

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Evrysdi 0,75 mg/ml milteliai geriamajam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename buteliuke yra 2 g miltelių geriamajam tirpalui, kuriuose yra 60 mg risdiplamo (*risdiplamum*).

Kiekviename paruošto tirpalo mililitre yra 0,75 mg risdiplamo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename mililitre yra 0,38 mg natrio benzoato (E 211) ir 2,97 mg izomalto (E 953).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai geriamajam tirpalui.

Šviesiai geltonos, geltonos, pilkai geltonos, žalsvai geltonos arba šviesiai žalios spalvos milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Evrysdi skirtas 5q spinaline raumenų atrofija (SRA) sergantiems pacientams, kuriems nustatyta klinikinė 1-ojo, 2-ojo ar 3-iojo tipo SRA diagnozė arba kurie turi nuo vienos iki keturių SMN2 geno kopijų, gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą risdiplamu turi paskirti gydytojas, turintis SRA sergančių pacientų gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama kartą per parą vartojama risdiplamo dozė nustatoma atsižvelgiant į pacientų amžių ir kūno svorį (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Evrysdi miltelių geriamajam tirpalui dozavimo schema pagal amžių ir kūno svorį

<i>Amžius* ir kūno svoris</i>	<i>Rekomenduojama paros dozė</i>
< 2 mėnesių	0,15 mg/kg
Nuo 2 mėnesių iki < 2 metų	0,20 mg/kg
≥ 2 metų (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 metų (≥ 20 kg)	5 mg

* remiantis pakoreguotu neišnešiotų kūdikių amžiumi

≥ 2 metų ir ≥ 20 kg sveriantiems pacientams, galima skirti kitą plėvele dengtą tablečių farmacinę formą. Informacija pateikiama Evrysdi plėvele dengtų tablečių preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Gydytojas turi paskirti tinkamą farmacinę formą, atsižvelgdamas į reikiamą dozę ir paciento poreikius, įskaitant paciento gebėjimą ryti. Pacientams, kuriems sunku nuryti visą tabletę arba kuriems vaistinio preparato reikia vartoti per nazogastrinę zondą ar gastrostomos vamzdelį, plėvele dengtą tabletę galima ištirpinti vandenyje arba skirti miltelius geriamajam tirpalui.

Gydymas didesnėmis nei 5 mg paros dozėmis netirtas.

Pavėluotos ar pamirštos dozės

Jeigu suplanuota dozė buvo praleista ir jeigu praėjo ne daugiau kaip 6 valandos nuo planuotos dozės vartojimo, ją reikia suvartoti kaip galima greičiau prisiminus. Kitu atveju praleistos dozės reikia nevartoti, o kitą dozę reikia suvartoti įprastu laiku kitą dieną.

Jeigu pacientas nenurijo visos dozės arba po risdiplamo dozės vartojimo pasireiškė vėmimas, negalima skirti kitos dozės norint kompensuoti ne visą suvartotą dozę. Kitą dozę reikia suvartoti įprastu laiku.

Ypatingos populiacijos

Senyvi asmenys

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia, remiantis ribotais duomenimis apie vaistinio preparato poveikį 65 metų ir vyresniems asmenims (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų veiklos sutrikimas

Risdiplamo poveikis šios populiacijos pacientams neištirtas. Nesitikima, kad pacientams, kuriems yra inkstų veiklos sutrikimas, reikėtų koreguoti dozę (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Vaistinio preparato poveikis pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, neištirtas; jiems gali padidėti risdiplamo ekspozicija (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Duomenų apie risdiplamo farmakokinetiką jaunesniems nei 16 dienų pacientams nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Evrysdi miltelius geriamajam tirpalui prieš vaistinio preparato išdavimą privalo paruošti sveikatos priežiūros specialistas (pvz., vaistininkas). Rekomenduojama, kad prieš pirmosios dozės paskyrimą sveikatos priežiūros specialistas aptartų su pacientu ar jo globėju, kaip paruošti paskirtą paros dozę.

Evrysdi vartojamas per burną kartą per parą valgio metu ar nevalgius, kasdien maždaug tuo pačiu metu, naudojant tiekiamą daugkartinį geriamąjį švirkštą. Evrysdi negalima maišyti su pienu ar pieno mišiniais.

Evrysdi reikia suvartoti iškart, kai tirpalas įtraukiamas į geriamąjį švirkštą. Jeigu vaistinis preparatas nesuvartojamas per 5 minutes, tirpalą reikia išpilti iš geriamojo švirkšto ir paruošti naują jo dozę. Jeigu Evrysdi išsilieja arba patenka ant odos, šią sritį reikia nuplauti muilu ir vandeniu.

Po Evrysdi vartojimo pacientas turi atsigerti vandens, kad būtų užtikrinta, jog buvo nuryta visa vaistinio preparato dozė. Jeigu pacientas negali ryti ir jam įvestas nazogastrinis zondas ar išvesta gastrostoma, Evrysdi miltelius geriamajam tirpalui galima skirti per šiuos vamzdelius. Po Evrysdi skyrimo vamzdelį reikia praplauti vandeniu.

Geriamojo švirkšto parinkimas paskirtai paros dozei suvartoti

Švirkšto dydis	Dozės tūris	Švirkšto padalos
1 ml	Nuo 0,3 ml iki 1 ml	0,01 ml
6 ml	Nuo 1 ml iki 6 ml	0,1 ml
12 ml	Nuo 6,2 ml iki 6,6 ml	0,2 ml

Skaiciuojant paskirtos dozės tūrį, reikia atsižvelgti į švirkšto padalas. Dozės tūrį reikia suapvalinti iki artimiausios padalos, pažymėtos ant pasirinkto geriamojo švirkšto.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Galimas toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Su gyvūnais atliktų tyrimų metu pastebėtas toksinis poveikis embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Vaisingus pacientus reikia informuoti apie galimą riziką, taip pat jiems reikia nurodyti, kad privaloma naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir dar bent 1 mėnesį po paskutiniosios dozės vartojimo moteriškosios lyties pacientėms ar dar bent 4 mėnesius po paskutiniosios dozės vartojimo vyriškosios lyties pacientams. Prieš pradėdant gydymą risdiplamu vaisingas moteris reikia ištirti dėl galimo nėštumo (žr. 4.6 skyrių).

Galimas poveikis vyrų vaisingumui

Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis, vyriškosios lyties pacientai negali būti spermų donorais gydymo metu ir dar 4 mėnesius po paskutiniosios risdiplamo dozės vartojimo. Prieš pradėdant gydymą su vaisingais vyrais reikia aptarti vaisingumo išsaugojimo strategiją (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius). Risdiplamo poveikis vyrų vaisingumui tyrimų su žmonėmis metu neištirtas.

Pagalbinės medžiagos

Izomaltas

Evrysdi sudėtyje yra izomalto (2,97 mg/ml). Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas.

Natris

Viename Evrysdi tirpalo mililitre yra 0,375 mg natrio benzoato. Natrio benzoatas naujagimiams (iki 4 savaičių) gali sunkinti geltą (odos ir akių pageltimą).

Evrysdi 5 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis risdiplamui

Skiriant stipraus CYP3A inhibitoriaus itrakonazolo 200 mg dozę du kartus per parą kartu su vienkartinę 6 mg risdiplamo doze per burną, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingo poveikio risdiplamo farmakokinetikos (FK) rodmenims (11 % padidėjo AUC, 9 % sumažėjo C_{max}). Risdiplamo skiriant kartu su CYP3A inhibitoriumi, dozės koreguoti nereikia.

Nesitikima vaistinių preparatų sąveikos veikiant FMO1 ir FMO3 fermentus.

Risdiplamo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Risdiplamas yra silpnas CYP3A inhibitorius. Sveikiems suaugusiems asmenims 2 savaitių laikotarpiu kartą per parą per burną skiriant risdiplamo, nustatyta nedaug padidėjusi jautraus CYP3A substrato midazolamo ekspozicija (AUC padidėjo 11 %; $C_{\max}$ padidėjo 16 %). Toks sąveikos mastas nėra vertinamas kaip kliniškai reikšmingas, todėl CYP3A substratų dozės koreguoti nereikia.

In vitro atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad risdiplamas ir jo svarbiausias metabolitas žmogaus organizme M1 reikšmingai neslopina žmogaus MDR1, organinių anijonų pernašos polipeptido (angl. *organic anion-transporting polypeptide [OATP]1B1, OATP1B3*), organinių anijonų nešiklių (angl. *organic anion transporter 1 and 3*) (OAT 1 ir OAT 3). Tačiau risdiplamas ir jo metabolitas *in vitro* slopina žmogaus organinių katijonų nešiklį 2 (angl. *human organic cation transporter 2, OCT2*) bei daugelio vaistų ir toksinų šalinimo (angl. *multidrug and toxin extrusion, MATE*) nešiklius MATE1 ir MATE2-K. Susidarant terapinėms vaistinio preparato koncentracijoms, nesitikima sąveikos su OCT2 substratais. Kartu vartojamo risdiplamo poveikis MATE1 ir MATE2-K substratų farmakokinetikai žmogaus organizme nežinomas. Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, vartojant risdiplamo gali padidėti MATE1 ar MATE2-K nešiklių šalinamų vaistinių preparatų (pavyzdžiui, metformino) koncentracijos plazmoje. Jeigu šių vaistinių preparatų vartojimo kartu išvengti negalima, reikia stebėti dėl galimo su vaistiniais preparatais susijusio toksinio poveikio pasireiškimo ir prireikus apsvarstyti kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės mažinimo galimybę.

Neturima veiksmingumo ar saugumo duomenų, kurie galėtų pagrįsti risdiplamo vartojimą kartu su nusinersenu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingi pacientai

Vyriškosios ir moteriškosios lyties pacientų kontracepcija

Vyriškosios ir moteriškosios lyties vaisingi pacientai turi laikytis toliau pateiktų nurodymų dėl kontracepcijos:

- Vaisingos moteriškosios lyties pacientės turi naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir dar bent 1 mėnesį po paskutiniosios dozės vartojimo.
- Tiek vyriškosios lyties pacientai, tiek ir jų vaisingos partnerės turi užtikrinti, kad bus naudojamos labai veiksmingos kontracepcijos priemonės gydymo metu ir dar bent 4 mėnesius po paskutiniosios dozės vartojimo.

Nėštumo testai

Prieš paskiriant gydymą risdiplamu vaisingas moteriškosios lyties pacientės reikia iširti dėl galimo nėštumo. Nėščioms moterims reikia aiškiai nurodyti galimą vaistinio preparato keliamą riziką vaisiui.

Nėštumas

Duomenų apie risdiplamo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Risdiplamo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar risdiplamas išsiskiria į motinos pieną. Su žiurkėmis atlikti tyrimai rodo, kad risdiplamas išsiskiria į žiurkių patelių pieną (žr. 5.3 skyrių). Kadangi galimas kenksmingas poveikis žindomam kūdikiui nežinomas, gydymo metu žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Vyriškosios lyties pacientai

Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, gydymo metu gali būti sutrikdomas vyrų vaisingumas. Tyrimų metu žiurkių ir beždžionių reprodukcijos organuose buvo pastebėta, kad pasireiškė spermatozoidų degeneracija ir sumažėjo jų kiekis (žr. 5.3 skyrių). Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis tikėtina, kad nutraukus risdiplamo vartojimą poveikis spermatozoidams bus grįžtamas.

Pacientai gali apsvarstyti spermos išsaugojimo galimybę prieš pradedant skirti gydymą arba po bent 4 mėnesių trukmės laikotarpio neskiriant vaistinio preparato. Pacientai, kurie nori susilaukti vaikų, turėtų nutraukti gydymą mažiausiai 4 mėnesiams. Po apvaisinimo gydymą galima vėl atnaujinti.

Moteriškosios lyties pacientės

Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis (žr. 5.3 skyrių), nesitikima risdiplamo poveikio moterų vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Risdiplamas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai kūdikių amžiaus SRA klinikinių risdiplamo tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų buvo karščiavimas (54,8 %), išbėrimas (29,0 %) ir viduriavimas (19,4 %).

Dažniausiai vėlesnės pradžios SRA sergantiems pacientams klinikinių risdiplamo tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų buvo karščiavimas (21,7 %), galvos skausmas (20,0 %), viduriavimas (16,7 %) ir išbėrimas (16,7 %).

Anksčiau nurodytų nepageidaujamų reakcijų klinikinė išraiška ir pasireiškimo laikas buvo neaiškūs, paprastai jos išnyko tęsiant gydymą tiek kūdikių amžiaus SRA, tiek ir vėlesnės pradžios SRA sergantiems pacientams.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Kiekvienos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo dažnio kategorija nurodyta naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Klinikinių tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų (2 lentelė) išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios kūdikių amžiaus ir vėlesnės pradžios SRA sergantiems pacientams, remiantis risdiplamo klinikinių tyrimų duomenimis bei patirtimi po vaistinio preparato registracijos

Organų sistemų klasė	Kūdikių amžiaus SRA (1-ojo tipo)	Vėlesnės pradžios SRA (2-ojo ir 3-iojo tipų)
Infekcijos ir infestacijos		
Šlapimo takų infekcija (įskaitant cistitą)	Dažnas	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai		
Galvos skausmas	Duomenų nėra	Labai dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Viduriavimas	Labai dažnas	Labai dažnas
Pykinimas	Duomenų nėra	Dažnas
Burnos gleivinės išopėjimas ir aftinės opos	Dažnas	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Išbėrimas*	Labai dažnas	Labai dažnas
Odos vaskulitas**	Dažnis nežinomas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Artralgija	Duomenų nėra	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Karščiavimas (įskaitant hiperpireksią)	Labai dažnas	Labai dažnas

* Įskaitant dermatitą, į aknę panašaus dermatito, alerginio dermatito, eritemos, folikulito, išbėrimo, eritematozinio išbėrimo, makulopapulinio išbėrimo, papulinio išbėrimo atvejus.

** Po vaistinio preparato registracijos buvo gauta pranešimų apie odos vaskulito atvejus. Visam laikui nutraukus risdiplamo vartojimą, simptomai išnyko. Turimais duomenimis pasireiškimo dažnio apskaičiuoti negalima.

Saugumo savybių pobūdis ikisimptominiams pacientams

Remiantis RAINBOWFISH tyrimo metu atliktos pirminės analizės duomenimis, Evrysdi saugumo savybių pobūdis ikisimptominiams pacientams yra panašus į nustatytąjį pobūdį simptominiams kūdikių amžiaus SRA ir vėlesnės pradžios SRA sergantiems pacientams. Į RAINBOWFISH tyrimą buvo įtraukti 26 pacientai, kuriems nustatyta ikisimptominė SRA ir kurių amžius pirmosios vaistinio preparato dozės skyrimo metu buvo nuo 16 iki 41 dienos (svorio intervalas: 3,1–5,7 kg). Vaistinio preparato ekspozicijos trukmės mediana buvo 20,4 mėnesio (intervalas: 10,6–41,9 mėnesio). Vaistiniui preparatui patekus į rinką duomenų apie jaunesnius nei 20 dienų naujagimius yra nedaug.

Saugumo duomenys pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas kitais SRA modifikuojančiais vaistiniais preparatais

Risdiplamo saugumo savybės anksčiau jau gydytiems SRA sergantiems pacientams (įskaitant tuos, kuriems anksčiau buvo skirta nusinerseno arba onasemnogeno abeparvoveko) yra panašios į nustatytąsias saugumo savybes anksčiau negydytiems SRA sergantiems pacientams, kuriems risdiplamo buvo skiriama FIREFISH, SUNFISH ir RAINBOWFISH klinikinių tyrimų metu (žr. 5.1 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju risdiplamo priešnuodžio nežinoma. Perdozavus vaistinio preparato, paciento būklę reikia atidžiai stebėti bei skirti palaikomojo gydymo priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti vaistiniai preparatai skeleto ir raumenų sistemos sutrikimams gydyti, ATC kodas – M09AX10

Veikimo mechanizmas

Risdiplamas yra motorinio neurono 2 išgyvenamumo (angl. *survival of motor neuron 2*, SMN2) pre-mRNA splaisingo modifikatorius, sukurtas gydyti SRA sergančius pacientus, kai SRA sukėlė chromosomoje 5q esančio SMN1 geno mutacijos, lemiančios SMN baltymo stoką. Funkcinė SMN baltymo stoka yra tiesiogiai susijusi su SRA patofiziologija, lemiančia progresuojantį motorinių neuronų nykimą ir raumenų silpnumą. Risdiplamas koreguoja SMN2 splaisingą, subalansuodamas mRNA kopijų sintezę ir didindamas 7 egzono įtraukimą, tokiu būdu didindamas funkcionalaus ir stabilaus SMN baltymo gamybą. Taigi, risdiplamas gydo SRA didindamas ir išlaikydamas funkcionuojančio SMN baltymo kiekį.

Farmakodinaminis poveikis

Klinikinių FIREFISH (pacientai, kurių amžius įtraukimo į tyrimą metu buvo 2–7 mėn.), SUNFISH (2–25 metų pacientai įtraukimo į tyrimą metu) ir JEWELFISH (1–60 metų pacientai įtraukimo į tyrimą metu) tyrimų su kūdikių amžiaus SRA ir vėlesnės pradžios SRA sergančiais pacientais duomenimis, sergantiesiems visų tirtų tipų SRA vartojant risdiplamą per 4 savaites nuo gydymo pradžios padidėjo SMN baltymo kiekis kraujyje (vidutinis pokytis buvo daugiau kaip 2 kartus didesnis nei pradinės reikšmės). Šis padidėjęs SMN baltymo kiekis išliko visu gydymo laikotarpiu (mažiausiai 24 mėnesius).

Širdies elektrofiziologija

Risdiplamo poveikis QTc intervalui buvo įvertintas tyrimo su 47 sveikais suaugusiais tiriamaisiais asmenimis metu. Tyrimo duomenimis nustatyta, kad susidarant terapinio poveikio ekspozicijai risdiplamo vartojimas neilgina QTc intervalo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Risdiplamo veiksmingumas gydant pacientus, sergančius kūdikių amžiaus SRA (1-ojo tipo) ir vėlesnės pradžios SRA (2-ojo ir 3-ojo tipo), buvo įvertintas atlikus 2 pagrindžiamuosius klinikinius tyrimus (FIREFISH ir SUNFISH). Risdiplamo veiksmingumo duomenys gydant ikisimptominius SRA pacientus buvo įvertinti RAINBOWFISH klinikinio tyrimo metu. Pacientai, kuriems nustatyta klinikinė 4-ojo tipo SRA diagnozė, nebuvo tiriami klinikiniuose tyrimuose.

Kūdikių amžiaus SRA

BP39056 (FIREFISH) tyrimas yra atvirasis, 2 dalių tyrimas, skirtas ištirti risdiplamo veiksmingumą, saugumą, FK ir farmakodinamiką (FD) simptomine 1-ojo tipo SRA sergantiems pacientams (visiems pacientams genetiškai buvo patvirtinta liga su SMN2 geno 2 kopijomis). 1-oji FIREFISH tyrimo dalis buvo atliekama kaip dozės nustatymo tyrimo dalis. Patvirtinamosios 2-osios FIREFISH tyrimo dalies metu buvo įvertintas gydymo risdiplamu veiksmingumas. 1-ojoje tyrimo dalyje dalyvavę pacientai nebuvo įtraukiami į 2-ąją tyrimo dalį.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo gebėjimas sėdėti be pagalbos bent 5 sekundes, vertinant pagal Bayley kūdikių vystymosi skalės trečiosios versijos (angl. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition, BSID-III*) didžiųjų motorikos įgūdžių skalės 22 punktą, po 12 mėnesių trukmės gydymo.

FIREFISH tyrimo 2-oji dalis

Į FIREFISH tyrimo 2-ąją dalį buvo įtrauktas 41 pacientas, sirgęs 1-ojo tipo SRA. Klinikinių 1-ojo tipo SRA požymių ir simptomų pasireiškimo pradžios amžiaus mediana buvo 1,5 mėnesio (intervalas: 1,0–3,0 mėnesio), 54 % pacientų buvo moteriškosios lyties, 54 % buvo baltodžiai, o 34 % – azijiečiai. Įtraukimo į tyrimą metu amžiaus mediana buvo 5,3 mėnesio (intervalas: 2,2–6,9 mėnesio), o laikotarpio tarp simptomų pasireiškimo pradžios ir pirmosios dozės vartojimo trukmės mediana buvo 3,4 mėnesio (intervalas: 1,0–6,0 mėnesio). Tyrimo pradžioje Filadelfijos vaikų ligoninės Nervų ir raumenų sistemos ligomis sergančių kūdikių testo (angl. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, CHOP-INTEND*) įvertinimo mediana buvo 22,0 balo (intervalas: 8,0–37,0), o Hammersmith kūdikių neurologinės būklės įvertinimo 2-ojo modulio (angl. *Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2, HINE-2*) įvertinimo mediana buvo 1,0 balo (intervalas: 0,0–5,0).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kurie gebėjo sėdėti be pagalbos bent 5 sekundes po 12 mėnesių trukmės gydymo (pagal BSID-III didžiųjų motorikos įgūdžių skalės 22 punktą). Svarbiausios veiksmingumo vertinamosios baigtys risdiplamo vartojusiems pacientams nurodytos 3 lentelėje.

3 lentelė. Svarbiausių veiksmingumo rezultatų santrauka po 12 mėnesių ir po 24 mėnesių (FIREFISH tyrimo 2-oji dalis)

Veiksmingumo vertinamosios baigtys	Pacientų dalis N = 41 (90 % PI)	
	Po 12 mėnesių	Po 24 mėnesių
<u>Motorinė funkcija ir vystymosi etapai</u>		
BSID-III: sėdėjimas be pagalbos bent 5 sekundes	29,3 % (17,8 %; 43,1 %) p < 0,0001 ^a	61,0 % (46,9 %; 73,8 %)
CHOP-INTEND: įvertinimo balas 40 ar didesnis	56,1 % (42,1 %; 69,4 %)	75,6 % (62,2 %; 86,1 %)
CHOP-INTEND: padidėjimas ≥ 4 balais nuo pradinių reikšmių	90,2 % (79,1 %; 96,6 %)	90,2 % (79,1 %; 96,6 %)
HINE-2: pasiekė motorikos vystymosi etapą ^b	78,0 % (64,8 %; 88,0 %)	85,4 % (73,2 %; 93,4 %)
HINE-2: sėdėjimas be pagalbos ^c	24,4 % (13,9 %; 37,9 %)	53,7 % (39,8 %; 67,1 %)
<u>Išgyvenamumas ir išgyvenamumas be reiškinių</u>		
Išgyvenamumas be reiškinių ^d	85,4 % (73,4 %; 92,2 %)	82,9 % (70,5 %; 90,4 %)
Išgyvenę pacientai	92,7 % (82,2 %; 97,1 %)	92,7 % (82,2 %; 97,1 %)
<u>Rijimas ir maitinimasis</u>		
Gebėjimas maitintis per burną ^e	82,9 % (70,3 %; 91,7 %)	85,4 % (73,2 %; 93,4 %)

Santrumpos: CHOP-INTEND – Filadelfijos vaikų ligoninės Nervų ir raumenų sistemos ligomis sergančių kūdikių testas (angl. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*); HINE-2 – Hammersmith kūdikių neurologinės būklės įvertinimo 2-asis modulis (angl. *Module 2 of the Hammersmith Infant Neurological Examination*).

^a p reikšmė pagrįsta vienakrypčiu tiksluoju dvinariniu testu. Rezultatas lyginamas su slenkstine 5 % verte.

^b Pagal HINE-2 skalę: šioje analizėje asmenys, kuriems pasiektas atsakas, laikyti tie, kai pasiektas gebėjimo spardytis įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 balais [arba gautas maksimalus įvertinimas], ARBA motorikos vystymosi etapų įvertinimo pagerėjimas ≥ 1 balu vertinant galvos kontroliavimą, apsivertimą, sėdėjimą, šliaužimą, stovėjimą ar vaikščiojimą, IR kai didesnėje dalyje motorikos vystymosi kategorijų pasiektas pagerėjimas nei pablogėjimas.

^c Sėdėjimas be pagalbos – apima pacientus, kurie po 24 mėnesių pasiekė gebėjimą „sėdėti stabiliai“ (24 %, 10 iš 41) ir gebėjimą „pasisukti“ (29 %, 12 iš 41), vertinant HINE-2 skalėje.

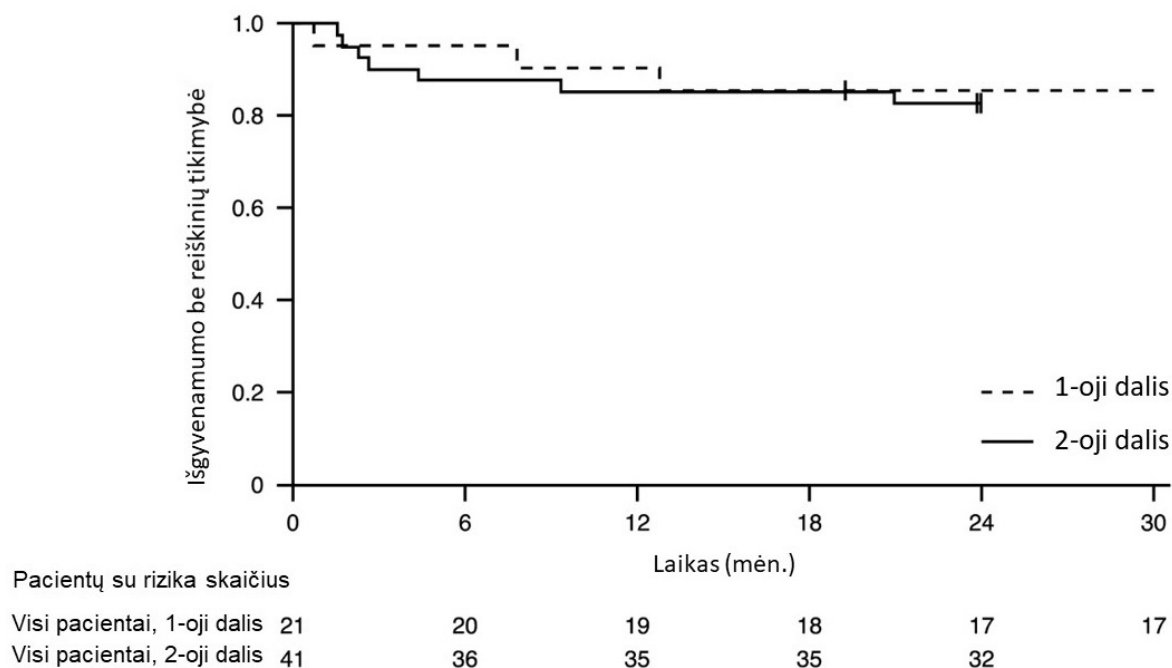
^d Šioje nuolatinės plaučių ventiliacijos vertinamojoje baigttyje reiškinys apibrėžiamas kaip tracheostomija arba ≥ 16 valandų trukmės neinvazinė ventiliacija per parą, arba intubacija > 21 dieną paeiliui, kai nėra ūminių grįžtamų sutrikimų ar šiems sutrikimams išnykus. Trys pacientai mirė per pirmuosius 3 mėnesius nuo įtraukimo į tyrimą ir 4 pacientai pasiekė nuolatinės plaučių ventiliacijos vertinamąją baigtį iki 24-ojo mėnesio. Šiems 4 pacientams buvo nustatytas CHOP-INTEND skalės įvertinimo padidėjimas bent 4 balais nuo pradinių reikšmių.

^e Įskaitant pacientus, kurie buvo maitinami tik per burną (iš viso 29 pacientai), ir tuos, kurie buvo maitinami per burną ir per zondą (iš viso 6 pacientai), po 24 mėnesių.

Po 24 mėnesių 44 % pacientų pasiekė gebėjimą sėdėti be pagalbos 30 sekundžių (pagal BSID-III skalės 26 punktą). Pacientai pasiekė ir papildomų motorikos vystymosi etapų, vertinant pagal HINE-2 skalę; 80,5 % gebėjo apsiversti ir 27 % pacientų pasiekė gebėjimą stovėti (12 % pacientų galėjo išlaikyti kūno svorį, o 15 % – stovėti su pagalba).

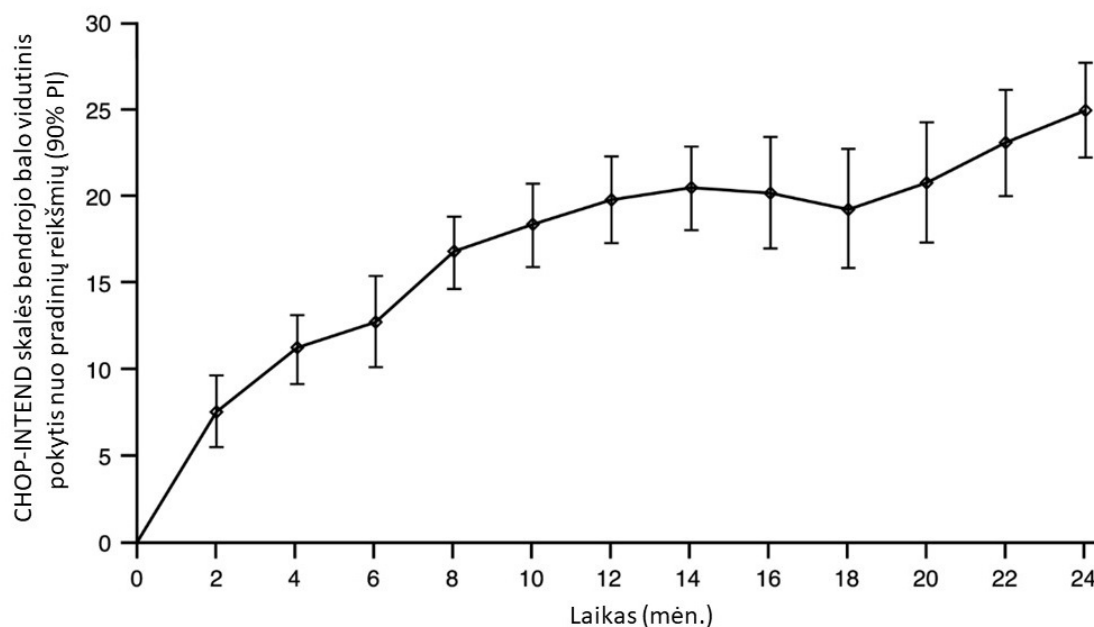
Negydyti kūdikių amžiaus SRA sergantys pacientai, vyresni kaip 14 mėnesių amžiaus, niekada negebėtų sėdėti be pagalbos ir tik 25 % jų, tikėtina, gyventų be nuolatinės plaučių ventiliacijos.

1 pav. Išgyvenamumo be reiškiųjų Kaplan-Meier kreivė (FIREFISH tyrimo 1-oji ir 2-oji dalys)



+ Koreguota reikšmė: dviejų pacientų 2-ojoje tyrimo dalyje duomenys buvo koreguoti, kadangi 24-ojo mėnesio vizitui pacientai atvyko anksčiau, o kito paciento 1-ojoje dalyje duomenys buvo koreguoti po gydymo nutraukimo ir mirties praėjus 3,5 mėnesio.

2 pav. CHOP-INTEND skalės įvertinimo bendrojo balo vidutinis pokytis nuo pradinių reiškiųjų (FIREFISH tyrimo 2-oji dalis)



FIREFISH tyrimo 1-oji dalis

Risdiplamo veiksmingumas gydant 1-ojo tipo SRA sergančius pacientus taip pat pagrįstas FIREFISH tyrimo 1-osios dalies rezultatais. 1-ojoje tyrimo dalyje dalyvavo 21 pacientas, ir jų pradinės ypatybės atitiko ligos simptomus patiriančių 1-ojo tipo SRA sergančių pacientų charakteristikas. Įtraukimo į tyrimą amžiaus mediana buvo 6,7 mėnesio (intervalas: 3,3–6,9 mėnesio), o laikotarpio tarp simptomų pasireiškimo pradžios ir pirmosios dozės vartojimo trukmės mediana buvo 4,0 mėnesio (intervalas: 2,0–5,8 mėnesio).

Iš viso 17 pacientų buvo skirta terapinė risdiplamo dozė (tokia dozė, kuri buvo parinkta 2-ajai tyrimo daliai). Po 12 mėnesių trukmės gydymo 41 % šių pacientų (7 iš 17) gebėjo sėdėti be pagalbos bent 5 sekundes (pagal BSID-III skalės 22 punktą). Po 24 mėnesių trukmės gydymo dar 3 pacientai, kuriems buvo skirta terapinė vaistinio preparato dozė, gebėjo sėdėti be pagalbos bent 5 sekundes, taigi iš viso ši motorikos vystymosi etapą pasiekė 10 pacientų (59 %).

Po 12 mėnesių trukmės gydymo 90 % pacientų (19 iš 21) buvo gyvi, jiems nebuvo nustatyta reiškinų (nereikėjo nuolatinės plaučių ventiliacijos) ir jie išgyveno iki 15 mėnesių amžiaus ar ilgiau. Po mažiausiai 33 mėnesių trukmės gydymo 81 % pacientų (17 iš 21) buvo gyvi, jiems nebuvo nustatyta reiškinų ir jie išgyveno iki 37 mėnesių amžiaus ar ilgiau (amžiaus mediana 41 mėnuo; intervalas nuo 37 iki 53 mėnesių), žr. 1 pav. Trys pacientai mirė gydymo laikotarpiu, o dar vienas pacientas mirė praėjus 3,5 mėnesio po gydymo nutraukimo.

Vėlesnės pradžios SRA

BP39055 (SUNFISH) tyrimas yra 2 dalių daugiacentris tyrimas, skirtas ištirti risdiplamo veiksmingumą, saugumą, FK ir FD 2-ojo tipo arba 3-iojo tipo SRA sergantiems 2–25 metų amžiaus pacientams. 1-oji tyrimo dalis buvo žvalgomoji dozės nustatymo tyrimo dalis, o 2-oji dalis buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduota, placebo kontroliuojama, pagrindžiamoji tyrimo dalis. 1-ojoje tyrimo dalyje dalyvavę pacientai nebuvo įtraukiami į 2-ąją tyrimo dalį.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo Motorikos funkcijų matavimo (angl. *Motor Function Measure-32, MFM32*) skalės įvertinimo pokytis nuo pradinių reikšmių iki 12-ojo mėnesio reikšmių. MFM32 skalė geba įvertinti įvairias motorikos funkcijas didelei daliai skirtingų SRA sergančių pacientų. Bendrasis MFM32 skalės įvertinimo balas išreiškiamas procentiniu dydžiu (intervalas: 0–100) nuo didžiausio galimo balo, kai didesnis įvertinimo balas rodo geresnę motorikos funkciją.

SUNFISH tyrimo 2-oji dalis

SUNFISH tyrimo 2-oji dalis yra atsitiktinių imčių, dvigubai koduota, placebo kontroliuojama tyrimo dalis, į kurią buvo įtraukta 180 nevaikštančių 2-ojo tipo (71 %) arba 3-iojo tipo (29 %) SRA sergančių pacientų. Pacientai atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirtos arba terapinės risdiplamo dozės (žr. 4.2 skyrių), arba placebo. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal amžiaus grupes (2–5, 6–11, 12–17 ir 18–25 metų).

Pradedant gydymą pacientų amžiaus mediana buvo 9,0 metai (intervalas 2–25 metai), o laikotarpio nuo pradinių SRA simptomų pasireiškimo pradžios iki pirmosios dozės vartojimo trukmės mediana buvo 102,6 mėnesio (intervalas: 1–275 mėnesiai). Įtraukimo į tyrimą metu iš viso 30 % pacientų buvo 2–5 metų, 32 % – 6–11 metų, 26 % – 12–17 metų, o 12 % pacientų – 18–25 metų amžiaus. Tarp į klinikinį tyrimą įtrauktų 180 pacientų, 51 % buvo moteriškosios lyties, 67 % buvo baltaodžiai, o 19 % – azijiečiai. Tyrimo pradžioje 67 % pacientų buvo nustatyta skoliozė (32 % pacientų buvo ryški skoliozė). Pacientams nustatytas pradinis vidutinis MFM32 skalės įvertinimo balas buvo 46,1, o Patikslinto viršutinės galūnės funkcijos modulio (angl. *Revised Upper Limb Module, RULM*) įvertinimo balas buvo 20,1. Pradiniai demografiniai pacientų duomenys risdiplamo ir placebo vartojusiųjų grupėse buvo panašūs, išskyrus skirtingą skoliozės dažnį (63 % pacientų risdiplamo vartojusiųjų grupėje ir 73 % pacientų placebo palyginamojoje grupėje).

Atlikus pagrindinę SUNFISH tyrimo 2-osios dalies duomenų analizę nustatyta, kad buvo kliniškai reikšmingas ir statistiškai patikimas MFM32 skalės bendrojo įvertinimo balo pokytis nuo pradinių reikšmių iki 12-ojo mėnesio reikšmių skirtumas tarp risdiplamo vartojusių pacientų ir placebo grupės pacientų. Pagrindinės analizės ir svarbiausiųjų antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai nurodyti 4 lentelėje bei 3 pav. ir 4 pav.

4 lentelė. Veiksmingumo rezultatų santrauka vėlesnės pradžios SRA sergantiems pacientams po 12 mėnesių trukmės gydymo (SUNFISH tyrimo 2-oji dalis)

Vertinamoji baigtis	Risdiplamas(N = 120)	Placebas (N = 60)
Pagrindinė vertinamoji baigtis		
MFM32 skalės bendrojo įvertinimo balo ¹ pokytis nuo pradinių reikšmių iki 12-ojo mėnesio MK vidurkis (95 % PI)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
Skirtumas nuo placebo Apskaičiuotasis (95 % PI) p reikšmė ²	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
Antrinės vertinamosios baigtys		
Pacientų dalis, kuriems nustatytas MFM32 skalės bendrojo įvertinimo balo ¹ pokytis nuo pradinių reikšmių iki 12-ojo mėnesio yra 3 balai ar didesnis (95 % PI) ¹	38,3 % (28,9; 47,6)	23,7 % (12,0; 35,4)
Bendrojo atsako šansų santykis (95 % PI) Koreguota (nekoreguota) p reikšmė ^{3, 4}	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	
RULM skalės bendrojo įvertinimo balo ⁵ pokytis nuo pradinių reikšmių iki 12-ojo mėnesio MK vidurkis (95 % PI)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
Apskaičiuotasis skirtumas nuo placebo (95 % PI) Koreguota (nekoreguota) p reikšmė ^{2, 4}	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

MK – mažiausieji kvadrantai.

¹ Atsižvelgiant į trūkstamų duomenų taisyklę vertinant MFM32 skalę, 6 pacientų duomenys nebuvo įtraukti į analizę (risdiplamo grupė n = 115; placebo palyginamoji grupė n = 59).

² Duomenys analizuoti naudojant mišrų kartotinių matavimų modelį bei vertinant pradinį bendrąjį balą, gydymą, vizitą, amžiaus grupę, gydymo poveikį pagal vizitą ir pradinių duomenų poveikį pagal vizitą.

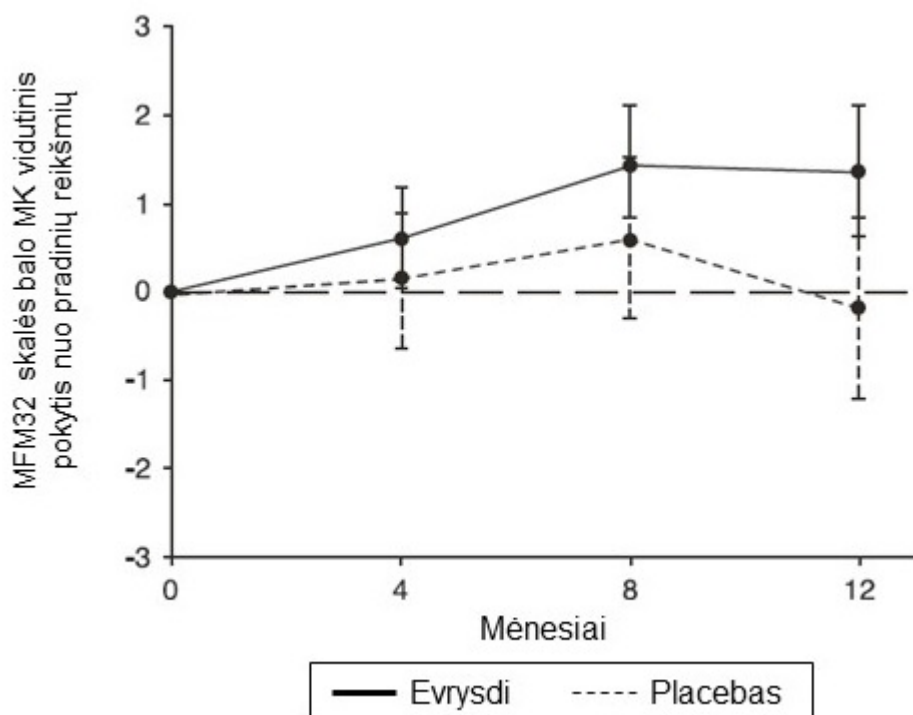
³ Duomenys analizuoti naudojant logistinės regresijos modelį bei vertinant pradinį bendrąjį balą, gydymą ir amžiaus grupę.

⁴ Koreguota p reikšmė apskaičiuota vertinamosioms baigtims, įtrauktoms į hierarchinę analizę, ir gauta remiantis visomis p reikšmėmis, įvertintomis vertinamosioms baigtims, esančioms hierarchinėje eilėje iki šios baigties.

⁵ Atsižvelgiant į trūkstamų duomenų taisyklę vertinant RULM skalę, 3 pacientų duomenys nebuvo įtraukti į analizę (risdiplamo grupė n = 119; placebo palyginamoji grupė n = 58).

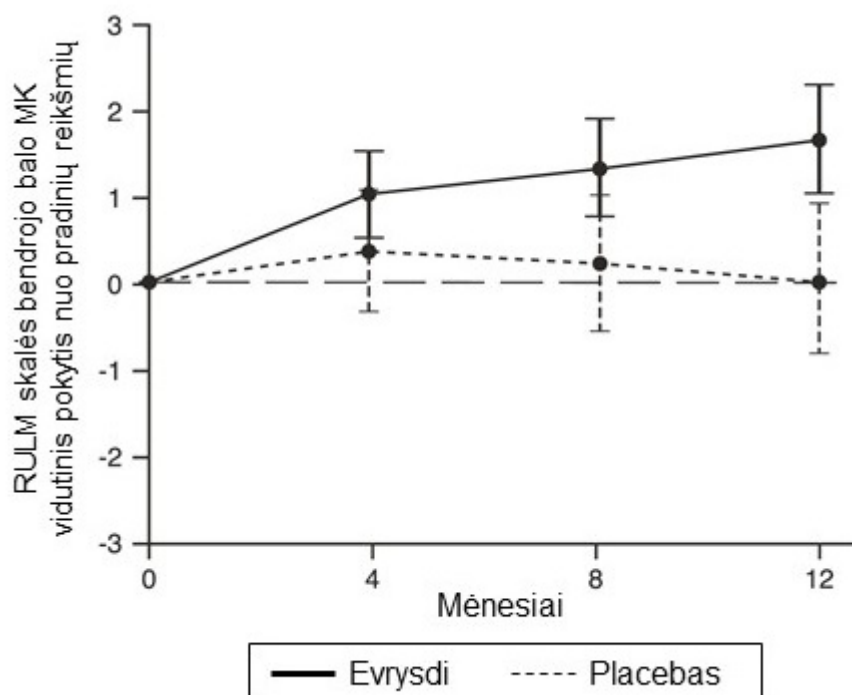
Po 12 mėnesių trukmės gydymo laikotarpio 117 pacientų ir toliau buvo paskirtas gydymas risdiplamu. Atlikus duomenų analizę po 24 mėnesių nustatyta, kad šiems pacientams, kuriems gydymas risdiplamu buvo skiriamas visus 24 mėnesius, motorikos funkcijų pagerėjimas iš esmės išliko nuo 12-ojo mėnesio iki 24-ojo mėnesio. Vidutinis įvertinimo balo pokytis nuo pradinių reikšmių MFM32 skalėje buvo 1,83 (95 % PI: 0,74; 2,92), o RULM skalėje buvo 2,79 (95 % PI: 1,94; 3,64).

3 pav. MFM32 skalės įvertinimo bendrojo balo vidutinis pokytis nuo pradinių reikšmių per 12 mėnesių (SUNFISH tyrimo 2-oji dalis)¹



¹ Mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidutinis skirtumas, vertinant MFM32 skalės balo pokytį nuo pradinių reikšmių [95 % PI].

4 pav. RULM skalės įvertinimo bendrojo balo vidutinis pokytis nuo pradinių reikšmių per 12 mėnesių (SUNFISH tyrimo 2-oji dalis)¹



¹ Mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidutinis skirtumas, vertinant RULM skalės balo pokytį nuo pradinių reikšmių [95 % PI].

SUNFISH tyrimo 1-oji dalis

Evrysdi veiksmingumas gydant vėlesnės pradžios SRA sergančius pacientus taip pat pagrįstas tyrimo 1-osios dalies, t. y. SUNFISH tyrimo dozės nustatymo dalies, rezultatais. Į 1-ąją tyrimo dalį buvo įtrauktas 2–25 metų amžiaus 51 pacientas, sirgęs 2-ojo arba 3-iojo tipų SRA (įskaitant 7 vaikstančius pacientus). Po 1 metų trukmės gydymo nustatytas kliniškai reikšmingas motorikos funkcijos pagerėjimas MFM32 skalėje, kai vidutinis pokytis nuo pradinių reikšmių buvo 2,7 balo (95 % PI: 1,5; 3,8). Būklės pagerėjimas MFM32 skalėje išliko iki 2 metų trukmės gydymo laikotarpiu (vidutinis pokytis 2,7 balo [95 % PI: 1,2; 4,2]).

Vartojimas pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas kitais SRA modifikuojančiais vaistiniais preparatais (JEWELFISH tyrimas)

BP39054 (JEWELFISH, n = 174) tyrimas yra vienos šakos, atvirasis tyrimas, skirtas ištirti risdiplamo saugumą, toleravimą, FK ir FD kūdikių amžiaus ir vėlesnės pradžios SRA sergantiems pacientams (kurių amžiaus mediana buvo 14 metų [intervalas 1–60 metų]), kuriems anksčiau jau buvo skirtas gydymas kitais registruotais (nusinersenu n = 76, onasemnogenu abeparvoveku n = 14) arba tiriamaisiais SRA modifikuojančiais vaistiniais preparatais. Tyrimo pradžioje iš 168 pacientų, kurių amžius buvo 2–60 metų, 83 % pacientų buvo nustatyta skoliozė, o 63 % pacientų įvertinimas pagal Hammersmith išplėstinę funkcinę motorikos skalę (angl. *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, HFMSE) buvo < 10 balų.

Po 24 mėnesių trukmės gydymo atliktos analizės duomenimis, 2–60 metų pacientams buvo nustatytas bendrasis motorikos funkcijų stabilizavimasis vertinant pagal MFM-32 ir RULM skales (atitinkamai n = 137 ir n = 133). Jaunesniems kaip 2 metų pacientams (n = 6) išliko ar buvo pasiekta papildomų motorikos vystymosi etapų, pavyzdžiui, galvos kontroliavimas, apsisvertimas ir savarankiškas sėdėjimas. Visi vaikstantys pacientai (5–46 metų, n = 15) ir toliau gebėjo vaikščioti.

Ikisimptominė SRA (RAINBOWFISH tyrimas)

BN40703 (RAINBOWFISH) tyrimas yra atvirasis, vienos šakos, daugiacentris klinikinis tyrimas, skirtas ištirti risdiplamo veiksmingumą, saugumą, farmakokinetiką ir farmakodinamiką kūdikiams nuo gimimo iki 6 savaičių amžiaus (pirmosios vaistinio preparato dozės skyrimo metu), kuriems buvo genetiškai diagnozuota SRA, tačiau kuriems dar nėra pasireiškusių ligos simptomų.

Veiksmingumas ikisimptominiams SRA pacientams buvo ištirtas po 12 mėnesių trukmės gydymo 26 pacientams (ketintų gydyti [angl. *intent-to-treat*, ITT] populiacijoje), kuriems buvo skiriama risdiplamo: aštuoniems pacientams, 13 pacientų ir 5 pacientams, kuriems buvo nustatyta atitinkamai 2, 3 ir ≥ 4 SMN2 geno kopijų. Šių pacientų amžiaus mediana pirmosios dozės skyrimo metu buvo 25 dienos (intervalas: 16–41 diena), 62 % jų buvo moteriškosios lyties, o 85 % buvo baltodžiai. Tyrimo pradžioje CHOP-INTEND skalės įvertinimo balo mediana buvo 51,5 (intervalas: 35,0–62,0), HINE-2 skalės įvertinimo balo mediana buvo 2,5 (intervalas: 0–6,0), o tiriant alkūninį nervą nustatyto jungtinio raumenų veikimo potencialo (angl. *compound muscle action potential*, CMAP) amplitudės mediana buvo 3,6 mV (intervalas: 0,5–6,7 mV).

Į pagrindinę veiksmingumo vertinimo populiaciją (N = 5) buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo nustatytos dvi SMN2 geno kopijos, o pradinė CMAP amplitudė buvo $\geq 1,5$ mV. Šiems pacientams tyrimo pradžioje nustatytų CHOP-INTEND skalės įvertinimo balo mediana buvo 48,0 (intervalas: 36,0–52,0), HINE-2 skalės įvertinimo balo mediana buvo 2,0 (intervalas: 1,0–3,0), o CMAP amplitudės mediana buvo 2,6 mV (intervalas: 1,6–3,8 mV).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pagrindinės veiksmingumo vertinimo populiacijos pacientų dalis, kurie po 12 mėnesių trukmės gydymo gebėjo sėdėti be pagalbos bent 5 sekundes (pagal BSID-III didžiųjų motorikos įgūdžių skalės 22 punktą); nustatyta, kad statistiškai patikima ir kliniškai reikšminga pacientų dalis pasiekė šį motorikos vystymosi etapą, lyginant su iš anksto nustatytu 5 % įvykdymo kriterijumi.

Svarbiausios veiksmingumo vertinamosios baigtys risdiplamo vartojusiems pacientams nurodytos 5 ir 6 lentelėse bei 5 pav.

5 lentelė. Gebėjimas sėdėti, apibrėžtas pagal BSID-III skalės 22 punktą, ikisimptominiams pacientams po 12 mėnesių trukmės gydymo

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Populiacija		
	Pagrindinė veiksmingumo vertinimo populiacija (N = 5)	Pacientai, kuriems nustatytos dvi SMN2 geno kopijos ^a (N = 8)	ITT (N = 26)
Pacientų dalis, kurie gebėjo sėdėti be pagalbos bent 5 sekundes (pagal BSID-III skalės 22 punktą); (90 % PI)	80 % (34,3 %; 99,0 %) $p < 0,0001^b$	87,5 % (52,9 %; 99,4 %)	96,2 % (83,0 %; 99,8 %)

Santrumpos: BSID-III – Bayley kūdikių vystymosi skalės trečioji versija (angl. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition*); PI – pasikliautinasis intervalas; ITT – ketinti gydyti pacientai (angl. *Intent-to-treat*).

^a Pacientams, kuriems nustatytos dvi SMN2 geno kopijos, tyrimo pradžioje CMAP amplitudės mediana buvo 2,0 mV (intervalas: 0,5–3,8 mV).

^b p reikšmė pagrįsta vienkrypčiu tiksluoju dvinariu testu. Rezultatas lyginamas su slenkstine 5 % verte.

Be to, 80 % (4 iš 5) pagrindinės veiksmingumo vertinimo populiacijos pacientų, 87,5 % (7 iš 8) pacientų, kuriems nustatytos 2 SMN2 geno kopijos, ir 80,8 % (21 iš 26) pacientų ITT populiacijoje buvo pasiektas gebėjimas sėdėti be pagalbos bent 30 sekundžių (pagal BSID-III skalės 26 punktą).

ITT populiacijos pacientams po 12 mėnesių trukmės gydymo taip pat buvo pasiekti motorikos vystymosi etapai, įvertinti pagal HINE-2 skalę (N = 25). Šioje populiacijoje 96,0 % pacientų gebėjo sėdėti [1 pacientas (1 iš 8 pacientų, kuriems nustatytos 2 SMN2 geno kopijos) gebėjo stabiliai sėdėti, o 23 pacientai (6 iš 8, 13 iš 13 ir 4 iš 4 pacientų, kuriems nustatytos atitinkamai 2, 3 ir ≥ 4 SMN2 geno kopijos) galėjo pasisukti]. 84 % pacientų gebėjo stovėti; 32 % (N = 8) pacientų gebėjo stovėti su pagalba (3 iš 8, 3 iš 13 ir 2 iš 4 pacientų, kuriems nustatytos atitinkamai 2, 3 ir ≥ 4 SMN2 geno kopijos), o 52 % (N = 13) pacientų gebėjo stovėti be pagalbos (1 iš 8, 10 iš 13 ir 2 iš 4 pacientų, kuriems nustatytos atitinkamai 2, 3 ir ≥ 4 SMN2 geno kopijos). Be to, 72 % pacientų gebėjo atsispirti, eiti laikomi už rankos ar eiti savarankiškai; 8 % (N = 2) pacientų gebėjo atsispirti (2 iš 8 pacientų, kuriems nustatytos 2 SMN2 geno kopijos), 16 % (N = 4) pacientų gebėjo eiti laikomi už rankos (3 iš 13 ir 1 iš 4 pacientų, kuriems nustatytos atitinkamai 3 ir ≥ 4 SMN2 geno kopijos), o 48 % (N = 12) pacientų gebėjo eiti savarankiškai (1 iš 8, 9 iš 13 ir 2 iš 4 pacientų, kuriems nustatytos atitinkamai 2, 3 ir ≥ 4 SMN2 geno kopijos). Septynių pacientų gebėjimas vaikščioti po 12 mėnesių trukmės gydymo nebuvo įvertintas.

6 lentelė. Svarbiausių veiksmingumo rezultatų santrauka ikisimptominiams pacientams po 12 mėnesių trukmės gydymo	
Veiksmingumo vertinamosios baigtys	ITT populiacija (N = 26)
<u>Motorinė funkcija</u>	
Pacientų dalis, kurie pasiekė 50 ar didesnę bendrąją balą CHOP-INTEND skalėje (90 % PI)	92 % ^a (76,9 %; 98,6 %)
Pacientų dalis, kurie pasiekė 60 ar didesnę bendrąją balą CHOP-INTEND skalėje (90 % PI)	80 % ^a (62,5 %; 91,8 %)
<u>Rijimas ir maitinimasis</u>	
Pacientų dalis, kurie gebėjo maitintis per burną (90 % PI)	96,2 % ^b (83,0 %; 99,8 %)
<u>Sveikatos sistemos resursų naudojimas</u>	
Pacientų dalis, kuriems neprireikė hospitalizavimo ^c (90 % PI)	92,3 % (77,7 %; 98,6 %)
<u>Išgyvenamumas be reiškinių^d</u>	
Pacientų dalis, kurie išgyveno be reiškinių (90 % PI)	100 % (100 %; 100 %)

Santrumpos: CHOP-INTEND – Filadelfijos vaikų ligoninės Nervų ir raumenų sistemos ligomis sergančių kūdikių testas (angl. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*); PI – pasikliautinis intervalas.

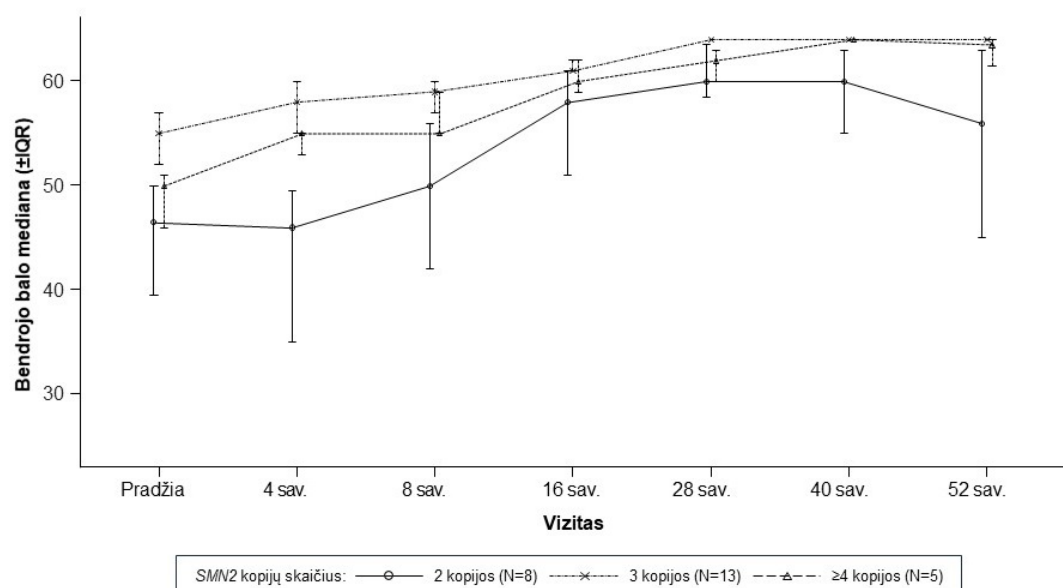
^a Remiantis, kad N = 25.

^b Vienas pacientas nebuvo ištirtas.

^c Hospitalizavimas apėmė visus vizitus ligoninėje, kurie truko bent dvi dienas ir kurie nebuvo susiję su dalyvavimo tyrime reikalavimais.

^d Reiškinyi apibrėžiamas kaip mirtis ar nuolatinė plaučių ventiliacija; nuolatinė plaučių ventiliacija apibrėžiama kaip tracheostomija arba ≥ 16 valandų trukmės neinvazinė ventiliacija per parą, arba intubacija > 21 dieną paeiliui, kai nėra ūminių grįžtamų sutrikimų ar šiems sutrikimams išnykus.

5 pav. Bendrojo CHOP-INTEND skalės įvertinimo balo mediana pagal vizitus ir SMN2 geno kopijų skaičių (ITT populiacija)



Santrumpos: IQR – interkvartilių intervalas; SMN2 – motorinio neurono 2 išgyvenamumo (angl. *Survival of Motor Neuron 2*) genas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetikos rodmenys buvo nustatyti sveikiems suaugusiems tiriamiesiems asmenims ir SRA sirgusiems pacientams.

Skiriant gydymą geriamuoju tirpalu, tarp 0,6 mg ir 18 mg dozių risdiplamo FK buvo maždaug linijinio pobūdžio. Risdiplamo FK geriausiai apibūdinta modeliuojant populiacijos FK duomenis ir analizuojant trijų prasiskverbimo terpių absorbciją, dviejų terpių pasiskirstymą ir pirmosios eilės eliminaciją. Nustatyta, kad kūno svoris ir amžius reikšmingai įtakoja FK.

Apskaičiuotoji ekspozicija (vidutinis $AUC_{0-24 \text{ val.}}$ rodmuo) kūdikių amžiaus SRA sergantiems pacientams (2–7 mėnesių amžiaus įtraukimo į tyrimą metu), kuriems skirta vaistinio preparato terapinė 0,2 mg/kg dozė kartą per parą, buvo 1 930 ng·h/ml. RAINBOWFISH tyrime dalyvavusiems ikisimptominiams kūdikiams (nuo 16 dienų iki < 2 mėnesių amžiaus), kuriems skirta 0,15 mg/kg vaistinio preparato dozė, praėjus 2 savaitėms po vaistinio preparato vartojimo kartą per parą apskaičiuotoji vidutinė ekspozicija buvo 2 020 ng·h/ml. Apskaičiuotoji ekspozicija vėlesnės pradžios SRA sergantiems pacientams (2–25 metų amžiaus įtraukimo į tyrimą metu), kuriems SUNFISH tyrimo (2-osios dalies) metu buvo skirta terapinė dozė (0,25 mg/kg kartą per parą pacientams, kurių kūno svoris buvo < 20 kg; 5 mg kartą per parą pacientams, kurių kūno svoris buvo ≥ 20 kg), buvo 2 070 ng·h/ml po 1 metų gydymo ir 1 940 ng·h/ml po 5 metų gydymo. Apskaičiuotoji ekspozicija (vidutinis $AUC_{0-24 \text{ val.}}$ rodmuo) SRA sergantiems pacientams (1–60 metų įtraukimo į tyrimą metu), kuriems anksčiau jau buvo skirtas gydymas kitais vaistiniais preparatais ir kuriems skirta terapinė 0,25 mg/kg arba 5 mg dozė, buvo 1 700 ng·h/ml. Nustatyta didžiausioji koncentracija (vidutinis C_{max} rodmuo) buvo 194 ng/ml, skiriant 0,2 mg/kg dozę FIREFISH tyrimo metu, 140 ng/ml SUNFISH tyrimo 2-osios dalies metu ir 129 ng/ml JEWELFISH tyrimo metu, o apskaičiuotoji didžiausioji koncentracija, skiriant 0,15 mg/kg dozę RAINBOWFISH tyrimo metu, yra 111 ng/ml.

Absorbcija

Risdiplamas greitai absorbuojamas, kai jo vartojama nevalgius, o po miltelių geriamajam tirpalui pavartojimo plazmos t_{max} rodmuo svyruoja nuo 1 iki 5 valandų. Remiantis tyrimo su 47 sveikais tiriamaisiais asmenimis duomenimis, maistas (daug riebalų ir daug kalorijų turintys pusryčiai) neturėjo reikšmingos įtakos risdiplamo ekspozicijai. Klinikinių tyrimų metu risdiplamo buvo skiriama rytais valgant pusryčius arba po žindymo.

Pasiskirstymas

Risdiplamas tolygiai pasiskirsto visose organizmo srityse, įskaitant centrinę nervų sistemą (CNS), prasiskverbdamas pro hematoencefalinį barjerą, ir tokiu būdu didina SMN baltymo kiekį tiek CNS, tiek ir visame organizme. Risdiplamo koncentracija plazmoje ir SMN baltymo kiekis kraujyje atspindi vaistinio preparato pasiskirstymą bei farmakodinaminį poveikį audiniams, tokiems kaip galvos smegenys ir raumenys.

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenys rodo, kad apskaičiuotasis tariamasis pasiskirstymo tūris centrinėje terpėje yra 98 litrai, tūris periferinėje terpėje yra 93 litrai, o klirensas tarp terpių yra 0,68 l/val.

Risdiplamas daugiausia jungiasi su serumo albuminu, nesijungia su alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu, o laisvoji jo frakcija sudaro 11 %.

Biotransformacija

Risdiplamą daugiausia metabolizuoja FMO1 ir FMO3, o taip pat CYP izofermentai 1A1, 2J2, 3A4 ir 3A7.

Skiriant stipraus CYP3A inhibitoriaus itrakonazolo 200 mg dozę du kartus per parą kartu su vienkartinę 6 mg risdiplamo dozę per burną, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingo poveikio risdiplamo FK (11 % padidėjo AUC, 9 % sumažėjo C_{max}).

Eliminacija

Populiacijos FK analizės duomenys rodo, kad apskaičiuotasis tariamas risdiplamo klirensas (CL/F) yra 2,6 l/val.

SRA sergantiems pacientams nustatytas tikrasis pusinės risdiplamo eliminacijos laikotarpis yra maždaug 50 valandų.

Risdiplamas nėra žmogaus atsparumo daugeliui vaistinių preparatų baltymo 1 (angl. *human multidrug resistance protein 1, MDR1*) substratas.

Maždaug 53 % suvartotos dozės (14 % nepakitusio risdiplamo pavidalu) buvo pašalinta su išmatomis, o 28 % dozės – su šlapimu (8 % nepakitusio risdiplamo pavidalu). Pirminis vaistas buvo pagrindinė plazmoje aptinkama medžiaga, sudaranti 83 % sisteminėje kraujotakoje nustatomų su vaistu susijusių medžiagų. Farmakologiškai neaktyvus metabolitas M1 buvo nustatytas kaip svarbiausias cirkuliuojantis metabolitas.

Farmakokinetika ypatingose populiacijose

Vaikų populiacija

Populiacijos FK analizės metu nustatyta, kad kūno svoris ir amžius buvo kovariantiniai veiksniai. Todėl norint pasiekti panašią ekspoziciją skirtingo amžiaus ir kūno svorio asmenims, remiantis šiuo modeliu dozę reikia koreguoti pagal amžių (jaunesniems ir vyresniems kaip 2 mėnesių ir 2 metų asmenims) ir pagal kūno svorį (iki 20 kg). FK duomenų apie jaunesnius nei 20 dienų amžiaus pacientus yra nedaug, kadangi klinikinių tyrimų metu tik vienas 16 dienų naujagimis gavo risdiplamo mažesnę dozę (0,04 mg/kg).

Senyvų pacientų populiacija

Nebuvo atlikta specifinių tyrimų, siekiant ištirti FK vyresniems kaip 60 metų SRA sergantiems pacientams. Į klinikinius FK tyrimus buvo įtraukiami SRA nesergantys tiriamieji asmenys iki 69 metų amžiaus, ir šie tyrimai rodo, kad pacientams iki 69 metų amžiaus dozės koreguoti nereikia.

Inkstų veiklos sutrikimas

Nebuvo atlikta tyrimų, siekiant ištirti risdiplamo FK pacientams, kuriems buvo sutrikusi inkstų veikla. Risdiplamo eliminacija šalinant pro inkstus nepakitusių pavidalu yra nereikšminga (8 %).

Kepenų veiklos sutrikimas

Nesunkus ir vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas neturi reikšmingos įtakos risdiplamo FK. Skiriant vienkartinę 5 mg risdiplamo dozę per burną, vidutiniai C_{max} ir AUC rodmenų santykiai buvo 0,95 ir 0,80 esant nesunkiam kepenų veiklos sutrikimui ($n = 8$) bei 1,20 ir 1,08 esant vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimui ($n = 8$), lyginant su atitinkamais sveikais tiriamaisiais asmenimis ($n = 10$). Risdiplamo saugumas ir FK pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, neiširti.

Etninės grupės

Risdiplamo FK nesiskiria tiriamiesiems asmenims japonams ir baltaodžiams.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vaisingumo sutrikdymas

Nustatyta, kad žiurkėms ir beždžionėms skiriant risdiplamo sutriko patinų lytinių ląstelių susidarymas, tačiau nebuvo nustatyta saugumo ribų remiantis sisteminės ekspozicijos rodmeniu, kai nepasireiškė nepageidaujamo poveikio (angl. *No observed adverse effect level, NOAEL*). Dėl šio poveikio

pasireiškė spermatocitų degeneracija, sėklinio epitelio degeneracija ar nekrozė bei oligospermija ar aspermija sėklidės prielipe. Tikėtina, kad risdiplamo poveikis spermatozoidams yra susijęs su tuo, kad preparatas sutrikdo besidalijančių ląstelių ciklą, toks poveikis yra specifinis tam tikrai ląstelės ciklo stadijai ir, tikėtina, yra grįžtamas. Tyrimų su žiurkėmis ir beždžionėmis metu skiriant risdiplamo, nebuvo nustatyta jokio poveikio patelių reprodukcijos organams.

Nebuvo atlikta risdiplamo poveikio vaisingumui ir ankstyvajam embrionų vystymuisi tyrimų, kadangi dėl preparato vartojimo sutrikęs spermatozoidų susidarymas ir galimas toksinis poveikis embrionams jau buvo nustatyti preparato skiriant žiurkėms ir beždžionėms kitų toksinio poveikio tyrimų metu. Dviejų tyrimų, kai žiurkės buvo poruojamos, duomenimis, nebuvo nustatyta patinų ar patelių vislumo sutrikimų praėjus 13 savaičių trukmės preparato vartojimo laikotarpiui (preparato pradedant skirti nuo nujunkymo) arba praėjus 8 savaitėms po 4 savaičių trukmės preparato vartojimo laikotarpio (preparato pradedant skirti 4-ąją parą po atsivedimo).

Poveikis tinklainės struktūrai

Beždžionėms ilgą laiką skiriant risdiplamo nustatytas poveikis tinklainei – fotoreceptorių degeneracija, prasidedanti nuo tinklainės periferijos. Nutraukus preparato skyrimą, retinogramoje nustatomas poveikis iš dalies buvo grįžtamas, tačiau fotoreceptorių degeneracija neatsistatė. Šis poveikis buvo stebimas atlikus optinę koherentinę tomografiją (OCT) ir elektroretinografiją (ERG). Poveikis buvo nustatytas tuomet, kai preparato ekspozicija 2 kartus viršijo žmonėms nustatomą ekspoziciją vartojant terapinę dozę, tačiau nebuvo nustatyta saugumo ribų remiantis sisteminė ekspozicija, atitinkančia NOAEL. Tokio poveikio nebuvo nustatyta albinosėms ar pigmentuotoms žiurkėms, kai joms ilgą laiką buvo skiriama risdiplamo ir susidarė tokios ekspozicijos, kurios viršijo beždžionėms nustatytą ekspoziciją. Tokie poveikiai nebuvo pastebėti atliekant klinikinius tyrimus su SRA sergančiais pacientais, juos reguliariai oftalmologiškai stebint (įskaitant SD OCT ir regos funkcijų vertinimą).

Poveikis audinių epiteliumi

Žiurkėms ir beždžionėms skiriant risdiplamo buvo nustatyta odos, gerklų ir akių vokų epitelio histologinių pokyčių bei poveikis virškinimo traktui. Pokyčių atsiradavo skiriant dideles dozes ir preparato vartojant 2 savaites ar ilgiau. Nuolat preparato skiriant beždžionėms 39 savaičių trukmės laikotarpiu, NOAEL rodmuo atitiko ekspoziciją, kuri 2 kartus viršijo vidutinę žmonėms nustatomą ekspoziciją vartojant terapinę dozę.

Poveikis kraujodaros rodmenims

Su žiurkėmis atlikto ūminio poveikio mikrobranduolių susidarymui kaulų čiulpuose tyrimo metu nustatytas daugiau 50 % sumažėjęs santykis tarp polichromatinių (jaunų) ir normochromatinių (subrendusių) eritrocitų, o tai rodo reikšmingą toksinį poveikį kaulų čiulpams. Toks poveikis nustatytas skiriant dideles dozes, kai susidaranti ekspozicija 15 kartų viršija vidutinę žmonėms nustatomą ekspoziciją vartojant terapinę dozę. Žiurkėms preparato skiriant ilgą laiką 26 savaičių laikotarpiu, ekspozicijos ribos nepasiekiant NOAEL rodmens maždaug 4 kartus viršijo vidutinę žmonėms nustatomą ekspoziciją vartojant terapinę dozę.

Genotoksiškumas

Atlikus bakterijų grįžtamųjų mutacijų tyrimą nustatyta, kad risdiplamas nesukelia mutageninio poveikio. Nustatyta, kad risdiplamas žinduolių ląstelėse *in vitro* ir žiurkių kaulų čiulpuose padidina ląstelių su mikrobranduoliais kiekį. Mikrobranduolių susidarymo padažnėjimas kaulų čiulpuose buvo pastebėtas atlikus keletą toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis (suaugusiems gyvūnams ir jaunikliams). NOAEL rodmuo daugelyje tyrimų buvo susijęs su tokia ekspozicija, kuri maždaug 1,5 karto viršija žmonėms nustatomą ekspoziciją vartojant terapinę dozę. Duomenys rodo, kad šis poveikis yra netiesioginis ir antrinis dėl to, kad risdiplamas sutrikdo besidalijančių ląstelių ciklą. Risdiplamas nesukelia tiesioginių DNR pažeidimų.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Tyrimų metu vaikingoms žiurkėms skiriant risdiplamo, buvo pastebėtas toksinis poveikis embrionui ir vaisiui, kai nustatyti mažesnis vaisių svoris ir atsilikęs vystymasis. Šio poveikio NOAEL rodmuo buvo maždaug 2 kartus didesnis nei žmonėms nustatoma ekspozicija vartojant terapinę risdiplamo dozę. Tyrimų su vaikingomis triušėmis metu nustatytas dismorfogeninis poveikis, kai susidarė tokia ekspozicija, kuri taip pat sukėlė toksinį poveikį patelėms. Keturiems vaisiams (4 %) iš 4 vadų (22 %) nustatyta hidrocefalija. NOAEL rodmuo buvo maždaug 4 kartus didesnis nei žmonėms nustatoma ekspozicija vartojant terapinę risdiplamo dozę. Su žiurkėmis atlikto kasdien skiriamo risdiplamo poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo duomenimis, risdiplamas nedaug pailgino gestacijos laikotarpį. Su vaikingomis ir laktuojančiomis žiurkėmis atliktų tyrimų duomenys rodo, kad risdiplamas prasiskverbia pro placentos barjerą ir išsiskiria į pieną.

Kancerogeniškumas

Nebuvo nustatyta kancerogeninio risdiplamo poveikio, kai vaistinio preparato 6 mėnesius buvo skirta transgeninėms rasH2 pelėms bei 2 metų trukmės tyrimo metu buvo skirta žiurkėms ir kai susidariusios ekspozicijos buvo lygios ekspozicijoms žmonėms, nustatytoms vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui (DRDŽ). Pastebėtas statistinis apyvarpės liaukos žiurkių patinams ir varputės liaukos žiurkių patelėms navikų padažnėjimas, kai pasireiškė 4 kartus didesnė ekspozicija nei susidaranti vartojant DRDŽ, žmonėms neaktualus, kadangi šios liaukos yra graužikams specifiniai organai.

Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Su gyvūnų jaunikliais atliktų tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E 421)

Izomaltas (E 953)

Braškių skonio medžiaga: natūrali (-ios) kvapioji (-iosios) medžiaga (-os), kvapiųjų medžiagų preparatas (-ai), kukurūzų maltodekstrinas, modifikuotas vaškinis kukurūzų krakmolai (E1450)

Vyno rūgštis (E 334)

Natrio benzoatas (E 211)

Makrogolis 6000 (E 1521)

Sukralozė

Askorbo rūgštis (E 300)

Dinatrio edetatas dihidratas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Milteliai geriamajam tirpalui

2 metai

Paruoštas geriamasis tirpalas

64 dienos laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Prireikus pacientas ar jo globėjas geriamąjį tirpalą gali laikyti kambario (žemesnėje kaip 40 °C) temperatūroje iš viso ne ilgiau kaip 120 valandų (5 dienas). Geriamąjį tirpalą reikia grąžinti į šaldytuvą, kai buteliuko daugiau nebereikia laikyti kambario temperatūroje. Reikia kontroliuoti bendrąjį laikymo ne šaldytuve (žemesnėje kaip 40 °C temperatūroje) laiką.

Geriamąjį tirpalą reikia išmesti, jei jis buvo laikytas kambario (žemesnėje kaip 40 °C) temperatūroje iš viso ilgiau kaip 120 valandų (5 dienas) arba jeigu bet kuriuo metu buvo laikomas aukštesnėje kaip 40 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Milteliai geriamajam tirpalui

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Paruoštas geriamasis tirpalas

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

Geriamąjį tirpalą laikyti gamintojo gintaro spalvos stiklo buteliuke, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos; buteliuką visada laikyti vertikaliaje padėtyje sandariai uždarytu dangteliu.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gintaro spalvos III tipo stiklo buteliukas su nuo sugadinimo apsaugančiu vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju dangteliu.

Kiekvienoje dėžutėje yra: vienas buteliukas, 1 įstumiamas buteliuko adapteris, du daugkartinio vartojimo 1 ml tūrio, du daugkartinio vartojimo 6 ml tūrio ir vienas daugkartinio vartojimo 12 ml tūrio sugraduoti gintaro spalvos geriamieji švirkštai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš išduodamas sveikatos priežiūros specialistas (pvz., vaistininkas) turi ištirpinti risdiplamo miltelius ir paruošti geriamąjį tirpalą.

Paruošimas

Ruošiant Evrysdi miltelius geriamajam tirpalui reikia laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.4 skyrių). Reikia saugotis, kad miltelių neįkvėptumėte, taip pat reikia vengti sausų miltelių ar paruošto tirpalo tiesioginio kontakto su oda ar gleivinėmis.

Reikia mūvėti vienkartinės pirštines ruošiant tirpalą, nuvalant išorinį buteliuko ar dangtelio paviršių bei valant darbinį paviršių po vaistinio preparato paruošimo. Jei buvo netyčinis kontaktas su vaistiniu preparatu, reikia kruopščiai nusiplauti muilu ir vandeniu arba akis praplauti vandeniu.

Paruošimo instrukcijos:

1. Švelniai patapšnokite uždaryto stiklo buteliuko dugną, kad išpurentumėte miltelius.
2. Atidarykite dangtelį. Dangtelio neišmeskite.
3. Atsargiai įpilkite 79 ml išgryninto vandens ar injekcinio vandens į risdiplamo buteliuką, kad gautumėte 0,75 mg/ml geriamąjį tirpalą.
4. Viena ranka laikykite buteliuką su vaistiniu preparatu ant stalo. Kita ranka pritvirtinkite įstumiamą buteliuko adapterį jį įspausdami į buteliuko angą. Įsitikinkite, kad adapteris visiškai įstumtas iki buteliuko krašto.

5. Uždarykite buteliuką sandariai užsukdami jo dangtelį. Įsitikinkite, kad buteliukas sandariai uždarytas ir tuomet jį gerai papurtykite 15 sekundžių. Palaukite 10 minučių. Turėtumėte gauti skaidrų tirpalą. Po to vėl papurtykite buteliuką dar 15 sekundžių.
6. Ant tirpalo buteliuko etiketės ir dėžutės užrašykite datą „Išmesti po“ (po „Išmesti po“ nurodyta data apskaičiuojama kaip 64 dienos nuo tirpalo paruošimo, kai paruošimo diena yra 0-inė diena). Buteliuką vėl įdėkite į gamintojo dėžutę su švirkštais (maišeliuose), pakuotės lapeliu ir vartojimo instrukcijų brošiūra. Dėžutę laikyti šaldytuve (2° C – 8° C).

Likusią tirpalo dalį išmeskite praėjus 64 dienoms nuo paruošimo.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1531/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. kovo 26 d.
Paskutinio perregistravimo data 2026 m. sausio 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Evrysdi 5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg risdiplamo (*risdiplamum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Blyškiai geltonos spalvos, apvali ir išlenkta, maždaug 6,5 mm skersmens plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta EVR.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Evrysdi skirtas 5q spinaline raumenų atrofija (SRA) sergantiems pacientams, kuriems nustatyta klinikinė 1-ojo, 2-ojo ar 3-iojo tipo SRA diagnozė arba kurie turi nuo vienos iki keturių *SMN2* geno kopijų, gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą risdiplamu turi paskirti gydytojas, turintis SRA sergančių pacientų gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama kartą per parą vartojama risdiplamo plėvele dengtų tablečių dozė ≥ 2 metų ir ≥ 20 kg sveriantiems pacientams yra 5 mg.

Visų amžiaus grupių pacientams galima skirti kitą geriamojo tirpalo farmacinę formą. Informacija pateikiama Evrysdi miltelių geriamajam tirpalui PCS.

Gydytojas turi paskirti tinkamą farmacinę formą, atsižvelgdamas į reikiamą dozę ir paciento poreikius, įskaitant paciento gebėjimą ryti. Pacientams, kuriems sunku nuryti visą tabletę arba kuriems vaistinio preparato reikia vartoti per nazogastrinę zondą ar gastrostomos vamzdelį, plėvele dengtą tabletę galima ištirpinti vandenyje arba skirti miltelius geriamajam tirpalui.

Gydymas didesnėmis nei 5 mg paros dozėmis netirtas.

Pavėluotos ar pamirštos dozės

Jeigu suplanuota dozė buvo praleista ir jeigu praėjo ne daugiau kaip 6 valandos nuo planuotos dozės vartojimo, ją reikia suvartoti kaip galima greičiau prisiminus. Kitu atveju praleistos dozės reikia nevartoti, o kitą dozę reikia suvartoti įprastu laiku kitą dieną.

Jeigu pacientas nenurijo visos dozės arba po risdiplamo dozės vartojimo pasireiškė vėmimas, negalima skirti kitos dozės norint kompensuoti ne visą suvartotą dozę. Kitą dozę reikia suvartoti įprastu laiku.

Senyvi asmenys

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia, remiantis ribotais duomenimis apie vaistinio preparato poveikį 65 metų ir vyresniems asmenims (žr. 5.2 skyrių).

Inkštų veiklos sutrikimas

Risdiplamo poveikis šios populiacijos pacientams neištirtas. Nesitikima, kad pacientams, kuriems yra inkštų veiklos sutrikimas, reikėtų koreguoti dozę (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Vaistinio preparato poveikis pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, neištirtas; jiems gali padidėti risdiplamo ekspozicija (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Risdiplamo plėvele dengtos tabletės nėra skirtos jaunesniems kaip 2 metų ir sveriantiems < 20 kg vaikams.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Rekomenduojama, kad prieš pirmosios dozės paskyrimą sveikatos priežiūros specialistas (SPS) aptartų su pacientu arba globėju, kaip paruošti paskirtą paros dozę.

Evrysdi vartojamas per burną kartą per parą valgio metu ar nevalgius, kasdien maždaug tuo pačiu metu.

Plėvele dengtas tabletes reikia nuryti nepažeistas arba ištirpinti nedideliame kiekyje kambario temperatūros vandens (žr. 6.6 skyrių). Tablečių negalima kramtyti, dalyti ar smulkinti.

Jei Evrysdi tirpinamas vandenyje, jį reikia nedelsiant suvartoti. Evrysdi draudžiama tirpinti kitokiame skystyje, išskyrus vandenį. Jei paruošta dispersija nesuvartojama per 10 minučių nuo ištirpinimo vandenyje, ją reikia išmesti. Paruoštos dispersijos negalima laikyti saulės šviesoje.

Jei paruošta Evrysdi dispersija išsilieja arba patenka ant odos, šią sritį reikia nuplauti muilu ir vandeniu.

Jeigu vaistinio preparato reikia skirti per nazogastrinę zondą arba gastrostomos vamzdelį, po ištirpinimo paruoštai Evrysdi dispersijai skirti reikia naudoti 8 Fr arba didesnę vamzdelį. Po Evrysdi dispersijos suvartojimo vamzdelį reikia praplauti vandeniu (ne mažiau kaip 15 ml), kuriuo praskalaujama dispersijos taurelė.

Išsamios tabletės, paruoštos kaip dispersija, skyrimo instrukcijos pateiktos vartojimo instrukcijose pakuotės lapelio pabaigoje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Galimas toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Su gyvūnais atliktų tyrimų metu pastebėtas toksinis poveikis embrionui ir vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Vaisingus pacientus reikia informuoti apie galimą riziką, taip pat jiems reikia nurodyti, kad privaloma naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir dar bent 1 mėnesį po paskutiniosios dozės vartojimo moteriškosios lyties pacientėms ar dar bent 4 mėnesius po paskutiniosios dozės vartojimo vyriškosios lyties pacientams. Prieš pradedant gydymą risdiplamu vaisingas moteris reikia ištirti dėl galimo nėštumo (žr. 4.6 skyrių).

Galimas poveikis vyrų vaisingumui

Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis, vyriškosios lyties pacientai negali būti spermos donorais gydymo metu ir dar 4 mėnesius po paskutiniosios risdiplamo dozės vartojimo. Prieš pradedant gydymą su vaisingais vyrais reikia aptarti vaisingumo išsaugojimo strategiją (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius). Risdiplamo poveikis vyrų vaisingumui tyrimų su žmonėmis metu neištirtas.

Pagalbinės medžiagos

Natris

Evrysdi 5 mg dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis risdiplomui

Omeprazolas neturėjo įtakos risdiplamo, vartojamo tabletėmis, farmakokinetikai. Todėl risdiplamo tabletes galima vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurie didina skrandžio pH (protonų siurblio inhibitoriais, H₂ receptorių antagonistais ir antacidiniais preparatais).

Skiriant stipraus CYP3A inhibitoriaus itrakonazolo 200 mg dozę du kartus per parą kartu su vienkartinę 6 mg risdiplamo dozę per burną, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingo poveikio risdiplamo farmakokinetikos (FK) rodmenims (11 % padidėjo AUC, 9 % sumažėjo C_{max}). Risdiplamo skiriant kartu su CYP3A inhibitoriumi, dozės koreguoti nereikia.

Nesitikima vaistinių preparatų sąveikos veikiančiomis FMO1 ir FMO3 fermentus.

Risdiplamo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Risdiplamas yra silpnas CYP3A inhibitorius. Sveikiems suaugusiems asmenims 2 savaitių laikotarpiu kartą per parą per burną skiriant risdiplamo, nustatyta nedaug padidėjusi jautraus CYP3A substrato midazolamo ekspozicija (AUC padidėjo 11 %, C_{max} padidėjo 16 %). Toks sąveikos mastas nėra vertinamas kaip kliniškai reikšmingas, todėl CYP3A substratų dozės koreguoti nereikia.

In vitro atliktų tyrimų duomenimis nustatyta, kad risdiplamas ir jo svarbiausias metabolitas žmogaus organizme M1 reikšmingai neslopina žmogaus MDR1, organinių anijonų pernašos polipeptido (angl. *organic anion-transporting polypeptide [OATP]1B1, OATP1B3*), organinių anijonų nešiklių (angl. *organic anion transporter 1 and 3*) (OAT1 ir OAT3). Tačiau risdiplamas ir jo metabolitas *in vitro* slopina žmogaus organinių katijonų nešiklį 2 (angl. *human organic cation transporter 2, OCT2*) bei daugelio vaistinių preparatų ir toksinų šalinimo (angl. *multidrug and toxin extrusion, MATE*) nešiklius MATE1 ir MATE2-K. Susidarant terapinėms vaistinio preparato koncentracijoms, nesitikima sąveikos su OCT2 substratais. Kartu vartojamo risdiplamo poveikis MATE1 ir MATE2-K substratų farmakokinetikai žmogaus organizme nežinomas. Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, vartojant risdiplamo gali padidėti MATE1 ar MATE2-K nešiklių šalinamų vaistinių preparatų (pavyzdžiui, metformino) koncentracijos plazmoje. Jeigu šių vaistinių preparatų vartojimo kartu išvengti negalima, reikia stebėti dėl galimo su vaistiniais preparatais susijusio toksinio poveikio pasireišimo ir prireikus apsvastyti kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės mažinimo galimybę.

Neturima veiksmingumo ar saugumo duomenų, kurie galėtų pagrįsti risdiplamo vartojimą kartu su nusinersenu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingi pacientai

Vyriškosios ir moteriškosios lyties pacientų kontracepcija

Vyriškosios ir moteriškosios lyties vaisingi pacientai turi laikytis toliau pateiktų nurodymų dėl kontracepcijos:

- Vaisingos moteriškosios lyties pacientės turi naudoti labai veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo metu ir dar bent 1 mėnesį po paskutiniosios dozės vartojimo.
- Tiek vyriškosios lyties pacientai, tiek ir jų vaisingos partnerės turi užtikrinti, kad bus naudojamos labai veiksmingos kontracepcijos priemonės gydymo metu ir dar bent 4 mėnesius po paskutiniosios dozės vartojimo.

Nėštumo testai

Prieš paskiriant gydymą risdiplamu vaisingas moteriškosios lyties pacientės reikia iširti dėl galimo nėštumo. Nėščioms moterims reikia aiškiai nurodyti galimą vaistinio preparato keliamą riziką vaisiui.

Nėštumas

Duomenų apie risdiplamo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Risdiplamo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Nežinoma, ar risdiplamas išsiskiria į motinos pieną. Su žiurkėmis atlikti tyrimai rodo, kad risdiplamas išsiskiria į žiurkių patelių pieną (žr. 5.3 skyrių). Kadangi galimas kenksmingas poveikis žindomam kūdikiui nežinomas, gydymo metu žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Vyriškosios lyties pacientai

Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, gydymo metu gali būti sutrikdomas vyrų vaisingumas. Tyrimų metu žiurkių ir beždžionių reprodukcijos organuose buvo pastebėta, kad pasireiškė spermatozoidų degeneracija ir sumažėjo jų kiekis (žr. 5.3 skyrių). Remiantis su gyvūnais atliktų tyrimų duomenimis tikėtina, kad nutraukus risdiplamo vartojimą poveikis spermatozoidams bus grįžtamas.

Pacientai gali apsvarstyti spermos išsaugojimo galimybę prieš pradėdami skirti gydymą arba po bent 4 mėnesių trukmės laikotarpio neskiriant vaistinio preparato. Pacientai, kurie nori susilaukti vaikų, turėtų nutraukti gydymą mažiausiai 4 mėnesiams. Po apvaisinimo gydymą galima vėl atnaujinti.

Moteriškosios lyties pacientės

Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis (žr. 5.3 skyrių), nesitikima risdiplamo poveikio moterų vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Risdiplamas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai kūdikių amžiaus SRA klinikinių risdiplamo tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos buvo karščiavimas (54,8 %), išbėrimas (29,0 %) ir viduriavimas (19,4 %).

Dažniausiai vėlesnės pradžios SRA sergantiems pacientams klinikinių risdiplamo tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos buvo karščiavimas (21,7 %), galvos skausmas (20,0 %), viduriavimas (16,7 %) ir išbėrimas (16,7 %).

Anksčiau nurodytų nepageidaujamų reakcijų klinikinė išraiška ir pasireiškimo laikas buvo neaiškūs, paprastai jos išnyko tęsiant gydymą tiek kūdikių amžiaus SRA, tiek ir vėlesnės pradžios SRA sergantiems pacientams.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Kiekvienos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo dažnio kategorija nurodyta naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Klinikinių tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos (1 lentelė) išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusių kūdikių amžiaus ir vėlesnės pradžios SRA sergantiems pacientams, remiantis risdiplamo klinikinių tyrimų duomenimis bei patirtimi po vaistinio preparato registracijos

Organų sistemų klasė	Kūdikių amžiaus SRA (1-ojo tipo)	Vėlesnės pradžios SRA (2-ojo ir 3-iojo tipų)
Infekcijos ir infestacijos		
Šlapimo takų infekcija (įskaitant cistitą)	Dažnas	Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai		
Galvos skausmas	Duomenų nėra	Labai dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai		
Viduriavimas	Labai dažnas	Labai dažnas
Pykinimas	Duomenų nėra	Dažnas
Burnos gleivinės išopėjimas ir aftinės opos	Dažnas	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Išbėrimas*	Labai dažnas	Labai dažnas
Odos vaskulitas**	Dažnis nežinomas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Artralgija	Duomenų nėra	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Karščiavimas (įskaitant hiperpireksiją)	Labai dažnas	Labai dažnas

* Įskaitant dermatito, į aknę panašaus dermatito, alerginio dermatito, eritemos, folikulito, išbėrimo, eritematozinio išbėrimo, makulopapulinio išbėrimo, papulinio išbėrimo atvejus.

** Po vaistinio preparato registracijos buvo gauta pranešimų apie odos vaskulito atvejus. Visam laikui nutraukus risdiplamo vartojimą, simptomai išnyko. Turimais duomenimis pasireiškimo dažnio apskaičiuoti negalima.

Saugumo savybių pobūdis ikisimptominiams pacientams

Remiantis RAINBOWFISH tyrimo metu atliktos pirminės analizės duomenimis, Evrysdi saugumo savybių pobūdis ikisimptominiams pacientams yra panašus į nustatytąjį pobūdį simptominiams kūdikių amžiaus SRA ir vėlesnės pradžios SRA sergantiems pacientams. Į RAINBOWFISH tyrimą buvo įtraukti 26 pacientai, kuriems nustatyta ikisimptominė SRA ir kurių amžius pirmosios vaistinio preparato dozės skyrimo metu buvo nuo 16 iki 41 dienos (svorio intervalas: 3,1–5,7 kg). Vaistinio preparato ekspozicijos trukmės mediana buvo 20,4 mėnesio (intervalas: 10,6–41,9 mėnesio). Vaistiniam preparatui patekus į rinką duomenų apie jaunesnius nei 20 dienų naujagimius yra nedaug.

Saugumo duomenys pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas kitais SRA modifikuojančiais vaistiniais preparatais

Risdiplamo saugumo savybės anksčiau jau gydytiems SRA sergantiems pacientams (įskaitant tuos, kuriems anksčiau buvo skirta nusinerseno arba onasemnogeno abeparvoveko) yra panašios į nustatytąsias saugumo savybes anksčiau negydytiems SRA sergantiems pacientams, kuriems risdiplamo buvo skiriama FIREFISH, SUNFISH ir RAINBOWFISH klinikinių tyrimų metu (žr. 5.1 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju risdiplamo priešnuodžio nežinoma. Perdozavus vaistinio preparato, paciento būklę reikia atidžiai stebėti bei skirti palaikomojo gydymo priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti vaistiniai preparatai skeleto ir raumenų sistemos sutrikimams gydyti, ATC kodas – M09AX10

Veikimo mechanizmas

Risdiplamas yra motorinio neurono 2 išgyvenamumo (angl. *survival of motor neuron 2*, *SMN2*) pre-mRNA splaisingo modifikatorius, sukurtas gydyti SRA sergančius pacientus, kai SRA sukėlė chromosomoje 5q esančio *SMN1* geno mutacijos, lemiančios SMN baltymo stoką. Funkcinė SMN baltymo stoka yra tiesiogiai susijusi su SRA patofiziologija, lemiančia progresuojantį motorinių neuronų nykimą ir raumenų silpnumą. Risdiplamas koreguoja SMN2 splaisingą, subalansuodamas mRNA kopijų sintezę ir didindamas 7 egzono įtraukimą, tokiu būdu didindamas funkcionalaus ir stabilaus SMN baltymo gamybą. Taigi, risdiplamas gydo SRA didindamas ir išlaikydamas funkcionuojančio SMN baltymo kiekį.

Farmakodinaminis poveikis

Klinikinių FIREFISH (pacientai, kurių amžius įtraukimo į tyrimą metu buvo 2–7 mėn.), SUNFISH (2–25 metų pacientai įtraukimo į tyrimą metu) ir JEWELFISH (1–60 metų pacientai įtraukimo į tyrimą metu) tyrimų su kūdikių amžiaus SRA ir vėlesnės pradžios SRA sergančiais pacientais duomenimis, sergantiesiems visų tirtų tipų SRA vartojant risdiplamo per 4 savaites nuo gydymo pradžios padidėjo SMN baltymo kiekis kraujyje (vidutinis pokytis buvo daugiau kaip 2 kartus didesnis nei pradinės

reikšmės). Šis padidėjęs SMN baltymo kiekis išliko visu gydymo laikotarpiu (mažiausiai 24 mėnesius).

Širdies elektrofiziologija

Risdiplamo poveikis QTc intervalui buvo įvertintas tyrimo su 47 sveikais suaugusiais tiriamaisiais asmenimis metu. Tyrimo duomenimis nustatyta, kad susidarant terapinio poveikio ekspozicijai risdiplamo vartojimas neilgina QTc intervalo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Risdiplamo veiksmingumas gydant pacientus, sergančius kūdikių amžiaus SRA (1-ojo tipo) ir vėlesnės pradžios SRA (2-ojo ir 3-ojo tipo), buvo įvertintas atlikus 2 pagrindžiamuosius klinikinius tyrimus (FIREFISH ir SUNFISH). Risdiplamo veiksmingumo duomenys gydant ikisimptominius SRA pacientus buvo įvertinti RAINBOWFISH klinikinio tyrimo metu. Pacientai, kuriems nustatyta klinikinė 4-ojo tipo SRA diagnozė, nebuvo tiriami klinikiniuose tyrimuose.

Kūdikių amžiaus SRA

BP39056 (FIREFISH) tyrimas yra atvirasis, 2 dalių tyrimas, skirtas ištirti risdiplamo veiksmingumą, saugumą, FK ir farmakodinamiką (FD) simptomine 1-ojo tipo SRA sergantiems pacientams (visiems pacientams genetiškai buvo patvirtinta liga su *SMN2* geno 2 kopijomis). 1-oji FIREFISH tyrimo dalis buvo atliekama kaip dozės nustatymo tyrimo dalis. Patvirtinamosios 2-osios FIREFISH tyrimo dalies metu buvo įvertintas gydymo risdiplamu veiksmingumas. 1-ojoje tyrimo dalyje dalyvavę pacientai nebuvo įtraukiami į 2-ąją tyrimo dalį.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo gebėjimas sėdėti be pagalbos bent 5 sekundes, vertinant pagal Bayley kūdikių vystymosi skalės trečiosios versijos (angl. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition, BSID-III*) didžiųjų motorikos įgūdžių skalės 22 punktą, po 12 mėnesių trukmės gydymo.

FIREFISH tyrimo 2-oji dalis

Į FIREFISH tyrimo 2-ąją dalį buvo įtrauktas 41 pacientas, sirgęs 1-ojo tipo SRA. Klinikinių 1-ojo tipo SRA požymių ir simptomų pasireiškimo pradžios amžiaus mediana buvo 1,5 mėnesio (intervalas: 1,0–3,0 mėnesio), 54 % pacientų buvo moteriškosios lyties, 54 % buvo baltodžiai, o 34 % – azijiečiai. Įtraukimo į tyrimą metu amžiaus mediana buvo 5,3 mėnesio (intervalas: 2,2–6,9 mėnesio), o laikotarpio tarp simptomų pasireiškimo pradžios ir pirmosios dozės vartojimo trukmės mediana buvo 3,4 mėnesio (intervalas: 1,0–6,0 mėnesio). Tyrimo pradžioje Filadelfijos vaikų ligoninės Nervų ir raumenų sistemos ligomis sergančių kūdikių testo (angl. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*, CHOP-INTEND) įvertinimo mediana buvo 22,0 balo (intervalas: 8,0–37,0), o Hammersmith kūdikių neurologinės būklės įvertinimo 2-ojo modulio (angl. *Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2*, HINE-2) įvertinimo mediana buvo 1,0 balo (intervalas: 0,0–5,0).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pacientų dalis, kurie gebėjo sėdėti be pagalbos bent 5 sekundes po 12 mėnesių trukmės gydymo (pagal BSID-III didžiųjų motorikos įgūdžių skalės 22 punktą). Svarbiausios veiksmingumo vertinamosios baigtys risdiplamo vartojusiems pacientams nurodytos 2 lentelėje.

2 lentelė. Svarbiausių veiksmingumo rezultatų santrauka po 12 mėnesių ir po 24 mėnesių (FIREFISH tyrimo 2-oji dalis)

Veiksmingumo vertinamosios baigtys	Pacientų dalis N = 41 (90 % PI)	
	Po 12 mėnesių	Po 24 mėnesių
<u>Motorinė funkcija ir vystymosi etapai</u>		
BSID-III: sėdėjimas be pagalbos bent 5 sekundes	29,3 % (17,8 %; 43,1 %) p < 0,0001 ^a	61,0 % (46,9 %; 73,8 %)
CHOP-INTEND: įvertinimo balas 40 ar didesnis	56,1 % (42,1 %; 69,4 %)	75,6 % (62,2 %; 86,1 %)
CHOP-INTEND: padidėjimas ≥ 4 balais nuo pradinių reikšmių	90,2 % (79,1 %; 96,6 %)	90,2 % (79,1 %; 96,6 %)
HINE-2: pasiekė motorikos vystymosi etapą ^b	78,0 % (64,8 %; 88,0 %)	85,4 % (73,2 %; 93,4 %)
HINE-2: sėdėjimas be pagalbos ^c	24,4 % (13,9 %; 37,9 %)	53,7 % (39,8 %; 67,1 %)
<u>Išgyvenamumas ir išgyvenamumas be reiškinių</u>		
Išgyvenamumas be reiškinių ^d	85,4 % (73,4 %; 92,2 %)	82,9 % (70,5 %; 90,4 %)
Išgyvenę pacientai	92,7 % (82,2 %; 97,1 %)	92,7 % (82,2 %; 97,1 %)
<u>Rijimas ir maitinimasis</u>		
Gebėjimas maitintis per burną ^e	82,9 % (70,3 %; 91,7 %)	85,4 % (73,2 %; 93,4 %)

Santrumpos: CHOP-INTEND – Filadelfijos vaikų ligoninės Nervų ir raumenų sistemos ligomis sergančių kūdikių testas (angl. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*); HINE-2 – Hammersmith kūdikių neurologinės būklės įvertinimo 2-asis modulis (angl. *Module 2 of the Hammersmith Infant Neurological Examination*).

^a p reikšmė pagrįsta vienakrypčiu tiksluoju dvinariniu testu. Rezultatas lyginamas su slenkstine 5 % verte.

^b Pagal HINE-2 skalę: šioje analizėje asmenys, kuriems pasiektas atsakas, laikyti tie, kai pasiektas gebėjimo spardytis įvertinimo pagerėjimas ≥ 2 balais [arba gautas maksimalus įvertinimas], ARBA motorikos vystymosi etapų įvertinimo pagerėjimas ≥ 1 balu vertinant galvos kontroliavimą, apsivertimą, sėdėjimą, šliaužimą, stovėjimą ar vaikščiojimą, IR kai didesnėje dalyje motorikos vystymosi kategorijų pasiektas pagerėjimas nei pablogėjimas.

^c Sėdėjimas be pagalbos – apima pacientus, kurie po 24 mėnesių pasiekė gebėjimą „sėdėti stabiliai“ (24 %, 10 iš 41) ir gebėjimą „pasisukti“ (29 %, 12 iš 41), vertinant HINE-2 skalėje.

^d Šioje nuolatinės plaučių ventiliacijos vertinamojoje baigtje reiškinys apibrėžiamas kaip tracheostomija arba ≥ 16 valandų trukmės neinvazinė ventiliacija per parą, arba intubacija > 21 dieną paeiliui, kai nėra ūminių grįžtamų sutrikimų ar šiems sutrikimams išnykus. Trys pacientai mirė per pirmuosius 3 mėnesius nuo įtraukimo į tyrimą ir 4 pacientai pasiekė nuolatinės plaučių ventiliacijos vertinamąją baigtį iki 24-ojo mėnesio. Šiems 4 pacientams buvo nustatytas CHOP-INTEND skalės įvertinimo padidėjimas bent 4 balais nuo pradinių reikšmių.

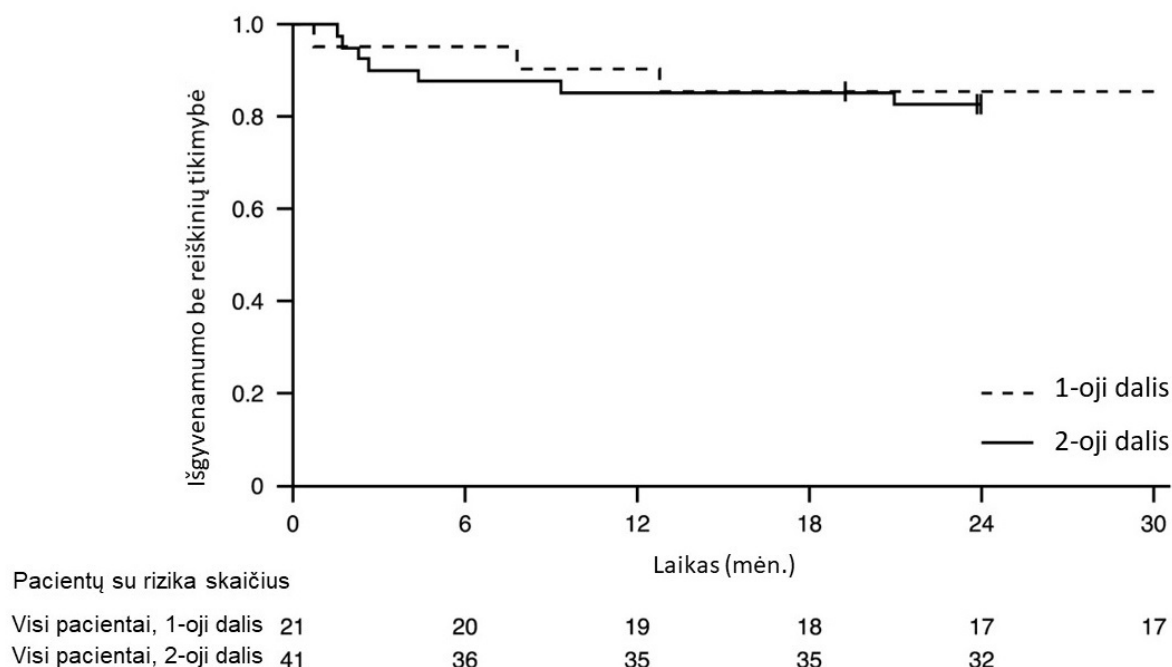
^e Įskaitant pacientus, kurie buvo maitinami tik per burną (iš viso 29 pacientai), ir tuos, kurie buvo maitinami per burną ir per zondą (iš viso 6 pacientai), po 24 mėnesių.

Po 24 mėnesių 44 % pacientų pasiekė gebėjimą sėdėti be pagalbos 30 sekundžių (pagal BSID-III skalės 26 punktą). Pacientai pasiekė ir papildomų motorikos vystymosi etapų, vertinant pagal HINE-2

skalę; 80,5 % gebėjo apsiversti ir 27 % pacientų pasiekė gebėjimą stovėti (12 % pacientų galėjo išlaikyti kūno svorį, o 15 % – stovėti su pagalba).

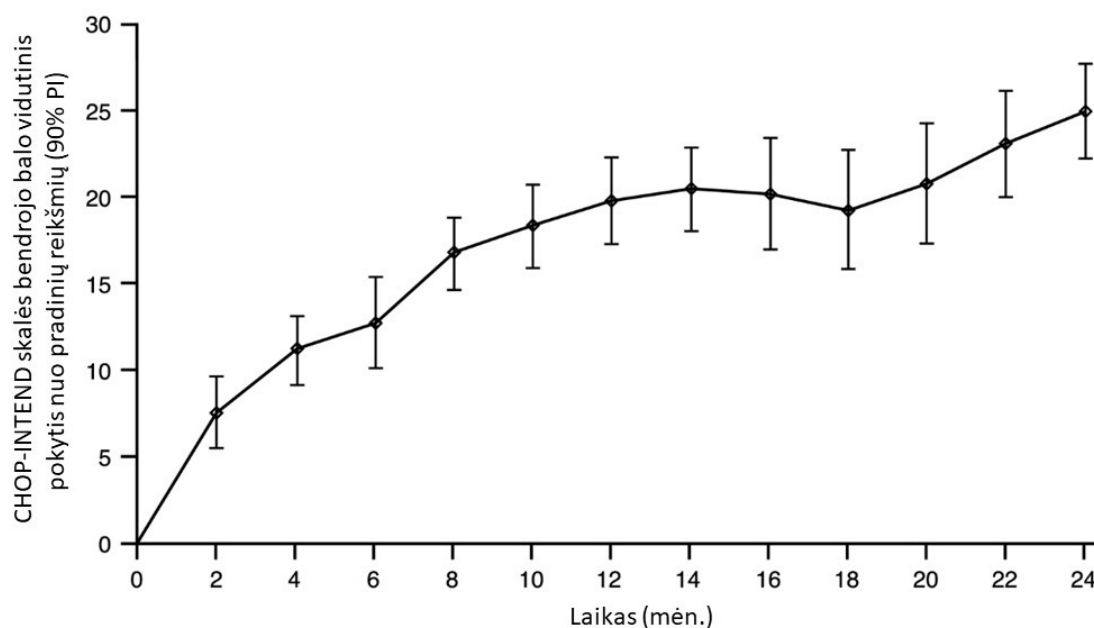
Negydyti kūdikių amžiaus SRA sergantys pacientai, vyresni kaip 14 mėnesių amžiaus, niekada negebėtų sėdėti be pagalbos ir tik 25 % jų, tikėtina, gyventų be nuolatinės plaučių ventiliacijos.

1 pav. Išgyvenamumo be reiškinių Kaplan-Meier kreivė (FIREFISH tyrimo 1-oji ir 2-oji dalys)



+ Koreguota reikšmė: dviejų pacientų 2-ojoje tyrimo dalyje duomenys buvo koreguoti, kadangi 24-ojo mėnesio vizitui pacientai atvyko anksčiau, o kito paciento 1-ojoje dalyje duomenys buvo koreguoti po gydymo nutraukimo ir mirties praėjus 3,5 mėnesio.

2 pav. CHOP-INTEND skalės įvertinimo bendrojo balo vidutinis pokytis nuo pradinių reikšmių (FIREFISH tyrimo 2-oji dalis)



FIREFISH tyrimo 1-oji dalis

Risdiplamo veiksmingumas gydant 1-ojo tipo SRA sergančius pacientus taip pat pagrįstas FIREFISH tyrimo 1-osios dalies rezultatais. 1-ojoje tyrimo dalyje dalyvavo 21 pacientas, ir jų pradinės ypatybės atitiko ligos simptomus patiriančių 1-ojo tipo SRA sergančių pacientų charakteristikas. Įtraukimo į tyrimą amžiaus mediana buvo 6,7 mėnesio (intervalas: 3,3–6,9 mėnesio), o laikotarpio tarp simptomų pasireiškimo pradžios ir pirmosios dozės vartojimo trukmės mediana buvo 4,0 mėnesio (intervalas: 2,0–5,8 mėnesio).

Iš viso 17 pacientų buvo skirta terapinė risdiplamo dozė (tokia dozė, kuri buvo parinkta 2-ajai tyrimo daliai). Po 12 mėnesių trukmės gydymo 41 % šių pacientų (7 iš 17) gebėjo sėdėti be pagalbos bent 5 sekundes (pagal BSID-III skalės 22 punktą). Po 24 mėnesių trukmės gydymo dar 3 pacientai, kuriems buvo skirta terapinė vaistinio preparato dozė, gebėjo sėdėti be pagalbos bent 5 sekundes, taigi iš viso ši motorikos vystymosi etapą pasiekė 10 pacientų (59 %).

Po 12 mėnesių trukmės gydymo 90 % pacientų (19 iš 21) buvo gyvi, jiems nebuvo nustatyta reiškinių (nereikėjo nuolatinės plaučių ventiliacijos) ir jie išgyveno iki 15 mėnesių amžiaus ar ilgiau. Po mažiausiai 33 mėnesių trukmės gydymo 81 % pacientų (17 iš 21) buvo gyvi, jiems nebuvo nustatyta reiškinių ir jie išgyveno iki 37 mėnesių amžiaus ar ilgiau (amžiaus mediana 41 mėnuo; intervalas nuo 37 iki 53 mėnesių), žr. 1 pav. Trys pacientai mirė gydymo laikotarpiu, o dar vienas pacientas mirė praėjus 3,5 mėnesio po gydymo nutraukimo.

Vėlesnės pradžios SRA

BP39055 (SUNFISH) tyrimas yra 2 dalių daugiacentris tyrimas, skirtas ištirti risdiplamo veiksmingumą, saugumą, FK ir FD 2-ojo tipo arba 3-iojo tipo SRA sergantiems 2–25 metų amžiaus pacientams. 1-oji tyrimo dalis buvo žvalgomoji dozės nustatymo tyrimo dalis, o 2-oji dalis buvo atsitiktinių imčių, dvigubai koduota, placebo kontroliuojama, pagrindžiamoji tyrimo dalis. 1-ojoje tyrimo dalyje dalyvavę pacientai nebuvo įtraukiami į 2-ąją tyrimo dalį.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo Motorikos funkcijų matavimo (angl. *Motor Function Measure-32, MFM32*) skalės įvertinimo pokytis nuo pradinių reikšmių iki 12-ojo mėnesio reikšmių. MFM32 skalė geba įvertinti įvairias motorikos funkcijas didelei daliai skirtingų SRA sergančių pacientų. Bendrasis MFM32 skalės įvertinimo balas išreiškiamas procentiniu dydžiu (intervalas: 0–100) nuo didžiausio galimo balo, kai didesnis įvertinimo balas rodo geresnę motorikos funkciją.

SUNFISH tyrimo 2-oji dalis

SUNFISH tyrimo 2-oji dalis yra atsitiktinių imčių, dvigubai koduota, placebo kontroliuojama tyrimo dalis, į kurią buvo įtraukta 180 nevaikštančių 2-ojo tipo (71 %) arba 3-iojo tipo (29 %) SRA sergančių pacientų. Pacientai atsitiktine tvarka santykiu 2:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirtos arba terapinės risdiplamo dozės (žr. 4.2 skyrių), arba placebo. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal amžiaus grupes (2–5, 6–11, 12–17 ir 18–25 metų).

Pradedant gydymą pacientų amžiaus mediana buvo 9,0 metai (intervalas 2–25 metai), o laikotarpio nuo pradinių SRA simptomų pasireiškimo pradžios iki pirmosios dozės vartojimo trukmės mediana buvo 102,6 mėnesio (intervalas: 1–275 mėnesiai). Įtraukimo į tyrimą metu iš viso 30 % pacientų buvo 2–5 metų, 32 % – 6–11 metų, 26 % – 12–17 metų, o 12 % pacientų – 18–25 metų amžiaus. Tarp į klinikinį tyrimą įtrauktų 180 pacientų, 51 % buvo moteriškosios lyties, 67 % buvo baltaodžiai, o 19 % – azijiečiai. Tyrimo pradžioje 67 % pacientų buvo nustatyta skoliozė (32 % pacientų buvo ryški skoliozė). Pacientams nustatytas pradinis vidutinis MFM32 skalės įvertinimo balas buvo 46,1, o Patikslinto viršutinės galūnės funkcijos modulio (angl. *Revised Upper Limb Module, RULM*) įvertinimo balas buvo 20,1. Pradiniai demografiniai pacientų duomenys risdiplamo ir placebo vartojusiųjų grupėse buvo panašūs, išskyrus skirtingą skoliozės dažnį (63 % pacientų risdiplamo vartojusiųjų grupėje ir 73 % pacientų placebo palyginamojoje grupėje).

Atlikus pagrindinę SUNFISH tyrimo 2-osios dalies duomenų analizę nustatyta, kad buvo kliniškai reikšmingas ir statistiškai patikimas MFM32 skalės bendrojo įvertinimo balo pokyčio nuo pradinių reikšmių iki 12-ojo mėnesio reikšmių skirtumas tarp risdiplamo vartojusių pacientų ir placebo grupės pacientų. Pagrindinės analizės ir svarbiausiųjų antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai nurodyti 3 lentelėje bei 3 pav. ir 4 pav.

3 lentelė. Veiksmingumo rezultatų santrauka vėlesnės pradžios SRA sergantiems pacientams po 12 mėnesių trukmės gydymo (SUNFISH tyrimo 2-oji dalis)

Vertinamoji baigtis	Risdiplamas (N = 120)	Placebas (N = 60)
Pagrindinė vertinamoji baigtis		
MFM32 skalės bendrojo įvertinimo balo ¹ pokytis nuo pradinių reikšmių iki 12-ojo mėnesio MK vidurkis (95 % PI)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
Skirtumas nuo placebo Apskaičiuotasis (95 % PI) p reikšmė ²	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
Antrinės vertinamosios baigtys		
Pacientų dalis, kuriems nustatytas MFM32 skalės bendrojo įvertinimo balo ¹ pokytis nuo pradinių reikšmių iki 12-ojo mėnesio yra 3 balai ar didesnis (95 % PI) ¹	38,3 % (28,9; 47,6)	23,7 % (12,0; 35,4)
Bendrojo atsako šansų santykis (95 % PI) Koreguota (nekoreguota) p reikšmė ^{3, 4}	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	
RULM skalės bendrojo įvertinimo balo ⁵ pokytis nuo pradinių reikšmių iki 12-ojo mėnesio MK vidurkis (95 % PI)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
Apskaičiuotasis skirtumas nuo placebo (95 % PI) Koreguota (nekoreguota) p reikšmė ^{2, 4}	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

MK – mažiausieji kvadrantai.

¹ Atsižvelgiant į trūkstamų duomenų taisyklę vertinant MFM32 skalę, 6 pacientų duomenys nebuvo įtraukti į analizę (risdiplamo grupė n = 115; placebo palyginamoji grupė n = 59).

² Duomenys analizuoti naudojant mišrų kartotinių matavimų modelį bei vertinant pradinį bendrąjį balą, gydymą, vizitą, amžiaus grupę, gydymo poveikį pagal vizitą ir pradinių duomenų poveikį pagal vizitą.

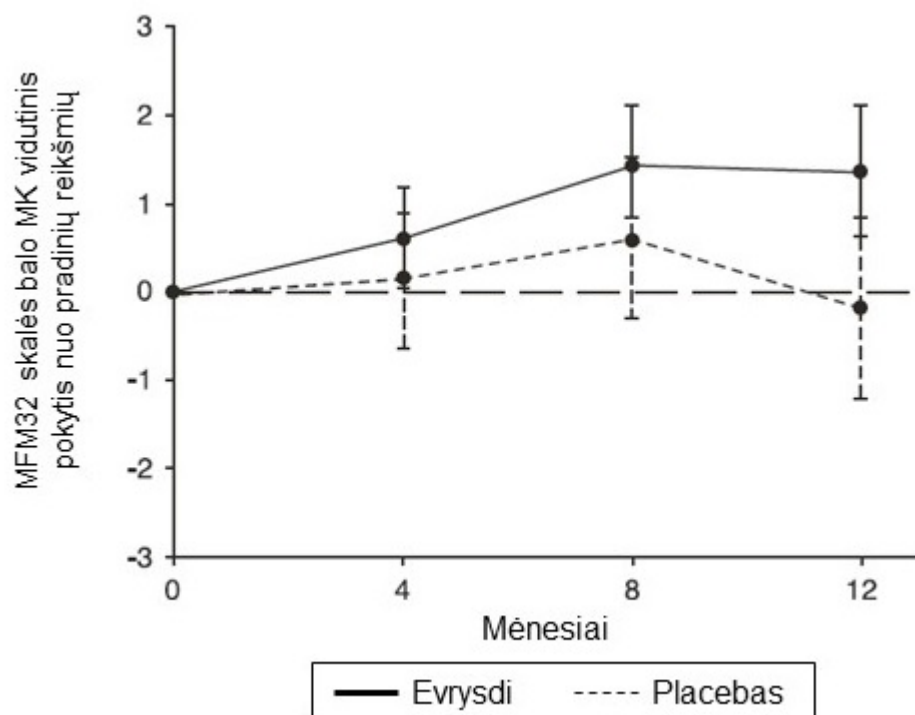
³ Duomenys analizuoti naudojant logistinės regresijos modelį bei vertinant pradinį bendrąjį balą, gydymą ir amžiaus grupę.

⁴ Koreguota p reikšmė apskaičiuota vertinamosioms baigtims, įtrauktoms į hierarchinę analizę, ir gauta remiantis visomis p reikšmėmis, įvertintomis vertinamosioms baigtims, esančioms hierarchinėje eilėje iki šios baigties.

⁵ Atsižvelgiant į trūkstamų duomenų taisyklę vertinant RULM skalę, 3 pacientų duomenys nebuvo įtraukti į analizę (risdiplamo grupė n = 119; placebo palyginamoji grupė n = 58).

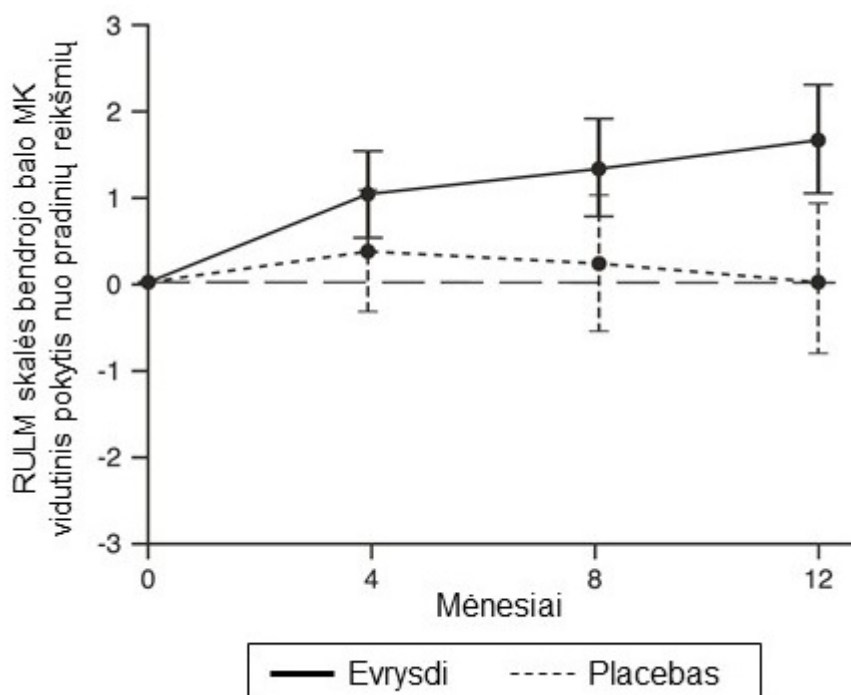
Po 12 mėnesių trukmės gydymo laikotarpio 117 pacientų ir toliau buvo paskirtas gydymas risdiplamu. Atlikus duomenų analizę po 24 mėnesių nustatyta, kad šiems pacientams, kuriems gydymas risdiplamu buvo skiriamas visus 24 mėnesius, motorikos funkcijų pagerėjimas iš esmės išliko nuo 12-ojo mėnesio iki 24-ojo mėnesio. Vidutinis įvertinimo balo pokytis nuo pradinių reikšmių MFM32 skalėje buvo 1,83 (95 % PI: 0,74; 2,92), o RULM skalėje buvo 2,79 (95 % PI: 1,94; 3,64).

3 pav. MFM32 skalės įvertinimo bendrojo balo vidutinis pokytis nuo pradinių reikšmių per 12 mėnesių (SUNFISH tyrimo 2-oji dalis)¹



¹ Mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidutinis skirtumas, vertinant MFM32 skalės balo pokytį nuo pradinių reikšmių [95 % PI].

4 pav. RULM skalės įvertinimo bendrojo balo vidutinis pokytis nuo pradinių reikšmių per 12 mėnesių (SUNFISH tyrimo 2-oji dalis)¹



¹ Mažiausiųjų kvadrantų (MK) vidutinis skirtumas, vertinant RULM skalės balo pokytį nuo pradinių reikšmių [95 % PI].

SUNFISH tyrimo 1-oji dalis

Evrysdi veiksmingumas gydant vėlesnės pradžios SRA sergančius pacientus taip pat pagrįstas tyrimo 1-osios dalies, t. y. SUNFISH tyrimo dozės nustatymo dalies, rezultatais. Į 1-ąją tyrimo dalį buvo įtrauktas 2–25 metų amžiaus 51 pacientas, sirgęs 2-ojo arba 3-iojo tipų SRA (įskaitant 7 vaikstančius pacientus). Po 1 metų trukmės gydymo nustatytas kliniškai reikšmingas motorikos funkcijos pagerėjimas MFM32 skalėje, kai vidutinis pokytis nuo pradinių reikšmių buvo 2,7 balo (95 % PI: 1,5; 3,8). Būklės pagerėjimas MFM32 skalėje išliko iki 2 metų trukmės gydymo laikotarpiu (vidutinis pokytis 2,7 balo [95 % PI: 1,2; 4,2]).

Vartojimas pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas kitais SRA modifikuojančiais vaistiniais preparatais (JEWELFISH tyrimas)

BP39054 (JEWELFISH, n = 174) tyrimas yra vienos šakos, atvirasis tyrimas, skirtas ištirti risdiplamo saugumą, toleravimą, FK ir FD kūdikių amžiaus ir vėlesnės pradžios SRA sergantiems pacientams (kurių amžiaus mediana buvo 14 metų [intervalas 1–60 metų]), kuriems anksčiau jau buvo skirtas gydymas kitais registruotais (nusinersenu n = 76, onasemnogenu abeparovoveku n = 14) arba tiriamaisiais SRA modifikuojančiais vaistiniais preparatais. Tyrimo pradžioje iš 168 pacientų, kurių amžius buvo 2–60 metų, 83 % pacientų buvo nustatyta skoliozė, o 63 % pacientų įvertinimas pagal Hammersmith išplėstinę funkcinę motorikos skalę (angl. *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*, HFMSE) buvo < 10 balų.

Po 24 mėnesių trukmės gydymo atliktos analizės duomenimis, 2–60 metų pacientams buvo nustatytas bendrasis motorikos funkcijų stabilizavimasis vertinant pagal MFM-32 ir RULM skales (atitinkamai n = 137 ir n = 133). Jaunesniems kaip 2 metų pacientams (n = 6) išliko ar buvo pasiekta papildomų motorikos vystymosi etapų, pavyzdžiui, galvos kontroliavimas, apsisvertimas ir savarankiškas sėdėjimas. Visi vaikstantys pacientai (5–46 metų, n = 15) ir toliau gebėjo vaikščioti.

Ikisimptominė SRA (RAINBOWFISH tyrimas)

BN40703 (RAINBOWFISH) tyrimas yra atvirasis, vienos šakos, daugiacentris klinikinis tyrimas, skirtas ištirti risdiplamo veiksmingumą, saugumą, farmakokinetiką ir farmakodinamiką kūdikiams nuo gimimo iki 6 savaičių amžiaus (pirmosios vaistinio preparato dozės skyrimo metu), kuriems buvo genetiškai diagnozuota SRA, tačiau kuriems dar nėra pasireiškusių ligos simptomų.

Veiksmingumas ikisimptominiams SRA pacientams buvo ištirtas po 12 mėnesių trukmės gydymo 26 pacientams (ketintų gydyti [angl. *intent-to-treat*, ITT] populiacijoje), kuriems buvo skiriama risdiplamo: aštuoniems pacientams, 13 pacientų ir 5 pacientams, kuriems buvo nustatyta atitinkamai 2, 3 ir ≥ 4 SMN2 geno kopijų. Šių pacientų amžiaus mediana pirmosios dozės skyrimo metu buvo 25 dienos (intervalas: 16–41 diena), 62 % jų buvo moteriškosios lyties, o 85 % buvo baltodžiai. Tyrimo pradžioje CHOP-INTEND skalės įvertinimo balo mediana buvo 51,5 (intervalas: 35,0–62,0), HINE-2 skalės įvertinimo balo mediana buvo 2,5 (intervalas: 0–6,0), o tiriant alkūninį nervą nustatyto jungtinio raumenų veikimo potencialo (angl. *compound muscle action potential*, CMAP) amplitudės mediana buvo 3,6 mV (intervalas: 0,5–6,7 mV).

Į pagrindinę veiksmingumo vertinimo populiaciją (N = 5) buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo nustatytos dvi SMN2 geno kopijos, o pradinė CMAP amplitudė buvo $\geq 1,5$ mV. Šiems pacientams tyrimo pradžioje nustatytų CHOP-INTEND skalės įvertinimo balo mediana buvo 48,0 (intervalas: 36,0–52,0), HINE-2 skalės įvertinimo balo mediana buvo 2,0 (intervalas: 1,0–3,0), o CMAP amplitudės mediana buvo 2,6 mV (intervalas: 1,6–3,8 mV).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pagrindinės veiksmingumo vertinimo populiacijos pacientų dalis, kurie po 12 mėnesių trukmės gydymo gebėjo sėdėti be pagalbos bent 5 sekundes (pagal BSID-III didžiųjų motorikos įgūdžių skalės 22 punktą); nustatyta, kad statistiškai patikima ir kliniškai reikšminga pacientų dalis pasiekė šį motorikos vystymosi etapą, lyginant su iš anksto nustatytu 5 % įvykdymo kriterijumi.

Svarbiausios veiksmingumo vertinamosios baigtys risdiplamo vartojusiems pacientams nurodytos 4 ir 5 lentelėse bei 5 pav.

4 lentelė. Gebėjimas sėdėti, apibrėžtas pagal BSID-III skalės 22 punktą, ikisimptominiams pacientams po 12 mėnesių trukmės gydymo

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Populiacija		
	Pagrindinė veiksmingumo vertinimo populiacija (N = 5)	Pacientai, kuriems nustatytos dvi SMN2 geno kopijos ^a (N = 8)	ITT (N = 26)
Pacientų dalis, kurie gebėjo sėdėti be pagalbos bent 5 sekundes (pagal BSID-III skalės 22 punktą); (90 % PI)	80 % (34,3 %; 99,0 %) $p < 0,0001^b$	87,5 % (52,9 %; 99,4 %)	96,2 % (83,0 %; 99,8 %)

Santrumpos: BSID-III – Bayley kūdikių vystymosi skalės trečioji versija (angl. *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition*); PI – pasikliautinasis intervalas; ITT – ketinti gydyti pacientai (angl. *Intent-to-treat*).

^a Pacientams, kuriems nustatytos dvi SMN2 geno kopijos, tyrimo pradžioje CMAP amplitudės mediana buvo 2,0 mV (intervalas: 0,5–3,8 mV).

^b p reikšmė pagrįsta vienakrypčiu tiksluoju dvinariniu testu. Rezultatas lyginamas su slenkstine 5 % verte.

Be to, 80 % (4 iš 5) pagrindinės veiksmingumo vertinimo populiacijos pacientų, 87,5 % (7 iš 8) pacientų, kuriems nustatytos 2 SMN2 geno kopijos, ir 80,8 % (21 iš 26) pacientų ITT populiacijoje buvo pasiektas gebėjimas sėdėti be pagalbos bent 30 sekundžių (pagal BSID-III skalės 26 punktą).

ITT populiacijos pacientams po 12 mėnesių trukmės gydymo taip pat buvo pasiekti motorikos vystymosi etapai, įvertinti pagal HINE-2 skalę (N = 25). Šioje populiacijoje 96,0 % pacientų gebėjo sėdėti [1 pacientas (1 iš 8 pacientų, kuriems nustatytos 2 SMN2 geno kopijos) gebėjo stabiliai sėdėti, o 23 pacientai (6 iš 8, 13 iš 13 ir 4 iš 4 pacientų, kuriems nustatytos atitinkamai 2, 3 ir ≥ 4 SMN2 geno kopijos) galėjo pasisukti]. 84 % pacientų gebėjo stovėti; 32 % (N = 8) pacientų gebėjo stovėti su pagalba (3 iš 8, 3 iš 13 ir 2 iš 4 pacientų, kuriems nustatytos atitinkamai 2, 3 ir ≥ 4 SMN2 geno kopijos), o 52 % (N = 13) pacientų gebėjo stovėti be pagalbos (1 iš 8, 10 iš 13 ir 2 iš 4 pacientų, kuriems nustatytos atitinkamai 2, 3 ir ≥ 4 SMN2 geno kopijos). Be to, 72 % pacientų gebėjo atsispirti, eiti laikomi už rankos ar eiti savarankiškai; 8 % (N = 2) pacientų gebėjo atsispirti (2 iš 8 pacientų, kuriems nustatytos 2 SMN2 geno kopijos), 16 % (N = 4) pacientų gebėjo eiti laikomi už rankos (3 iš 13 ir 1 iš 4 pacientų, kuriems nustatytos atitinkamai 3 ir ≥ 4 SMN2 geno kopijos), o 48 % (N = 12) pacientų gebėjo eiti savarankiškai (1 iš 8, 9 iš 13 ir 2 iš 4 pacientų, kuriems nustatytos atitinkamai 2, 3 ir ≥ 4 SMN2 geno kopijos). Septynių pacientų gebėjimas vaikščioti po 12 mėnesių trukmės gydymo nebuvo įvertintas.

5 lentelė. Svarbiausių veiksmingumo rezultatų santrauka ikisimptominiams pacientams po 12 mėnesių trukmės gydymo

Veiksmingumo vertinamosios baigtys	ITT populiacija (N = 26)
<u>Motorinė funkcija</u>	
Pacientų dalis, kurie pasiekė 50 ar didesnę bendrąją balą CHOP-INTEND skalėje (90 % PI)	92 % ^a (76,9 %; 98,6 %)
Pacientų dalis, kurie pasiekė 60 ar didesnę bendrąją balą CHOP-INTEND skalėje (90 % PI)	80 % ^a (62,5 %; 91,8 %)
<u>Rijimas ir maitinimasis</u>	
Pacientų dalis, kurie gebėjo maitintis per burną (90 % PI)	96,2 % ^b (83,0 %; 99,8 %)
<u>Sveikatos sistemos resursų naudojimas</u>	
Pacientų dalis, kuriems neprireikė hospitalizavimo ^c (90 % PI)	92,3 % (77,7 %; 98,6 %)
<u>Išgyvenamumas be reiškinų^d</u>	
Pacientų dalis, kurie išgyveno be reiškinų (90 % PI)	100 % (100 %; 100 %)

Santrumpos: CHOP-INTEND – Filadelfijos vaikų ligoninės Nervų ir raumenų sistemos ligomis sergančių kūdikių testas (angl. *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*); PI – pasikliautinis intervalas.

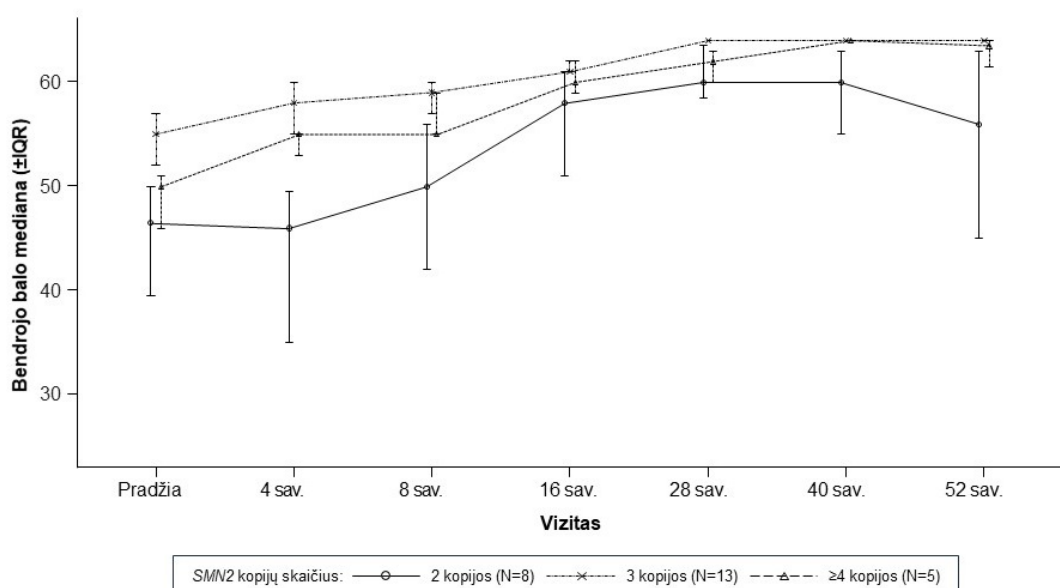
^a Remiantis, kad N = 25.

^b Vienas pacientas nebuvo ištirtas.

^c Hospitalizavimas apėmė visus vizitus ligoninėje, kurie truko bent dvi dienas ir kurie nebuvo susiję su dalyvavimo tyrime reikalavimais.

^d Reiškinys apibrėžiamas kaip mirtis ar nuolatinė plaučių ventiliacija; nuolatinė plaučių ventiliacija apibrėžiama kaip tracheostomija arba ≥ 16 valandų trukmės neinvazinė ventiliacija per parą, arba intubacija > 21 dieną paeiliui, kai nėra ūminių grįžtamų sutrikimų ar šiems sutrikimams išnykus.

5 pav. Bendrojo CHOP-INTEND skalės įvertinimo balo mediana pagal vizitus ir SMN2 geno kopijų skaičių (ITT populiacija)



Santrumpos: IQR – interkvartilų intervalas; SMN2 – motorinio neurono 2 išgyvenamumo (angl. *Survival of Motor Neuron 2*) genas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetikos rodmenys buvo nustatyti sveikiems suaugusiems tiriamiesiems asmenims ir SRA sirgusiems pacientams.

Skiriant gydymą geriamuoju tirpalu, tarp 0,6 mg ir 18 mg dozių risdiplamo FK buvo maždaug linijinio pobūdžio. Risdiplamo FK geriausiai apibūdinta modeliuojant populiacijos FK duomenis ir analizuojant trijų prasiskverbimo terpių absorbciją, dviejų terpių pasiskirstymą ir pirmosios eilės eliminaciją. Nustatyta, kad kūno svoris ir amžius reikšmingai įtakoja FK.

Apskaičiuotoji ekspozicija (vidutinis $AUC_{0-24 \text{ val. rodmuo}}$) kūdikių amžiaus SRA sergantiems pacientams (2–7 mėnesių amžiaus įtraukimo į tyrimą metu), kuriems skirta vaistinio preparato terapinė 0,2 mg/kg dozė kartą per parą, buvo 1 930 ng·h/ml. RAINBOWFISH tyrime dalyvavusiems ikisimptominiams kūdikiams (nuo 16 dienų iki < 2 mėnesių amžiaus), kuriems skirta 0,15 mg/kg vaistinio preparato dozė, praėjus 2 savaitėms po vaistinio preparato vartojimo kartą per parą apskaičiuotoji vidutinė ekspozicija buvo 2 020 ng·h/ml. Apskaičiuotoji ekspozicija vėlesnės pradžios SRA sergantiems pacientams (2–25 metų amžiaus įtraukimo į tyrimą metu), kuriems SUNFISH tyrimo (2-osios dalies) metu buvo skirta terapinė dozė (0,25 mg/kg kartą per parą pacientams, kurių kūno svoris buvo < 20 kg; 5 mg kartą per parą pacientams, kurių kūno svoris buvo ≥ 20 kg), buvo 2 070 ng·h/ml po 1 metų gydymo ir 1 940 ng·h/ml po 5 metų gydymo. Apskaičiuotoji ekspozicija (vidutinis $AUC_{0-24 \text{ val. rodmuo}}$) SRA sergantiems pacientams (1–60 metų įtraukimo į tyrimą metu), kuriems anksčiau jau buvo skirtas gydymas kitais vaistiniais preparatais ir kuriems skirta terapinė 0,25 mg/kg arba 5 mg dozė, buvo 1 700 ng·h/ml. Nustatyta didžiausioji koncentracija (vidutinis C_{max} rodmuo) buvo 194 ng/ml, skiriant 0,2 mg/kg dozę FIREFISH tyrimo metu, 140 ng/ml SUNFISH tyrimo 2-osios dalies metu ir 129 ng/ml JEWELFISH tyrimo metu, o apskaičiuotoji didžiausioji koncentracija, skiriant 0,15 mg/kg dozę RAINBOWFISH tyrimo metu, yra 111 ng/ml.

Absorbcija

Risdiplamas greitai absorbuojamas, kai jo vartojama nevalgius, o po plėvele dengtos tabletės pavartojimo per burną plazmos t_{max} rodmuo svyruoja nuo 2 iki 4,5 valandos, nesvarbu, ar ji buvo nuryta visa, ar ištirpinta vandenyje. Risdiplamo ekspozicija, išgėrus visą arba vandenyje ištirpintą plėvele dengtą tabletę, buvo biologiškai ekvivalentiška milteliams geriamajam tirpalui. Maistas (daug riebalų ir daug kalorijų turintys pusryčiai) neturėjo reikšmingos įtakos risdiplamo ekspozicijai. Klinikinių tyrimų metu risdiplamo buvo skiriama rytais valgant pusryčius arba po žindymo.

Pasiskirstymas

Risdiplamas tolygiai pasiskirsto visose organizmo srityse, įskaitant centrinę nervų sistemą (CNS), prasiskverbdamas pro hematoencefalinį barjerą, ir tokiu būdu didina SMN baltymo kiekį tiek CNS, tiek ir visame organizme. Risdiplamo koncentracija plazmoje ir SMN baltymo kiekis kraujyje atspindi vaistinio preparato pasiskirstymą bei farmakodinaminį poveikį audiniams, tokiems kaip galvos smegenys ir raumenys.

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenys rodo, kad apskaičiuotasis tariamasis pasiskirstymo tūris centrinėje terpėje yra 98 litrai, tūris periferinėje terpėje yra 93 litrai, o klirensas tarp terpių yra 0,68 l/val.

Risdiplamas daugiausia jungiasi su serumo albuminu, nesijungia su alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu, o laisvoji jo frakcija sudaro 11 %.

Biotransformacija

Risdiplamą daugiausia metabolizuoja FMO1 ir FMO3, o taip pat CYP izofermentai 1A1, 2J2, 3A4 ir 3A7.

Skiriant stipraus CYP3A inhibitoriaus itrakonazolo 200 mg dozę du kartus per parą kartu su vienkartinę 6 mg risdiplamo dozę per burną, nebuvo nustatyta kliniškai reikšmingo poveikio risdiplamo FK (11 % padidėjo AUC, 9 % sumažėjo C_{max}).

Eliminacija

Populiacijos FK analizės duomenys rodo, kad apskaičiuotasis tariamas risdiplamo klirensas (CL/F) yra 2,6 l/val.

SRA sergantiems pacientams nustatytas tikrasis pusinės risdiplamo eliminacijos laikotarpis yra maždaug 50 valandų.

Risdiplamas nėra žmogaus atsparumo daugeliui vaistinių preparatų baltymo 1 (angl. *human multidrug resistance protein 1, MDR1*) substratas.

Maždaug 53 % suvartotos dozės (14 % nepakitusio risdiplamo pavidalu) buvo pašalinta su išmatomis, o 28 % dozės – su šlapimu (8 % nepakitusio risdiplamo pavidalu). Pirminis vaistas buvo pagrindinė plazmoje aptinkama medžiaga, sudaranti 83 % sisteminėje kraujotakoje nustatomų su vaistu susijusių medžiagų. Farmakologiškai neaktyvus metabolitas M1 buvo nustatytas kaip svarbiausias cirkuliuojantis metabolitas.

Farmakokinetika ypatingose populiacijose

Vaikų populiacija

Populiacijos FK analizės metu nustatyta, kad kūno svoris ir amžius buvo kovariantiniai veiksniai. Todėl norint pasiekti panašią ekspoziciją skirtingo amžiaus ir kūno svorio asmenims, remiantis šiuo modeliu dozę reikia koreguoti pagal amžių (jaunesniems ir vyresniems kaip 2 mėnesių ir 2 metų asmenims) ir pagal kūno svorį (iki 20 kg). FK duomenų apie jaunesnius nei 20 dienų amžiaus pacientus yra nedaug, kadangi klinikinių tyrimų metu tik vienas 16 dienų naujagimis gavo risdiplamo mažesnę dozę (0,04 mg/kg).

Senyvų pacientų populiacija

Nebuvo atlikta specifinių tyrimų, siekiant ištirti FK vyresniems kaip 60 metų SRA sergantiems pacientams. Į klinikinius FK tyrimus buvo įtraukiami SRA nesergantys tiriamieji asmenys iki 69 metų amžiaus, ir šie tyrimai rodo, kad pacientams iki 69 metų amžiaus dozės koreguoti nereikia.

Inkstų veiklos sutrikimas

Nebuvo atlikta tyrimų, siekiant ištirti risdiplamo FK pacientams, kuriems buvo sutrikusi inkstų veikla. Risdiplamo eliminacija šalinant pro inkstus nepakitusių pavidalu yra nereikšminga (8 %).

Kepenų veiklos sutrikimas

Nesunkus ir vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas neturi reikšmingos įtakos risdiplamo FK. Skiriant vienkartinę 5 mg risdiplamo dozę per burną, vidutiniai C_{max} ir AUC rodmenų santykiai buvo 0,95 ir 0,80 esant nesunkiam kepenų veiklos sutrikimui ($n = 8$) bei 1,20 ir 1,08 esant vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimui ($n = 8$), lyginant su atitinkamais sveikais tiriamaisiais asmenimis ($n = 10$). Risdiplamo saugumas ir FK pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, neiširti.

Etninės grupės

Risdiplamo FK nesiskiria tiriamiesiems asmenims japonams ir baltaodžiams.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vaisingumo sutrikdymas

Nustatyta, kad žiurkėms ir beždžionėms skiriant risdiplamo sutriko patinų lytinių ląstelių susidarymas, tačiau nebuvo nustatyta saugumo ribų remiantis sisteminės ekspozicijos rodmeniu, kai nepasireiškė nepageidaujamo poveikio (angl. *No observed adverse effect level, NOAEL*). Dėl šio poveikio

pasireiškė spermatocitų degeneracija, sėklinio epitelio degeneracija ar nekrozė bei oligospermija ar aspermija sėklidės prielipe. Tikėtina, kad risdiplamo poveikis spermatozoidams yra susijęs su tuo, kad preparatas sutrikdo besidalijančių ląstelių ciklą, toks poveikis yra specifinis tam tikrai ląstelės ciklo stadijai ir, tikėtina, yra grįžtamas. Tyrimų su žiurkėmis ir beždžionėmis metu skiriant risdiplamo, nebuvo nustatyta jokio poveikio patelių reprodukcijos organams.

Nebuvo atlikta risdiplamo poveikio vaisingumui ir ankstyvajam embrionų vystymuisi tyrimų, kadangi dėl preparato vartojimo sutrikęs spermatozoidų susidarymas ir galimas toksinis poveikis embrionams jau buvo nustatyti preparato skiriant žiurkėms ir beždžionėms kitų toksinio poveikio tyrimų metu. Dviejų tyrimų, kai žiurkės buvo poruojamos, duomenimis, nebuvo nustatyta patinų ar patelių vislumo sutrikimų praėjus 13 savaičių trukmės preparato vartojimo laikotarpiui (preparato pradedant skirti nuo nujunkymo) arba praėjus 8 savaitėms po 4 savaičių trukmės preparato vartojimo laikotarpio (preparato pradedant skirti 4-ąją parą po atsivedimo).

Poveikis tinklainės struktūrai

Beždžionėms ilgą laiką skiriant risdiplamo nustatytas poveikis tinklainei – fotoreceptorių degeneracija, prasidedanti nuo tinklainės periferijos. Nutraukus preparato skyrimą, retinogramoje nustatomas poveikis iš dalies buvo grįžtamas, tačiau fotoreceptorių degeneracija neatsistatė. Šis poveikis buvo stebimas atlikus optinę koherentinę tomografiją (OCT) ir elektroretinografiją (ERG). Poveikis buvo nustatytas tuomet, kai preparato ekspozicija 2 kartus viršijo žmonėms nustatomą ekspoziciją vartojant terapinę dozę, tačiau nebuvo nustatyta saugumo ribų remiantis sisteminė ekspozicija, atitinkančia NOAEL. Tokio poveikio nebuvo nustatyta albinosėms ar pigmentuotoms žiurkėms, kai joms ilgą laiką buvo skiriama risdiplamo ir susidarė tokios ekspozicijos, kurios viršijo beždžionėms nustatytą ekspoziciją. Tokie poveikiai nebuvo pastebėti atliekant klinikinius tyrimus su SRA sergančiais pacientais, juos reguliariai oftalmologiškai stebint (įskaitant SD OCT ir regos funkcijų vertinimą).

Poveikis audinių epiteliumi

Žiurkėms ir beždžionėms skiriant risdiplamo buvo nustatyta odos, gerklų ir akių vokų epitelio histologinių pokyčių bei poveikis virškinimo traktui. Pokyčių atsiradavo skiriant dideles dozes ir preparato vartojant 2 savaites ar ilgiau. Nuolat preparato skiriant beždžionėms 39 savaičių trukmės laikotarpiu, NOAEL rodmuo atitiko ekspoziciją, kuri 2 kartus viršijo vidutinę žmonėms nustatomą ekspoziciją vartojant terapinę dozę.

Poveikis kraujodaros rodmenims

Su žiurkėmis atlikto ūminio poveikio mikrobranduolių susidarymui kaulų čiulpuose tyrimo metu nustatytas daugiau 50 % sumažėjęs santykis tarp polichromatinių (jaunų) ir normochromatinių (subrendusių) eritrocitų, o tai rodo reikšmingą toksinį poveikį kaulų čiulpams. Toks poveikis nustatytas skiriant dideles dozes, kai susidaranti ekspozicija 15 kartų viršija vidutinę žmonėms nustatomą ekspoziciją vartojant terapinę dozę. Žiurkėms preparato skiriant ilgą laiką 26 savaičių laikotarpiu, ekspozicijos ribos nepasiekiant NOAEL rodmens maždaug 4 kartus viršijo vidutinę žmonėms nustatomą ekspoziciją vartojant terapinę dozę.

Genotoksiškumas

Atlikus bakterijų grįžtamųjų mutacijų tyrimą nustatyta, kad risdiplamas nesukelia mutageninio poveikio. Nustatyta, kad risdiplamas žinduolių ląstelėse *in vitro* ir žiurkių kaulų čiulpuose padidina ląstelių su mikrobranduoliais kiekį. Mikrobranduolių susidarymo padažnėjimas kaulų čiulpuose buvo pastebėtas atlikus keletą toksinio poveikio tyrimų su žiurkėmis (suaugusiems gyvūnams ir jaunikliams). NOAEL rodmuo daugelyje tyrimų buvo susijęs su tokia ekspozicija, kuri maždaug 1,5 karto viršija žmonėms nustatomą ekspoziciją vartojant terapinę dozę. Duomenys rodo, kad šis poveikis yra netiesioginis ir antrinis dėl to, kad risdiplamas sutrikdo besidalijančių ląstelių ciklą. Risdiplamas nesukelia tiesioginių DNR pažeidimų.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Tyrimų metu vaikingoms žiurkėms skiriant risdiplamo, buvo pastebėtas toksinis poveikis embrionui ir vaisiui, kai nustatyti mažesnis vaisių svoris ir atsilikęs vystymasis. Šio poveikio NOAEL rodmuo buvo maždaug 2 kartus didesnis nei žmonėms nustatoma ekspozicija vartojant terapinę risdiplamo dozę. Tyrimų su vaikingomis triušėmis metu nustatytas dismorfogeninis poveikis, kai susidarė tokia ekspozicija, kuri taip pat sukėlė toksinį poveikį patelėms. Keturiems vaisiams (4 %) iš 4 vadų (22 %) nustatyta hidrocefalija. NOAEL rodmuo buvo maždaug 4 kartus didesnis nei žmonėms nustatoma ekspozicija vartojant terapinę risdiplamo dozę. Su žiurkėmis atlikto kasdien skiriamo risdiplamo poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo duomenimis, risdiplamas nedaug pailgino gestacijos laikotarpį. Su vaikingomis ir laktuojančiomis žiurkėmis atliktų tyrimų duomenys rodo, kad risdiplamas prasiskverbia pro placentos barjerą ir išsiskiria į pieną.

Kancerogeniškumas

Nebuvo nustatyta kancerogeninio risdiplamo poveikio, kai vaistinio preparato 6 mėnesius buvo skirta transgeninėms rasH2 pelėms bei 2 metų trukmės tyrimo metu buvo skirta žiurkėms ir kai susidariusios ekspozicijos buvo lygios ekspozicijoms žmonėms, nustatytoms vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui (DRDŽ). Pastebėtas statistinis apyvarpės liaukos žiurkių patinams ir varputės liaukos žiurkių patelėms navikų padažnėjimas, kai pasireiškė 4 kartus didesnė ekspozicija nei susidaranti vartojant DRDŽ, žmonėms neaktualus, kadangi šios liaukos yra graužikams specifiniai organai.

Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Su gyvūnų jaunikliais atliktų tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Vyno rūgštis (E 334)

Manitolis (E 421)

Mikrokristalinė celiuliozė (E 460)

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E 551)

Krospovidonas

Natrio stearilfumaratas

Braškių skonio medžiaga: natūrali (-ios) kvapioji (-iosios) medžiaga (-os), kvapiųjų medžiagų preparatas (-ai), kukurūzų maltodekstrinas, modifikuotas vaškinių kukurūzų krakmolas (E1450)

Dangalo plėvelė

Polivinilo alkoholis

Titano dioksidas (E 171)

Makrogolis 3350 (E 1521)

Talkas (E 553b)

Geltonasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Plėvele dengtos tabletės

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Evrysdi plėvele-dengtos tabletės tiekiamos aliuminio / aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse, kuriose yra 7 plėvele dengtos tabletės. Pakuotėje yra 28x1 plėvele dengtos tabletės (4 lizdinės plokštelės po 7x1 tabletes).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Išsamią informaciją apie Evrysdi plėvele dengtų tablečių paruošimą ir vartojimą žr. pakuotės lapelio pabaigoje pateiktose vartojimo instrukcijose.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1531/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. kovo 26 d.
Paskutinio perregistravimo data 2026 m. sausio 8 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytoje Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis.

Aprašymas	Terminas
Poregistracinis veiksmingumo tyrimas (PVT): ilgalaikis perspektyvinis stebimasis tyrimas, skirtas toliau įvertinti ligos progresavimą risdiplamu gydomų SRA sergančių pacientų (tiek dar neturinčių simptomų, tiek simptominių), kurie turi nuo vienos iki keturių <i>SMN2</i> geno kopijų, tarpe palyginus su natūraliais istoriniais negydytų pacientų ligos eigos duomenimis.	2030

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Evrysdi 0,75 mg/ml milteliai geriamajam tirpalui
risdiplamum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 buteliuke yra 2 g miltelių, kuriuose yra 60 mg risdiplamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra natrii benzoas (E 211), isomaltum (E 953).
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai geriamajam tirpalui

1 buteliukas

Pakuotėje taip pat yra 1 įstumiamas buteliuko adapteris, 5 daugkartinio vartojimo geriamieji švirkštai
(du 1 ml, du 6 ml tūrio ir vienas 12 ml tūrio)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Paruošus vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Miltelių negalima įkvėpti. Reikia vengti miltelių ar paruošto tirpalo kontakto su oda

8. TINKAMUMO LAIKAS

Milteliai EXP

Geriamasis tirpalas. Išmesti po (MMMM-mm-dd)

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Milteliai geriamajam tirpalui: laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

Paruoštas geriamasis tirpalas: laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Laikyti gamintojo buteliuke. Buteliuką laikyti sandarų ir vertikaliajame padėtyje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1531/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

evrysdi 0,75 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Evrysdi 0,75 mg/ml milteliai geriamajam tirpalui
risdiplamum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 buteliuke yra 2 g miltelių, kuriuose yra 60 mg risdiplamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra natrii benzoas (E 211), isomaltum (E 953).
Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai geriamajam tirpalui

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Vengti kontakto su oda

8. TINKAMUMO LAIKAS

Milteliai: EXP

Geriamasis tirpalas. Išmesti po (MMMM-mm-dd)

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Milteliai: laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje

Paruoštas geriamasis tirpalas: laikyti 2 °C – 8 °C. Buteliuką laikyti sandarų ir vertikaliaje padėtyje

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1531/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Evrysdi 5 mg plėvele dengtos tabletės
risdiplamum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg risdiplamo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 x1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1531/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

evrysdi 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

PERFORUOTA DALOMOJI LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Evrysdi 5 mg tabletės
risdiplamum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration GmbH Roche Logo

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P A T K P n Š S

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Evrysdi 0,75 mg/ml milteliai geriamajam tirpalui risdiplamas (*risdiplamum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums arba Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Šiame lapelyje pateikiama informacija skirta Jums, Jūsų globėjui arba Jūsų vaikui, tačiau dėl aiškumo visur vartojamas kreipinys „Jums“.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Evrysdi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Jums Evrysdi
3. Kaip vartoti Evrysdi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Evrysdi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Evrysdi ir kam jis vartojamas

Evrysdi sudėtyje yra veikliosios medžiagos risdiplamo, kuris priklauso vaistų grupei, vadinamai *pre-mRNR suskaidymo modifikatoriais*.

Evrysdi vartojamas spinaline raumenų atrofija (SRA) sergantiems suaugusiems ir vaikams gydyti.

- SRA yra šeimos paveldima liga, t. y. genetinė liga.
- Ją sukelia baltymo, vadinamo motorinio neurono išgyvenamumo (angl. *survival motor neuron*, SMN) baltymu, trūkumas organizme.

Jei neturite pakankamai SMN baltymų, prarandate motorinius neuronus. Motoriniai neuronai yra nervinės ląstelės, kurios kontroliuoja raumenų veiklą.

- Tai sukelia raumenų silpnumą ir nykimą.
- Tai gali apsunkinti kasdienes judesius, tokius kaip galvos ir kaklo kontrolė, sėdėjimą, šliaužiojimą ir vaikščiojimą.
- Taip pat gali susilpnėti kvėpavimui ir rijimui naudojami raumenys.

Kaip veikia Evrysdi

Evrysdi padeda organizmui pagaminti daugiau SMN baltymo.

- Todėl prarandama mažiau motorinių neuronų ir dėl to SRA sergantiems asmenims gali pagerėti raumenų veikla.

1-ojo tipo SRA sergantiems kūdikiams gydymas Evrysdi gali:

- pailginti jų išgyvenimo trukmę;
- sumažinti pagalbinių plaučių ventiliacijos priemonių poreikį;
- padėti išsaugoti gebėjimą toliau būti maitinamiems per burną.

2-ojo ir 3-iojo tipo SRA sergantiems vaikams (nuo mažų vaikų iki paauglių) bei suaugusiesiems gydymas Evrysdi gali:

- sustabdyti blogėjančią raumenų funkcijos kontrolę;
- pagerinti raumenų funkcijos kontrolę.

2. Kas žinotina prieš vartojant Evrysdi

Evrysdi vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija risdiplamui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu nesate dėl to tikri, prieš pradėdami vartoti Evrysdi pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Evrysdi.

Gydymas Evrysdi gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui ir gali pažeisti vyrų vaisingumą. Daugiau informacijos pateikiama poskyriuose „Nėštumas“, „Kontracepcija“ ir „Vyrų vaisingumas“.

Kiti vaistai ir Evrysdi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Ypač svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate ar kada nors vartojote bet kurį iš toliau nurodytų vaistų:

- metforminą – 2-ojo tipo diabetui gydyti skirtą vaistą;
- kitus SRA gydyti vartojamus vaistus.

Nėštumas

Prieš paskirdamas gydymą šiuo vaistu, gydytojas nurodys atlikti nėštumo testą. Tai svarbu todėl, kad Evrysdi vartojimas gali pakenkti dar negimusiam Jūsų kūdikiui.

- Jeigu esate nėščia, šio vaisto nevartokite.
- Negalima pastoti:
 - gydymosi Evrysdi metu ir
 - vieną mėnesį po Evrysdi vartojimo pabaigos.

Jeigu pastotumėte gydymosi Evrysdi metu, nedelsdama pasakykite apie tai gydytojui. Kartu su gydytoju nuspręsite, koks tolesnis sprendimas būtų geriausias Jums ir Jūsų negimusiam kūdikiui.

Kontracepcija

Moterims

Privalote naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą:

- vartodamos šį vaistą ir
- vieną mėnesį po to, kai nutrauksite šio vaisto vartojimą.

Pasitarkite su gydytoju apie labai veiksmingus kontracepcijos metodus, kuriuos galite naudoti Jūs ir Jūsų partneris.

Vyras

Jei jūsų partnerė yra pastoti galinti moteris, jai draudžiama pastoti. Naudokite prezervatyvus:

- vartodami šį vaistą ir
- 4 mėnesius po to, kai nustosite vartoti šį vaistą.

Pasitarkite su gydytoju apie labai veiksmingus kontracepcijos metodus, kuriuos galite naudoti Jūs ir Jūsų partnerė.

Žindymo laikotarpis

Šio vaisto vartojimo metu žindyti negalima. Tai svarbu dėl to, kad vaistas gali išsiskirti į motinos pieną ir pakenkti Jūsų kūdikiui.

Pasitarkite su gydytoju, ar turėtumėte nutraukti žindymą, ar Evrysdi vartojimą.

Vyrų vaisingumas

Evrysdi gali susilpninti vyrų vaisingumą gydymo laikotarpiu ir dar iki 4 mėnesių po paskutiniosios vaisto dozės vartojimo.

- Pasitarkite su gydytoju, jeigu planuojate ateityje susilaukti vaikų.
- Gydymosi metu ir dar bent 4 mėnesius po paskutiniosios vaisto dozės vartojimo negalite būti spermos donorais.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad šis vaistas galėtų veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Evrysdi sudėtyje yra natrio

Evrysdi sudėtyje yra nedidelis kiekis natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies) – mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio. Tai reiškia, kad jis beveik neturi reikšmės, ir vaistą gali vartoti asmenys, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Viename Evrysdi miltelių geriamajam tirpalui mililitre yra 0,375 mg natrio benzoato. Natrio benzoatas naujagimiams (iki 4 savaičių) gali sunkinti geltą (odos ir akių pageltimą).

Evrysdi sudėtyje yra izomalto

Viename Evrysdi miltelių geriamajam tirpalui mililitre yra 2,97 mg izomalto. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Evrysdi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Turėjote gauti iš Evrysdi miltelių geriamajam tirpalui paruoštą tirpalą buteliuke. Šio vaisto tirpalą paruoš vaistininkas ir toliau šiame lapelyje jis vadinamas „geriamuoju tirpalu“ arba „vaistu“. Nevartokite vaisto, jeigu buteliuke yra miltelių, tokiu atveju kreipkitės į vaistininką.

Evrysdi taip pat tiekiamas plėvele dengtomis tabletėmis. Gydytojas bus paskyręs Jums tinkamiausią vaisto formą.

Kokią Evrysdi dozę vartoti

Gydytojas parinks tinkamą Evrysdi dozę, atsižvelgdamas į paciento amžių ir svorį.

Jūs turite vartoti Jūsų gydytojo nurodytą paros dozę.

- Nekeiskite vaisto dozės prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Kada ir kaip vartoti Evrysdi

Vaisto pakuotėje pateikiama **Vartojimo instrukcijų brošiūra**. Joje nurodyta, kaip įtraukti Jums paskirtą dozę, naudojant Jums duotą daugkartinio vartojimo geriamąjį švirkštą. Jūs galite vartoti vaisto:

- per burną arba
- per maitinimo vamzdelį

Taip pat turite atidžiai perskaityti ir laikytis pridėamos **vartojimo instrukcijų brošiūros**, kurioje pateikiama informacija apie tai, kaip vartoti ar duoti Evrysdi.

Vartokite Evrysdi:

- kartą per parą, maždaug tuo pačiu metu – tai padės Jums prisiminti, kada reikia vartoti vaistą;
- valgio metu ar nevalgius;
- iš karto po to, kai jis įtraukiamas į geriamąjį švirkštą. Jeigu vaistas nesuvartojamas per 5 minutes, pašalinkite jį iš geriamojo švirkšto ir pritraukite naują dozę.

Išgėrus vaisto, reikia išgerti vandens. Nemaishykite vaisto su pienu ar pieno mišiniu.

Jei Evrysdi patenka ant odos, nuplaukite muilu ir vandeniu.

Kiek laiko vartoti Evrysdi

Gydytojas Jums nurodys, kiek laiko Jums reikia vartoti Evrysdi. Nenutraukite gydymosi Evrysdi, nebent tai padaryti nurodė gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Evrysdi dozę?

Jums pavartojus per didelę Evrysdi dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę.

- Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę ir šį pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Evrysdi arba po dozės vartojimo pasireiškus vėmimui

Pamiršus suvartoti vaisto dozę:

- Jeigu Jūs pamiršote pavartoti Evrysdi ir praėjo mažiau nei 6 valandos nuo planuotos dozės vartojimo, ją suvartokite kaip galima greičiau prisiminus.
- Jeigu praėjo daugiau kaip 6 valandos nuo Jums planuotos Evrysdi dozės vartojimo, praleistos dozės nevartokite, o kitą dozę suvartokite įprastu laiku kitą dieną. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu pavartojus Evrysdi Jus pykina (vemiame)

- Papildomos dozės nevartokite. Tokiu atveju kitą dozę vartokite įprastu laiku kitą dieną.

Jeigu Jūs išliejote Evrysdi

Jeigu išliejote vaistus, nusauskite paviršių sausu popieriniu rankšluosčiu ir tuomet nuplaukite muilu bei vandeniu. Popierinį rankšluostį išmeskite į šiukšliadėžę, o rankas kruopščiai nusiaplaukite muilu ir vandeniu.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas;
- išbėrimas;
- galvos skausmas;
- karščiavimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pykinimas;
- burnos ertmės išopėjimas;
- šlapimo pūslės infekcija;
- sąnarių skausmas.

Dažnis nežinomas: nežinoma, kaip dažnai tai įvyksta

- smulkių kraujagyslių uždegimas, dažniausiai pasireiškiantis odoje (odos vaskulitas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jums pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Evrysdi

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Geriamąjį tirpalą laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C). Prireikus Jūs geriamąjį tirpalą galite laikyti kambario (žemesnėje kaip 40 °C) temperatūroje iš viso ne ilgiau kaip 120 valandų (5 dienas). Geriamąjį tirpalą grąžinkite į šaldytuvą, kai buteliuko daugiau nebereikia laikyti kambario temperatūroje.
- Kontroliuokite bendrąjį laikymo ne šaldytuve (žemesnėje kaip 40 °C temperatūroje) laiką. Kaip paminėta aukščiau, laikymo ne šaldytuve laiko intervalų suma neturi viršyti 120 valandų.
- Geriamasis tirpalas išlieka stabilus 64 dienas nuo paruošimo vaistinėje, kai laikomas šaldytuve (2 °C – 8 °C). Vaistininkas užrašys tinkamumo laiką ant buteliuko etiketės ir išorinės dėžutės po „Išmesti po“. Po „Išmesti po“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, tirpalo vartoti negalima. Išmeskite šį vaistą, jeigu buteliukas buvo laikomas kambario (žemesnėje kaip 40 °C) temperatūroje iš viso ilgiau kaip 120 valandų (5 dienas).
- Išmeskite šį vaistą, jeigu buteliukas bet kuriuo metu buvo laikomas aukštesnėje kaip 40 °C temperatūroje.
- Vaistą laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Vaisto buteliuką laikyti vertikaliai sandariai uždarytu dangteliu.
- Vaistą įtraukus į geriamąjį švirkštą, Evrysdi reikia suvartoti nedelsiant. Evrysdi tirpalo negalima laikyti švirkšte.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Evrysdi sudėtis

- Veiklioji geriamojo tirpalo medžiaga yra risdiplamas.
- Kiekviename geriamojo tirpalo mililitre yra 0,75 mg risdiplamo.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), izomaltas (E953), braškių skonio medžiaga [natūrali (-ios) kvapioji (-iosios) medžiaga (-os), kvapiųjų medžiagų preparatas (-ai), kukurūzų maltodekstrinas, modifikuotas vaškinių kukurūzų krakmolos (E1450)], vyno rūgštis (E334), natrio benzoatas (E211), makrogolis 6000 (E1521), sukralozė, askorbo rūgštis (E300), dinatrio edetatas dihidratas (žr. 2 skyriuje „Evrysdi sudėtyje yra natrio“ bei „Evrysdi sudėtyje yra izomalto“).

Evrysdi išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Evrysdi yra miltelių geriamajam tirpalui pavidalo vaistas, kurį vaistininkas paruošia ir pateikia kaip geriamąjį tirpalą.
- Tirpalas yra žalsvai gelsvos ar gelsvos spalvos, braškių skonio geriamasis tirpalas, o tirpalo tūris yra 80 ml.
- Kiekvienoje dėžutėje yra 1 buteliukas, 1 įstumiamas buteliuko adapteris, du 1 ml, du 6 ml ir vienas 12 ml tūrio daugkartinio vartojimo gintaro spalvos geriamieji švirkštai, sugraduoti taip, kad būtų patogu įtraukti reikiamą dozę.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
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

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Vartojimo instrukcijos – vaisto skyrimas

Evrysdi 0,75 mg/ml milteliai geriamajam tirpalui

risdiplamas

Įsitikinkite, kad perskaitėte ir supratote šiose **vartojimo instrukcijose** pateikiamą informaciją, prieš pradėdami vartoti Evrysdi. Šiose instrukcijose nurodyta, kaip paruošti ir vartoti Evrysdi, naudojant geriamąjį švirkštą, gastrostomos vamzdelį arba nazogastrinį zondą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Evrysdi vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

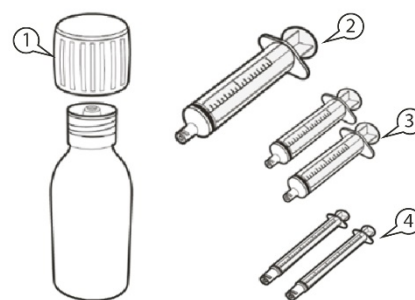
Kai gausite Evrysdi buteliuką, jame vaistas turi būti skysto pavidalo. Evrysdi paruošia vaistininkas, kad vaistas būtų geriamojo tirpalo pavidalu. **Nevartokite** vaisto, jeigu buteliuke yra miltelių, ir kreipkitės į vaistininką.

Svarbi informacija apie Evrysdi

- Jums paskirtos paros dozės matavimui visada naudokite pakuotėje esančius daugkartinius geriamuosius švirkštus.
- Žr. skyrelį „**Kaip pasirinkti tinkamą geriamąjį švirkštą Evrysdi dozės vartojimui**“.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų apie tai, kaip pasirinkti tinkamą pakuotėje esantį geriamąjį švirkštą ir kaip teisingai išmatuoti Jums paskirtą paros dozę, kreipkitės į vaistininką.
- Jeigu pametėte geriamąjį (-uosius) švirkštą (-us) arba jis (jie) buvo pažeistas (-i), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Jie patars, kaip toliau vartoti vaisto.
- Jeigu buteliuko adapteris nėra įstumtas į buteliuką, **nevirtokite** Evrysdi ir kreipkitės į vaistininką.
- Geriamąjį tirpalą galima laikyti kambario (žemesnėje kaip 40 °C) temperatūroje iš viso ne ilgiau kaip 120 valandų (5 dienas). Reikia kontroliuoti bendrąjį laikymo ne šaldytuve (žemesnėje kaip 40 °C temperatūroje) laiką.
- **Nevirtokite** Evrysdi pasibaigus tinkamumo laikui, užrašytam ant buteliuko etiketės po „**Išmesti po**“, arba jeigu Jūs arba Jūsų globėjas geriamąjį tirpalą laikėte kambario (žemesnėje kaip 40 °C) temperatūroje iš viso ilgiau kaip 120 valandų (5 dienas). Kreipkitės į vaistininką, jeigu ant buteliuko etiketės nėra užrašyta „**Išmesti po**“ data.
- Vaistą reikia išmesti, jeigu buteliukas bet kuriuo metu buvo laikomas aukštesnėje kaip 40 °C temperatūroje.
- **Nemaišykite** Evrysdi su pienu ar pieno mišiniais.
- **Nevirtokite** Evrysdi, jeigu buteliukas ar geriamieji švirkštai yra pažeisti.
- **Venkite** Evrysdi kontakto su oda. Jeigu Evrysdi pateko ant odos, nuplaukite ją muilu ir vandeniu.
- Jeigu išliejote Evrysdi, nusauskite paviršių popieriniu rankšluosčiu ir tuomet nuplaukite muilu bei vandeniu. Popierinį rankšluostį išmeskite, o rankas kruopščiai nusiplaukite muilu ir vandeniu.
- Jeigu buteliuke liko nepakankamai Evrysdi Jums paskirtai dozei išmatuoti, buteliuką su likusiu Evrysdi ir panaudotus geriamuosius švirkštus išmeskite laikydamiesi vietinių reikalavimų; visai dozei išmatuoti paimkite naują Evrysdi buteliuką. **Nemaišykite** Evrysdi iš naujo buteliuko su šiuo metu naudojamu buteliuku.

Kiekvienoje Evrysdi dėžutėje yra (žr. A pav.):

1. 1 Evrysdi buteliukas su buteliuko adapteriu ir dangteliu
2. 1 12 ml tūrio geriamasis švirkštas (maišiuke)
3. 2 6 ml tūrio geriamieji švirkštai (maišiukuose)
4. 2 1 ml tūrio geriamieji švirkštai (maišiukuose)
5. 1 Vartojimo instrukcijų brošiūra (nepavaizduota)
6. 1 Pakuotės lapelis (nepavaizduotas)



A pav.

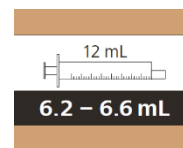
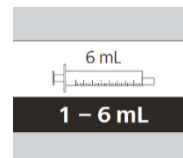
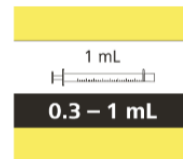
Kaip laikyti Evrysdi

Išsami informacija pateikiama Pakuotės lapelio 5 skyriuje „*Kaip laikyti*“.

A) Jums paskirtos vaisto dozės tūrio įtraukimas į švirkštą

Kaip pasirinkti tinkamą geriamąjį švirkštą Evrysdi dozės vartojimui

- Jeigu Jūsų Evrysdi paros dozė yra tarp 0,3 ml ir 1 ml, naudokite 1 ml tūrio geriamąjį švirkštą (su geltona etikete).
- Jeigu Jūsų Evrysdi paros dozė yra tarp 1 ml ir 6 ml, naudokite 6 ml tūrio geriamąjį švirkštą (su pilka etikete).
- Jeigu Jūsų Evrysdi paros dozė yra didesnė nei 6 ml, naudokite 12 ml tūrio geriamąjį švirkštą (su ruda etikete).

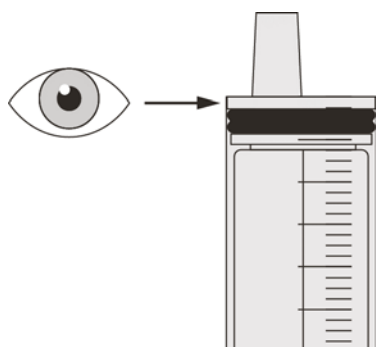


Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, kaip suapvalinti Jūsų arba Jūsų vaiko paros dozę iki artimiausios švirkšto padalos.

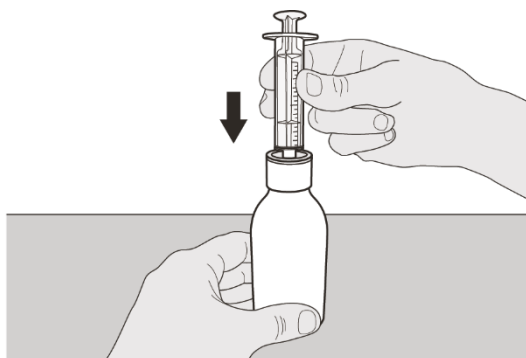
Kaip įtraukti Jums paskirtą Evrysdi dozę



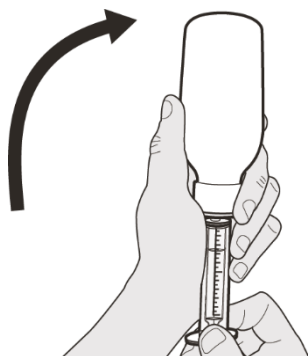
B pav.



C pav.



D pav.



E pav.

A1 veiksmas

Atidarykite buteliuką spausdami dangtelį žemyn ir tuomet sukdami jį kairėn (prieš laikrodžio rodyklę) (žr. B pav.). Dangtelio neišmeskite.

A2 veiksmas

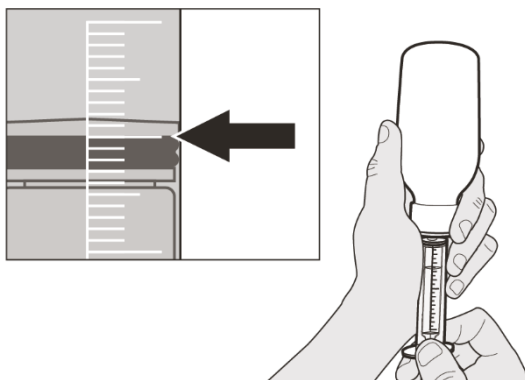
Geriamojo švirkšto stūmoklį nuspauskite iki galo, kad iš švirkšto pašalintumėte visą orą (žr. C pav.).

A3 veiksmas

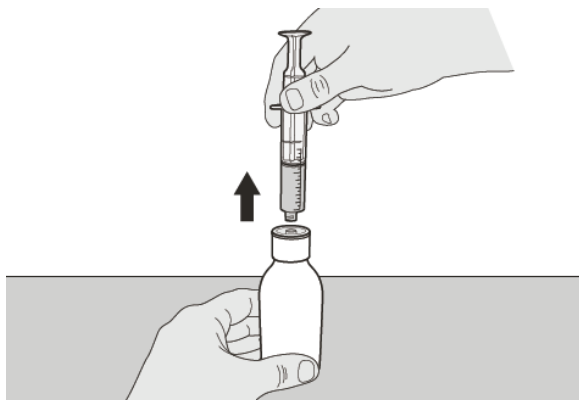
Laikydami buteliuką vertikaliai aukštyn, į buteliuko adapterį įkiškite švirkšto galiuką (žr. D pav.).

A4 veiksmas

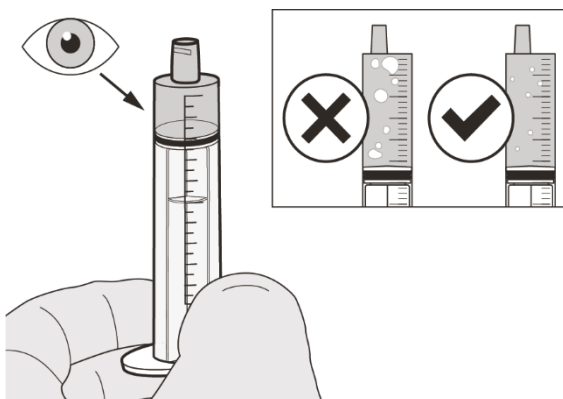
Atsargiai apverskite buteliuką žemyn, laikydami švirkšto galiuką tvirtai įstatytą į buteliuko adapterį (žr. E pav.).



F pav.



G pav.



H pav.

A5 veiksmas

Lėtai atitraukite stūmoklį ir į švirkštą įtraukite Jūsų Evrysdi dozę. Juodo stūmoklio kamščio viršūnė turi susilyginti su ant geriamojo švirkšto pažymėta mililitrų padala, žyminčia Jūsų paros dozę (žr. F pav.).

Įtraukę reikiamą dozę, **laikykite stūmoklį, kad jis nepajudėtų.**

A6 veiksmas

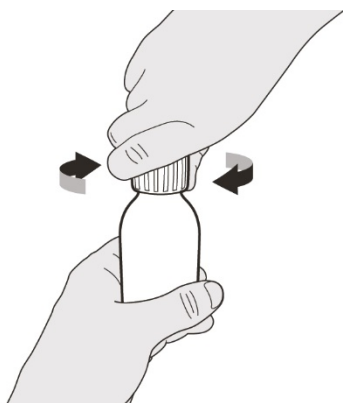
Toliau laikykite stūmoklį, kad jis nejudėtų. Neištraukite geriamojo švirkšto iš buteliuko adapterio ir buteliuką atverskite į vertikalią poziciją. Padėkite buteliuką ant horizontalaus paviršiaus. Ištraukite geriamąjį švirkštą iš buteliuko adapterio, švelniai atitraukdami geriamąjį švirkštą tiesiu judesiu (žr. G pav.).

A7 veiksmas

Laikykite geriamąjį švirkštą jo galiuką nukreipę aukštyn. Patikrinkite geriamajame švirkšte esantį vaistą. **Jeigu** geriamajame švirkšte yra didelių oro burbuliukų (žr. H pav.) **arba jeigu** įtraukėte neteisingą Evrysdi dozę, tvirtai įkiškite švirkšto galiuką į buteliuko adapterį. Švirkšto stūmoklį nuspauskite iki galo, kad visą vaistą sušvirkštumėte atgal į buteliuką, ir pakartokite veiksmus nuo A4 iki A7.

Evrysdi suvartokite ar duokite kitam asmeniui iškart, kai jis buvo įtrauktas į geriamąjį švirkštą.

Jeigu vaistas nesuvartojamas **per 5 minutes**, vaistą išpilkite iš geriamojo švirkšto ir įtraukite naują dozę.



I pav.

A8 veiksmas

Užsukite dangtelį ant buteliuko. Dangtelį sukite dešinėn (pagal laikrodžio rodyklę) ir sandariai uždarykite buteliuką (žr. I pav.). Neištraukite buteliuko adapterio iš buteliuko.

Jeigu Evrysdi dozę vartojate per burną, toliau vadovaukitės instrukcijomis, nurodytomis skyrelyje „**B) Kaip vartoti Evrysdi dozę per burną**“.

Jeigu Evrysdi dozę vartojate per gastrostomos vamzdelį, toliau vadovaukitės instrukcijomis, nurodytomis skyrelyje „**C) Kaip suleisti Evrysdi dozę per gastrostomos vamzdelį**“.

Jeigu Evrysdi dozę vartojate per nazogastrinį zondą, toliau vadovaukitės instrukcijomis, nurodytomis skyrelyje „**D) Kaip suleisti Evrysdi dozę per nazogastrinį zondą**“.

Evrysdi geriamieji švirkštai specifiskai pagaminti taip, kad būtų suderinami su ENFit® sistema. Jeigu Jūsų naudojamas maitinimo vamzdelis nėra suderinamas su ENFit® sistema, Jums gali reikėti ENFit® jungties, siekiant sujungti Evrysdi švirkštą su gastrostomos vamzdeliu arba nazogastriniu zondą.

B) Kaip vartoti Evrysdi dozę per burną

Evrysdi dozę per burną reikia vartoti sėdint.



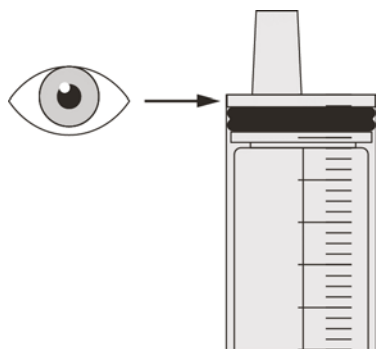
J pav.

B1 veiksmas

Įkiškite geriamąjį švirkštą į burną **jo galiuką nukreipdami į žandą**.

Lėtai nuspauskite stūmoklį iki galo, kad suvartotumėte visą Evrysdi dozę (žr. J pav.).

Suleidžiant Evrysdi į gerklės užpakalinę sienelę arba per greitai, galite užspingti.



K pav.

B2 veiksmas

Patikrinkite, kad geriamajame švirkšte neliko nė kiek vaisto (žr. K pav.).



L pav.

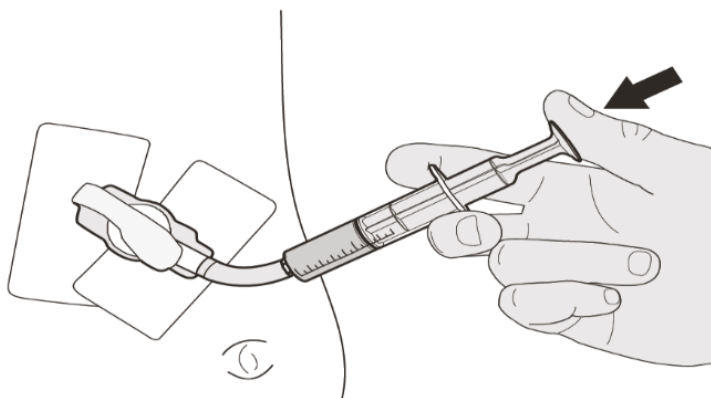
B3 veiksmas

Iškart po Evrysdi dozės vartojimo **atsigerkite** šiek tiek vandens (žr. L pav.).

Atlikite E veiksmą norėdami išvalyti švirkštą.

C) Kaip suleisti Evrysdi dozę per gastrostomos vamzdelį

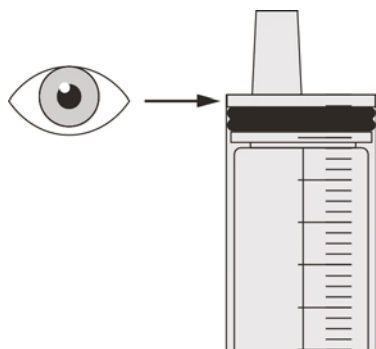
Jeigu Evrysdi leidžiate per gastrostomos vamzdelį, paprašykite gydytojo arba slaugytojo, kad jis parodytų, kaip apžiūrėti gastrostomos vamzdelį prieš skiriant Evrysdi.



M pav.

C1 veiksmas

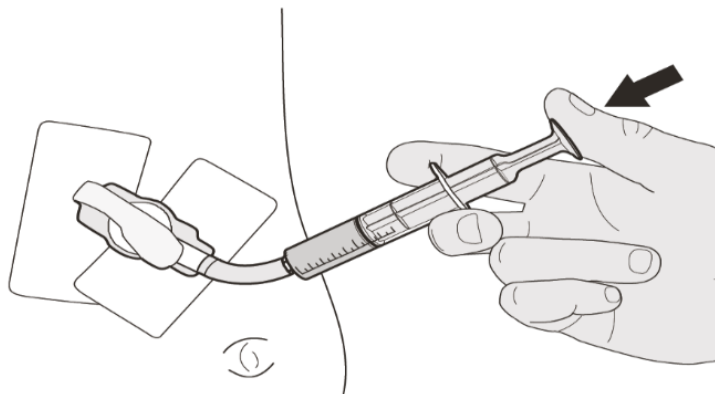
Įkiškite geriamojo švirkšto galiuką į gastrostomos vamzdelį. Lėtai nuspauskite stūmoklį iki galo, kad suleistumėte visą Evrysdi dozę (žr. M pav.).



N pav.

C2 veiksmas

Patikrinkite, kad geriamajame švirkšte neliko nė kiek vaisto (žr. N pav.).



O pav.

C3 veiksmas

Iškart po Evrysdi dozės suleidimo gastrostomos vamzdelį praplaukite 10-20 ml vandens (žr. O pav.).

Atlikite E veiksmą norėdami išvalyti švirkštą.

D) Kaip suleisti Evrysdi dozę per nazogastrinę zondą

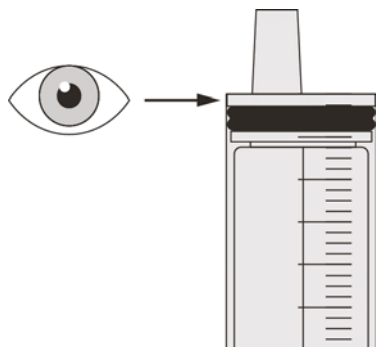
Jeigu Evrysdi leidžiate per nazogastrinę zondą, paprašykite gydytojo arba slaugytojo, kad jis parodytų, kaip apžiūrėti nazogastrinę zondą prieš skiriant Evrysdi.



P pav.

D1 veiksmas

Įkiškite geriamojo švirkšto galiuką į nazogastrinę zondą. Lėtai nuspauskite stūmoklį iki galo, kad suleistumėte visą Evrysdi dozę (žr. P pav.).



Q pav.

D2 veiksmas

Patikrinkite, kad geriamajame švirkšte neliko nė kiek vaisto (žr. Q pav.).



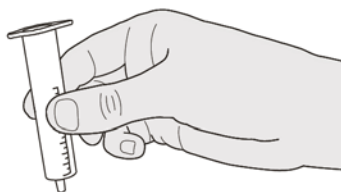
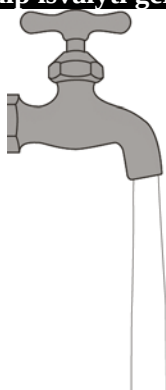
R pav.

D3 veiksmas

Iškart po Evrysdi dozės suleidimo nazogastrinę zoną praplaukite 10-20 ml vandens (žr. R pav.).

Atlikite E veiksmą norėdami išvalyti švirkštą.

E) Kaip išvalyti geriamąjį švirkštą po jo panaudojimo

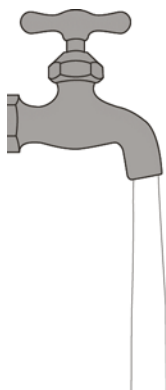


S pav.

E1 veiksmas

Ištraukite stūmoklį iš geriamojo švirkšto.

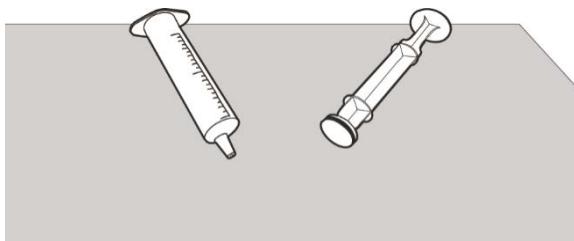
Geriamojo švirkšto cilindrą kruopščiai išplaukite švari vandeniu (žr. S pav.).



T pav.

E2 veiksmas

Kruopščiai išplaukite stūmoklį švari vandeniu (žr. T pav.).



U pav.

E3 veiksmas

Patikrinkite, kad geriamojo švirkšto cilindras ir stūmoklis būtų švarūs.

Padėkite geriamojo švirkšto cilindrą ir stūmoklį ant švaraus paviršiaus saugioje vietoje, kad jie išdžiūtų (žr. U pav.).

Nusiplaukite rankas.

Kai jie išdžius, vėl įstumkite stūmoklį į geriamojo švirkšto cilindrą ir laikykite švirkštą pakuotėje kartu su vaistu.

Paruošimo instrukcijos

Evrysdi 0,75 mg/ml

milteliai geriamajam tirpalui

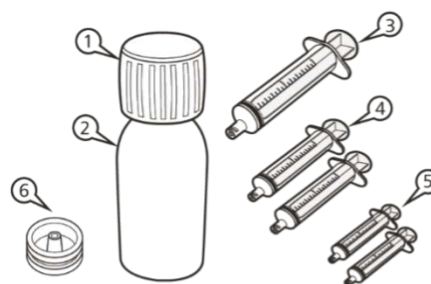
risdiplamas

Paruošimo instrukcijos

(SKIRTOS TIK SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS (PVZ., VAISTININKAMS))

Kiekvienoje Evrysdi dėžutėje yra (žr. A pav.):

1. 1 dangtelis
2. 1 Evrysdi buteliukas
3. 1 12 ml tūrio geriamasis švirkštas (maišiuke)
4. 2 6 ml tūrio geriamieji švirkštai (maišiukuose)
5. 2 1 ml tūrio geriamieji švirkštai (maišiukuose)
6. 1 Įstumiamas buteliuko adapteris
7. 1 Pakuotės lapelis (nepavaizduotas)
8. 1 Paruošimo instrukcijos (nepavaizduotos)
9. 1 Vartojimo instrukcijos (nepavaizduotos)



A pav.

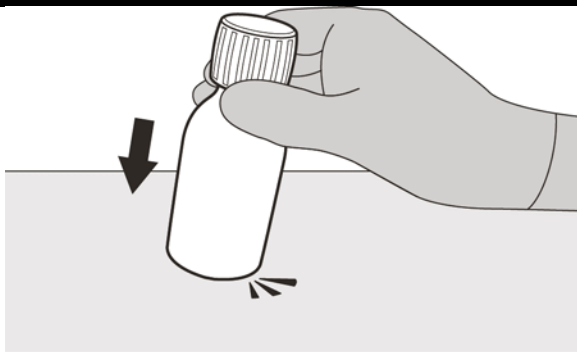
Svarbi informacija apie Evrysdi

- **Saugokitės, kad neįkvėptumėte** Evrysdi miltelių.
- **Mūvėkite pirštines.**
- **Nenaudokite**, jei baigėsi miltelių tinkamumo laikas. Miltelių tinkamumo laikas nurodytas ant buteliuko etiketės.
- **Neišduokite** paruošto tirpalo, jeigu ant buteliuko etiketės nurodyta „Išmesti po“ data viršija gamintojo nurodytą miltelių tinkamumo laiką.
- **Saugokitės, kad vaisto nepatektų** ant odos. Jeigu vaisto apteko ant Jūsų odos, kruopščiai nusiplaukite muilu ir vandeniu.
- **Neruoškite** vaisto, jeigu bet kuri pakuotėje esanti sudedamoji dalis yra pažeista ar jos trūksta.
- Vaisto paruošimui naudokite išgrynintą vandenį ar injekcinį vandenį.
- Į dėžutę nedėkite jokių kitų geriamųjų švirkštų, išskyrus tiekiamus gamintojo.

Kaip laikyti Evrysdi

- Laikykite miltelius (neparuoštą vaistą) kambario temperatūroje ($< 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) gamintojo dėžutėje esančiame sandariai uždarytame buteliuke, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Laikykite tirpalą (paruoštą vaistą) šaldytuve ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$) ir buteliuką dėžutėje laikykite vertikaliai.
- Laikykite geriamąjį tirpalą gamintojo buteliuke, o buteliuką visada laikykite vertikaliai sandariai uždarytu dangteliu.

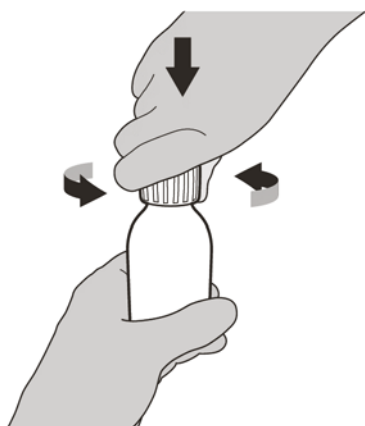
Paruošimas



B pav.

1 veiksmas

Švelniai patapšnokite buteliuko dugną, kad išpurentumėte miltelius (žr. B pav.).



C pav.

2 veiksmas

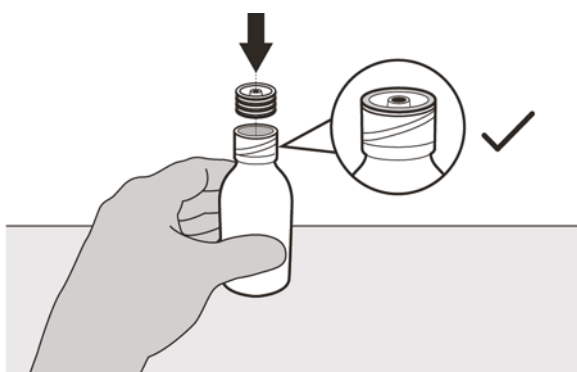
Atidarykite buteliuką spausdami dangtelį žemyn ir tuomet sukdami jį kairėn (prieš laikrodžio rodyklę) (žr. C pav.). Dangtelio neišmeskite.



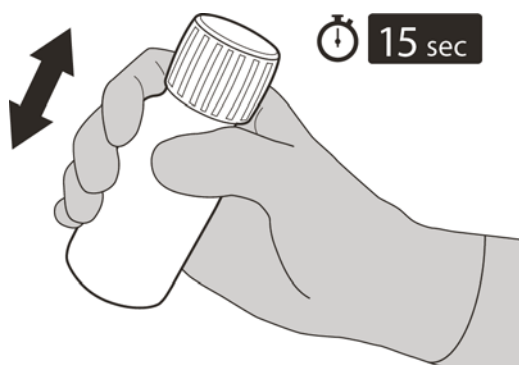
D pav.

3 veiksmas

Atsargiai įpilkite 79 ml išgryninto vandens ar injekcinio vandens į buteliuką su vaistu (žr. D pav.).



E pav.



F pav.



G pav.

4 veiksmas

Viena ranka laikykite buteliuką su vaistiniu preparatu ant stalo.

Kita ranka pritvirtinkite įstumiamą buteliuko adapterį jį išpausdami į buteliuko angą. Įsitikinkite, kad adapteris visiškai įstumtas iki buteliuko krašto (žr. E pav.).

5 veiksmas

Uždarykite buteliuką sandariai užsukdami jo dangtelį. Dangtelį sukite dešinėn (pagal laikrodžio rodyklę), kol buteliukas sandariai užsidarys.

Įsitikinkite, kad buteliukas sandariai uždarytas ir tuomet jį gerai papurtykite 15 sekundžių (žr. F pav.).

Palaukite 10 minučių. Turėtumėte gauti **skaidrų tirpalą**.

Po to vėl papurtykite buteliuką dar 15 sekundžių.

6 veiksmas

Apskaičiuokite galiojimo datą, kuri **lygi 64 dienoms** po vaisto paruošimo (Pastaba: paruošimo diena skaičiuojama kaip 0-inė diena. Pavyzdžiui, jeigu vaistą paruošėte balandžio 1-ąją, tuomet paskutinė galiojimo data bus birželio 4-oji).

Parašykite datą „Išmesti po“ ant geriamojo tirpalo buteliuko etiketės (žr. G pav.) ir dėžutės.

Buteliuką vėl įdėkite į gamintojo dėžutę su švirkštais (maišiukuose), pakuotės lapeliu ir vartojimo instrukcijų brošiūra. Dėžutę laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Evrysdi 5 mg plėvele dengtos tabletės risdiplamas (*risdiplamum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums arba Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Šiame lapelyje pateikiama informacija skirta Jums, Jūsų globėjui arba Jūsų vaikui, tačiau dėl aiškumo visur vartojamas kreipinys „Jums“.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Evrysdi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Jums Evrysdi
3. Kaip vartoti Evrysdi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Evrysdi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Evrysdi ir kam jis vartojamas

Evrysdi sudėtyje yra veikliosios medžiagos risdiplamo, kuris priklauso vaistų grupei, vadinamai *pre-mRNR suskaidymo modifikatoriais*.

Evrysdi vartojamas spinaline raumenų atrofija (SRA) sergantiems suaugusiesiems ir vaikams gydyti.

- SRA yra šeimos paveldima liga, t. y. genetinė liga.
- Ją sukelia baltymo, vadinamo motorinio neurono išgyvenamumo (angl. *survival motor neuron*, SMN) baltymu, trūkumas organizme.

Jei neturite pakankamai SMN baltymų, prarandate motorinius neuronus. Motoriniai neuronai yra nervinės ląstelės, kurios kontroliuoja raumenis.

- Tai sukelia raumenų silpnumą ir nykimą.
- Tai gali apsunkinti kasdienes judesius, tokius kaip galvos ir kaklo kontrolė, sėdėjimą, šliaužiojimą ir vaikščiojimą.
- Taip pat gali susilpnėti kvėpavimui ir rijimui naudojami raumenys.

Kaip veikia Evrysdi

Evrysdi padeda organizmui pagaminti daugiau SMN baltymo.

- Todėl prarandama mažiau motorinių neuronų ir dėl to SRA sergantiems asmenims gali pagerėti raumenų veikla.

1-ojo tipo SRA sergantiems kūdikiams gydymas Evrysdi gali:

- pailginti jų išgyvenimo trukmę;
- sumažinti pagalbinių plaučių ventiliacijos priemonių poreikį;
- padėti toliau maitintis per burną.

2-ojo ir 3-iojo tipo SRA sergantiems vaikams (nuo mažų vaikų iki paauglių) bei suaugusiesiems gydymas Evrysdi gali:

- sustabdyti blogėjančią raumenų funkcijos kontrolę;
- pagerinti raumenų funkcijos kontrolę.

2. Kas žinotina prieš vartojant Evrysdi

Evrysdi vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija risdiplamui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu nesate dėl to tikri, prieš pradėdami vartoti Evrysdi pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Evrysdi.

Gydymas Evrysdi gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui ir gali pažeisti vyrų vaisingumą. Daugiau informacijos pateikiama poskyriuose „Nėštumas“, „Kontracepcija“ ir „Vyrų vaisingumas“.

Kiti vaistai ir Evrysdi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui.

Ypač svarbu, kad pasakytumėte gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate ar kada nors vartojote bet kurį iš toliau nurodytų vaistų:

- metforminą – 2-ojo tipo diabetui gydyti skirtą vaistą;
- kitus SRA gydyti vartojamus vaistus.

Nėštumas

Prieš pradėdami gydymą šiuo vaistu, gydytojas nurodys atlikti nėštumo testą. Tai svarbu dėl to, kad Evrysdi vartojimas gali pakenkti dar negimusiam Jūsų kūdikiui.

- Jeigu esate nėščia, šio vaisto nevartokite.
- Negalima pastoti:
 - gydymo Evrysdi metu ir
 - vieną mėnesį po Evrysdi vartojimo pabaigos.

Jeigu pastotumėte gydymosi metu, nedelsdama pasakykite apie tai gydytojui. Kartu su gydytoju nuspręsite, koks tolesnis sprendimas būtų geriausias Jums ir Jūsų negimusiam kūdikiui.

Kontracepcija

Moterims

Privalote naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą:

- vartodamos šį vaistą ir
- vieną mėnesį po to, kai nutrauksite šio vaisto vartojimą.

Pasitarkite su gydytoju apie labai veiksmingus kontracepcijos metodus, kuriuos galite naudoti Jūs ir Jūsų partneris.

Vyrams

Jei jūsų partnerė yra pastoti galinti moteris, jai draudžiama pastoti. Naudokite prezervatyvus:

- vartodami šį vaistą ir
- 4 mėnesius po to, kai nustosite vartoti šį vaistą.

Pasitarkite su gydytoju apie labai veiksmingus kontracepcijos metodus, kuriuos galite naudoti Jūs ir Jūsų partnerė.

Žindymo laikotarpis

Šio vaisto vartojimo metu žindyti negalima. Tai svarbu dėl to, kad vaistas gali išsiskirti į motinos pieną ir pakenkti Jūsų kūdikiui.

Pasitarkite su gydytoju, ar turėtumėte nutraukti žindymą, ar Evrysdi vartojimą.

Vyrų vaisingumas

Evrysdi gali susilpninti vyrų vaisingumą gydymo laikotarpiu ir dar iki 4 mėnesių po paskutiniosios vaisto dozės vartojimo.

- Pasitarkite su gydytoju, jeigu planuojate ateityje susilaukti vaikų.
- Gydymosi metu ir dar bent 4 mėnesius po paskutiniosios vaisto dozės vartojimo negalite būti spermų donorais.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad šis vaistas galėtų veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Evrysdi sudėtyje yra natrio

Evrysdi sudėtyje yra nedidelis kiekis natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies) – mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio. Tai reiškia, kad jis beveik neturi reikšmės, ir vaistą gali vartoti asmenys, kuriems kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

3. Kaip vartoti Evrysdi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Turėjote gauti Evrysdi plėvele dengtas tabletes lizdinėse plokštelėse, kurios šiame lapelyje vadinamos tabletėmis. Šis vaistas taip pat tiekiamas kaip geriamasis tirpalas. Gydytojas bus paskyręs Jums tinkamiausią vaisto formą.

Kokią Evrysdi dozę vartoti

Evrysdi tabletės vartojamos 2 metų ar vyresnių pacientų, kurių svoris 20 kg ar didesnis.

Evrysdi tablečių dozė yra 5 mg (viena tabletė) vieną kartą per parą.

Jūs turite vartoti Jūsų gydytojo nurodytą paros dozę.

- Nekeiskite vaisto dozės prieš tai nepasitarę su gydytoju.

Kada ir kaip vartoti Evrysdi

Perskaitykite šio lapelio pabaigoje pateiktas **vartojimo instrukcijas**. Atidžiai laikykitės šiose instrukcijose pateiktų nurodymų. Joje tiksliai nurodyta, kaip pagaminti ir vartoti Evrysdi mikstūrą.

Vartokite Evrysdi:

- kartą per parą, maždaug tuo pačiu metu – tai padės Jums prisiminti, kada reikia vartoti vaistą;
- valgio metu ar nevalgius.

Gydytojas gali nurodyti vartoti Evrysdi tabletes dviem būdais:

- Evrysdi vartokite per burną. Nurykite visą tabletę užgerdami trupučiu vandens.
 - Tablečių negalima pjaustyti, traiškyti ar kramtyti.

Arba

- Evrysdi išgerkite arba suvartokite per 8 Fr arba didesnę maitinimo vamzdelį ištirpinę vaistą nedideliame kambario temperatūros vandens kiekyje.
 - Evrysdi negalima maišyti su jokiais kitais skysčiais, išskyrus vandenį.
 - Ištirpintą Evrysdi tabletę išgerkite iš karto po ištirpinimo vandenyje. Jeigu jo nesuvartojate per 10 minučių po ištirpinimo vandenyje, mikstūrą išmeskite ir paruoškite naują vaisto dozę.
 - Nelaikykite paruoštos Evrysdi tabletės mikstūros saulės šviesoje.
 - Reikia saugotis, kad Evrysdi tabletės mikstūros nepatektų ant odos arba į akis. Jei Evrysdi patenka ant odos, nuplaukite muilu ir vandeniu. Jei Evrysdi pateko į akis, jas reikia praplauti vandeniu.

Kiek laiko vartoti Evrysdi

Gydytojas Jums nurodys, kiek laiko Jums reikia vartoti Evrysdi. Nenutraukite gydymosi Evrysdi, nebent tai padaryti nurodė gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Evrysdi dozę?

Jums pavartojus per didelę Evrysdi dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę.

- Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę ir šį pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Evrysdi arba po dozės vartojimo pasireiškus vėmimui

Pamiršus suvartoti dozę

- Jeigu Jūs pamiršote pavartoti Evrysdi ir praėjo ne daugiau kaip 6 valandos nuo planuotos dozės vartojimo, ją suvartokite kaip galima greičiau prisiminus.
- Jeigu praėjo daugiau kaip 6 valandos nuo Jums planuotos Evrysdi dozės vartojimo, praleistos dozės nevartokite, o kitą dozę suvartokite įprastu laiku kitą dieną. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu pavartojus Evrysdi Jus pykina (vemiata)

- Papildomos dozės nevartokite. Tokiu atveju kitą dozę vartokite įprastu laiku kitą dieną.

Jeigu Jūs išliejote Evrysdi

Jeigu išliejote vaistus, nusauskite paviršių sausu popieriniu rankšluosčiu ir tuomet nuplaukite muilu bei vandeniu. Popierinį rankšluostį išmeskite į šiukšliadėžę, o rankas kruopščiai nuplaukite muilu ir vandeniu.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas;
- išbėrimas;
- galvos skausmas;
- karščiavimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pykinimas;
- burnos ertmės išopėjimas;
- šlapimo pūslės infekcija;
- sąnarių skausmas.

Dažnis nežinomas: nežinoma, kaip dažnai tai įvyksta

- smulkių kraujagyslių uždegimas, dažniausiai odoje (odos vaskulitas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Evrysdi

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Evrysdi sudėtis

- Veiklioji tabletės medžiaga yra risdiplamas.
- Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg risdiplamo.
- Pagalbinės medžiagos yra vyno rūgštis (E334), manitolis (E421), mikrokristalinė celiuliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551), krospovidonas, braškių skonio medžiaga [natūrali (-ios) kvapioji (-iosios) medžiaga (-os), kvapiųjų medžiagų preparatas (-ai), kukurūzų maltodekstrinas, modifikuotas vaškinių kukurūzų krakmolai (E1450)] ir natrio stearilfumaratas, polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis 3350 (E1521), talkas (E553b) ir geltonasis geležies oksidas (E172).

Evrysdi išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Evrysdi tabletės yra blyškiai geltonos spalvos plėvele dengtos tabletės, apvalios ir išgaubtos, su EVR įspaudu vienoje pusėje.
- Evrysdi tiekiamas dėžutėse, kuriose yra 28x1 tabletės. Yra 4 aliumininės perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės po 7 tabletes kiekvienoje.
 - Ant lizdinių plokštelių yra užrašai su sutrumpintais dienų pavadinimais, kad primintų, jog reikia suvartoti paros dozę:

P. A. T. K. Pn. Š. S.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel. +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Lietuva
UAB „Roche Lietuva“
Tel. +370 5 2546799

Česká republika
Rošo. r. Ne.
Tel: +420 - 2 20382111

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

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

Ελλάδα, Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Ελλάδα

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, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Ireland/L-Irlanda

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>.

Vartojimo instrukcijos – vaisto skyrimas

Evrysdi plėvele dengtos tabletės

Šioje vartojimo instrukcijoje pateikiama informacija, kaip paruošti ir vartoti Evrysdi.

- Šioje vartojimo instrukcijoje pateikiama informacija apie tai, kaip šio vaisto vartoti patiems ar duoti kitiems, tačiau dėl aiškumo vartojamas terminas „vartojimas“.

Prieš pradėdant vartoti

Perskaitykite šią vartojimo instrukciją prieš vartodami Evrysdi plėvele dengtas tabletes pirmą kartą ir vėliau kiekvieną kartą pradėdami naują pakuotę. Jose gali būti pateikiama naujos informacijos.

Evrysdi plėvele dengtas tabletes galima nuryti nepažeistas arba jas ištirpinti nedideliame kiekyje kambario temperatūros vandens ir gautą mikstūrą išgerti arba suvartoti per maitinimo vamzdelį (t. y. per nazogastrinį zondą [NG-vamzdelį] ar gastrostomos vamzdelį [G-vamzdelį]).

Svarbi informacija

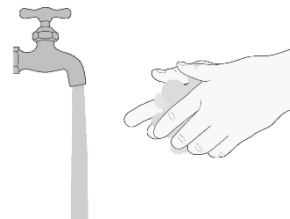
- Jūsų gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas parodys, kaip paruošti ir vartoti Evrysdi tabletes. Evrysdi tabletes visada vartokite tiksliai taip, kaip nurodė sveikatos priežiūros specialistas.
- Nevartokite ir neduokite šio vaisto kitiems, kol jūs nebuvote supažindintas, kaip tinkamai paruošti ir vartoti Evrysdi.
- Prieš ruošdami arba vartodami Evrysdi, nusiplaukite rankas.
- Prieš vartojimą patikrinkite vaisto tinkamumo laiką ir įsitikinkite, kad vaisto pakuotė nėra pažeista. Nevartokite vaisto pasibaigus tinkamumo laikui ar pastebėję pažeistą pakuotę.
- Reikia saugotis, kad iš ištirpintos Evrysdi tabletės paruoštos mikstūros nepatektų ant odos arba į akis. Jei Evrysdi tablečių mikstūros patenka ant odos, tą vietą nuplaukite muilu ir vandeniu. Jeigu tablečių mikstūros pateko į akis, jas reikia praplauti vandeniu.
- Evrysdi tablečių mikstūros negalima laikyti saulės šviesoje.
- Jeigu išliejote Evrysdi tablečių mikstūrą, nusauskite tą vietą sausu popieriniu rankšluosčiu ir nuplaukite muilu ir vandeniu. Išmeskite popierinį rankšluostį į šiukšlių dėžę ir nusiplaukite rankas vandeniu su muilu.

Kaip vartoti Evrysdi tabletes

- Jeigu vartojate Evrysdi tabletes, paros dozė yra 1 tabletė.
- Tabletę galima nuryti nepažeistą užgeriant trupučiu vandens arba pirmiausia 1 tabletę galima ištirpinti bent 1 arbatinio šaukštelio tūrio (5 ml) kambario temperatūros vandens ir tuomet gautą mikstūrą išgerti.
- **Tabletės negalima** kramtyti, pjaustyti ar traiškyti.
- **Evrysdi negalima** maišyti su jokiais kitais skysčiais, išskyrus vandenį.
- **Nevartokite** Evrysdi tablečių mikstūros, jei praėjo daugiau nei 10 minučių nuo tabletės tirpinimo vandenyje pradžios. Mikstūrą išmeskite laikydamiesi vietinių reikalavimų ir paruoškite naują vaisto dozę.
- **Nevartokite** papildomos dozės, jeigu vemiame bet kuriuo metu po Evrysdi vartojimo.

Pasiruoškite išgerti Evrysdi tabletę

1 veiksmas. Nusiplaukite rankas (**A pav.**).



A pav.

2 veiksmas. Išimkite 1 Evrysdi tabletę iš lizdinės plokštelės (**B pav.**).



B pav.

A variantas. Nurykite visą Evrysdi tabletę**A1 veiksmas**

Nurykite visą tabletę užgerdami trupučiu vandens.

Tabletės negalima kramtyti, pjaustyti ar traiškyti.

Negalima nuryti užgeriant bet koku kitu skysčiu, išskyrus vandenį.

A2 veiksmas

Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.

B variantas. Vartokite Evrysdi tabletę ištirpintą vandenyje

Ko reikės norint ištirpinti Evrysdi tabletę vandenyje:

- 1 Evrysdi tabletės
- mažos, švarios tuščios taurelės
- mažiausiai 1 arbatinio šaukštelio (5 ml) kambario temperatūros vandens
- ne mažiau kaip 1 šaukšto (15 ml) vandens skalavimui

B1 veiksmas

Į puodelį įpilkite ne mažiau kaip 1 arbatinį šaukštelį (5 ml) vandens ir įdėkite 1 tabletę.

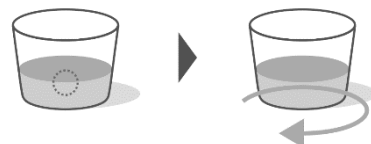
- **Nenaudokite** jokių kitų skysčių, išskyrus vandenį,
- Mikstūrą laikykite atokiai nuo saulės spindulių.

B2 veiksmas

Švelniai pasukiokite taurelę, kol turinys visiškai susimaišys – tai gali užtrukti iki 3 minučių. Sumaišius gali likti šiek tiek dalelių (C pav.).

Norėdami vartoti per burną, žr. C1 veiksmą

Norėdami vartoti per maitinimo vamzdelį, žr. D1 veiksmą



C pav.

Evrysdi vartojimas per burną

C1 veiksmas

Visiškai ištirpinus nedelsiant išgerkite.

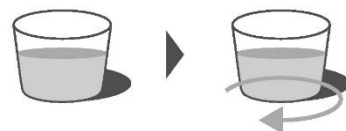
Išgerkite per 10 minučių nuo tabletės tirpinimo vandenyje pradžios (D pav.).



D pav.

C2 veiksmas

Vėl pripildykite taurelę bent 1 šaukštu (15 ml) vandens ir pasukiokite, kad galėtumėte išgerti visą taurelėje likusį vaistą (E pav.).



E pav.

C3 veiksmas

Nedelsdami išgerkite taurelės turinį (F pav.).

Valymo instrukcijas žr. E1 veiksmą



F pav.

Vartojimas per gastrostomos vamzdelį ar nazogastrinį zondą

Mikstūrą galite vartoti arba suduoti per gastrostomos vamzdelį ar nazogastrinį zondą, kuri įdeda sveikatos priežiūros specialistas. Patikrinkite gamintojo instrukcijas dėl enterinio vamzdelio dydžio ir matmenų. Įsitikinkite, kad vamzdelio dydis yra bent 8 Fr arba didesnis, kad vamzdelis neužsikimštų.

Jums reikės:

- mažos, švarios tuščios taurelės
- 1 švirkšto (kurio tūris yra tarp 5 ml ir 20 ml), derančio su maitinimo vamzdeliu (geriamojo ar enterinio švirkšto). Jeigu prireiks pagalbos renkantis tinkamo dydžio švirkšto, kreipkitės į vaistininką.

Švirkšto ir medicininės taurelės nėra vaisto pakuotėje, juos galima įsigyti vaistinėje.

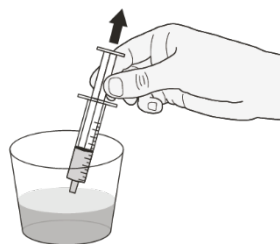
Švirkštą ir taurelę galima naudoti pakartotinai, jei tai leidžia gamintojo instrukcijos.

D1 veiksmas

Paruoštą mikstūrą reikia nedelsiant suvartoti.

Suvartokite per 10 minučių nuo tabletės ištirpinimo vandenyje.

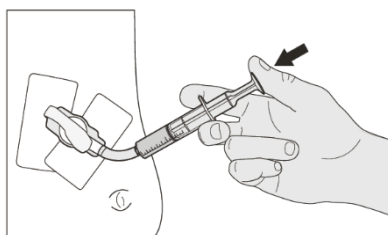
Įkiškite švirkšto galiuką į taurelę ir lėtai traukite stūmoklį, kad įtrauktumėte visą mikstūrą (**G pav.**).



G pav.

D2 veiksmas

Įkiškite švirkšto galiuką į gastrostomos vamzdelį ar nazogastrinį zondą. Lėtai nuspauskite stūmoklį iki galo, kad suleistumėte visą Evrysdi dozę (**H1 ir H2 pav.**).



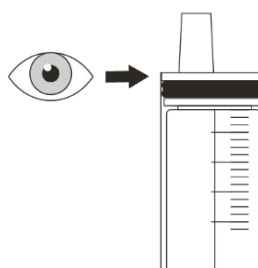
H1 pav.



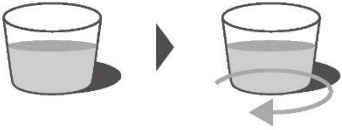
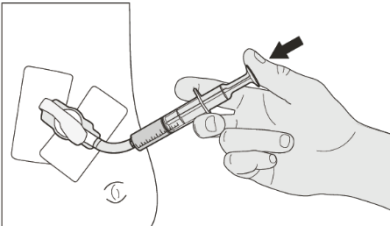
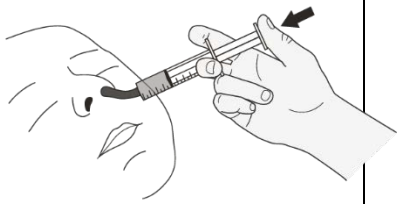
H2 pav.

D3 veiksmas

Patikrinkite, ar švirkšte neliko nė kiek vaisto (**I pav.**).



I pav.

D4 veiksmas Vėl pripildykite taurelę bent 1 šaukštu (15 ml) vandens ir pasukiokite, kad galėtumėte suvartoti visą taurelėje likusį vaistą (J pav.). Įkiškite švirkštą į taurelę ir traukite stūmoklį, kad įtrauktumėte visą mikstūrą.	 J pav.	
D5 veiksmas Praplaukite gastrostomos vamzdelį ar nazogastrinį zondą mikstūra (K1 ir K2 pav.). Valymo instrukcijas žr. E1 veiksmė.	 K1 pav.	 K2 pav.

Po vaisto vartojimo

E1 veiksmas

Nusiplaukite rankas muilu ir vandeniu.

Pasiteiraukite vaistininko, ar vaistinėje įsigytas švirkštas ir (arba) taurelė yra skirti vienkartiniam naudojimui, ar juos galima naudoti pakartotinai keletą kartų.

- Vienkartiniam naudojimui skirtus švirkštus ar taureles po naudojimo būtina išmesti.
- Daugkartiniam naudojimui skirtus švirkštus ar taureles po panaudojimo būtina iškart išvalyti.

Paprašykite vaistininko, kad pateiktų gamintojo instrukcijas.

Vienkartines priemones reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Evrysdi laikymo sąlygos

- Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Evrysdi ir visus kitus vaistus laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.