta.**

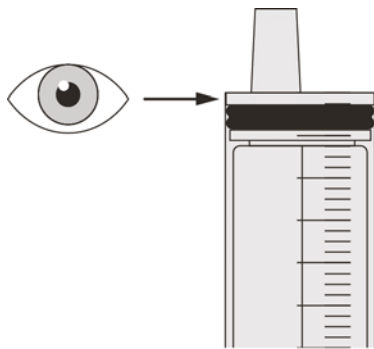
Evrysdi-valmisteen mittaruiskut on suunniteltu nimenomaisesti yhteensopiviksi ENFit®-tarvikkeiden kanssa. Jos ravitsemusletku ei ole ENFit®-yhteensopiva, voit tarvita ENFit®-välikkappaleen Evrysdi-ruiskun kiinnittämiseksi PEG-letkuun tai nenä-mahaletkuun.

## **B) Miten Evrysdi-annos otetaan suun kautta**

Istu pystyasennossa, kun otat Evrysdi-annoksen suun kautta.



Kuva J



Kuva K

### **Vaihe B1**

Aseta mittaruisku suuhun siten, että **sen kärki asettuu posken suuntaisesti.**

Paina mäntä **hitaasti** kokonaan alas, jotta annat koko Evrysdi-annoksen (ks. kuva J).

**Evrysdi-valmisteen antaminen kurkun takaosaan tai liian nopeasti voi aiheuttaa tukehtumisen.**

### **Vaihe B2**

Tarkista, ettei mittaruiskuun jää lääkettä (ks. kuva K).



Kuva L

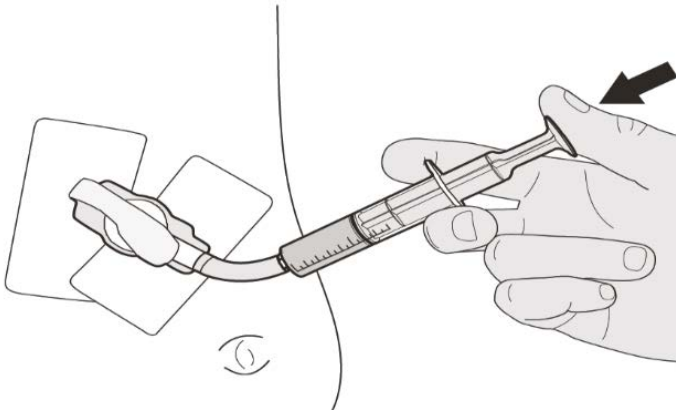
### Vaihe B3

**Juo** heti Evrysdi-annoksen ottamisen jälkeen vettä (ks. kuva L).

**Ks. mittaruiskun puhdistaminen vaiheesta E.**

## C) Miten Evrysdi-annos annetaan PEG-letkun kautta

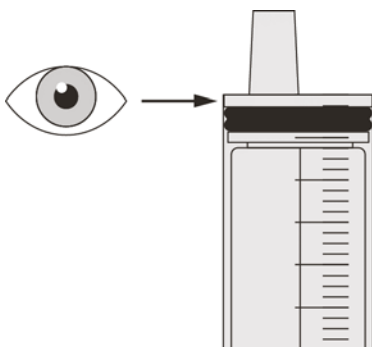
Jos annat Evrysdi-valmisteen PEG-letkun kautta, pyydä lääkäriä tai sairaanhoitajaa näyttämään, miten PEG-letku tarkistetaan ennen Evrysdi-valmisteen antamista.



Kuva M

### Vaihe C1

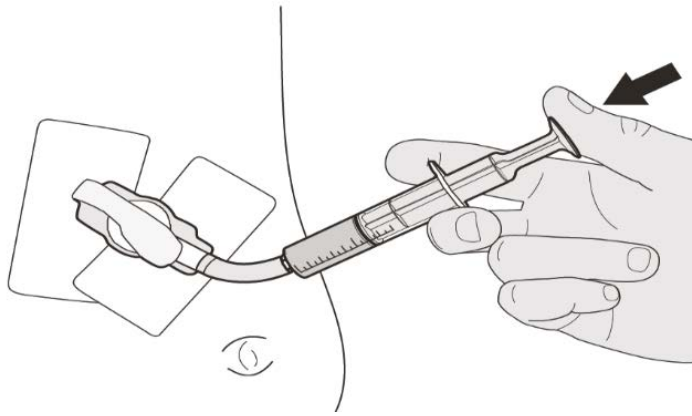
Aseta mittaruiskun kärki PEG-letkuun. Paina mäntä hitaasti kokonaan alas, jotta annat koko Evrysdi-annoksen (ks. kuva M).



Kuva N

### Vaihe C2

Tarkista, ettei mittaruiskuun jää lääkettä (ks. kuva N).



Kuva O

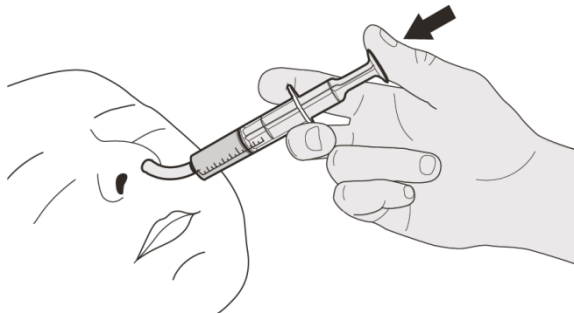
### Vaihe C3

Huuhtele PEG-letku 10–20 ml:lla vettä heti Evrysdi-annoksen antamisen jälkeen (ks. kuva O).

**Ks. mittaruiskun puhdistaminen vaiheesta E.**

## D) Miten Evrysdi-annos annetaan nenä-mahaletkun kautta

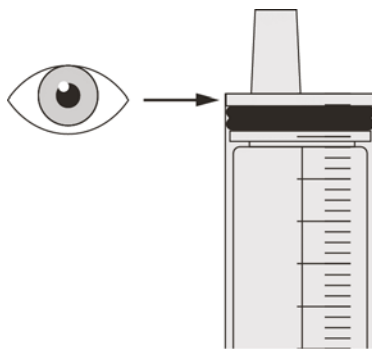
Jos annat Evrysdi-valmisteen nenä-mahaletkun kautta, pyydä lääkäriä tai sairaanhoitajaa näyttämään, miten nenä-mahaletku tarkistetaan ennen Evrysdi-valmisteen antamista.



Kuva P

### Vaihe D1

Aseta mittaruiskun kärki nenä-mahaletkuun. Paina mäntä hitaasti kokonaan alas, jotta annat koko Evrysdi-annoksen (ks. kuva P).

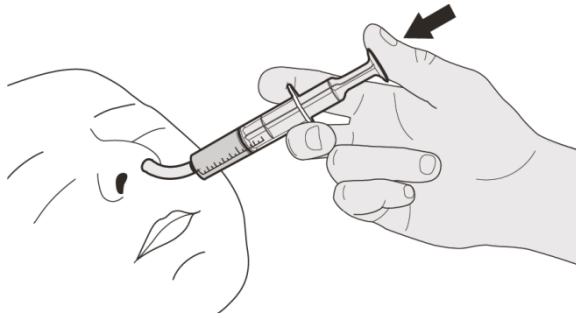


Kuva Q

### Vaihe D2

Tarkista, ettei mittaruiskuun jää lääkettä (ks. kuva Q).





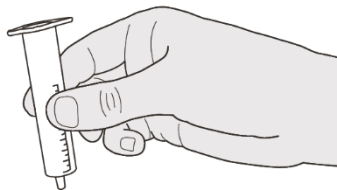
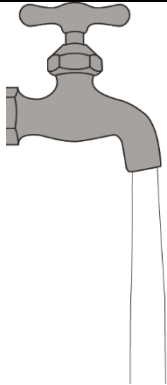
Kuva R

### Vaihe D3

Huuhtele nenä-mahaletku 10–20 ml:lla vettä heti Evrysdi-annoksen antamisen jälkeen (ks. kuva R).

**Ks. mittaruiskun puhdistaminen vaiheesta E.**

## E) Miten mittaruisku puhdistetaan käytön jälkeen

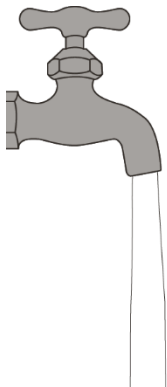


Kuva S

### Vaihe E1

Poista mittaruiskusta mäntä.

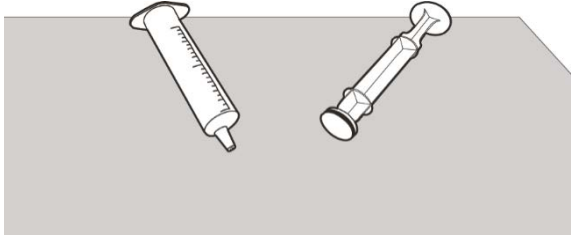
Huuhtele mittaruiskun säiliö hyvin puhtaalla vedellä (ks. kuva S).



Kuva T

### Vaihe E2

Huuhtele mäntä hyvin puhtaalla vedellä (ks. kuva T).



Kuva U

### Vaihe E3

Tarkista, että mittaruiskun säiliö ja mäntä ovat puhtaat.

Aseta mittaruiskun säiliö ja mäntä puhtaalle alustalle turvalliseen paikkaan kuivumaan (ks. kuva U).

Pese kädet.

Kun osat ovat kuivuneet, kokoa ruisku työntämällä mäntä mittaruiskun säiliöön, ja säilytä ruisku lääkkeesi kanssa samassa paikassa.

## Ohjeet käyttökuntoon saattamista varten

**Evrysdi 0,75 mg/ml**

**jauhe oraaliliuosta varten**

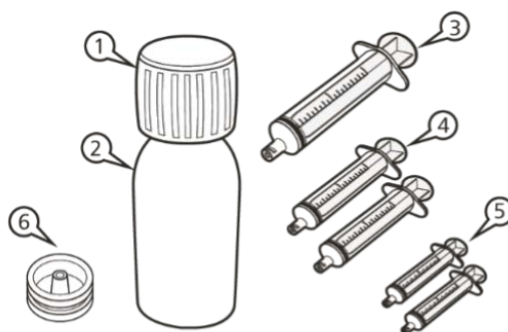
risdiplaami

Ohjeet käyttökuntoon saattamista varten

**(VAIN TERVEYDENHUOLLON AMMATILAISILLE [ESIM. APTEEKKIHENKILÖKUNNALLE])**

### **EVRYSDI-kartonkikotelon sisältö (ks. kuva A):**

1. 1 korkki
2. 1 Evrysdipullo
3. 1 mittaruisku, 12 ml (suojapussissa)
4. 2 mittaruiskua, 6 ml (suojapusseissa)
5. 2 mittaruiskua, 1 ml (suojapusseissa)
6. 1 pulloon kiinni painettava sovitin
7. 1 pakkausseoste (ei kuvassa)
8. 1 ohjeet käyttökuntoon saattamista varten (ei kuvassa)
9. 1 Käyttöohjeet (ei kuvassa)



Kuva A

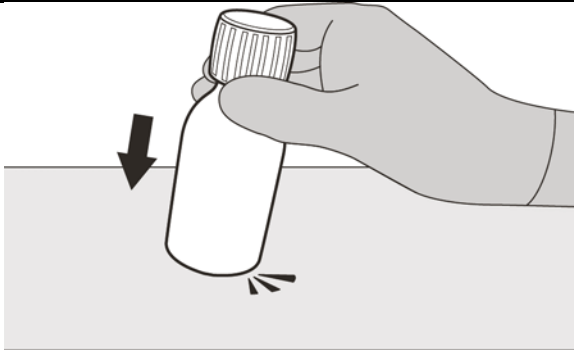
### **Tärkeitä tietoja Evrysdivalmisteesta**

- **Vältä** Evrysdijauheen **sisäänhengittämistä**.
- **Käytä käsineitä.**
- **Älä** käytä, jos jauheen viimeinen käyttöpäivämäärä on ohitettu. Jauheen viimeinen käyttöpäivämäärä on painettu pulloon etikettiin.
- **Älä** toimita käyttökuntoon saatettua liuosta potilaalle, jos liuoksen Hävitä viimeistään -päivämäärä on myöhäisempi kuin jauheen alkuperäinen viimeinen käyttöpäivämäärä.
- **Vältä** lääkkeen **pääsyä kosketuksiin** ihosi kanssa. Jos lääketä pääsee iholle, pese alue vedellä ja saippualla.
- **Älä** käytä lääkettä, jos jokin sen mukana toimitetuista tarvikkeista on vioittunut tai puuttuu.
- Käytä lääkkeen käyttökuntoon saattamiseen puhdistettua vettä tai injektioneiteisiin käytettävää vettä.
- Älä lisää muita kuin pakkaukseen sisältyviä mittaruiskuja.

## Evrysdi-valmisteen säilyttäminen

- Säilytä jauhe (käyttökuntoon saattamaton lääke) huoneenlämmössä. Pidä valmiste kartonkikotelossa.
- Säilytä liuos (käyttökuntoon saatettu lääke) jääkaapissa (2–8 °C). Pidä kartonkikotelo pystyasennossa.
- Pidä oraaliliuos alkuperäisessä pullossa. Pidä pullo aina pystyasennossa korkki tiiviisti suljettuna.

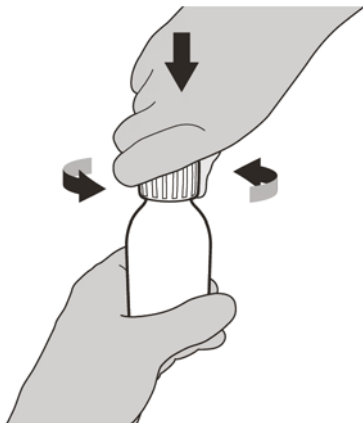
### Käyttökuntoon saattaminen



Kuva B

#### Vaihe 1

Napauta pullon pohjaa kevyesti, jotta jauhe irtaa (ks. kuva B).



Kuva C

#### Vaihe 2

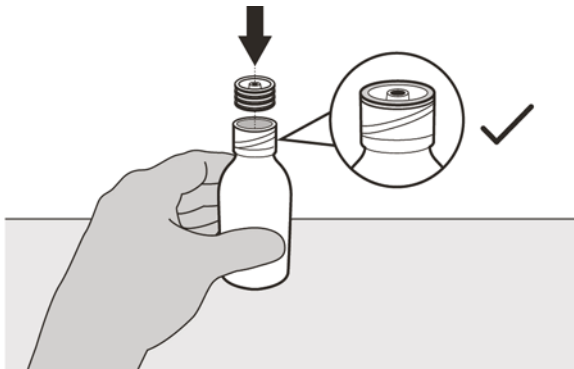
Poista korkki siten, että painat korkkia alaspäin ja sitten kierrät sitä vasemmalle (vastapäivään) (ks. kuva C). Älä heitä korkkia pois.



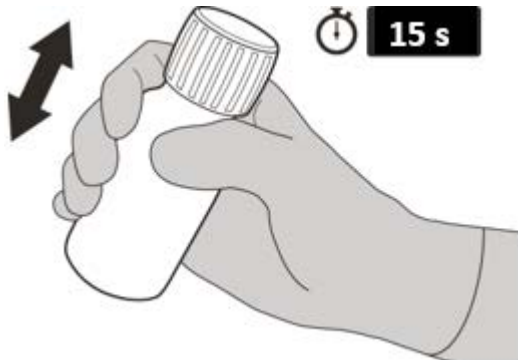
Kuva D

#### Vaihe 3

Lisää Evrysdi-pulloon varovasti 79 ml puhdistettua vettä tai injektioneesteisiin käytettävää vettä (ks. kuva D).



Kuva E



Kuva F



Kuva G

#### Vaihe 4

Pitele toisella kädellä lääkepulloa pöydällä.

Työnnä pulloon painettava sovitin pullon suuaukkoon painamalla sovitinta toisella kädellä. Varmista, että sovitin on painettu hyvin pullonsuun reunaa vasten (ks. kuva E).

#### Vaihe 5

Laita korkki takaisin pulloon. Sulje pullo kiertämällä korkkia oikealle (myötäpäivään).

Varmista, että pullo on suljettu tiiviisti. Ravista hyvin 15 sekunnin ajan (ks. kuva F).

Odota 10 minuuttia. Tuloksena pitäisi olla **kirkas liuos**.

Ravista tämän jälkeen hyvin vielä 15 sekunnin ajan.

#### Vaihe 6

Laske Hävitä viimeistään -päivämääräksi **64 päivää** käyttökuntoon saattamisen jälkeen (huom.: käyttökuntoon saattamisen päivä on päivä 0. Jos käyttökuntoon saattamisen päivämäärä on esimerkiksi 1. huhtikuuta, Hävitä viimeistään -päivämäärä on 4. kesäkuuta).

**Kirjoita** liuoksen **Hävitä viimeistään -päivämäärä** pullon etikettiin (ks. kuva G) ja kartonkikoteloon.

Laita pullo takaisin alkuperäiseen kartonkikoteloon, joka sisältää ruiskut (suojapusseissa), pakkausselosteen, ja Käyttöohjeet-kirjasen. Säilytä kartonkikotelo jääkaapissa (2–8 °C).