

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Evrysdi 0,75 mg/ml mixtúruduft, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert glas inniheldur 60 mg af risdiplam í 2 g af mixtúrudufti, lausn.

Hver ml af blandaðri mixtúru inniheldur 0,75 mg af risdiplam.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml inniheldur 0,38 mg af natríumbensóati (E 211) og 2,97 mg af ísómalti (E 953).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúruduft, lausn. Ljósgult, gult, grágult, grængult eða ljósgrænt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Evrysdi er ætlað til meðferðar við 5q mænuvöðvarýrnun (spinal muscular atrophy, SMA) hjá sjúklingum með klíníska greiningu á SMA af tegund 1, tegund 2 eða tegund 3 eða eitt til fjögur eintök af SMN2.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð við SMA á að hefja meðferð með Evrysdi.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Evrysdi einu sinni á dag ræðst af aldri og líkamspyngd (sjá töflu 1). Evrysdi er tekið inn einu sinni á dag eftir máltíð, á u.þ.b. sama tíma á hverjum degi.

Tafla 1. Skömmtun eftir aldri og líkamspyngd

<i>Aldur* og líkamspyngd</i>	<i>Ráðlagður dagskammtur</i>
<2 mánaða	0,15 mg/kg
2 mánaða til <2 ára	0,20 mg/kg
≥2 ára (<20 kg)	0,25 mg/kg
≥2 ára (≥20 kg)	5 mg

* samkvæmt leiðréttum aldri hjá fyrirburum

Meðferð með stærri daglegum skömmtum en 5 mg hefur ekki verið rannsökuð.

Skammtar sem frestast eða gleymast

Ef gleymist að taka skammt á að taka hann eins fljótt og kostur er ef innan við 6 klukkustundir eru frá því að taka átti skammtinn. Ef lengri tími er liðinn á að sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag.

Ef skammti er ekki kyngt til fulls eða ef kastað er upp eftir að skammtur af Evryrssi er tekinn á ekki að gefa annan skammt til að bæta upp fyrir skammt sem ekki var tekinn til fulls. Taka á næsta skammt á venjulegum tíma.

Aldraðir

Samkvæmt takmörkuðum gögnum um einstaklinga 65 ára og eldri er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum fyrir aldraða sjúklinga (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Notkun risdiplam handa þessum sjúklingahóp hefur ekki verið rannsökuð. Ekki er gert ráð fyrir að nauðsynlegt sé að breyta skömmtum fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum fyrir sjúklinga með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Notkun handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hefur ekki verið rannsökuð og útsetning fyrir risdiplam gæti verið aukin hjá þeim (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Börn

Notkun Evryrssi við SMA hjá sjúklingum 2 mánaða og yngri er studd af gögnum um lyfjahvörf og öryggi hjá sjúklingum á barnsaldri, 16 daga og eldri (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2). Engin gögn liggja fyrir um lyfjahvörf risdiplam hjá sjúklingum yngri en 16 daga.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Heilbrigðisstarfsmaður (t.d. lyfjafræðingur) þarf að blanda Evryrssi áður en lyfið er afhent. Mælt er með því að heilbrigðisstarfsmaður ræði við sjúklinginn eða umönnunaraðila hans um hvernig útbúa á ávísan daglegan skammt, áður en fyrsti skammtur er gefinn.

Evryrssi er tekið inn einu sinni á dag eftir máltíð, u.þ.b. á sama tíma á hverjum degi, með fjölnota munngjafarsprautunni sem fylgir með lyfinu. Gefa á börnum sem eru á brjósti Evryrssi eftir að þeim hefur verið gefið brjóst. Ekki má blanda Evryrssi við mjólk eða þurrmjólkurblöndu.

Taka á Evryrssi inn tafarlaust eftir að lyfið hefur verið dregið upp í munngjafarsprautuna. Ef það er ekki gert innan 5 mínútna á að farga lyfinu sem er í munngjafarsprautunni og útbúa nýjan skammt. Ef Evryrssi hellist niður eða berst á húð á að þvo svæðið sem lyfið berst á með sápu og vatni.

Sjúklingurinn á að drekka vatn eftir að hafa tekið Evryrssi, til að tryggja að öllu lyfinu hafi verið kyngt. Ef sjúklingurinn getur ekki kyngt en er með magasondu í gegnum nef (nasogastric tube) eða magaslöngu í gegnum magavegg (gastrostomy tube), er hægt að gefa Evryrssi eftir þeim leiðum. Skola á sonduna eða slönguna með vatni eftir gjöf Evryrssi.

Val á munngjafarsprautu fyrir ávísan dagskammt:

<i>Sprautustærð</i>	<i>Rúmmál skammts</i>	<i>Kvörðun sprautu</i>
1 ml	0,3 ml til 1 ml	0,01 ml
6 ml	1 ml til 6 ml	0,1 ml
12 ml	6,2 ml til 6,6 ml	0,2 ml

Við útreikning á rúmmáli skammts þarf að íhuga kvörðun sprautunnar. Námunda á rúmmál skammtsins að næsta kvörðunarstriki á munngjafarsprautunni sem nota á.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hugsanleg eituráhrif á fósturvísi og fóstur

Í dýrarannsóknnum hafa sést eituráhrif á fósturvísi og fóstur (sjá kafla 5.3). Upplýsa á sjúklinga á barneignaraldri um þessa áhættu og þeir verða að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og þar til a.m.k. 1 mánuður er liðinn frá síðasta skammti hjá kvenkyns sjúklingum og þar til 4 mánuðir eru liðnir frá síðasta skammti hjá karlkyns sjúklingum. Ganga á úr skugga um hvort kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri eru þungaðir áður en meðferð með Evrysdi er hafin hjá þeim (sjá kafla 4.6).

Hugsanleg áhrif á frjósemi hjá körlum

Samkvæmt því sem hefur sést í dýrarannsóknnum eiga karlkyns sjúklingar ekki að gefa sæði meðan á meðferð stendur og þar til 4 mánuðir eru liðnir frá síðasta skammti af Evrysdi. Ræða á varðveislu frjósemi við karlkyns sjúklinga sem geta eignast börn áður en meðferð með Evrysdi er hafin hjá þeim (sjá kafla 4.6 og 5.3). Áhrif Evrysdi á frjósemi hjá karlmönnum hafa ekki verið rannsökuð.

Eituráhrif á sjónhimnu

Áhrif Evrysdi á byggingu sjónhimnu, sem sáust í forklínískum rannsóknum á öryggi, hafa ekki sést í klínískum rannsóknum á sjúklingum með SMA. Langtímagögn eru þó enn takmörkuð. Klínísk þýðing þessara forklínísku niðurstaðna til langs tíma hefur því ekki verið staðfest (sjá kafla 5.3).

Hjálparefni

Ísómalt

Evrysdi inniheldur ísómalt (2,97 mg í hverjum ml). Sjúklingar með arfgengt frúktósaþþol, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Natríum

Evrysdi inniheldur 0,375 mg af natríumbensóati í hverjum ml. Natríumbensóat getur aukið á gulu (gulnun húðar og augna) nýbura (allt að 4 vikna).

Evrysdi inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 5 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Risdiplam er einkum umbrotið af lifrarenímunum flavín mónóoxýgenasa 1 og 3 (FMO1 og 3), auk cytókróm P450 (CYP) ensímanna 1A1, 2J2, 3A4 og 3A7. Risdiplam er ekki hvarfefni fyrir MDR1 (multidrug resistance protein 1) í mönnum.

Áhrif annarra lyfja á risdiplam

Gjöf 200 mg af itrakonazóli, sem er öflugur CYP3A-hemill, tvisvar á dag samhliða stökum 6 mg skammti af risdiplam til inntöku hafið engin áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfjahvarfabreytur risdiplam (11% aukning á AUC, 9% minnkun á C_{max}). Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum þegar Evrysdi er gefið samhliða CYP3A-hemli.

Ekki er búist við neinum milliverkunum við önnur lyf sem umbrotin eru af FMO1 eða FMO3.

Áhrif risdiplam á önnur lyf

Risdiplam er vægur hemill á virkni CYP3A. Inntaka risdiplam einu sinni á dag í 2 vikur hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum jók lítillega útsetningu fyrir mídazólami, sem er næmt hvarfefni fyrir CYP3A (AUC 11%; C_{max} 16%). Umfang þessarar milliverkunar er ekki talið skipta máli klínískt og því er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum af lyfjum sem eru hvarfefni fyrir CYP3A.

In vitro rannsóknir hafa sýnt að hvorki risdiplam né helsta umbrotsefni þess hjá mönnum, M1, hafa marktæk hamlandi áhrif á MDR1, OATP1B1 eða OATP1B3 (organic anion-transporting polypeptide) eða OAT 1 eða 3 (organic anion transporter) í mönnum. Hins vegar hafa risdiplam og umbrotsefni þess hamlandi áhrif á OCT2 (organic cation transporter 2) og MATE1 og MATE2-K (multidrug and toxin extrusion transporters) í mönnum *in vitro*. Ekki er búist við neinum milliverkunum við hvarfefni fyrir OCT2 við lækningalega þéttni lyfsins. Áhrif samhliða gjafar risdiplam á lyfjahvörf hvarfefna fyrir MATE1 og MATE2-K hjá mönnum eru ekki þekkt. Samkvæmt *in vitro* gögnum getur risdiplam aukið plasmáþéttni lyfja sem eru hreinsuð út af MATE1 eða MATE2-K (sjá kafla 5.2), svo sem metformíns. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða gjöf á að fylgjast með hugsanlegum eituráhrifum af völdum lyfjanna og íhuga að minnka skammta af lyfinu sem gefið er samhliða ef þörf krefur.

Engin gögn liggja fyrir varðandi verkun eða öryggi til að styðja samhliða notkun risdiplam og nusinersen.

Hugsanleg samlegðaráhrif við samhliða notkun risdiplam og lyfja sem hafa eituráhrif á sjónhimnu hafa ekki verið rannsökuð. Því er ráðlagt að gæta varúðar við samhliða notkun lyfja sem vitað er eða grunur leikur á um að hafi eituráhrif á sjónhimnu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Sjúklingar á barneignaraldri

Getnaðarvarnir hjá karlkyns og kvenkyns sjúklingum

Karlkyns og kvenkyns sjúklingar þurfa að fylgja eftirtöldum reglum um getnaðarvarnir:

- Kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri verða að nota mjög öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 1 mánuð eftir síðasta skammt af lyfinu.
- Karlkyns sjúklingar og kvenkyns makar þeirra á barneignaraldri verða báðir að tryggja að mjög öruggar getnaðarvarnir séu notaðar meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðasta skammt af lyfinu.

Þungunarpróf

Áður en meðferð með Evrysdi er hafin hjá kvenkyns sjúklingum á barneignaraldri þarf að staðfesta hvort þeir séu þungaðir. Veita á þunguðum konum skýrar upplýsingar um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Meðganga

Engin gögn liggja fyrir um notkun Evrysdi á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eitúráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki er ráðlagt að nota Evrysdi á meðgöngu eða handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort risdiplam er skilið út í brjóstamjólk hjá mönnum. Rannsóknir hjá rottum hafa sýnt að risdiplam berst í mjólk (sjá kafla 5.3). Þar sem hugsanleg áhætta fyrir brjóstabörn er ekki þekkt er mælt með að gefa ekki brjóst meðan á meðferð stendur.

Frjósemi

Karlkyns sjúklingar

Samkvæmt forklínískum niðurstöðum getur frjósemi karldýra verið skert meðan á meðferð stendur. Í æxlunarfærum hjá rottum og öpum sást rýrnun sáðfrumna og minnkaður fjöldi sáðfrumna (sjá kafla 5.3). Samkvæmt því sem sést hefur í dýrarannsóknum er búist við að áhrif á sáðfrumur séu afturkræf þegar meðferð með risdiplam er hætt.

Karlkyns sjúklingar gætu viljað geyma sæði áður en meðferð er hafin eða eftir a.m.k. 4 mánaða hlé á meðferð. Karlkyns sjúklingar sem vilja geta barn ættu að hætta meðferð í a.m.k. 4 mánuði. Hefja má meðferð á ný eftir getnað.

Kvenkyns sjúklingar

Samkvæmt forklínískum gögnum (sjá kafla 5.3) er ekki búist við að risdiplam hafi áhrif á frjósemi hjá konum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Evrysdi hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Hjá sjúklingum með snemmkomið (infantile-onset) SMA voru algengustu aukaverkanir sem sáust í klínískum rannsóknum á Evrysdi hiti (54,8%), útbrot (29,0%) og niðurgangur (19,4%).

Hjá sjúklingum með síðkomið (later onset) SMA voru algengustu aukaverkanir sem sáust í klínískum rannsóknum á Evrysdi hiti (21,7%), höfuðverkur (20,0%), niðurgangur (16,7%) og útbrot (16,7%).

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér fyrir ofan komu fram án greinanlegs klíníssks samhengis eða tímamynsturs og gengu yfirleitt til baka þrátt fyrir áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum með snemmkomið og síðkomið SMA.

Samkvæmt frumgreiningu á gögnum úr RAINBOWFISH-rannsókninni er öryggissnið Evrysdi hjá sjúklingum sem enn hafa ekki sýnt einkenni (pre-symptomatic) svipað öryggissniði hjá sjúklingum með snemmkomið eða síðkomið SMA með einkennum. 26 sjúklingar með SMA, sem enn höfðu ekki sýnt einkenni, voru teknir inn í RAINBOWFISH-rannsóknina og voru þeir á aldrinum 16 til 41 dags þegar þeir fengu fyrsta skammt (líkamsþyngd á bilinu 3,1 til 5,7 kg). Miðgildi lengdar útsetningar var

20,4 mánuðir (á bilinu 10,6 til 41,9 mánuðir). Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun lyfsins hjá nýburum <20 daga gömlum eftir markaðssetningu þess.

Sjá einnig upplýsingar í kafla 5.3 um áhrif Evrysdi sem sáust í forklínískum rannsóknum.

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðniflokkun aukaverkana fylgir eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Aukaverkanir í klínískum rannsóknum (tafla 2) eru taldar upp eftir MedDRA líffæraflokkum.

Tafla 2. Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með snemmkomið og síðkomið SMA í klínískum rannsóknum á Evrysdi

Líffæraflokkur	Snemmkomið SMA (Tegund 1)	Síðkomið SMA (Tegund 2 og 3)
Meltingarfæri		
Niðurgangur	Mjög algengar	Mjög algengar
Ógleði	Á ekki við	Algengar
Sár í munni og munnangur	Algengar	Algengar
Húð og undirhúð		
Útbrot*	Mjög algengar	Mjög algengar
Taugakerfi		
Höfuðverkur	Á ekki við	Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Hiti (þ.m.t. ofurhiti)	Mjög algengar	Mjög algengar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
Þvagfærasýkingar (þ.m.t. blöðrubólga)	Algengar	Algengar
Stoðkerfi og bandvefur		
Liðverkir	Á ekki við	Algengar

* Þ.m.t. húðbólga, húðbólga sem líkist þrymlabólum (dermatitis acneiform), ofnæmishúðbólga, hörundsroði, háarsekkjabólga, útbrot, roðaútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot

Öryggissnið hjá sjúklingum sem áður höfðu fengið annars konar meðferð sem hefur áhrif á SMA

Samkvæmt frumgreiningu á gögnum úr JEWELFISH rannsókninni er öryggissnið við notkun Evrysdi hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið annars konar meðferð sem hefur áhrif á SMA og fengu Evrysdi í allt að 59 mánuði (þ.m.t. þeir sem áður höfðu fengið meðferð með nusinersen [n=76] eða onasemnogene abeparovec [n=14]) í samræmi við öryggissnið við notkun lyfsins hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið annars konar meðferð sem hefur áhrif á SMA og fengu Evrysdi í FIREFISH, SUNFISH og RAINBOWFISH rannsóknunum (sjá kafla 5.1).

Reynsla eftir markaðssetningu lyfsins

Tilkynt hefur verið um æðabólgu í húð (cutaneous vasculitis) eftir markaðssetningu lyfsins. Einkenni gengu til baka þegar notkun Evrysdi var hætt fyrir fullt og allt. Ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekkert móteitur er þekkt við ofskömmun Evrysdi. Við ofskömmun á að fylgjast með sjúklingnum og hefja stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf við sjúkdómum í stoðkerfi
ATC-flokkur: M09AX10

Verkunarháttur

Risdiplam er lyf sem breytir splæsingu á upprunalegu RNA-afriti (pre-mRNA) fyrir SMN2-próteinið (survival of motor neuron 2) og er hannað til meðferðar við SMA af völdum stökkbreytinga í *SMN1*-geninu á litningi 5q, sem valda skorti á SMN-próteini. Skortur á virku SMN-próteini er beintengdur líffærameinafræðilegri orsök SMA, sem felur í sér vaxandi tap hreyfitauga og máttleysi í vöðvum. Risdiplam leiðréttir splæsingu SMN2 þannig að útröð (exon) 7 er í auknum mæli tekin með í mRNA afritið í stað þess að fella hana úr því, sem leiðir til aukinnar myndunar virks og stöðugs SMN-próteins. Þannig bætir risdiplam úr SMA með því að auka magn af virku SMN-próteini og viðhalda því.

Lyfhrif

Í rannsóknunum FIREFISH (sjúklingar á aldrinum 2-7 mánaða við inntöku í rannsóknina), SUNFISH (sjúklingar á aldrinum 2-25 ára við inntöku í rannsóknina) og JEWELFISH (sjúklingar á aldrinum 1-60 ára við inntöku í rannsóknina), hjá sjúklingum með snemmkomið og síðkomið SMA leiddi risdiplam til aukningar á magni SMN-próteins í blóði, og var breyting frá upphafi meðferðar meira en tvöföld að miðgildi innan 4 vikna frá upphafi meðferðar hjá sjúklingum með allar tegundir SMA sem voru rannsakaðar. Aukningin hélst allan meðferðartímann (sem var a.m.k. 24 mánuðir).

Raflífeðlisfræði hjartans

Lagt var mat á áhrif risdiplam á QTc-bil í rannsókn hjá 47 heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Við lækningalega útsetningu lengdi risdiplam ekki QTc-bil.

Verkun og öryggi

Verkun Evrysdi við meðhöndlun sjúklinga með snemmkomið SMA (SMA af tegund 1) og síðkomið SMA (SMA af tegund 2 og 3) var metin í tveimur klínískum lykilrannsóknum, FIREFISH og SUNFISH. Gögn um verkun Evrysdi við meðhöndlun sjúklinga með SMA sem enn hafa ekki sýnt einkenni (pre-symptomatic) voru metin í klínísku rannsókninni RAINBOWFISH. Sjúklingar með klínísku greiningu SMA af tegund 4 hafa ekki verið rannsakaðir í klínískum rannsóknum.

Snemmkomið (infantile-onset) SMA

Rannsókn BP39056 (FIREFISH) var opin rannsókn í 2 hlutum sem gerð var til að meta verkun, öryggi, lyfjahvörf og lyfhrif Evrysdi hjá sjúklingum með SMA af tegund 1 með einkennum (allir

sjúklingar voru með erfðafræðilega staðfestan sjúkdóm og með 2 eintök af *SMN2* geninu). 1. hluti FIREFISH var hannaður til að finna rétta skammtastærð. Í 2. hluta (staðfestingarhluta) FIREFISH var lagt mat á verkun Evrysdi. Sjúklingar sem tóku þátt í 1. hluta tóku ekki þátt í 2. hluta.

Aðalendapunktur fyrir verkun var geta til að sitja án stuðnings í a.m.k. 5 sekúndur, sem er mæld í atriði 22 á BSID-III kvarðanum fyrir grófhreyfifærni (Bayley Scales of Infant and Toddler Development – þriðja útgáfa), eftir 12 mánaða meðferð.

FIREFISH-rannsóknin, 2. hluti

41 sjúklingur með SMA af tegund 1 var tekinn inn í 2. hluta FIREFISH. Miðgildi aldurs þegar klínísk teikn og einkenni SMA af tegund 1 komu fyrst fram var 1,5 mánuðir (á bilinu 1,0-3,0 mánuðir), 54% voru kvenkyns, 54% af hvítum kynþætti og 34% af asískum kynþætti. Miðgildi aldurs við inntöku í rannsóknina var 5,3 mánuðir (á bilinu 2,2-6,9 mánuðir) og miðgildi tíma frá því að einkenni komu fyrst fram þar til fyrsti skammtur af lyfinu var gefinn var 3,4 mánuðir (á bilinu 1,0-6,0 mánuðir). Miðgildi stiga á CHOP-INTEND kvarða (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease) við upphaf rannsóknarinnar var 22,0 stig (á bilinu 8,0-37,0) og miðgildi stiga á HINE-2 kvarða (Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2) var 1,0 (á bilinu 0,0-5,0).

Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem gat setið án stuðnings í a.m.k. 5 sekúndur eftir 12 mánaða meðferð (atriði 22 á BSID-III kvarðanum fyrir grófhreyfifærni). Lykilendapunktur fyrir verkun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Evrysdi eru sýndir í töflu 3.

Tafla 3. Samantekt á lykildiðurstöðum fyrir verkun í mánuði 12 og mánuði 24 (FIREFISH-rannsóknin, 2. hluti)

Endapunktur fyrir verkun	Hlutfall sjúklinga N=41 (90% öryggismörk)	
	Mánuður 12	Mánuður 24
<u>Áfangar í hreyfigetu og hreyfiþroska</u>		
BSID-III: setið án stuðnings í a.m.k. 5 sekúndur	29,3% (17,8%; 43,1%) p <0,0001 ^a	61,0% (46,9%; 73,8%)
CHOP-INTEND: 40 stig eða meira	56,1% (42,1%; 69,4%)	75,6% (62,2%; 86,1%)
CHOP-INTEND: aukning um ≥4 stig frá upphafi	90,2% (79,1%; 96,6%)	90,2% (79,1%; 96,6%)
HINE-2: hreyfigetuáfangana náð (motor milestone responders) ^b	78,0% (64,8%; 88,0%)	85,4% (73,2%; 93,4%)
HINE-2: setið án stuðnings ^c	24,4% (13,9%; 37,9%)	53,7% (39,8%; 67,1%)
<u>Lifun og lifun án tilvika</u>		
Lifun án tilvika ^d	85,4% (73,4%; 92,2%)	82,9% (70,5%; 90,4%)
Lifandi	92,7% (82,2%; 97,1%)	92,7% (82,2%; 97,1%)
<u>Fæðunám</u>		
Getur nærst um munn ^e	82,9% (70,3%; 91,7%)	85,4% (73,2%; 93,4%)

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

^a p-gildi er byggt á nákvæmu tvíliðuprófi (exact binomial test). Niðurstöðurnar eru bornar saman við þröskuldsgildið 5%.

^b Samkvæmt HINE-2: ≥2 stiga aukning [eða hámarksstig] fyrir getu til að sparka, EDA ≥1 stigs aukning fyrir hreyfigetuáfangana höfuðstjórn, veltu, setu, skrið, stöðu eða gang OG bæting í fleiri flokkum hreyfigetuáfangana en versnun telst svörun í þessari greiningu.

^c „Setið án stuðnings“ á við sjúklinga sem náðu „stöðugri setu“ (24%, 10/41) og „snúningi“ (29%, 12/41) samkvæmt HINE-2 í mánuði 24.

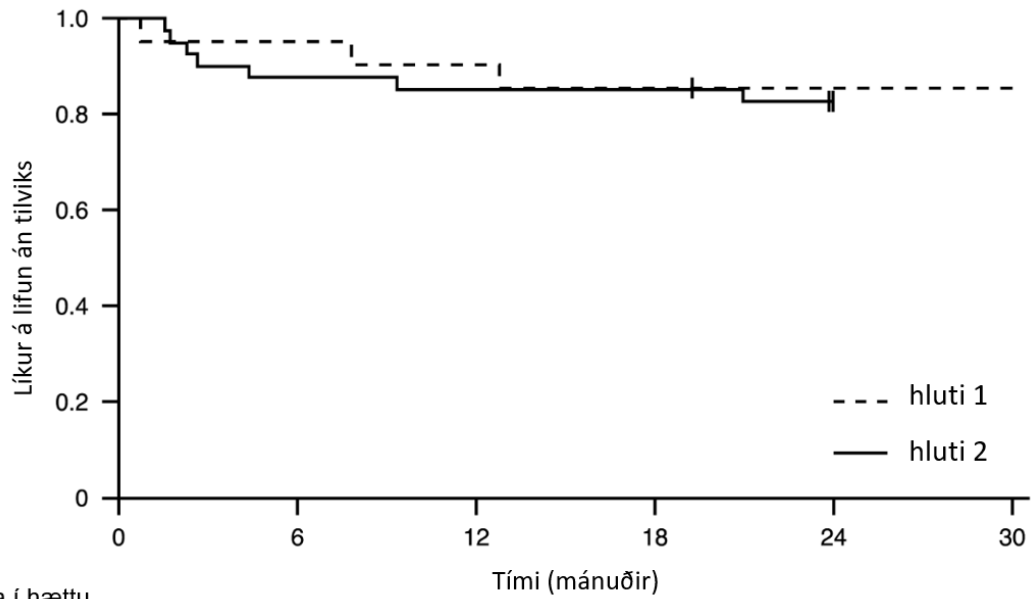
^d Tilvik er að þurfa á varanlegri öndunaraðstoð að halda, sem er skilgreind sem barkapræðing eða ≥16 klukkustundir af ekki-ífarandi öndunaraðstoð á sólarhring eða barkaslanga í >21 samhangandi dag án þess að um afturkræft bráðatilvik væri að ræða eða eftir að slíkt tilvik batnaði. Þrír sjúklingar létust á fyrstu 3 mánuðunum eftir að þeir hófu þátttöku í rannsókninni og 4 sjúklingar þurftu á varanlegri öndunaraðstoð að halda fyrir mánuð 24. Þessir 4 sjúklingar náðu aukningu sem nam a.m.k. 4 stigum á CHOP-INTEND kvarða frá upphafi.

^e Þ.m.t. sjúklingar sem fengu fæðu eingöngu um munn (alls 29 sjúklingar) og sjúklingar sem fengu fæðu um munn auk fæðu um magaslöngu (alls 6 sjúklingar) í mánuði 24.

Í mánuði 24 náðu 44% sjúklinganna að sitja án stuðnings í 30 sekúndur (atriði 26 á BSID-III kvarðanum). Sjúklingar héldu áfram að ná viðbótaráföngum í hreyfigetu samkvæmt HINE-2; 80,5% gátu velt sér og 27% sjúklinganna náðu að standa (12% stóðu undir eigin þyngd og 15% stóðu með stuðningi).

Ómeðhöndlaðir sjúklingar með snemmkomið SMA gætu aldrei setið án stuðnings og aðeins væri búist við að 25% þeirra myndu lifa umfram 14 mánaða aldur án varanlegrar öndunaraðstoðar.

Mynd 1. Kaplan-Meier graf yfir lifun án tilvika (FIREFISH-rannsóknin, 1. og 2. hluti)

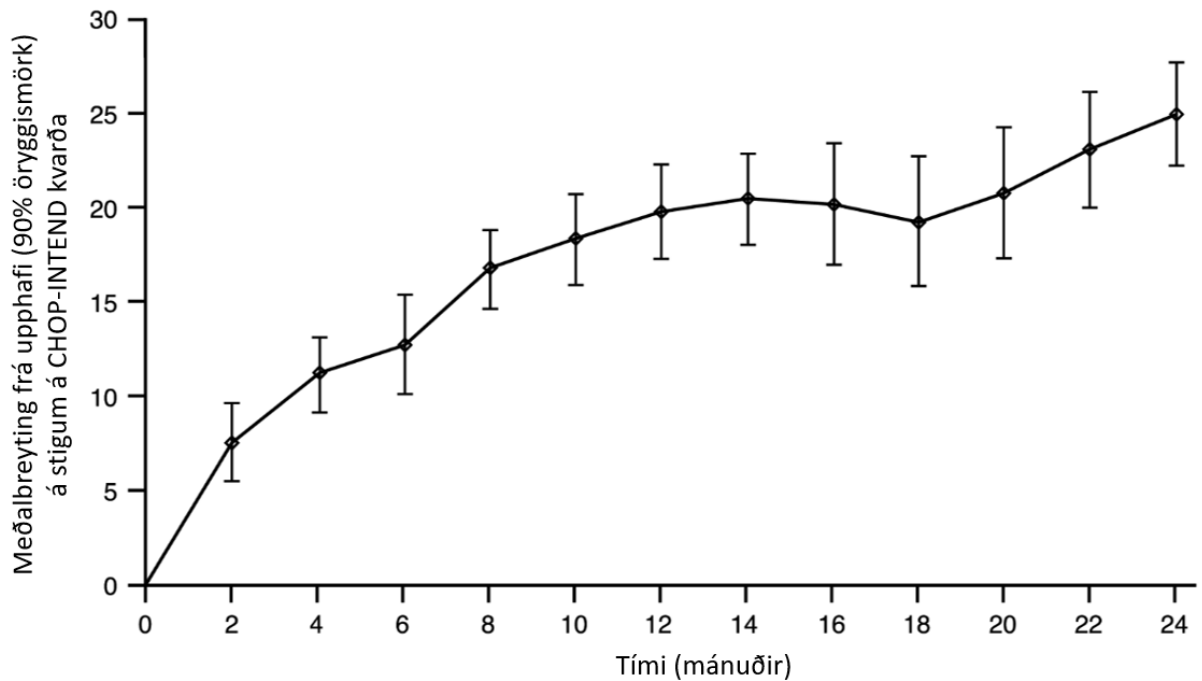


Fjöldi sjúklinga í hættu

	0	6	12	18	24	30
Allir sjúklingar, hluti 1	21	20	19	18	17	17
Allir sjúklingar, hluti 2	41	36	35	35	32	

+ Skert gögn (censored): Gögn fyrir tvo sjúklinga í 2. hluta voru skert þar sem þeir mættu snemma í endurkomu í mánuði 24, gögn fyrir einn sjúkling í 1. hluta voru skert eftir að hann hætti meðferð og dó 3,5 mánuðum síðar

Mynd 2. Meðalbreyting frá upphafi meðferðar á heildarstigum á CHOP-INTEND kvarða (FIREFISH-rannsóknin, 2. hluti)



FIREFISH-rannsóknin, 1. hluti

Verkun Evryrði hjá sjúklingum með SMA af tegund 1 er einnig studd niðurstöðum úr 1. Hluta FIREFISH. Eiginleikar við upphaf rannsóknarinnar voru svipaðir fyrir þann 21 sjúkling sem tók þátt í 1. Hluta og fyrir sjúklinga með SMA af tegund 1 með einkennum. Miðgildi aldurs við inntöku í rannsóknina var 6,7 mánuðir (á bilinu 3,3-6,9 mánuðir) og miðgildi tíma frá því að einkenni komu fyrst fram þar til fyrsti skammtur af lyfinu var gefinn var 4,0 mánuðir (á bilinu 2,0-5,8 mánuðir).

Alls fengu 17 sjúklingar lækningalegan skammt af Evryrði (þann skammt sem valinn var til notkunar í 2. hluta). Eftir 12 mánaða meðferð gat 41% sjúklinganna (7/17) setið óstuddir í a.m.k. 5 sekúndur (atriði 22 á BSID-III kvarðanum). Eftir 24 mánaða meðferð gátu 3 sjúklingar til viðbótar setið óstuddir í a.m.k. 5 sekúndur, svo alls náðu 10 sjúklingar (59%) þeim áfanga í hreyfifærni.

Eftir 12 mánaða meðferð voru 90% sjúklinganna (19/21) á lífi og án tilvika (án varanlegrar öndunaraðstoðar) og náðu þeir 15 mánaða aldri eða meira. Eftir að lágmarki 33 mánaða meðferð var 81% sjúklinganna (17/21) á lífi og án tilvika og náðu þeir 37 mánaða aldri eða meira (miðgildi 41 mánuður; á bilinu 37 til 53 mánuðir), sjá mynd 1. Þrír sjúklingar létust meðan á meðferð stóð og einn sjúklingur lést 3,5 mánuðum eftir að hann hætti meðferð.

Síðkomið (later-onset) SMA

Rannsókn BP39055 (SUNFISH) var fjölsetra rannsókn í 2 hlutum sem gerð var til að leggja mat á verkun, öryggi, lyfjahvörf og lyfhrif Evryrði hjá sjúklingum með SMA af tegund 2 eða tegund 3, á aldrinum 2-25 ára. 1. hluti var könnunarhluti til að finna rétta skammtastærð og 2. hluti var slembiraðaður, tvíblindur staðfestingarhluti með samanburði við lyfleysu. Sjúklingar sem tóku þátt í 1. hluta tóku ekki þátt í 2. hluta.

Aðalendapunkturinn var breyting frá upphafi fram í mánuð 12 á stigum á MFM32-kvarða (Motor Function Measure-32). MFM32 getur mælt margháttða hreyfivirkni hjá breiðum hópi sjúklinga með SMA. Heildarstig á MFM32-kvarða eru tjáð sem hundradshluti (á bilinu 0-100) af hugsanlegum hámarksstigum og gefa hærri stig til kynna meiri hreyfivirkni.

SUNFISH-rannsóknin, 2. hluti

2. hluti SUNFISH var slembiraðaður, tvíblindur hluti SUNFISH-rannsóknarinnar, með samanburði við lyfleysu, með þátttöku 180 sjúklinga með SMA af tegund 2 (71%) eða tegund 3 (29%) sem voru ófærir um gang (non-ambulant). Sjúklingum var slembiraðað í hlutföllunum 2:1 til að fá annaðhvort Evryrði í lækningalegum skömmtum (sjá kafla 4.2) eða lyfleysu. Slembiröðun var lagskipt eftir aldurshópum (2 til 5 ára, 6 til 11 ára, 12 til 17 ára og 18 til 25 ára).

Miðgildi aldurs sjúklinga við upphaf meðferðar var 9,0 ára (á bilinu 2-25 ára), miðgildi tíma frá því að einkenni SMA komu fyrst fram þar til fyrsta meðferð var veitt var 102,6 mánuðir (á bilinu 1-275 mánuðir). Alls voru 30% á aldrinum 2 til 5 ára, 32% á aldrinum 6 til 11 ára, 26% á aldrinum 12 til 17 ára og 12% á aldrinum 18 til 25 ára við inntöku í rannsóknina. Af þeim 180 sjúklingum sem teknir voru inn í rannsóknina voru 51% kvenkyns, 67% af hvítum kynþætti og 19% af asískum kynþætti. Við upphaf rannsóknarinnar voru 67% sjúklinganna með hryggskekkju (32% sjúklinganna voru með alvarlega hryggskekkju). Við upphaf rannsóknarinnar voru meðalstig sjúklinganna á MFM32-kvarða 46,1 og stig á RULM-kvarða (Revised Upper Limb Module) voru 20,1. Lýðfræðilegir eiginleikar við upphaf rannsóknarinnar voru svipaðir hjá hópnum sem fékk Evryrði og hópnum sem fékk lyfleysu, að frátalinni hryggskekkju (63% sjúklinga í hópnum sem fékk Evryrði og 73% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu til samanburðar).

Frumgreining á breytingu á heildarstigum á MFM32-kvarða frá upphafi rannsóknarinnar fram í mánuð 12 í 2. hluta SUNFISH sýndi klínískt mikilvægan og tölfræðilega marktækan mun milli sjúklinga sem fengu Evryrði og sjúklinga sem fengu lyfleysu. Niðurstöður frumgreiningarinnar og helstu viðbótarendapunktur eru sýndir í töflu 4, á mynd 3 og á mynd 4.

Tafla 4 Samantekt á verkun hjá sjúklingum með síðkomið SMA í 12. mánuði meðferðar (SUNFISH-rannsóknin, 2. hluti)

Endapunktur	Evrysdi (N = 120)	Lyfleysa (N = 60)
Aðalendapunktur:		
Breyting á heildarstigum á MFM32-kvarða ¹ frá upphafi í mánuði 12 Meðaltal minnstu fervika (LS) (95% öryggismörk)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22, 0,84)
Munur miðað við lyfleysu, áætlað gildi (95% öryggismörk) p-gildi ²	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
Viðbótarendapunktur:		
Hlutfall sjúklinga með breytingu á heildarstigum á MFM32-kvarða ¹ sem nam 3 eða meira frá upphafi í mánuði 12 (95% öryggismörk) ¹	38,3% (28,9; 47,6)	23,7% (12,0, 35,4)
Líkindahlutfall fyrir heildarsvörun (95% öryggismörk) Leiðrétt (óleiðrétt) p-gildi ^{3,4}	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Breyting á heildarstigum á RULM-kvarða ⁵ frá upphafi í mánuði 12 Meðaltal minnstu fervika (LS) (95% öryggismörk)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83, 0,87)
Munur miðað við lyfleysu, áætlað gildi (95% öryggismörk) Leiðrétt (óleiðrétt) p-gildi ^{2,4}	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

¹. Samkvæmt reglum um gögn sem vantar fyrir MFM32, voru 6 sjúklingar útilokaðir frá greiningunni (Evrysdi n=115; lyfleysa n=59).

². Gögn greind með blönduðu líkani endurtekinna mælinga á heildarstigum í upphafi, meðferð, komu, aldurshóp, meðferð eftir komu og upphafsgildi eftir komu.

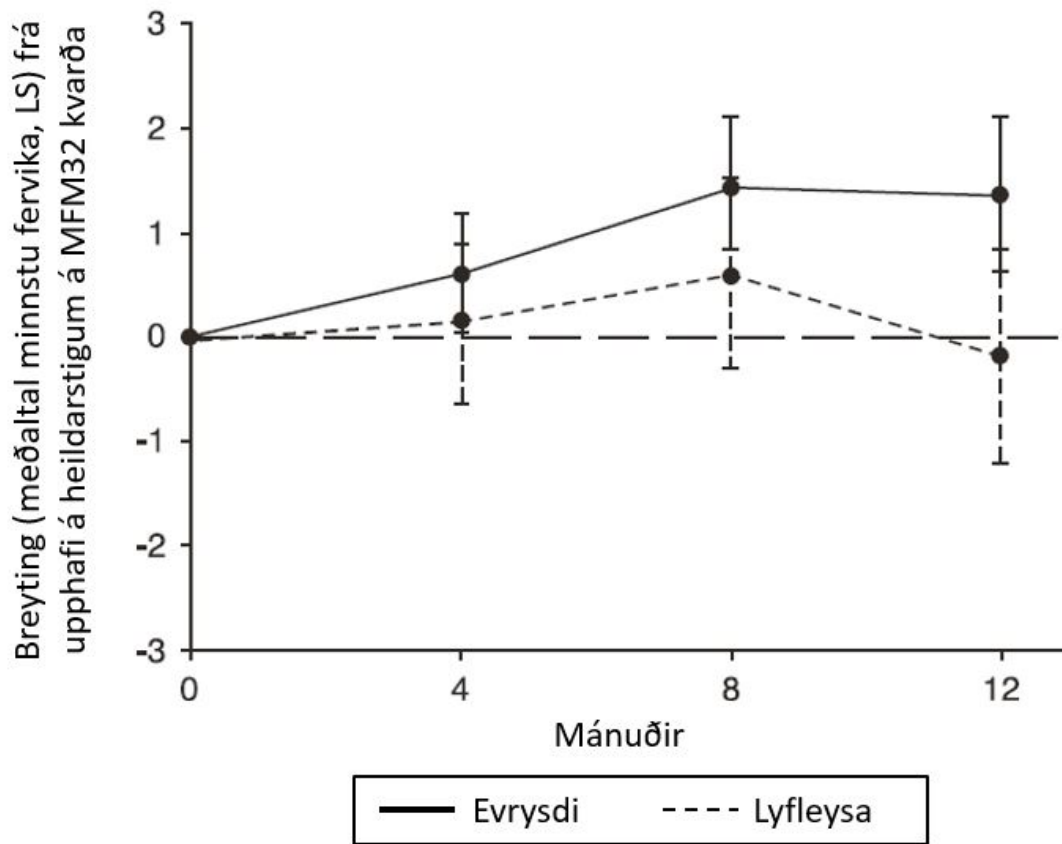
³. Gögn greind með aðhvarfsgreiningu (logistic regression) á heildarstigum í upphafi, meðferð og aldurshóp.

⁴. Aðlagð p-gildi var reiknað fyrir þá endapunkta sem teknir voru með í stigveldisgreiningunni og byggði það á öllum p-gildum fyrir endapunkta í stigveldisröð upp að viðkomandi endapunkti

⁵. Samkvæmt reglum um gögn sem vantar fyrir RULM voru 3 sjúklingar útilokaðir frá greiningunni (Evrysdi n=119; lyfleysa n=58).

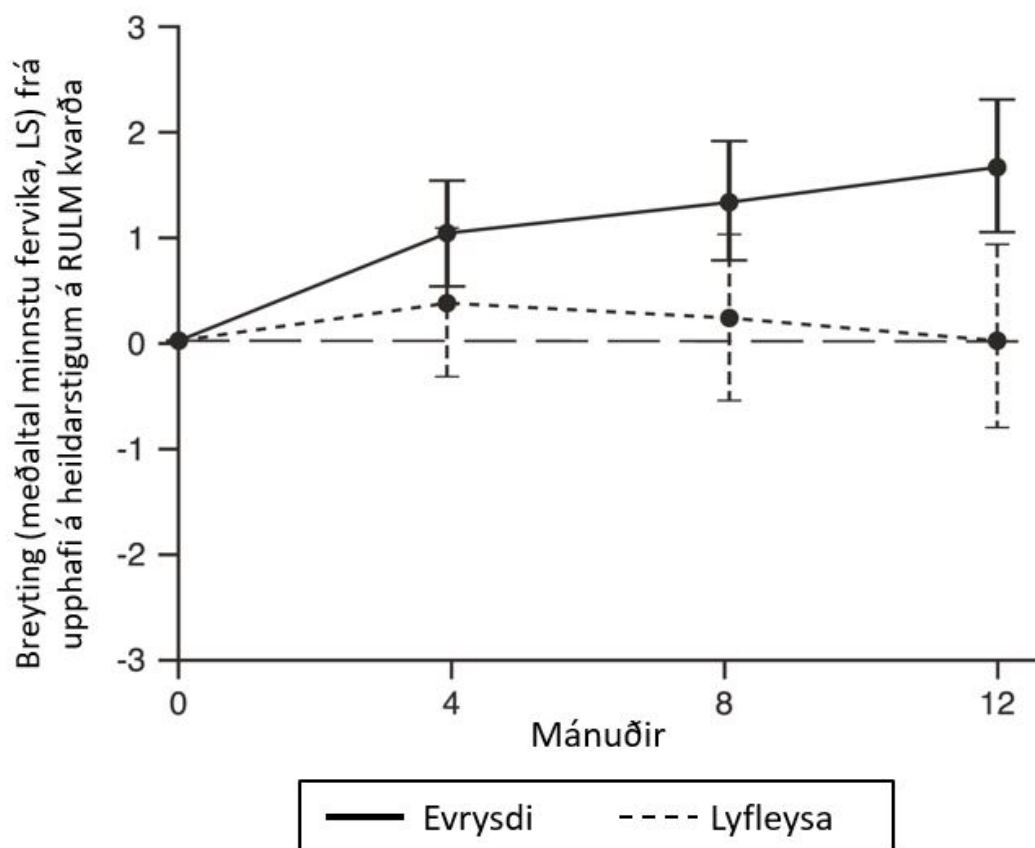
Eftir að hafa lokið 12 mánaða meðferð héldu 117 sjúklingar áfram að fá Evrysdi. Við greiningu eftir 24 mánuði fundu þessir sjúklingar, sem fengu meðferð með Evrysdi alls í 24 mánuði, fyrir viðhaldi bata í hreyfifærni frá mánuði 12 fram að mánuði 24. Meðalbreyting á MFM32 frá upphafi var 1,83 (95% öryggismörk: 0,74; 2,92) og meðalbreyting á RULM frá upphafi var 2,79 (95% öryggismörk: 1,94, 3,64).

Mynd 3. Meðalbreyting á 12 mánuðum frá upphafi meðferðar á heildarstigum á MFM32-kvarða í SUNFISH-rannsókninni, 2. hluta¹



¹ Munur á meðaltali minnstu fervika (LS) fyrir breytingu á stigum á MFM32-kvarða frá upphafi [95% öryggismörk]

Mynd 4. Meðalbreyting á 12 mánuðum frá upphafi meðferðar á heildarstigum á RULM-kvarða í SUNFISH-rannsókninni, 2. hluta¹



¹ Munur á meðaltali minnstu fervika (LS) fyrir breytingu á stigum á RULM-kvarða frá upphafi [95% öryggismörk]

SUNFISH-rannsóknin, 1. hluti

Verkun hjá sjúklingum með síðkomið SMA var einnig studd niðurstöðum úr 1. hluta SUNFISH, þar sem fundin var rétt skammtastærð. 51 sjúklingur á aldrinum 2 til 25 ára með SMA af tegund 2 eða tegund 3 (þ.m.t. 7 sjúklingar sem voru færir um gang) var tekinn inn í rannsóknina. Eftir 1 árs meðferð sást klínískt mikilvægur bati í hreyfifærni samkvæmt MFM32 og var meðalbreyting frá upphafi 2,7 stig (95% öryggismörk: 1,5; 3,8). Bætingin samkvæmt MFM32 hélst í allt að 2 ár meðan á meðferð stóð (meðalbreyting var 2,7 stig [95% öryggismörk: 1,2; 4,2]).

Notkun hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið annars konar meðferð sem hefur áhrif á SMA (JEWELFISH)

BP39054-rannsóknin (JEWELFISH, n = 174) er opin rannsókn þar sem allir fá sömu meðferð, sem gerð er til að rannsaka öryggi, þolanleika, lyfjahvörf og lyfhrif við notkun Evrysdi hjá sjúklingum með snemmkomið (infantile-onset) og síðkomið (later-onset) SMA (miðgildi aldurs 14 ár [á bilinu 1 – 60 ára]), sem höfðu áður fengið meðferð með öðrum samþykktum lyfjum (nusinersen n = 76, onasemnogene abeparvovec n = 14) eða lyfjum á rannsóknastigi sem hafa áhrif á SMA. Af 168 sjúklingum á aldrinum 2 - 60 ára voru 83% með hryggskekkju og 63% með <10 stig á HFMSE-kvarða (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) við upphaf rannsóknarinnar.

Við greiningu gagna eftir 24 mánaða meðferð sýndu sjúklingar á aldrinum 2 – 60 ára í heild aukinn stöðugleika í hreyfigetu samkvæmt MFM32-kvarða (Motor Function Measure-32) og RULM-kvarða (Revised Upper Limb Module) (n = 137 og n = 133, í þeirri röð). Sjúklingar yngri en 2 ára (n = 6)

héldu hreyfigetu eða juku hana, svo sem við að hafa stjórn á höfði, velta sér og sitja án stuðnings. Allir göngudeildarsjúklingar (á aldrinum 5 – 46 ára, n = 15) héldu göngugetu sinni.

Sjúklingar með SMA sem enn hafa ekki sýnt einkenni (pre-symptomatic) (RAINBOWFISH)

BN40703-rannsóknin (RAINBOWFISH) er opin, fjölsetra klínísk rannsókn þar sem allir fá sömu meðferð, sem gerð er til að rannsaka verkun, öryggi, lyfjahvörf og lyfhrif Evrysdi hjá ungbörnum frá fæðingu að 6 vikna aldri (við fyrsta skammt), sem hafa verið greind með SMA með erfðafræðilegum aðferðum en hafa ekki enn sýnt einkenni.

Verkun hjá sjúklingum með SMA sem enn höfðu ekki sýnt einkenni var metin í mánuði 12 hjá 26 sjúklingum [þýði samkvæmt meðferðaráætlun; intent-to-treat (ITT) population] sem fengu meðferð með Evrysdi: 8 sjúklingar voru með 2 eintök af *SMN2*-geninu, 13 sjúklingar voru með 3 eintök af *SMN2*-geninu og 5 sjúklingar voru með ≥ 4 eintök af *SMN2*-geninu. Miðgildi aldurs þessara sjúklinga þegar þeir fengu fyrsta skammt af lyfinu var 25 dagar (á bilinu 16 til 41 dagar), 62% voru kvenkyns og 85% voru af hvítum kynstofni. Við upphaf rannsóknarinnar var miðgildi stiga á CHOP-INTEND kvarða 51,5 (á bilinu 35,0 til 62,0), miðgildi stiga á HINE-2 kvarða var 2,5 (á bilinu 0 til 6,0) og miðgildi styrks boðspennu (compound muscle action potential, CMAP) í ölnartaug (ulnar nerve) var 3,6 mV (á bilinu 0,5 til 6,7 mV).

Í aðalþýðinu til greiningar á verkun (N=5) voru sjúklingar með 2 eintök af *SMN2* og styrk boðspennu (CMAP amplitude) $\geq 1,5$ mV við upphaf rannsóknarinnar. Hjá þessum sjúklingum var miðgildi stiga á CHOP-INTEND kvarða 48,0 (á bilinu 36,0 til 52,0), miðgildi stiga á HINE-2 kvarða var 2,0 (á bilinu 1,0 til 3,0) og miðgildi styrks boðspennu var 2,6 mV (á bilinu 1,6 til 3,8 mV) við upphaf rannsóknarinnar.

Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga í aðalþýðinu til greiningar á verkun sem gat setið án stuðnings í a.m.k. 5 sekúndur (BSID-III grófhreyfikvarði, liður 22) í mánuði 12; tölfræðilega marktækt hlutfall sjúklinga, sem skipti máli klínískt, náði þessum áfanga, borið saman við fyrir fram skilgreint þröskuldsgildi sem var 5%.

Lykilendapunktur fyrir verkun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Evrysdi eru sýndir í töflum 5 og 6 og á mynd 5.

Tafla 5. Geta til að sitja, skilgreind samkvæmt lið 22 á BSID-III kvarðanum fyrir sjúklinga sem enn höfðu ekki sýnt einkenni, í mánuði 12

Endapunktur fyrir verkun	Þýði		
	Aðalþýði til greiningar á verkun (N=5)	Sjúklingar með 2 eintök af <i>SMN2</i> ^a (N=8)	ITT (N=26)
Hlutfall sjúklinga sem gat setið án stuðnings í a.m.k. 5 sekúndur (BSID-III, liður 22); (90% öryggismörk)	80% (34,3%; 99,0%) $p < 0.0001^b$	87,5% (52,9%; 99,4%)	96.2% (83,0%; 99,8%)

Skammstafanir: BSID-III = Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition; ITT=þýði samkvæmt meðferðaráætlun (Intent-to-treat).

^a Hjá sjúklingum með 2 eintök af *SMN2* var miðgildi styrks CMAP 2,0 (á bilinu 0,5 – 3,8) við upphaf rannsóknarinnar.

^b p-gildi er byggt á einhliða tvíkostadreifniþrófi (exact binomial test). Niðurstaðan er borin saman við þröskuldsgildið 5%.

Auk þess náðu 80% aðalþýðisins til greiningar á verkun (4/5), 87,5% sjúklinga með 2 eintök af *SMN2* (7/8) og 80,8% sjúklinga í þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) (21/26) þeim áfanga að geta setið án stuðnings í 30 sekúndur (BSID-III, liður 26).

Sjúklingar í þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) náðu einnig áföngum í hreyfigetu samkvæmt HINE-2 kvarðanum í mánuði 12 (N=25). Af þessu þýði gátu 96,0% sjúklinganna setið [1 sjúklingur (1/8 sjúklingum með 2 eintök af *SMN2*) gat setið stöðugur og 23 sjúklingar (6/8 sjúklingum með

2 eintök af *SMN2*, 13/13 sjúklingum með 3 eintök af *SMN2* og 4/4 sjúklingum með ≥ 4 eintök af *SMN2*) gátu snúið sér]. Auk þess gátu 84% sjúklinganna staðið; 32% (N=8) gátu staðið með stuðningi (3/8 sjúklingum með 2 eintök af *SMN2*, 3/13 sjúklingum með 3 eintök af *SMN2* og 2/4 sjúklingum með ≥ 4 eintök af *SMN2*) og 52% (N=13) gátu staðið hjálparlaust (1/8 sjúklingum með 2 eintök af *SMN2*, 10/13 sjúklingum með 3 eintök af *SMN2* og 2/4 sjúklingum með ≥ 4 eintök af *SMN2*). Ennfremur gátu 72% sjúklinganna hoppað (bounce), hreyft sig um (cruise) eða gengið; 8% sjúklinga (N=2) gátu hoppað (2/8 sjúklingum með 2 eintök af *SMN2*), 16% (N=4) gátu hreyft sig um (3/13 sjúklingum með 3 eintök af *SMN2* og 1/4 sjúklingum með ≥ 4 eintök af *SMN2*) og 48% (N=12) gátu gengið óstuddir (1/8 sjúklingum með 2 eintök af *SMN2*, 9/13 sjúklingum með 3 eintök af *SMN2* og 2/4 sjúklingum með ≥ 4 eintök af *SMN2*). Göngugeta 7 sjúklinga var ekki prófuð í mánuði 12.

Tafla 6. Samantekt á lykilendapunktum fyrir verkun hjá sjúklingum sem enn höfðu ekki sýnt einkenni, í mánuði 12

Endapunktur fyrir verkun	Þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) (N=26)
<u>Hreyfigeta</u>	
Hlutfall sjúklinga sem náði 50 eða fleiri heildarstigum á CHOP-INTEND kvarða (90 öryggismörk %)	92% ^a (76,9%; 98,6%)
Hlutfall sjúklinga sem náði 60 eða fleiri heildarstigum á CHOP-INTEND kvarða (90 öryggismörk %)	80% ^a (62,5%; 91,8%)
<u>Fæðunám</u>	
Hlutfall sjúklinga sem gat nærst um munn (90 öryggismörk %)	96,2% ^b (83,0%; 99,8%)
<u>Nýting heilbrigðisþjónustu</u>	
Hlutfall sjúklinga sem þurfti ekki að leggjast á sjúkrahús ^c (90 öryggismörk %)	92,3% (77,7%; 98,6%)
<u>Lifun án tilvika^d</u>	
Hlutfall sjúklinga án tilvika (90 öryggismörk %)	100% (100%; 100%)

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

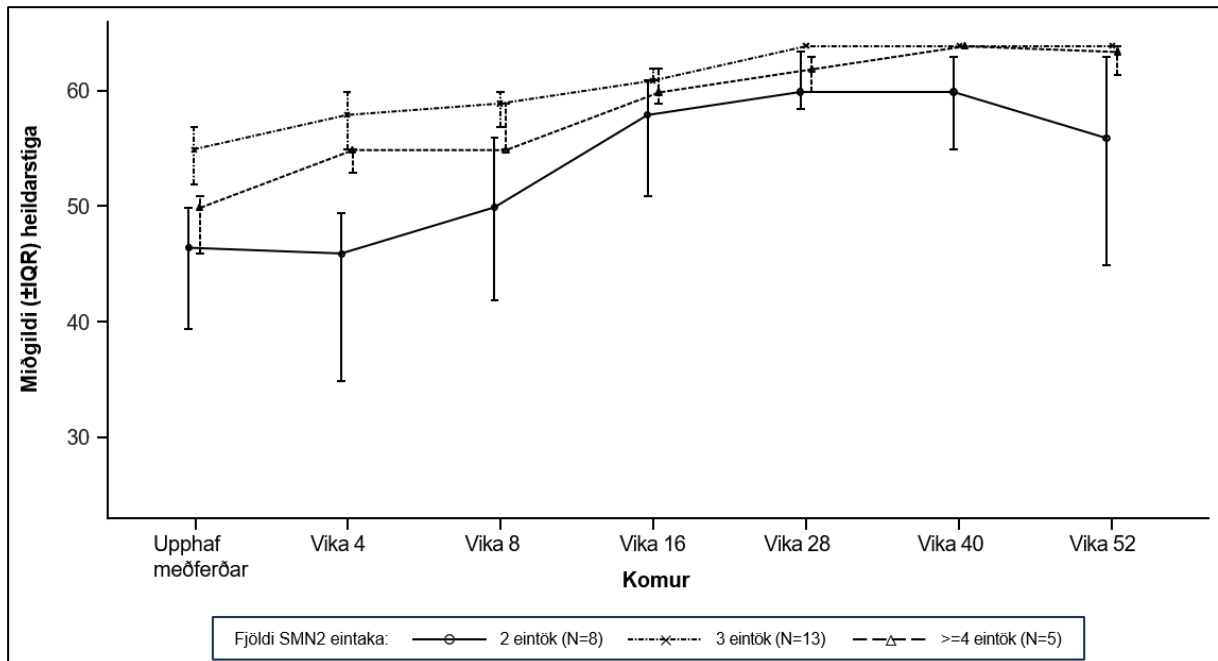
^a Byggt á N=25

^b Einn sjúklingur var ekki metinn.

^c Til sjúkrahússinnlagna töldust allar innlagnir á sjúkrahús sem stóðu lengur en í tvo daga og ekki voru komnar til vegna þess að rannsóknin krefðist þess.

^d Með tilviki er átt við dauðsfall eða að þurfa á varanlegri öndunaraðstoð að halda; varanleg öndunaraðstoð er skilgreind sem barkaþræðing eða ≥ 16 klukkustundir af ekki-ífarandi öndunaraðstoð á sólarhring eða barkaslanga í >21 samhangandi dag án þess að um afturkræft bráðatilvik væri að ræða eða eftir að slíkt tilvik batnaði.

Mynd 5. Miðgildi heildarstiga á CHOP-INTEND kvarða við hverja komu, eftir fjölda eintaka af SMN2 geninu (þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT))



Skammstafanir: IQR = fjórðungabil (interquartile range); SMN2 = Survival of Motor Neuron 2.

5.2 Lyfjahlvörð

Lyfjahlvörð hafa verið skilgreind hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum og sjúklingum með SMA.

Eftir meðferð með mixtúru voru lyfjahlvörð risdiplam u.þ.b. línuleg á skammtabilinu 0,6 til 18 mg. Lyfjahlvörðum risdiplam var best lýst með þýðislikani fyrir lyfjahlvörð með þriggja hólfa frásogi, tveggja hólfa dreifingu og fyrstu gráðu brotthvarfi. Líkamsþyngd og aldur reyndust hafa marktæk áhrif á lyfjahlvörð.

Áætluð útsetning (meðalgildi $AUC_{0-24klst.}$) hjá sjúklingum með snemmkomið SMA (á aldrinum 2-7 mánaða við inntöku í rannsóknina) við lækningalega skammta sem námu 0,2 mg/kg einu sinni á dag var 1.930 ng.klst./ml. Áætluð meðalútsetning hjá ungbörnum sem enn höfðu ekki sýnt einkenni (á aldrinum 16 daga til <2 mánaða) í RAINBOWFISH-rannsókninni var 2.020 ng.klst./ml við skammta sem námu 0,15 mg/kg, eftir gjöf einu sinni á dag í tvær vikur. Áætluð útsetning hjá sjúklingum með síðkomið SMA (2-25 ára við inntöku) í SUNFISH-rannsókninni (hluta 2) við lækningalega skammta (0,25 mg/kg einu sinni á dag fyrir sjúklinga sem vógu <20 kg; 5 mg einu sinni á dag fyrir sjúklinga sem vógu ≥ 20 kg) var 2.070 ng.klst./ml. Áætluð útsetning (meðalgildi $AUC_{0-24klst.}$) hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð sem hefur áhrif á SMA (á aldrinum 1-60 ára við inntöku í rannsóknina) var 1.700 ng.klst./ml við meðferðarskammta sem námu 0,25 mg/kg eða 5 mg. Hámarksþéttni (meðalgildi C_{max}) var 194 ng/ml við 0,2 mg/kg í FIREFISH-rannsókninni, 120 ng/ml í SUNFISH-rannsókninni (hluta 2), 129 ng/ml í JEWELFISH-rannsókninni, og áætluð hámarksþéttni var 111 ng/ml við 0,15 mg/kg í RAINBOWFISH-rannsókninni.

Frásog

Risdiplam frásogaðist hratt hjá fastandi einstaklingum og var t_{max} í plasma á bilinu 1 til 4 klukkustundir eftir inntöku. Samkvæmt takmörkuðum gögnum (n=3) hafði fæða (fitu- og hitaeiningaríkur morgunverður) engin áhrif sem skiptu máli á útsetningu fyrir risdiplam. Í klínísku rannsóknunum var risdiplam gefið með morgunverði eða eftir brjóstgjöf.

Dreifing

Risdiplam dreifist jafnt til allra hluta líkamans, þ.m.t. miðtaugakerfisins með því að fara yfir blóð-heila þröskuld, og leiðir þannig til aukningar á magni SMN-próteins í miðtaugakerfinu og annars staðar í líkamanum. Þéttni risdiplam í plasma og SMN-próteins í blóði endurspeglar dreifingu og lyfhrif lyfsins í vefjum svo sem heila og vöðvum.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var áætlað sýnilegt miðlægt dreifingarrúmmál 98 l, útlægt dreifingarrúmmál 93 l, og úthreinsun milli hólfa 0,68 l/klst.

Risdiplam er aðallega bundið albúmíni í sermi, en ekkert við alfa-1 súrt glýkóprótein, óbundinn hluti var 11%.

Umbrot

Risdiplam er einkum umbrotið af FMO1 og FMO3, auk CYP 1A1, 2J2, 3A4 og 3A7.

Gjöf 200 mg af itrakonazóli, sem er öflugur CYP3A-hemill, tvisvar á dag samhliða stökum 6 mg skammti af risdiplam til inntöku hafið engin áhrif sem skiptu máli klínískt á lyfjahvarfabreytur risdiplam (11% aukning á AUC, 9% minnkun á C_{max}).

Brotthvarf

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er áætluð sýnileg úthreinsun (CL/F) risdiplam 2,6 l/klst. Virkur helmingunartími risdiplam hjá sjúklingum með SMA var u.þ.b. 50 klukkustundir.

Risdiplam er ekki hvarfefni fyrir MDR1 (multidrug resistance protein 1) í mönnum.

U.þ.b. 53% af gefnum skammti voru skilin út með hægðum (14% óbreytt risdiplam) og 28% með þvagi (8% óbreytt risdiplam). Óbreytt lyfjaefni var helsta mynd lyfsins í plasma og var 83% af lyfjatengdu efni í blóðrásinni. Helsta umbrotsefnið í blóðrásinni var lyfjafræðilega óvirka umbrotsefnið M1.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Börn

Líkamsþyngd og aldur voru skýribreytur (covariates) í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Á grundvelli slíks líkans þarf því að aðlaga skammta eftir aldri (yngri eða eldri en 2 mánaða og 2 ára) og líkamsþyngd (allt að 20 kg) til að fá svipaða útsetningu óháð aldri og líkamsþyngd. Takmörkuð gögn liggja fyrir um lyfjahvörf hjá sjúklingum yngri en 20 daga, þar sem eingöngu einn 16 daga gamall nýburi hefur fengið minni skammt af risdiplam (0,04 mg/kg) í klínískum rannsóknum.

Aldraðir

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með SMA eldri en 60 ára. Einstaklingar sem voru ekki með SMA allt að 69 ára að aldri voru teknir með í klínískum rannsóknum á lyfjahvörfum, sem bendir til þess að ekki sé nauðsynlegt að breyta skömmtum fyrir sjúklinga allt að 69 ára að aldri.

Skert nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum risdiplam hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Brotthvarf risdiplam um nýru í óbreyttu formi er minni háttar (8%).

Skert lifrarstarfsemi

Vægt eða miðlungi alvarlega skert lifrarstarfsemi hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf risdiplam. Eftir inntöku staks 5 mg skammts af risdiplam var hlutfall meðalgilda C_{max} og AUC 0,95 og 0,80 hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (n=8) og 1,20 og 1,08 hjá sjúklingum með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (n=8), borið saman við heilbrigða einstaklinga (n=10). Öryggi og lyfjahvörf hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Kynþáttur

Lyfjahvörf risdiplam eru eins hjá sjúklingum af japönskum uppruna og sjúklingum af hvítum kynþætti.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Skerðing á frjósemi

Meðferð með risdiplam var tengd stöðvun á þroska karlkyns kímfrumna hjá rottum og öpum án öryggismarka sem byggðu á altækri útsetningu við mörk skaðlegra áhrifa (no observed adverse effect level, NOAEL). Þessi áhrif leiða til hrörnunar sáðfrumna, visnunar/dreps í þekjuvef sáðpíplna, og fárra eða engra sáðfrumna í eistalyppum. Áhrif risdiplam á sáðfrumur tengjast líklega truflun risdiplam á frumuhring frumna í skiptingu og eru þau sértæk fyrir stig frumuhringsins og er búist við að þau séu afturkræf. Engin áhrif sást á æxlunarfæri kvendýra hjá rottum eða öpum eftir meðferð með risdiplam.

Engar rannsóknir voru gerðar á frjósemi eða þroska snemma á fósturskeiði með samhliða gjöf risdiplam, þar sem þegar hafði verið sýnt fram á stöðvun á þroska sáðfrumna og hugsanleg eituráhrif á fósturvísu við meðferð hjá rottum og öpum í öðrum rannsóknum á eituráhrifum. Í tveimur rannsóknum á mökun hjá rottum sást engin skerðing á frjósemi karl- eða kvendýra, hvorki eftir lok 13 vikna meðferðar sem hófst þegar dýrin hættu á spena né 8 vikum eftir lok 4 vikna meðferðar sem hófst við 4 daga aldur.

Áhrif á byggingu sjónhimnu

Langvarandi meðferð með risdiplam hjá öpum gaf vísbendingar um áhrif á sjónhimnu, með hrörnun ljósnæmra frumna (photoreceptors) sem byrjaði í útjaðri sjónhimnunnar. Þegar meðferð var hætt gengu áhrif á sjónhimnurafrit (retinogram) til baka að hluta til en hrörnun ljósnæmra frumna gekk ekki til baka. Fylgst var með áhrifunum með sjónhimnusneiðmynd (optical coherence tomography, OCT) og sjónhimnurafriti. Áhrif sást við útsetningu sem var meira en tvöföld útsetning hjá mönnum við lækningalega skammta án öryggismarka sem byggðu á altækri útsetningu við NOAEL-mörk. Engar slíkar niðurstöður fengust hjá albínórottum eða lituðum rottum við langvarandi skömmtun risdiplam með útsetningu sem var meiri en hjá öpunum.

Áhrif á þekjuvef (epithelial tissues)

Áhrif á vefjafræði húðar, barkakýlis og augnloka og áhrif á meltingarveg voru greinileg hjá rottum og öpum sem fengu meðferð með risdiplam. Breytingar sást fyrst við meðferð með stórum skömmtum í 2 vikur eða lengur. Við langvarandi meðferð í 39 vikur hjá öpum voru NOAEL-mörk við útsetningu sem var meira en tvöföld meðalútsetning hjá mönnum við lækningalega skammta.

Áhrif á blóðmynd

Í örkjarnaprófi í beinmerg hjá rottum sást minnkun um meira en 50% á hlutfalli fjöllitaðra (polychromatic) (ungra) og hóflitaðra (normochromatic) (fullorðinna) rauðkorna, sem bendir til umtalsverðra eituráhrifa á beinmerg, við stóra skammta með útsetningu sem var meira en 15-föld útsetning hjá mönnum við lækningalega skammta. Við lengri meðferð hjá rottum í 26 vikur voru NOAEL-mörk við útsetningu sem nam u.þ.b. 4-faldri meðalútsetningu hjá mönnum við lækningalega skammta.

Eituráhrif á erfðaefni

Risdiplam er ekki stökkbreytingavaldandi í öfugu stökkbreytingaprófi (reverse mutation assay) í bakteríum. Í spendýrafrumum *in vitro* og í beinmerg hjá rottum jók risdiplam tíðni frumna með örkjarna (micronucleated cells). Örvun örkjarna í beinmerg sást í nokkrum rannsóknum á eituráhrifum hjá rottum (fullvöxnum og ungum dýrum). NOAEL-mörk skaðlegra áhrifa (no observed adverse effect level) í öllum rannsóknunum tengdust útsetningu sem nam u.þ.b. 1,5-faldri útsetningu hjá mönnum við lækningalega skammta. Gögn bentu til þess að þessi áhrif væru óbein og væru afleiðing af truflun risdiplam á frumuhring frumna í skiptingu. Risdiplam getur ekki valdið beinum skaða á DNA.

Eituráhrif á æxlun

Í rannsóknum á ungafullum rottum sem fengu meðferð með risdiplam voru eituráhrif á fósturvísu og fóstur greinileg, með minnkuðum fósturbunga og seinkuðum þroska. NOAEL-mörk fyrir þessi áhrif voru við u.þ.b. tvöfalda útsetningu sem næst hjá sjúklingum við lækningalega skammta af risdiplam. Í rannsóknum á ungafullum kanínum sáust áhrif til óeðlilegrar vefjamyndunar (dysmorphogenic effects) við útsetningu sem einnig tengdist eituráhrifum á móður. Þar var um að ræða fjögur fóstur (4%) úr 4 gotum (22%) með vatnshöfuð. NOAEL-mörkin voru við u.þ.b. fjórfalda útsetningu sem næst hjá sjúklingum við lækningalega skammta af risdiplam.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum sem fengu risdiplam daglega olli risdiplam lítills háttar lengingu meðgöngu. Rannsóknir á ungafullum og mjólkandi rottum sýndu að risdiplam berst yfir fylgju og er skilið út í mjólk.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Risdiplam sýndi engin krabbameinsvaldandi áhrif við gjöf hjá erfðabreyttum rasH2-músum í 6 mánuði eða í 2 ára rannsókn hjá rottum, við útsetningu sem jafngildir því sem fæst hjá mönnum við ráðlagða hámarksstærð skammta. Tölfræðilega marktæk aukning æxla í forhúðarkirtli hjá karlkyns rottum og snípirtli hjá kvenkyns rottum, við útsetningu sem var fjórföld á við það sem fæst hjá mönnum við ráðlagða hámarksstærð skammta, hefur enga þýðingu fyrir notkun lyfsins hjá mönnum þar sem þessi líffæri eru bæði sértæk fyrir nagdýr.

Rannsóknir á ungum dýrum

Rannsóknir á ungum dýrum leiddu ekki í ljós neina sérstaka hættu fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

mannítól (E 421)
ísómalt (E 953)
jarðarberjabragðefni
vínsýra (E 334)
natríumbensóat (E 211)
makrógól/pólýetýlenglýkól 6000
súkralósi
askorbínsýra (E 300)
dínatríumedetat díhýdrat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Mixtúrduft, lausn

2 ár

Blönduð mixtúra

64 dagar við geymslu í kæli (2 til 8°C).

Ef þörf krefur getur sjúklingurinn eða umönnunaraðili hans geymt mixtúruna við herbergishita (lægri en 40°C) í allt að 120 klukkustundir (5 daga) samtals. Setja á mixtúruna aftur í kæli þegar ekki þarf að hafa glasið lengur við herbergishita. Fylgjast á með heildartíma sem lyfið er utan kælis (við lægri hita en 40°C).

Farga á mixtúrunni ef hún hefur verið geymd við herbergishita (lægri en 40°C) lengur en í 120 klukkustundir (5 daga) samtals, eða ef hún hefur einhvern tímann verið við hærri hita en 40°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Mixtúrduft, lausn

Geymið í upprunalegu gulbrúnu glerglasi til varnar gegn ljósi.

Blönduð mixtúra

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

Geymið mixtúruna í upprunalegu gulbrúnu glerglasi til varnar gegn ljósi og látið glasið alltaf standa upprétt og vandlega lokað.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gulbrúnt glas úr gleri af tegund III, með innsigliðu og barnheldu skrúfloki.

Hver askja inniheldur; eitt glas, 1 millistykki til að festa á glasið, tvær fjölnota 1 ml, tvær fjölnota 6 ml og eina fjölnota 12 ml, gulbrúnar kvarðaðar munngjafarsprautur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Heilbrigðisstarfsmaður (t.d. lyfjafræðingur) á að blanda mixtúru úr Evrysdi mixtúruduftinu áður en lyfið er afhent.

Blöndun

Gæta skal varúðar við meðhöndlun Evrysdi mixtúrudufts, lausnar (sjá kafla 4.4). Forðast á að anda þurru dufti eða blandaðri mixtúru að sér eða fá duft eða mixtúru á húð eða slímhúð.

Klæðast á einnota hönskum við blöndun lyfsins og meðan þurrkað er af ytra byrði glassins/loksins og vinnusvæðið þrifið eftir blöndun. Ef lyfið kemst í snertingu við húð á að þvo hana vandlega með sápu og vatni og ef lyfið berst í augu á að skola þau með vatni.

Leiðbeiningar um blöndun:

1. Bankið létt á botn glassins meðan það er enn lokað til að losa um mixtúruduftið.
2. Fjarlægjið lokið. Ekki farga lokinu.
3. Hellið 79 ml af hreinsuðu vatni eða vatni fyrir stungulyf varlega í Evrysdi glasið til að fá 0,75 mg/ml mixtúru.
4. Setjið glasið á borð og haldið því með einni hönd. Setjið millistykkið í stútinn með því að þrýsta því niður með hinn höndinni. Gangið úr skugga um að það liggja þétt við brún glassins.
5. Setjið lokið aftur á glasið og lokið því vandlega. Gangið úr skugga um að glasið sé vel lokað og hristið það síðan vel í 15 sekúndur. Bíðið í 10 mínútur. Mixtúran ætti að vera tær lausn. Hristið glasið síðan aftur vel í 15 sekúndur.
6. Skriðið dagsetninguna sem á að farga mixtúrunni eftir á merkimiðann á glasinu og öskjuna. (Dagsetningin sem á að farga mixtúrunni er reiknuð 64 dögum eftir blöndun, dagurinn sem mixtúran er blönduð er dagur 0). Setjið glasið aftur í upprunalegu öskjuna, ásamt munngjafarsprautunum (í pokum), fylgiseðli og notkunarleiðbeiningum. Geymið öskjuna í kæli (2 til 8°C).

Farga á ónotaðri mixtúru 64 dögum eftir blöndun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/21/1531/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. mars 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): framskyggn langtíma áhorfsrannsókn til að meta frekar framvindu sjúkdóms hjá sjúklingum með SMA með 1 til 4 eintök af <i>SMN2</i> , sem fá meðferð með risdiplam (bæði áður en og eftir að þeir fá einkenni), borið saman við gögn um framvindu sjúkdómsins hjá ómeðhöndluðum sjúklingum.	2030

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Evrysdi 0,75 mg/ml mixtúruđuft, lausn
risdiplam

2. VIRK(T) EFNI

1 glas inniheldur 60 mg af risdiplam í 2,0 g af dufti.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig natríumbensóat (E 211) og ísómalt (E 953).
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúruđuft, lausn

1 glas

Inniheldur einnig 1 millistykki til að festa á glasið, 5 fjölnota sprautur (tvær 1 ml, tvær 6 ml og eina 12 ml).

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku eftir blöndun

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ PARF

Ekki má anda duftinu að sér. Forðist að duftið eða blönduð mixtúra berist á húð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Mixtúruđuft EXP

Mixtúra. Fargið eftir (dd-mm-áááá)

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Blönduð mixtúra: Geymið í kæli (2°C - 8°C). Geymið í upprunalegu glasi, vel lokuðu, alltaf í lóðréttri stöðu

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1531/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Evrysdi

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á GLAS

1. HEITI LYFS

Evrysdi 0,75 mg/ml mixtúruduft, lausn
risdiplam

2. VIRK(T) EFNI

1 glas inniheldur 60 mg af risdiplam í 2,0 g af dufti.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig natríumbensóat (E 211) og ísómalt (E 953).
Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúruduft, lausn

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Forðist að lyfið berist á húð.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Mixtúruduft: EXP

Mixtúra. Fargið eftir

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Mixtúra: Geymið við 2°C - 8°C. Geymið glasið vel lokað og í lóðréttri stöðu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1531/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Evrysdi 0,75 mg/ml mixtúruðuft, lausn

risdiplam

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þú eða barn þitt byrjar að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barn þitt. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir hjá þér eða barni þínu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Evrysdi og við hverju það er notað
2. Áður en þú eða barn þitt byrjar að nota Evrysdi
3. Hvernig nota á Evrysdi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Evrysdi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Evrysdi og við hverju það er notað

Hvað er Evrysdi?

Evrysdi er lyf sem inniheldur virka efnið risdiplam.

Við hverju er Evrysdi notað?

Evrysdi er notað til meðferðar við mænuvöðvarýrnun (spinal muscular atrophy, SMA), sem er erfðasjúkdómur.

Hvað er mænuvöðvarýrnun

Mænuvöðvarýrnun (SMA) stafar af skorti á próteini sem nefnist SMN (survival motor neuron) í líkamanum. Skortur á SMN próteininu getur valdið því að þú eða barn þitt tapið hreyfitaugafrumum, sem eru taugafrumur sem stjórna vöðvum. Það veldur máttleysi og rýrnun í vöðvum, sem getur haft áhrif á hversdagslegar hreyfingar svo sem höfuð- og hálsreyfingar, að sitja, skríða og ganga. Einnig geta vöðvar sem notaðir eru til öndunar og kyngingar orðið máttlausari.

Hvernig verkar Evrysdi?

Risdiplam, virka efnið í Evrysdi, verkar með því að hjálpa líkamanum að framleiða meira af SMN próteini. Það veldur því að færri hreyfitaugafrumur tapast, sem getur bætt virkni vöðva hjá einstaklingum með SMA.

Hjá ungbörnum með SMA af tegund 1 sem fengu meðferð í klínískum rannsóknum í 1 ár hefur Evrysdi hjálpað til við að:

- auka lífslengd og draga úr þörf fyrir öndunarvél til aðstoðar við öndun, borið saman við ungbörn með SMA sem ekki fengu meðferð (búist er við að aðeins 25% ungbarna sem ekki fá meðferð lifi lengur en í 14 mánuði án þess að þurfa varanlega öndunaraðstoð, borið saman við 85% sjúklinga eftir 1 árs meðferð með Evrysdi),
- varðveita getu til að nærast um munn hjá 83% sjúklinga.

Hjá börnum (frá smábörnum upp í unglinga) og fullorðnum með SMA af tegund 2 eða 3 getur Evrysdi viðhaldið eða bætt stjórn á vöðvum.

2. Áður en þú eða barn þitt byrjar að nota Evrysdi

Ekki má nota Evrysdi:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir risdiplam eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins hjá þér eða barni þínu (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú eða barn þitt tekur Evrysdi.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, hjúkrunarfræðingnum eða lyfjafræðingi áður en þú eða barn þitt notar Evrysdi.

Meðferð með Evrysdi getur valdið ófæddum börnum skaða og haft áhrif á frjósemi karla. Frekari upplýsingar eru í kaflanum „**Meðganga, getnaðarvarnir, brjóstgjöf og frjósemi karla**“.

Notkun annarra lyfja samhliða Evrysdi

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem þú eða barn þitt notar, hefur nýlega notað eða kynni að nota.

Einkum er mikilvægt að segja læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum frá því ef eftirtalin lyf eru notuð eða hafa verið notuð:

- metformín – lyf sem notað er til meðferðar við sykursýki af tegund II
- lyf til meðferðar við SMA

Meðganga, getnaðarvarnir, brjóstgjöf og frjósemi karla

Meðganga

- Þungaðar konur mega ekki taka Evrysdi. Það er vegna þess að ef lyfið er tekið á meðgöngu getur það skaðað ófætt barnið.
- Læknirinn á að gera þungunarpróf áður en meðferð með Evrysdi er hafin. Það er vegna þess að Evrysdi getur skaðað ófætt barnið.
- Ef konur verða þungaðar meðan þær fá meðferð með Evrysdi þarf að láta lækinn vita tafarlaust.

Sjúklingurinn og læknirinn munu meta hvað er best fyrir konuna og ófætt barnið.

Getnaðarvarnir

Fyrir konur

Forðast á þungun:

- meðan á meðferð með Evrysdi stendur og
- í einn mánuð eftir að töku Evrysdi er hætt.

Ræðið við lækinn um öruggar getnaðarvarnir sem nota ætti meðan á meðferð stendur og í einn mánuð eftir að henni lýkur.

Fyrir karla

Karlmenn sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri þurfa að forðast að makinn verði þungaður. Nota á öruggar getnaðarvarnir (t.d. smokk):

- meðan á meðferð með Evrysdi stendur og
- í 4 mánuði eftir að töku Evrysdi er hætt.

Ræðið við lækinn um öruggar getnaðarvarnir sem nota skal.

Brjóstgjöf

Konur sem taka þetta lyf eiga ekki að gefa barni brjóst. Það er vegna þess að Evrysdi getur borist í brjóstamjólk og skaðað barnið.

Ræðið við lækinn hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta að taka Evrysdi.

Frjósemi hjá körlum

Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknum getur Evrysdi minnkað frjósemi hjá körlum meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að síðasti skammtur er tekinn. Ræðið við lækinn ef barneignir eru fyrirhugaðar.

Karlar mega ekki gefa sæði meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að síðasti skammtur af Evrysdi er tekinn.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Evrysdi hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Evrysdi inniheldur natríum

Evrysdi inniheldur lítið magn af natríum (matarsalti) – minna en 1 mmól (23 mg) af natríum jafnvel í stærsta dagskammti sem nemur 5 mg (6,6 ml af 0,75 mg/ml mixtúru). Það þýðir að lyfið er sem næst natríumlaust og einstaklingar á natríumskertu fæði geta notað það.

Evrysdi inniheldur 0,375 mg af natríumbensóati í hverjum ml. Natríumbensóat getur aukið á gulu (gulnun húðar og augna) nýbura (allt að 4 vikna).

Evrysdi inniheldur ísómalt

Evrysdi inniheldur 2,97 mg af ísómalti í hverjum ml. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest hjá þér eða barni þínu skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Evrysdi

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Þú átt að fá Evrysdi sem vökva í glasi. Ef lyfið í glasi er duft á ekki að nota það, heldur hafa samband við lyfjafræðing.

Einnig er nauðsynlegt að lesa meðfylgjandi bækling, „**Notkunarleiðbeiningar**“, um hvernig eigi að taka eða gefa Evrysdi.

Hve mikið á að taka af Evrysdi?

- **Fullorðnir og unglingar:** Daglegur skammtur af Evrysdi er 5 mg (6,6 ml af mixtúrunni).
- **Ungbörn og börn:** Lækurinn mun ákvarða réttan skammt af Evrysdi út frá aldri og þyngd barnsins.

Þú eða barnið þitt eigið að taka daglegan skammt eins og lækurinn hefur mælt fyrir um. Ekki má breyta skammtinum nema ræða við lækinn.

Hvenær og hvernig á að taka Evrysdi?

- Evrysdi er vökvi sem lyfjafræðingurinn hefur blandað og í þessum fylgiseðli er það kallað „mixtúran“ eða „lyfið“.
- Taka á Evrysdi einu sinni á dag eftir máltíð, u.þ.b. á sama tíma á hverjum degi. Það auðveldar þér að muna hvenær á að taka lyfið.
- Drekkja á vatn eftir að lyfið er tekið. Ekki má blanda lyfinu við mjólk eða þurrmjólkurblöndu.
- Taka á Evrysdi eða gefa það tafarlaust eftir að það er dregið upp í munngjafarsprautuna. Ef það er ekki gert innan 5 mínútna á að farga lyfinu sem er í munngjafarsprautunni og draga upp nýjan skammt.
- Ef Evrysdi berst á húð þína eða barnsins þíns á að þvo hana með sápu og vatni.

Lesið bæklinginn „Notkunarleiðbeiningar“

Í lyfjapakkanum er bæklingur með **notkunarleiðbeiningum**. Í honum er sýnt hvernig á að draga upp skammt með meðfylgjandi fjölnota munngjafarsprautum. Þú (eða barnið) getið tekið lyfið:

- um munn, eða
- um magaslöngu í gegnum magavegg, eða
- um magasondu í gegnum nef.

Hve lengi á að taka Evrysdi?

Lækurinn mun segja þér hve lengi þú eða barnið þitt eigið að taka Evrysdi. Ekki hætta meðferð með Evrysdi nema lækurinn mæli fyrir um það.

Ef þú eða barnið þitt takið stærri skammt en mælt er fyrir um

Ef þú eða barnið þitt takið meira af Evrysdi en mælt er fyrir um skaltu ræða við lækni eða fara tafarlaust á sjúkrahús. Hafðu lyfjapakkan og þennan fylgiseðil meðferðis.

Ef þú eða barnið þitt gleymið að taka Evrysdi eða kastið upp eftir að lyfið er tekið

- Ef innan við 6 klukkustundir eru frá þeim tíma sem þú eða barnið þitt hefðuð átt að taka Evrysdi á að taka skammtinn sem gleymdist um leið og munað er eftir því.
- Ef meira en 6 klukkustundir eru liðnar frá þeim tíma sem þú eða barnið þitt hefðuð átt að taka Evrysdi á að sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

- Ef þú eða barnið kastar upp eftir að skammtur af Evryrsdi er tekinn á ekki að taka annan skammt. Þess í stað á að taka næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag.

Ef Evryrsdi hellist niður

Ef Evryrsdi hellist niður á að þurrka svæðið sem lyfið berst á með pappírspurrku og þvo það síðan með sápu og vatni. Setja á pappírspurrkuna í sorpílát og þvo hendur vel með sápu og vatni.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10

- niðurgangur
- útbrot
- höfuðverkur
- hiti

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10

- ógleði
- sár í munni
- sýking í þvagblöðru
- liðverkir

Tilkynnt hefur verið um eftirtalda aukaverkun eftir markaðssetningu Evryrsdi, en tíðni hennar er ekki þekkt:

- bólga í litlum æðum, einkum í húðinni (æðabólga í húð).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir sem fram koma hjá þér eða barni þínu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Evryrsdi

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Geymið mixtúruna í kæli (2 til 8°C). Ef þörf krefur getur þú eða umönnunaraðili þinn geymt mixtúruna við herbergishita (lægri en 40°C) í allt að 120 klukkustundir (5 daga) samtals. Setja á mixtúruna aftur í kæli þegar ekki þarf að hafa glasið lengur við herbergishita.
- Fylgjast á með heildartíma sem lyfið er utan kælis (við lægri hita en 40°C). Eins og tekið er fram hér fyrir ofan á samanlögð tímalengd allra tilvika sem lyfið er utan kælis ekki að vera lengri en 120 klukkustundir.
- Mixtúran er stöðug í 64 daga eftir að lyfjafræðingurinn blandar hana ef hún er geymd í kæli við 2°C til 8°C. Lyfjafræðingurinn mun skrifa fyrningardagsetninguna á merkimiðann á glasinu og öskjuna á eftir „Fargið eftir“. Ekki á að nota mixtúruna eftir þá dagsetningu og farga á lyfinu ef glasið hefur verið geymt við herbergishita (lægri en 40°C) lengur en í 120 klukkustundir (5 daga) samtals.
- Farga á lyfinu ef glasið hefur einhvern tímann verið geymt við hærri hita en 40°C.
- Geymið lyfið í upprunalegu glasi til varnar gegn ljósi.
- Geymið lyfjaglassið í uppréttri stöðu, vandlega lokað.

- Nota á Evryrssi tafarlaust eftir að það hefur verið dregið upp í munngjafarsprautuna. Ekki á að geyma Evryrssi mixtúruna í sprautunni.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Evryrssi inniheldur

- Virka innihaldsefnið í mixtúrunni er risdiplam.
- Hver ml af mixtúru inniheldur 0,75 mg af risdiplam.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól (E 421), ísómalt (E 953), jarðarberjabragðefni, vínsýra (E 334), natríumbensóat (E 211), makrógól/pólýetylenglýkól 6000, súkralósi, askorbínsýra (E 300), dínatríumedetat díhýdrat (sjá kafla 2 „Evryrssi inniheldur natríum“ og „Evryrssi inniheldur ísómalt“).

Lýsing á útliti Evryrssi og pakkningastærðir

- Mixtúruduft, sem er afhent sem mixtúra eftir að lyfjafræðingur hefur blandað lyfið.
- Lyfið er gulgræn eða gul mixtúra með jarðarberjabragði og rúmmálið er 80 ml.
- Í öskjunni er 1 glas, 1 millistykki til að festa á glasið, tvær 1 ml, tvær 6 ml og ein 12 ml fjölnota, gulbrúnar munngjafarsprautur með kvörðum til aðstoðar við að draga upp réttan skammt.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Malta

(see Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Notkunarleiðbeiningar – Gjöf lyfsins

Evrysdi 0,75 mg/ml mixtúruduft, lausn

risdiplam

Áður en byrjað er að nota Evrysdi þarf að ganga úr skugga um að búið sé að lesa og skilja **Notkunarleiðbeiningarnar**. Þær sýna hvernig á að útbúa og gefa skammta af Evrysdi með munngjafarsprautu, um magaslöngu í gegnum magavegg eða um magasondu í gegnum nef.

Ræðið við lækinn eða lyfjafræðing ef spurningar vakna um notkun Evrysdi.

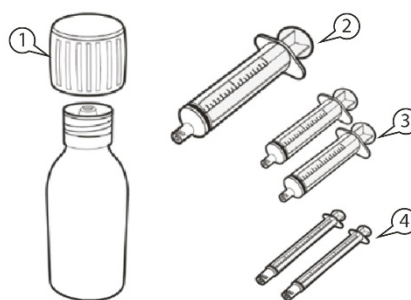
Þegar þú færð Evrysdi í hendur á lyfið að vera vökvi í glasi. Lyfjafræðingur blandar Evrysdi svo úr verður mixtúra. Ef lyfið er þurr duft í glasi skaltu **ekki** nota það, heldur hafa samband við lyfjafræðing.

Mikilvægar upplýsingar um Evrysdi

- Spyrjið lækinn eða lyfjafræðing hvaða munngjafarsprautu á að nota og hvernig eigi að mæla daglegan skammt.
- Notið alltaf fjölnota munngjafarsprauturnar sem eru í pakkningunni til að mæla daglegan skammt.
- Hafið samband við lækinn eða lyfjafræðing ef munngjafarsprautur skemmast eða tynast. Þeir munu leiðbeina um hvernig á að halda áfram að taka lyfið.
- Lesið kaflann „**Hvernig velja á rétta munngjafarsprautu fyrir skammtinn af Evrysdi**“. Hafið samband við lyfjafræðing ef spurningar vakna um hvaða munngjafarsprautu á að nota.
- Ef millistykkið er ekki í glasinu á **ekki** að nota Evrysdi, heldur hafa samband við lyfjafræðing.
- Geyma má mixtúruna við herbergishita (lægri en 40°C) í allt að 120 klukkustundir (5 daga) samtals. Fylgjast á með heildartíma sem lyfið er utan kælis (við lægri hita en 40°C).
- **Ekki** á að nota Evrysdi eftir dagsetninguna sem er skráð á merkimiðann á glasinu á eftir **Fargið eftir** eða ef þú eða umönnunaraðili þinn hefur geymt glasið við herbergishita (lægri en 40°C) lengur en í 120 klukkustundir (5 daga) samtals. Spyrjið lyfjafræðinginn um hvenær á að farga lyfinu ef engin dagsetning er skráð á merkimiðann á glasinu á eftir **Fargið eftir**.
- Farga á lyfinu ef glasið hefur einhvern tímann verið geymt við hærri hita en 40°C.
- **Ekki** blanda Evrysdi við mjólk eða þurrmjólkurblöndu.
- **Ekki** nota Evrysdi ef glasið eða munngjafarsprauturnar hafa orðið fyrir skemmdum.
- **Forðist** að fá Evrysdi á húðina. Ef Evrysdi berst á húðina á að þvo hana með sápu og vatni.
- Ef Evrysdi hellist niður á að þurrka yfirborðið með pappírþurrku og hreinsa það síðan með sápu og vatni. Farga á pappírþurrkunni með heimilissorpi og þvo hendur vel með sápu og vatni.
- Ef ekki er nóg Evrysdi í glasinu til að gefa skammtinn á að farga glasinu með því sem eftir er af Evrysdi og munngjafarsprautunum samkvæmt gildandi reglum; notið síðan nýtt glas af Evrysdi til að gefa fullan skammt. **Ekki blanda** Evrysdi úr nýja glasinu við lyf úr glasinu sem verið var að nota.

Í hverri EVRYSDI öskju er eftirtalið (sjá mynd A):

1. 1 Evrysdi glas með millistykki og loki
2. Ein 12 ml munngjafarsprautu (í poka)
3. Tvær 6 ml munngjafarsprautur (í pokum)
4. Tvær 1 ml munngjafarsprautur (í pokum)
5. 1 leiðbeiningabæklingur (ekki á myndinni)
6. 1 fylgiseðill (ekki á myndinni)



Mynd A

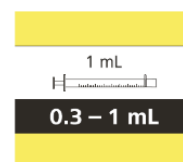
Hvernig geyma á Evrysdi

Ítarlegar upplýsingar eru í kafla 5 í fylgiseðlinum, „Hvernig geyma á Evrysdi“.

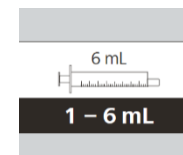
A) Skammtur af réttu rúmmáli dreginn upp

Hvernig velja á rétta munngjafarsprautu fyrir skammtinn af Evrysdi

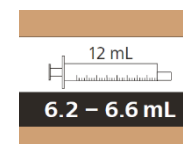
- Ef daglegur skammtur af Evrysdi er á bilinu 0,3 ml til 1 ml á að nota 1 ml munngjafarsprautuna (gulur merkimiði).



- Ef daglegur skammtur af Evrysdi er á bilinu 1 ml til 6 ml á að nota 6 ml munngjafarsprautuna (grár merkimiði).



- Ef daglegur skammtur af Evrysdi er stærri en 6 ml á að nota 12 ml munngjafarsprautuna (brúnn merkimiði).

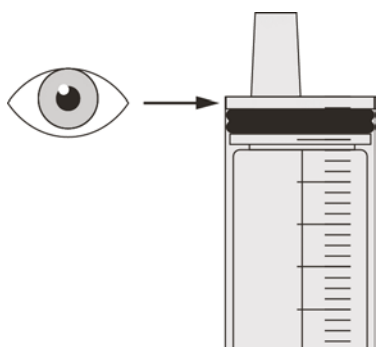


Spyrjið lækinn eða lyfjafræðing hvernig eigi að námunda skammt fyrir þig eða barnið þitt að næsta kvörðunarstriki á sprautunni.

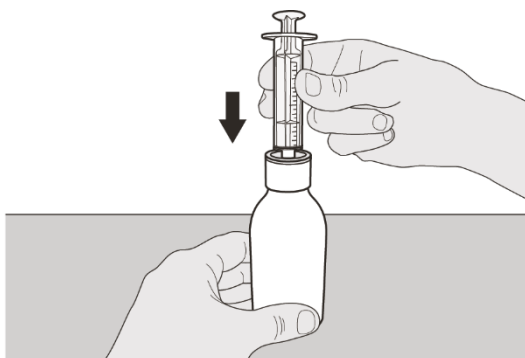
Hvernig á að draga upp skammtinn af Evrysi



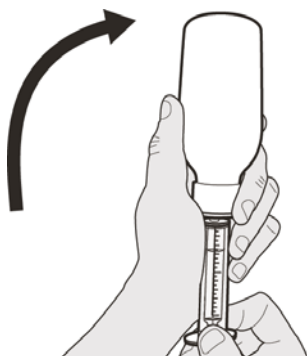
Mynd B



Mynd C



Mynd D



Mynd E

Skref A1

Fjarlægið lokið með því að þrýsta því niður og snúa því til vinstri (rangsælis) (sjá mynd B). Ekki farga lokinu.

Skref A2

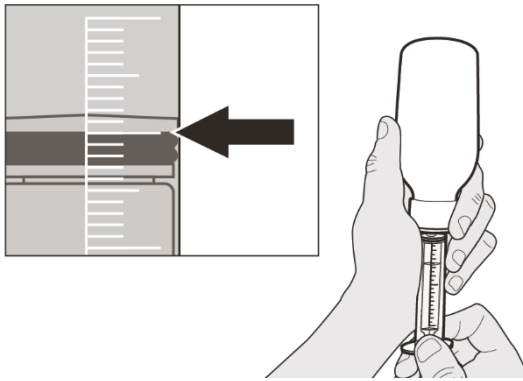
Þrýstið stimpli munngjafarsprautunnar alla leið inn, til að fjarlægja allt loft úr sprautunni (sjá mynd C).

Skref A3

Haldið glasinu í uppréttri stöðu og stingið sprautustútnum í millistykkið (sjá mynd D).

Skref A4

Hvolfið glasinu varlega, með sprautustútinn vandlega festan í millistykkið (sjá mynd E).

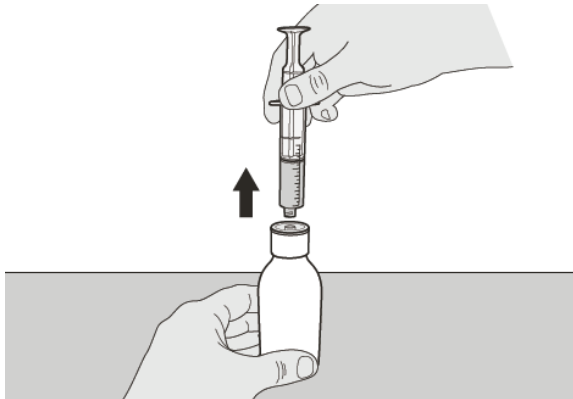


Mynd F

Skref A5

Dragið stimpilinn varlega út til að draga upp skammtinn af Evrysi. Efri brún svarta stimpilsins á að bera við millilítrastrikið á munngjafarsprautunni sem svarar til daglegs skammts (sjá mynd F).

Þegar búið er að draga upp réttan skammt á að **halda stimplinum stöðugum svo hann hreyfist ekki.**



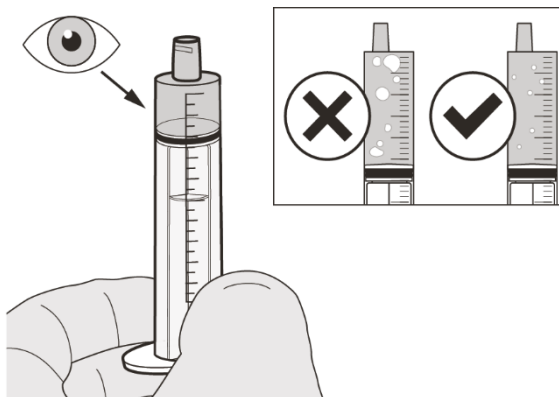
Mynd G

Skref A6

Haldið stimplinum áfram stöðugum svo hann hreyfist ekki. Látið munngjafarsprautuna vera áfram í millistykkinu og snúið glasinu við þannig að það sé í uppréttri stöðu. Setjið glasið á slétt yfirborð. Takið munngjafarsprautuna úr millistykkinu með því að toga hana varlega beint upp (sjá mynd G).

Skref A7

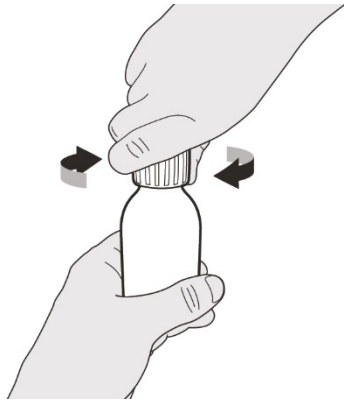
Haldið munngjafarsprautunni þannig að stútur hennar vísi upp. Skoðið lyfið í munngjafarsprautunni. **Ef** stórar loftbólur eru í sprautunni (sjá mynd H) **eða ef** dreginn hefur verið upp rangur skammtur af Evrysi á að stinga sprautustútnum þétt í millistykkið. Þrýstið síðan stimplinum alla leið inn til að sprauta lyfinu aftur í glasið og endurtakið skref A4 til A7.



Mynd H

Evrysi á að taka eða gefa tafarlaust eftir að það er dregið upp í munngjafarsprautuna.

Ef lyfið er ekki tekið **innan 5 mínútna** á að farga lyfinu sem er í munngjafarsprautunni og draga upp nýjan skammt.



Mynd I

Skref A8

Setjið lokið aftur á glasið. Lokið glasinu vandlega með því að snúa lokinu til hægri (réttisælis) (sjá mynd I). Ekki fjarlægja millistykkið úr glasinu.

Ef skammturinn af Evryski er tekinn um munn á að fylgja leiðbeiningunum í kafla „**B) Hvernig taka á skammt af Evryski um munn**“.

Ef skammturinn af Evryski er gefinn um magaslöngu á að fylgja leiðbeiningunum í kafla „**C) Hvernig gefa á skammt af Evryski um magaslöngu í gegnum magavegg**“.

Ef skammturinn af Evryski er gefinn um magasondu á að fylgja leiðbeiningunum í kafla „**D) Hvernig gefa á skammt af Evryski um magasondu í gegnum nef**“.

Evryski munngjafarsprautur eru hannaðar til að vera samhæfðar ENFit-kerfinu. Ef slangan er ekki samhæfð ENFit-kerfinu gæti þurft ENFit-millistykki til að tengja Evryski sprautuna við magaslöngu gegnum magavegg eða magasondu gegnum nef.

B) Hvernig taka á skammt af Evryski um munn

Sitja á uppréttur meðan skammtur af Evryski er tekinn inn um munn.



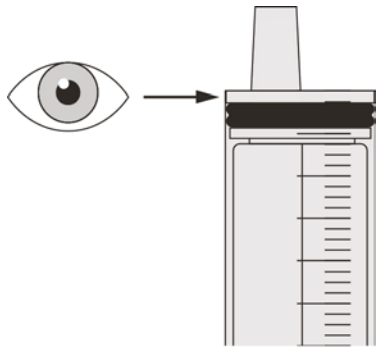
Mynd J

Skref B1

Stingið munngjafarsprautunni í munninn með stútinn að annarri kinninni.

Þrýstið stimplinum **hægt** alla leið inn til að gefa allan skammtinn af Evryski (sjá mynd J).

Ef Evryski er gefið aftast í kok eða of hratt getur það valdið því að sjúklingnum svelgist á lyfinu.



Mynd K

Skref B2

Gangið úr skugga um að ekkert lyf sé eftir í munngjafarsprautunni (sjá mynd K).



Mynd L

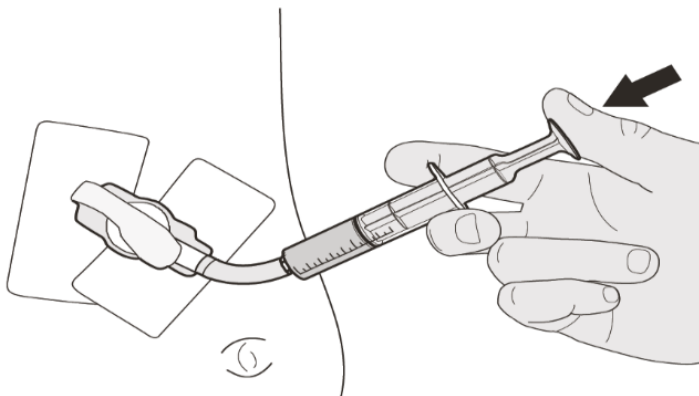
Skref B3

Drekka á vatn strax eftir að skammtur af Evrysdi er tekinn (sjá mynd L).

Leiðbeiningar um hreinsun sprautunnar eru í skrefi E.

C) Hvernig gefa á skammt af Evrysdi um magaslöngu í gegnum magavegg

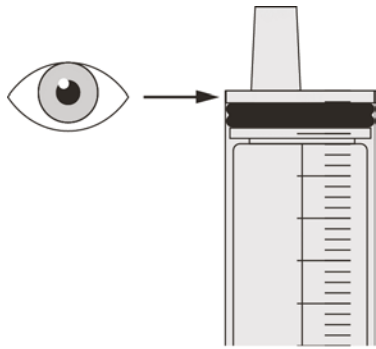
Ef Evrysdi er gefið um magaslöngu skaltu biðja lækinn eða hjúkrunarfræðing að sýna þér hvernig á að skoða magaslönguna áður en Evrysdi er gefið.



Mynd M

Skref C1

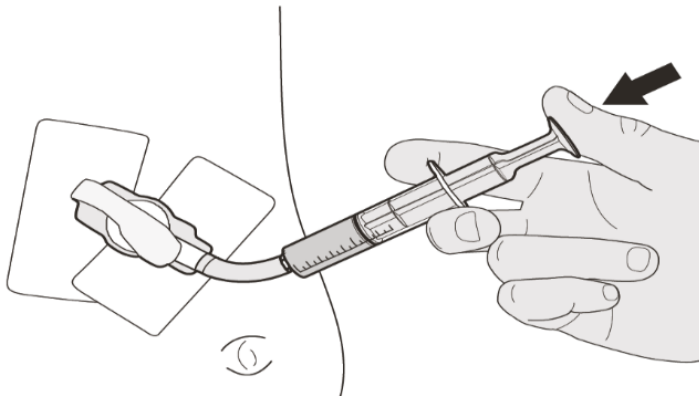
Stingið stút munngjafarsprautunnar í magaslönguna. Þrýstið stimplinum hægt alla leið inn til að gefa allan skammtinn af Evrysdi (sjá mynd M).



Mynd N

Skref C2

Gangið úr skugga um að ekkert lyf sé eftir í munngjafarsprautunni (sjá mynd N).



Mynd O

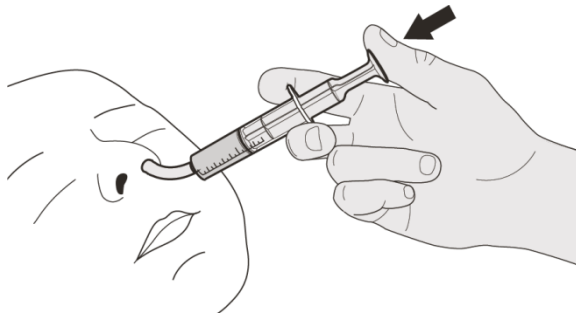
Skref C3

Skola á magaslönguna með 10-20 ml af vatni strax eftir að skammtur af Evrysdi er gefinn (sjá mynd O).

Leiðbeiningar um hreinsun sprautunnar eru í skrefi E.

D) Hvernig gefa á skammt af Evrysdi um magasondu í gegnum nef

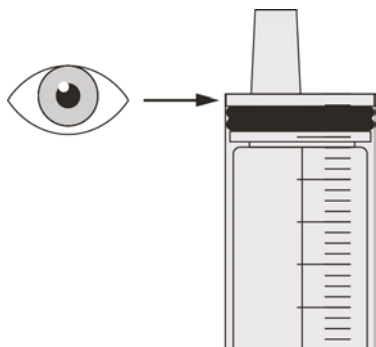
Ef Evrysdi er gefið um magasondu skaltu biðja lækinn eða hjúkrunarfræðing að sýna þér hvernig á að skoða magasonduna áður en Evrysdi er gefið.



Mynd P

Skref D1

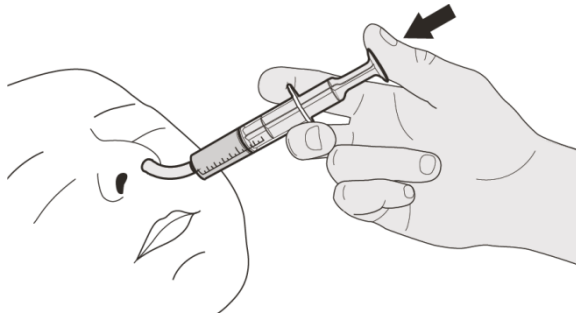
Stingið stút munngjafarsprautunnar í magasonduna. Þrýstið stimplinum hægt alla leið inn til að gefa allan skammtinn af Evrysdi (sjá mynd P).



Mynd Q

Skref D2

Gangið úr skugga um að ekkert lyf sé eftir í munngjafarsprautunni (sjá mynd Q).



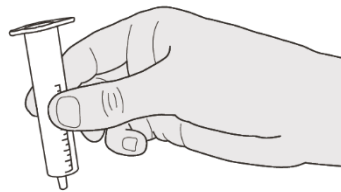
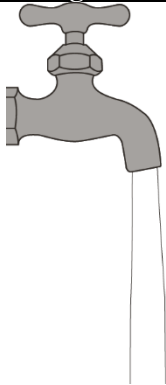
Mynd R

Skref D3

Skola á magasonduna með 10-20 ml af vatni strax eftir að skammtur af Evrysdi er gefinn (sjá mynd R).

Leiðbeiningar um hreinsun sprautunnar eru í skrefi E.

E) Hvernig hreinsa á munnjafarsprautuna eftir notkun

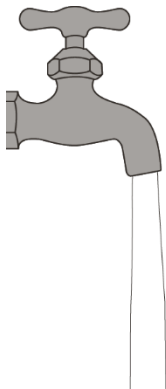


Mynd S

Skref E1

Fjarlægjið stimpilinn úr munnjafarsprautunni.

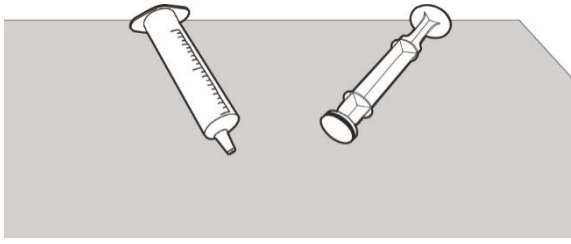
Skolið bol munnjafarsprautunnar vel með hreinu vatni (sjá mynd S).



Mynd T

Skref E2

Skolið stimpilinn vel með hreinu vatni (sjá mynd T).



Mynd U

Skref E3

Gangið úr skugga um að bolur og stimpill munngjafarsprautunnar séu hreinir.

Leggið bol og stimpil munngjafarsprautunnar til þerris á hreint yfirborð á öruggum stað (sjá mynd U).

Þvoið hendur.

Þegar hlutarnir eru orðnir þurrir á að setja stimpilinn aftur í bol munngjafarsprautunnar og geyma sprautuna með lyfinu.

Leiðbeiningar um blöndun

Evrysdi 0,75 mg/ml

mixtúruduft, lausn

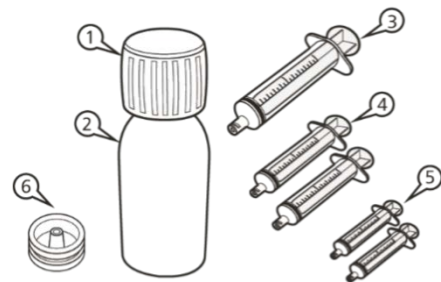
risdiplam

Leiðbeiningar um blöndun

(EINGÖNGU FYRIR HEILBRIGÐISSTARFSFÓLK [t.d. LYFJAFRÆÐINGA])

Í hverri Evrysdi öskju er eftirtalið (sjá mynd A):

1. 1 lok
2. 1 Evrysdi glas
3. Ein 12 ml munngjafarsprauta (í poka)
4. Tvær 6 ml munngjafarsprautur (í pokum)
5. Tvær 1 ml munngjafarsprautur (í pokum)
6. 1 millistykki til að festa á glasið
7. 1 fylgiseðill (ekki á myndinni)
8. 1 leiðbeiningar um blöndun (ekki á myndinni)
9. 1 notkunarleiðbeiningar (ekki á myndinni)



Mynd A

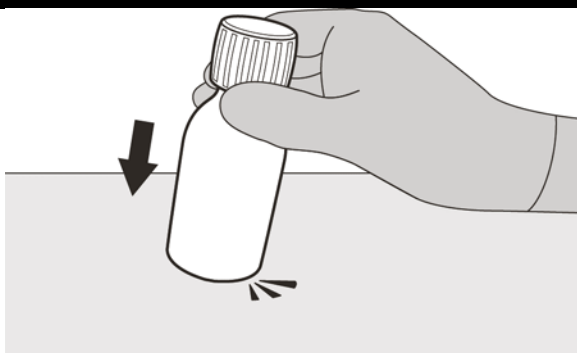
Mikilvægar upplýsingar um Evrysdi

- **Forðist að anda að ykkur** Evrysdi dufti.
- **Notið hanska.**
- **Notið ekki** ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu mixtúruduftsins. Fyrningardagsetningin er prentuð á merkimiðann á glasinu.
- **Ekki** afhenda blandaða mixtúru ef dagsetningin sem á að farga henni er seinna en fyrningardagsetning mixtúruduftsins.
- **Forðist snertingu** lyfsins við húð. Ef lyfið berst á húðina á að þvo hana með sápu og vatni.
- **Notið ekki** lyfið ef eitthvað af búnaðinum sem á að fylgja er skemmt eða vantar.
- Notið hreinsað vatn eða vatn fyrir stungulyf til að blanda lyfið.
- Ekki afhenda aðrar munngjafarsprautur með lyfinu en þær sem fylgja í pakkanum.

Hvernig á að geyma Evrysti?

- Geymið mixtúruftið (óblandað lyf) í öskjunni við herbergishita.
- Geymið mixtúruna (blandað lyf) í kæli (2 til 8°C) og látið glasið standa upprétt í öskjunni.
- Geymið mixtúruna í upprunalegu glasi og látið glasið ávallt standa upprétt og vel lokað.

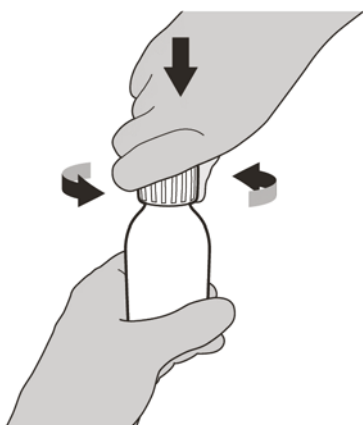
Blöndun



Mynd B

Skref 1

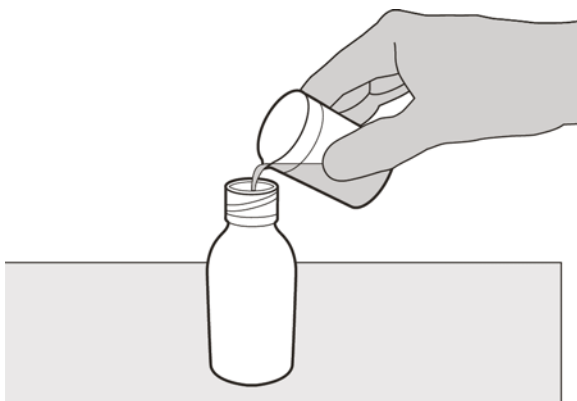
Bankið létt á botn glassins til að losa um mixtúruftið (sjá mynd B).



Mynd C

Skref 2

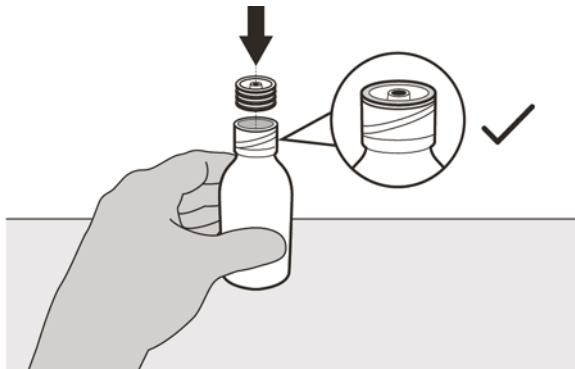
Fjarlægið lokið með því að þrýsta því niður og snúa því til vinstri (rangsælis) (sjá mynd C). Ekki farga lokinu.



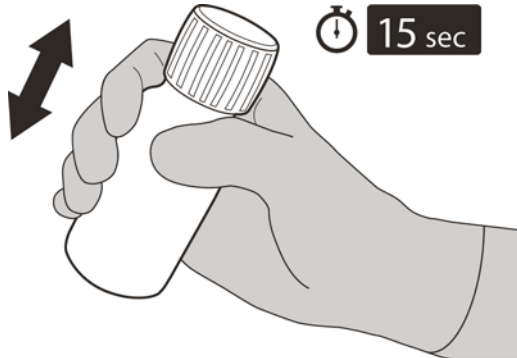
Mynd D

Skref 3

Hellið 79 ml af hreinsuðu vatni eða vatni fyrir stungulyf varlega í glasið (sjá mynd D).



Mynd E



Mynd F



Mynd G

Skref 4

Setjið glasið á borð og haldið því með einni hönd.

Setjið millistykkið í stútinn með því að þrýsta því niður með hinni höndinni. Gangið úr skugga um að það liggi þétt við brún glassins (sjá mynd E).

Skref 5

Setjið lokið aftur á glasið. Lokið glasinu með því að snúa því til hægri (réttisælis).

Gangið úr skugga um að glasið sé vel lokað og hristið það síðan vel í 15 sekúndur (sjá mynd F).

Bíðið í 10 mínútur. Mixtúran ætti að vera **tær lausn**.

Síðan á að hrista glasið aftur í 15 sekúndur.

Skref 6

Reiknið út daginn sem á að farga lyfinu eftir, sem er **64 dögum** eftir blöndun (Athugið: dagurinn sem mixtúran er blönduð er dagur 0. Til dæmis, ef mixtúran er blönduð 1. apríl á að farga henni eftir 4. júní).

Skrifið dagsetninguna sem á að farga mixtúrunni eftir á merkimiðann á glasinu (sjá mynd G) og öskjuna.

Setjið glasið aftur í upprunalegu öskjuna, ásamt sprautunum (í pokum), fylgiseðli og notkunarleiðbeiningum.

Geymið öskjuna í kæli (2 til 8°C).