

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek aicināti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evrysdi 0,75 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pudele satur 60 mg risdiplāma (*risdiplam*) / 2 g pulvera iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai.

Katrs pagatavotā šķīduma ml satur 0,75 mg risdiplāma.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml satur 0,38 mg nātrija benzoāta (E211) un 2,97 mg izomalta (E953).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai. Gaiši dzeltens, dzeltens, pelēkdzeltens, zaļgandzeltens vai gaiši zaļš pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Evrysdi ir indicēts 5q spinālās muskuļu atrofijas (SMA) ārstēšanai pacientiem ar 1., 2. vai 3. tipa SMA klīnisko diagnozi vai ar vienu līdz četrām *SMN2* kopijām.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Evrysdi jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze SMA ārstēšanā.

Devas

Vienu reizi dienā lietojamo Evrysdi ieteicamo devu nosaka atkarībā no vecuma un ķermeņa masas (skatīt 1. tabulu). Evrysdi jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā pēc ēšanas aptuveni vienā un tajā pašā laikā.

1. tabula. Dozēšanas shēma atkarībā no vecuma un ķermeņa masas

<i>Vecums* un ķermeņa masa</i>	<i>Ieteicamā dienas deva</i>
< 2 mēnešu vecumam	0,15 mg/kg
No 2 mēnešiem līdz < 2 gadu vecumam	0,20 mg/kg
≥ 2 gadu vecumā (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 gadu vecumā (≥ 20 kg)	5 mg

* ņemot vērā priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņu koriģēto vecumu

Ārstēšana ar dienas devu virs 5 mg nav pētīta.

Atliktas vai izlaistas devas

Ja plānotā deva ir izlaista, tā jālieto pēc iespējas drīzāk, ja vien kopš plānotā zāļu devas lietošanas laika nav pagājis vairāk par 6 stundām. Pretējā gadījumā izlaistā deva nav jālieto un nākamā deva jālieto nākamajā dienā ierastajā plānotajā laikā.

Ja deva nav pilnīgi norīta vai pēc Evrysdi devas lietošanas sākas vemšana, nedrīkst lietot vēl vienu devu, lai aizvietotu nepilnīgo devu. Nākamā deva jālieto ierastajā plānotajā laikā.

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz ierobežotiem datiem, kas pieejami par pacientiem no 65 gadu vecuma, gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Risdiplāms nav pētīts šajā populācijā. Domājams, ka pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem risdiplāms nav pētīts, un šādiem pacientiem var būt lielāka sistēmiskā iedarbība (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Evrysdi lietošanu SMA pacientiem no 2 mēnešu vecuma un jaunākiem pamato farmakokinētiskie un drošuma dati par bērniem no 16 dienām un vecākiem (skatīt 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Risdiplāma farmakokinētikas dati par 16 dienām jaunākiem pacientiem nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms izsniegšanas Evrysdi jāizšķīdina veselības aprūpes speciālistam (piemēram, farmaceitam). Pirms pirmās zāļu devas lietošanas veselības aprūpes speciālistam (VAS) ieteicams pārrunāt ar pacientu vai aprūpētāju, kā sagatavot parakstīto dienas devu.

Evrysdi lieto perorāli vienu reizi dienā pēc maltītes, aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu, izmantojot pievienoto atkārtoti lietojamo perorālo šļirci. Zīdaiņiem, kuri tiek baroti ar krūti, Evrysdi jānodod pēc pabaršanas ar krūti. Evrysdi nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar pienu vai piena mākslīgo maisījumu.

Evrysdi jālieto uzreiz pēc šķīduma atvilkšanas perorālajā šļircē. Ja deva netiek izlietota 5 minūšu laikā, šķīdums ir jāizvada no perorālās šļircēs un jāgatavo jauna deva. Ja Evrysdi izšķīkst vai nonāk uz ādas, skartais laukums jānomazgā ar ziepēm un ūdeni.

Lai nodrošinātu to, ka zāles ir pilnīgi norītas, pacientam pēc Evrysdi lietošanas jāiedzer ūdens. Ja pacients nespēj rīt un viņam ir ievietota nazogastrālā vai gastrostomijas zonde, Evrysdi jāievada caur zondi. Pēc Evrysdi ievadīšanas zonde jāizskalo ar ūdeni.

Perorālās šļircēs izvēle parakstītajai dienas devai

<i>Šļircēs izmērs</i>	<i>Devas tilpums</i>	<i>Šļircēs iedaļas</i>
1 ml	No 0,3 līdz 1 ml	0,01 ml
6 ml	No 1 ml līdz 6 ml	0,1 ml
12 ml	No 6,2 ml līdz 6,6 ml	0,2 ml

Aprēķinot devas tilpumu, jāņem vērā šļirces iedaļas. Devas tilpums jānoapaļo līdz tuvākajai izvēlētajai perorālās šļirces iedaļai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Iespējamā embriofetālā toksicitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem ir novērota embriofetālā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pacienti ar reproduktīvo potenciālu ir jāinformē par šiem riskiem, un ārstēšanas laikā un vēl vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas lietošanas pacientēm sievietēm un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas pacientiem vīriešiem ir jāizmanto ļoti efektīva kontracepcija. Pirms Evrysdi lietošanas uzsākšanas, pacientēm sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ir jāapstiprina, ka nav iestājusies grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Iespējamā ietekme uz vīriešu fertilitāti

Pamatojoties uz novērojumiem pētījumos ar dzīvniekiem, vīriešu dzimuma pacienti nedrīkst nodot spermam šo zāļu lietošanas laikā un vēl 4 mēnešus pēc pēdējās Evrysdi devas lietošanas. Pirms terapijas uzsākšanas ar vīriešiem, kuriem ir reproduktīvais potenciāls, ir jāpārrunā auglības saglabāšanas stratēģijas (skatīt 4.6. un 5.3. apakšpunktu). Evrysdi ietekme uz vīriešu fertilitāti nav pētīta.

Toksiska ietekme uz tīkleni

Neklīniskajos drošuma pētījumos novērotā Evrysdi ietekme uz tīklenes struktūru klīniskajos pētījumos ar pacientiem, kuriem ir SMA, nav novērota. Tomēr ilgākā laikā iegūtu datu joprojām ir maz. Līdz ar to, šo neklīnisko datu ilgtermiņa klīniskā nozīme nav pierādīta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Palīgvielas

Izomalts

Evrysdi satur izomaltu (2,97 mg/ml). Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību.

Nātrijs

Evrysdi satur 0,375 mg nātrija benzoāta katrā ml. Nātrija benzoāts var pastiprināt dzelti (dzeltena āda un acis) jaundzimušajiem (līdz 4 nedēļu vecumam).

Evrysdi satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 5 mg devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Risdiplāmu metabolizē galvenokārt aknu enzīmi flavīna monooksigenāze 1 un 3 (FMO1 un 3), kā arī citohroma P450 enzīmi (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 un 3A7. Risdiplāms nav cilvēka vairāku zāļu rezistences proteīna 1 (MDR1) substrāts.

Citu zāļu ietekme uz risdiplāmu

Vienlaicīgi lietojot vienu perorālu 6 mg risdiplāma devu divas reizes dienā kopā ar 200 mg itrakonazola, spēcīgu CYP3A inhibitoru, nekonstatēja klīniski nozīmīgu ietekmi uz risdiplāma FK rādītājiem (AUC palielinājās par 11%, C_{max} pazeminājās par 9%). Lietojot Evrysdi vienlaicīgi ar CYP3A inhibitoru, deva nav jāpielāgo.

Mijiedarbība ar citām zālēm pa FMO1 un FMO3 ceļu nav paredzama.

Risdiplāma ietekme uz citām zālēm

Risdiplāms ir vājš CYP3A inhibitors. Veseliem pieaugušajiem lietojot risdiplāmu perorāli vienu reizi dienā 2 nedēļas nedaudz palielināja midazolāma, kas ir jutīgs CYP3A substrāts, iedarbību (AUC 11%; C_{max} 16%). Šīs mijiedarbības apmēru neuzskata par klīniski nozīmīgu, tāpēc CYP3A substrātu deva nav jāpielāgo.

In vitro pētījumos pierādīts, ka risdiplāms un tā galvenais metabolīts cilvēkiem M1 nav nozīmīgi cilvēka MDR1, organisko anjonu transporta polipeptīda (OATP)1B1, OATP1B3, organisko anjonu transporta olbaltumvielas 1 un 3 (OAT 1 un 3) inhibitori. Tomēr risdiplāms un tā metabolīts *in vitro* ir cilvēka organisko katjonu transporta olbaltumvielas 2 (OCT2) un vairāku zāļu un toksīnu ekstrūzijas transporta olbaltumvielas (MATE)1 un MATE2-K inhibitori. Terapeitiskā zāļu koncentrācijā mijiedarbība ar OCT2 substrātiem nav paredzama. Vienlaicīgas risdiplāma lietošanas ietekme uz MATE1 un MATE2-K substrātu farmakokinētiku cilvēkiem nav zināma. Pamatojoties uz *in vitro* datiem, risdiplāms var paaugstināt tādu zāļu koncentrāciju plazmā, kuras tiek eliminētas ar MATE1 vai MATE2-K starpniecību, piemēram, metformīnu. Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, jākontrolē, vai nerodas ar zālēm saistītas toksiskas izpausmes, un pēc vajadzības jāapsver vienlaicīgi lietoto zāļu devas samazināšana.

Nav efektivitātes vai drošuma datu, kas pamatotu vienlaicīgu risdiplāma un nuzinersēna lietošanu.

Iespējamais sinerģiskais efekts, ko var radīt risdiplāma un tīklenei toksisku zāļu vienlaicīga lietošana, nav pētīts. Tādēļ, vienlaicīgi lietojot zāles, par kurām ir zināms vai par kurām ir aizdomas, ka tās ir toksiskas tīklenei, ieteicams ievērot piesardzību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Pacienti ar reproduktīvo potenciālu

Kontracepcija vīriešu un sieviešu dzimuma pacientiem

Vīriešu un sieviešu dzimuma pacientiem ar reproduktīvo potenciālu ir jāievēro šādas kontracepcijas prasības:

- pacientēm sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ārstēšanas laikā un vēl vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas, ir jālieto ļoti efektīvi kontracepcijas līdzekļi;
- pacientiem vīriešiem un viņu partnerēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un vēl vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās šo zāļu devas lietošanas jānodrošina ļoti efektīva kontracepcija.

Grūtniecības tests

Pacientēm ar reproduktīvo potenciālu pirms Evrysdi terapijas uzsākšanas ir jāpārlicinās par grūtniecības statusu. Grūtnieces skaidri jāinformē par iespējamo risku auglim.

Grūtniecība

Dati par Evrysdi lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Evrysdi lietošana grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai risdiplāms izdalās mātes pienā. Pētījumi ar žurkām liecina, ka risdiplāms izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā iespējamais kaitējums zīdainim, kuru baro ar krūti, nav zināms, ārstēšanas laikā bērna barošana ar krūti nav ieteicama.

Fertilitāte

Vīriešu dzimuma pacienti

Pamatojoties uz preklīniskajām atradēm, ārstēšanas laikā vīriešiem var rasties fertilitātes traucējumi. Žurku un pērtiķu reproduktīvajos orgānos novērota spermatozoīdu deģenerācija un samazināts spermatozoīdu skaits (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz novērojumiem pētījumos ar dzīvniekiem, paredzams, ka, pārtraucot risdiplāma lietošanu, ietekme uz spermatozoīdiem ir atgriezeniska.

Pacienti vīrieši var apsvērt spermas saglabāšanu pirms ārstēšanas uzsākšanas vai pēc tam, kad vismaz 4 mēnešus ir bijusi pārtraukta terapija. Pacientiem vīriešiem, kuri vēlas kļūt par bērna tēvu, vismaz uz 4 mēnešiem jāpārtrauc šo zāļu lietošana. Pēc apaugļošanas, ārstēšanu var atsākt.

Sieviešu dzimuma pacientes

Pamatojoties uz preklīniskajiem datiem (skatīt 5.3. apakšpunktu), risdiplāmam nav paredzama ietekme uz sieviešu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Evrysdi neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Evrysdi klīniskajos pētījumos, pacientiem ar zīdaiņa vecumā sākušos SMA biežākās novērotās nevēlamās blakusparādības bija drudzis (54,8%), izsitumi (29,0%) un caureja (19,4%).

Evrysdi klīniskajos pētījumos, pacientiem ar vēlāk sākušos SMA biežākās novērotās nevēlamās blakusparādības bija drudzis (21,7%), galvassāpes (20,0%), caureja (16,7%) un izsitumi (16,7%).

Iepriekšminētās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar zīdaiņa vecumā vai vēlāk sākušos SMA radās bez identificējama klīniskā vai laika modeļa un parasti izzuda, neraugoties uz turpmāku šo zāļu lietošanu.

Pamatojoties uz pētījuma RAINBOWFISH datu primāro analīzi, Evrysdi drošuma profils presimptomātiskiem pacientiem ir līdzīgs kā drošuma profils simptomātiskiem pacientiem ar zīdaiņa vecumā vai vēlāk sākušos SMA. RAINBOWFISH pētījumā bija iekļauti 26 pacienti ar presimptomātisku SMA, kuri pirmās devas saņemšanas brīdī bija vecumā no 16 līdz 41 dienai (ķermeņa masas diapazons no 3,1 līdz 5,7 kg). Iedarbības ilguma mediāna bija 20,4 mēneši (diapazons: no 10,6 līdz 41,9 mēnešiem). Pieejami ierobežoti pēcreģistrācijas dati par jaundzimušajiem vecumā līdz 20 dienām.

Par neklīniskajos pētījumos novēroto Evrysdi ietekmi skatīt arī 5.3. apakšpunktu.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulā

Atbilstošā biežuma kategorija katrai zāļu nevēlamai blakusparādībai ir noteikta, pamatojoties uz šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$)

līdz <1/1 000), ļoti reti (<1/10 000). Klīniskajos pētījumos novērotās zāļu nevēlamās blakusparādības (2. tabula) ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasēm.

2. tabula. Evrysdi klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar zīdaiņa vecumā vai vēlāk sākušos SMA

Orgānu sistēmu klase	Zīdaiņa vecumā sākusies SMA (1. tipa)	Vēlāk sākusies SMA (2. un 3. tipa)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
Caureja	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Slikta dūša	Nav piemērojams	Bieži
Čūlas mutē un aftozas čūlas	Bieži	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Izsitumi*	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Nervu sistēmas traucējumi		
Galvassāpes	Nav piemērojams	Ļoti bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Drudzis (arī hiperpireksija)	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Infekcijas un infestācijas		
Urīnceļu infekcija (arī cistīts)	Bieži	Bieži
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Atralģija	Nav piemērojams	Bieži

*Ietver dermatītu, aknei līdzīgu dermatītu, alerģisku dermatītu, eritēmu, folikulītu, izsitumus, eritematozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus.

Drošuma profils pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši terapiju ar citiem SMA modificējošiem līdzekļiem

Pamatojoties uz pētījuma JEWELFISH primāro analīzi, Evrysdi drošuma profils SMA terapiju iepriekš saņēmušiem pacientiem, kuri Evrysdi lietoja līdz 59 mēnešiem (ieskaitot tos pacientus, kuri iepriekš bija ārstēti ar nuzinersēnu [n=76] vai onasemnogēna abeparvoveku [n=14]), atbilda drošuma profilam SMA terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem, kuri terapiju ar Evrysdi saņēma pētījumos FIREFISH, SUNFISH un RAINBOWFISH (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā ziņots par ādas vaskulītu. Simptomi izzuda pēc pilnīgas Evrysdi lietošanas pārtraukšanas. Biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav zināma antidota, ko varētu lietot Evrysdi pārdozēšanas gadījumā. Pārdozēšanas gadījumā pacients stingri jāuzrauga un jānodrošina atbalstoša aprūpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citas zāles muskuļu un skeleta sistēmas slimību ārstēšanai
ATĶ kods: M09AX10

Darbības mehānisms

Risdiplāms ir motorisko neironu izdzīvošanu regulējošā gēna 2 (*SMN2*) pre-mRNS splaisingu modificējošs līdzeklis SMA ārstēšanai, ja slimības cēlonis ir 5. hromosomas *q* plecā (*5q*) esošā *SMN1* gēna mutācijas, kuru rezultātā rodas SMN proteīna deficīts. Funkcionāla SMN proteīna deficīts ir nepastarpināti saistīts ar SMA patofizioloģiju, kas ietver motorisko neironu progresējošu zudumu un muskuļu vājumu. Risdiplāms koriģē *SMN2* splaisingu, nosverot līdzsvaru no 7. eksona izslēgšanas uz 7. eksona ieslēgšanu mRNS transkriptā, tādēļ pastiprināti veidojas funkcionāls un stabils SMN proteīns. Tādējādi risdiplāms ārstē SMA, palielinot un uzturot funkcionāla SMN proteīna līmeni.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pētījumos FIREFISH (iekļauti pacienti vecumā no 2 līdz 7 mēnešiem), SUNFISH (iekļauti pacienti vecumā no 2 līdz 25 gadiem) un JEWELFISH (iekļauti pacienti vecumā no 1 līdz 60 gadiem) ar pacientiem, kuriem SMA sākusies zīdaiņa vecumā vai vēlāk, risdiplāms izraisīja SMN proteīna daudzuma pieaugumu asinīs, un 4 nedēļu laikā pēc terapijas uzsākšanas tā koncentrācijas izmaiņu mediāna salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli atbilda vismaz divkārtējam palielinājumam visu SMA formu gadījumā. Šāds pieaugums saglabājās visā zāļu lietošanas laikā (vismaz 24 mēnešus).

Sirds elektrofizioloģija

Risdiplāma ietekme uz QTc intervālu tika vērtēta pētījumā ar 47 veseliem pieaugušiem. Lietojot terapeitiskā devā, risdiplāms nepagarināja QTc intervālu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Evrysdi efektivitāte, ārstējot pacientus ar zīdaiņa vecumā sākušos SMA (1. tipa SMA) un ar vēlāk sākušos SMA (2. un 3. tipa SMA), tika vērtēta 2 pivotālos klīniskajos pētījumos FIREFISH un SUNFISH. Evrysdi efektivitātes dati, ārstējot presimptomātiskus SMA pacientus, tika vērtēti klīniskā pētījumā RAINBOWFISH. Pacienti ar 4. tipa SMA klīnisko diagnozi klīniskajos pētījumos nav pētīti.

Zīdaiņa vecumā sākusies SMA

Pētījums BP39056 (FIREFISH) ir nemaskēts divu daļu pētījums, lai vērtētu Evrysdi efektivitāti, drošumu, FK un farmakodinamiku (FD) simptomātiskiem pacientiem ar 1. tipa SMA (visiem pacientiem bija ģenētiski apstiprināta slimība ar divām *SMN2* gēna kopijām). FIREFISH 1. daļa bija veidota kā pētījuma devas noteikšanas daļa. Pētījuma FIREFISH apstiprinošajā 2. daļā tika vērtēta Evrysdi efektivitāte. Pacienti no 1. daļas nepiedalījās 2. daļā.

Galvenais efektivitātes mērķa kritērijs bija spēja vismaz 5 sekundes nosēdēt bez atbalsta pēc 12 mēnešus ilgas šo zāļu lietošanas, ko vērtēja ar *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition* (BSID-III) būtisko motorisko funkciju skalas 22. sadaļu.

FIREFISH 2. daļa

FIREFISH 2. daļā iesaistīja 41 pacientu ar 1. tipa SMA. Vecuma mediāna, kad sāka izpausties 1. tipa SMA klīniskās pazīmes un simptomi, bija 1,5 mēneši (diapazons: 1,0-3,0 mēneši), 54% pacientu bija sieviešu dzimuma, 54% bija baltās rases pārstāvji, bet 34% bija aziāti. Vecuma mediāna iesaistīšanas brīdī pētījumā bija 5,3 mēneši (diapazons: 2,2-6,9 mēneši), un laika mediāna no simptomu sākšanās

līdz pirmās šo zāļu devas lietošanai bija 3,4 mēneši (diapazons: 1,0-6,0 mēneši). Pētījuma sākumā vērtējuma mediāna Filadelfijas bērnu slimnīcas testa neiromuskulāro slimību noteikšanai zīdaiņiem (CHOP-INTEND; *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*) skalā bija 22,0 punkti (diapazons: 8,0-37,0) un vērtējuma mediāna Hammersmita zīdaiņu neiroloģiskās izmeklēšanas 2. modulis (HINE-2; *Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2*) skalā bija 1,0 (diapazons: 0,0-5,0).

Primārais mērķa kritērijs bija tādu pacientu īpatsvars, kuri pēc 12 mēnešus ilgas terapijas spēja vismaz 5 sekundes nosēdēt bez atbalsta (BSID-III būtisko motorisko funkciju skala, 22. daļa). Ar Evrydsi ārstētajiem pacientiem galvenie efektivitātes mērķa kritēriji ir apkopoti 3. tabulā.

3. tabula. Kopsavilkums par galvenajiem efektivitātes rādītājiem pēc 12 un 24 mēnešiem (FIREFISH 2. daļa)

Efektivitātes mērķa kritēriji	Pacientu īpatsvars N=41 (90% TI)	
	12. mēnesis	24. mēnesis
<u>Motoriskās funkcijas un attīstības rādītāji</u>		
BSID-III: vismaz 5 sekundes ilga nosēdēšana bez atbalsta	29,3% (17,8%; 43,1%) p<0,0001 ^a	61,0% (46,9%; 73,8%)
CHOP-INTEND: indeksa vērtība 40 vai lielāka	56,1% (42,1%; 69,4%)	75,6% (62,2%; 86,1%)
CHOP-INTEND: palielinājums par ≥4 punktiem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli	90,2% (79,1%; 96,6%)	90,2% (79,1%; 96,6%)
HINE-2: pacienti ar atbildes reakciju, vērtējot pēc motoriskajiem rādītājiem ^b	78,0% (64,8%; 88,0%)	85,4% (73,2%; 93,4%)
HINE-2: nosēdēšana bez atbalsta ^c	24,4% (13,9%; 37,9%)	53,7% (39,8%; 67,1%)
<u>Dzīvildze un dzīvildze bez notikumiem</u>		
Dzīvildze bez notikumiem ^d	85,4% (73,4%; 92,2%)	82,9% (70,5%; 90,4%)
Dzīvs pacients	92,7% (82,2%; 97,1%)	92,7% (82,2%; 97,1%)
<u>Rīšana un ēšana</u>		
Spēja ēst <i>per os</i> ^e	82,9% (70,3%; 91,7%)	85,4% (73,2%; 93,4%)

Saīsinājumi: CHOP-INTEND=*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (Filadelfijas bērnu slimnīcas neiromuskulāro slimību noteikšanas tests zīdaiņiem); HINE-2=*Module 2 of the Hammersmith Infant Neurological Examination* (Hammersmita zīdaiņu neiroloģiskās izmeklēšanas 2. modulis).

^a p vērtību pamato vienpusējā binomiālā testa rezultāti. Rezultāts ir salīdzināts ar 5% robežvērtību.

^b Atbilstoši HINE-2: šajā analizē atbildes reakcija tiek definēta kā uzlabojums par ≥ 2 punktiem [vai maksimālais vērtējums], vērtējot spēju spert, VAI uzlabojums par ≥ 1 punktu, vērtējot motoriskos rādītājus attiecībā uz galvas kontrolēšanu, velšanos, sēdēšanu, rāpošanu, stāvēšanu vai staigāšanu, UN uzlabojums lielākā skaitā motorisko rādītāju kategoriju, nekā ir vērojama pasliktināšanās.

^c Nosēdēšana bez atbalsta ietver pacientus, kas 24. mēnesī atbilstoši HINE-2 spēja "stabili nosēdēt" (24%, 10/41) un "griezties (rotēt)" (29%, 12/41).

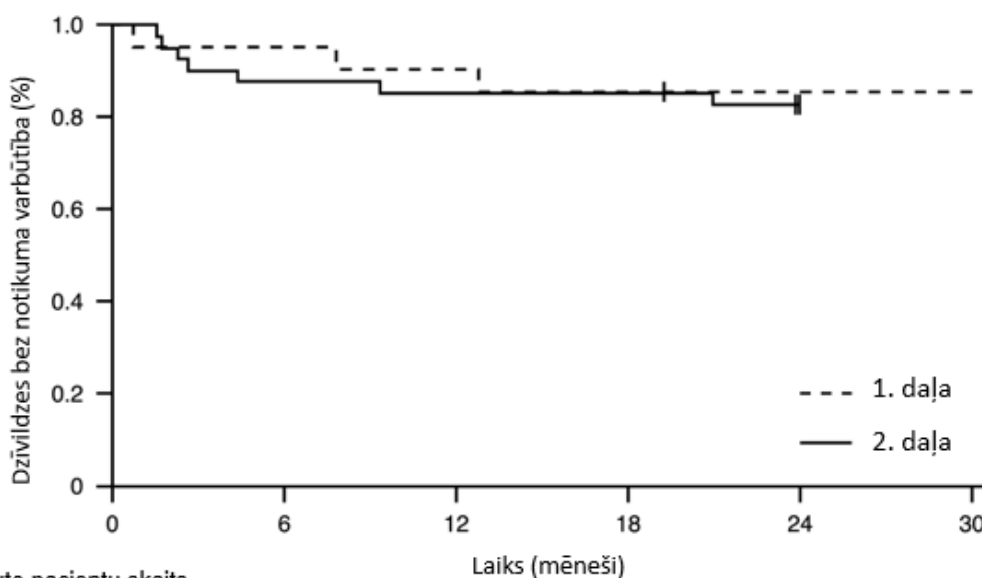
^d Notikums atbilst pastāvīgas plaušu ventilācijas mērķa kritērija sasniegšanai, kas definēta kā traheostomija vai ≥ 16 stundu ilga neinvazīva plaušu ventilācija dienā, vai intubācija > 21 dienu pēc kārtas bez akūta atgriezeniska iemesla vai pēc tā novēršanas. Trīs pacienti nomira pirmajos trīs mēnešos pēc iekļaušanas pētījumā un laikā līdz 24. mēnesim pastāvīgas plaušu ventilācijas mērķa kritērijam atbilda 4 pacienti. Šiem 4 pacientiem tika panākts CHOP-INTEND indeksa vērtības pieaugums par vismaz 4 punktiem salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

^e Ietver pacientus, kuri 24. mēnesī tika ēdināti tikai perorāli (pavisam 29 pacienti), un pacientus, kuri 24. mēnesī tika ēdināti perorāli kombinācijā ar barošanu caur zondi (pavisam 6 pacienti).

24. mēnesī 44% pacientu spēja 30 sekundes nosēdēt bez atbalsta (BSID-III 26. punkts). Saskaņā ar veikto novērtējumu pēc HINE-2 pacienti turpināja sasniegt vairākus motoriskos rādītājus; 80,5% spēja velties un 27% pacientu sasniedza stāvēšanas rādītājus (12% spēja noturēt svaru un 15% spēja nostāvēt atbalstoties).

Neārstēti pacienti ar zīdaiņa vecumā sākušos SMA nekad nespētu nosēdēt bez atbalsta, un tikai 25% pacientu bez pastāvīgas plaušu ventilācijas izdzīvotu pēc 14 mēnešu vecuma.

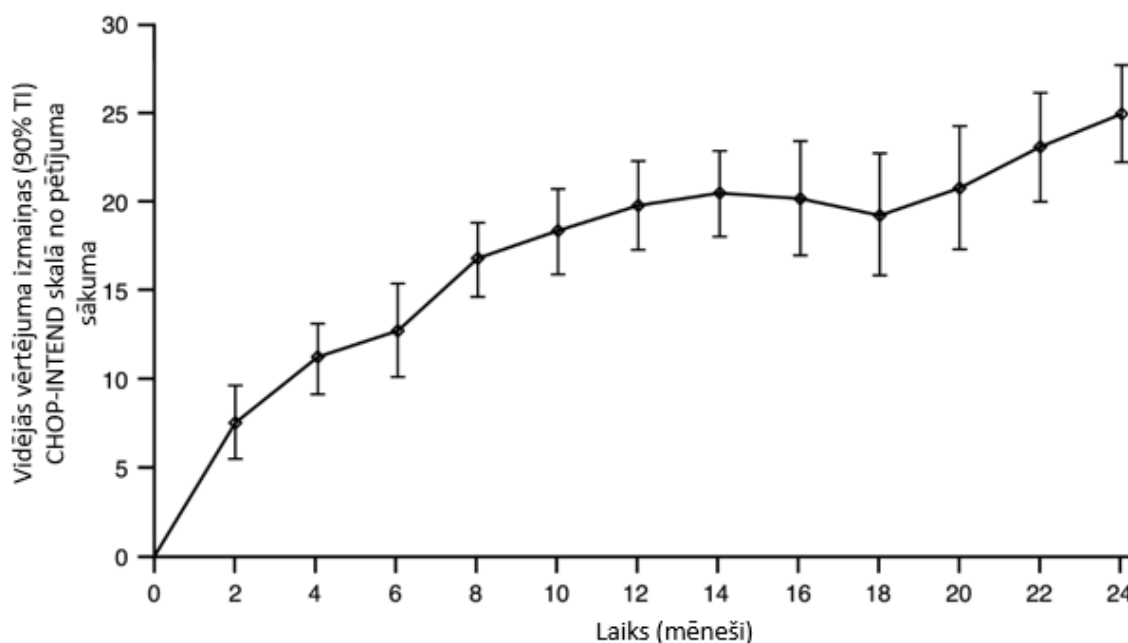
1. attēls. Kaplana-Meijera līkne dzīvildzei bez notikumiem (FIREFISH 1. un 2. daļa)



Riskam pakļauto pacientu skaits	Laiks (mēneši)					
Visi pacienti, 1. daļa	21	20	19	18	17	17
Visi pacienti, 2. daļa	41	36	35	35	32	

+ Cenzēts: dati par diviem pacientiem 2. daļā ir cenzēti, jo šie pacienti priekšlaicīgi apmeklēja 24. mēneša vizīti, viens pacients ir cenzēts pētījuma 1. daļā pēc tam, kad viņam tika pārtraukta terapija un 3,5 mēnešus vēlāk nomira.

2. attēls. CHOP-INTEND kopējā indeksa vērtības izmaiņu mediāna salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (FIREFISH 2. daļa)



FIREFISH 1. daļa

Evrysdi efektivitāti 1. tipa SMA pacientiem apstiprina arī FIREFISH 1. daļā iegūtie rezultāti. 21 pacientam no 1. daļas sākotnējie rādītāji bija atbilstoši tiem, kādi ir simptomātiskiem pacientiem ar 1. tipa SMA. Vecuma mediāna, iekļaujot pētījumā, bija 6,7 mēneši (diapazons: 3,3-6,9 mēneši), un laika mediāna no simptomu sākšanās līdz pirmās šo zāļu devas lietošanai bija 4,0 mēneši (diapazons: 2,0-5,8 mēneši).

Terapeitisku Evrysdi devu (pētījuma 2. daļai izvēlētā deva) saņēma pavisam 17 pacienti. Pēc 12 mēnešu ilgas terapijas 41% (7/17) šo pacientu spēja vismaz 5 sekundes nosēdēt patstāvīgi (BSID-III, 22. daļa). Pēc 24 mēnešu ilgas terapijas vēl 3 pacienti, kuri lietoja terapeitisko devu, spēja vismaz 5 sekundes nosēdēt patstāvīgi, un šo motoriskās attīstības kritēriju sasniedza pavisam 10 pacientu (59%).

Pēc 12 mēnešu ilgas terapijas 90% (19/21) pacientu vēl arvien bija dzīvi un bez notikuma (bez pastāvīgas plaušu ventilācijas), un šie pacienti sasniedza vismaz 15 mēnešu vecumu. Pēc vismaz 33 mēnešu ilgas terapijas 81% (17/21) pacientu vēl arvien bija dzīvi un bez notikuma, un šie pacienti sasniedza vismaz 37 mēnešu vecumu (mediāna: 41 mēnesis; diapazons: no 37 līdz 53 mēnešiem), skatīt 1. attēlu. Trīs pacienti nomira terapijas laikā, un viens pacients nomira 3,5 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas.

Vēlāk sākusies SMA

Pētījums BP39055 (SUNFISH) ir 2 daļu, daudzcentru pētījums, kurā vērtē Evrysdi efektivitāti, drošumu, FK un FD 2-25 gadus veciem pacientiem ar 2. vai 3. tipa SMA. 1. daļa bija izziņošā devas noteikšanas daļa, bet 2. daļa bija randomizēta, dubultmaskēta, ar placebo kontrolēta apstiprinošā daļa. Pacienti no 1. daļas nepiedalījās 2. daļā.

Primārais mērķa kritērijs bija vērtējuma izmaiņas *Motor Function Measure-32* (MFM32) skalā 12. mēnesī salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Ar MFM32 var novērtēt plašu motorisko funkciju spektru dažādiem SMA pacientiem. Kopējā MFM32 indeksa vērtība tiek izteikta procentos (diapazons: 0-100) no maksimālās iespējamās indeksa vērtības, un lielākas indeksa vērtības liecina par labākām motoriskajām funkcijām.

SUNFISH 2. daļa

SUNFISH 2. daļa ir randomizēta, dubultmaskēta, ar placebo kontrolēta pētījuma SUNFISH daļa, kurā piedalījās 180 ne-ambulatoriski pacienti ar 2. tipa (71%) vai 3. tipa (29%) SMA. Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu Evryrsdi terapeitiskā devā (skatīt 4.2. apakšpunktu), vai placebo. Randomizācija tika stratificēta pa vecuma grupām (2-5, 6-11, 12-17, 18-25 gadus veci pacienti).

Pacientu vecuma mediāna terapijas uzsākšanas laikā bija 9,0 gadi (diapazons: 2-25 gadi), un laika mediāna no pirmo SMA simptomu parādīšanās līdz pirmajai terapijai bija 102,6 (1-275) mēneši. Iesaistot pētījumā, 30% pacientu bija vecumā no 2 līdz 5 gadiem, 32% - vecumā no 6 līdz 11 gadiem, 26% - vecumā no 12 līdz 17 gadiem, bet 12% - vecumā no 18 līdz 25 gadiem. No 180 pētījumā iesaistītajiem pacientiem 51% bija sieviešu dzimuma, 67% bija baltās rases pārstāvji, bet 19% bija aziāti. Pētījuma sākumā 67% pacientu bija skolioze (32% pacientu bija smaga skolioze). Mediānā sākotnējā MFM32 indeksa vērtība pacientiem bija 46,1, un mediānā sākotnējā *Revised Upper Limb Module* (RULM) indeksa vērtība bija 20,1. Sākotnējie demogrāfiskie rādītāji starp Evryrsdi un placebo grupām bija sabalansēti, izņemot skoliozi (63% pacientu Evryrsdi grupā un 73% pacientu placebo kontroles grupā).

SUNFISH 2. daļas primārajā analīzē, kurā vērtēja MFM32 kopējās indeksa vērtības izmaiņas 12. mēnesī salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, tika konstatēta klīniski būtiska un statistiski nozīmīga atšķirība starp pacientiem, kuri saņēma Evryrsdi, un pacientiem, kuri saņēma placebo. Šīs primārās analīzes un nozīmīgāko sekundāro mērķa kritēriju rezultāti ir parādīti 4. tabulā un 3. un 4. attēlā.

4. tabula. Kopsavilkums par efektivitāti pacientiem ar vēlāk sākušos SMA pēc 12 ārstēšanas mēnešiem (SUNFISH 2. daļa)

Mērķa kritērijs	Evryrsdi (N=120)	Placebo (N=60)
Primārais mērķa kritērijs:		
MFM32 kopējās indeksa vērtības izmaiņas 12. mēnesī salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ¹ LS vidējā vērtība (95% TI)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
Atšķirība no placebo Prognoze (95% TI) p vērtība ²	1,55 (0,30; 2,81) 0,0156	
Sekundārie mērķa kritēriji:		
Pacientu īpatsvars, kuriem MFM32 kopējās indeksa vērtības izmaiņas 12. mēnesī salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ¹ ir 3 vai vairāk (95% TI) ¹	38,3% (28,9; 47,6)	23,7% (12,0; 35,4)
Kopējās atbildes reakcijas izredžu attiecība (95% TI) Koriģētā (nekoriģētā) p vērtība ^{3,4}	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	
RULM kopējās indeksa vērtības izmaiņas 12. mēnesī salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli ⁵ LS vidējā vērtība (95% TI)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
Prognozējamā atšķirība salīdzinājumā ar placebo (95% TI) Koriģētā (nekoriģētā) p vērtība ^{2,4}	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

LS=mazākie kvadrāti (*least squares*).

¹ Pamatojoties uz nosacījumu par MFM32 trūkstošajiem datiem, 6 pacienti tika izslēgti no analīzes (Evryrsdi, n=115; placebo kontrole, n=59).

² Dati analizēti, izmantojot jaukta modeļa atkārtoto mērījumu metodi un ņemot vērā sākotnējo kopējo indeksa vērtību, terapiju, vizīti, vecuma grupu, terapiju atkarībā no vizītes un pētījuma sākuma vizīti.

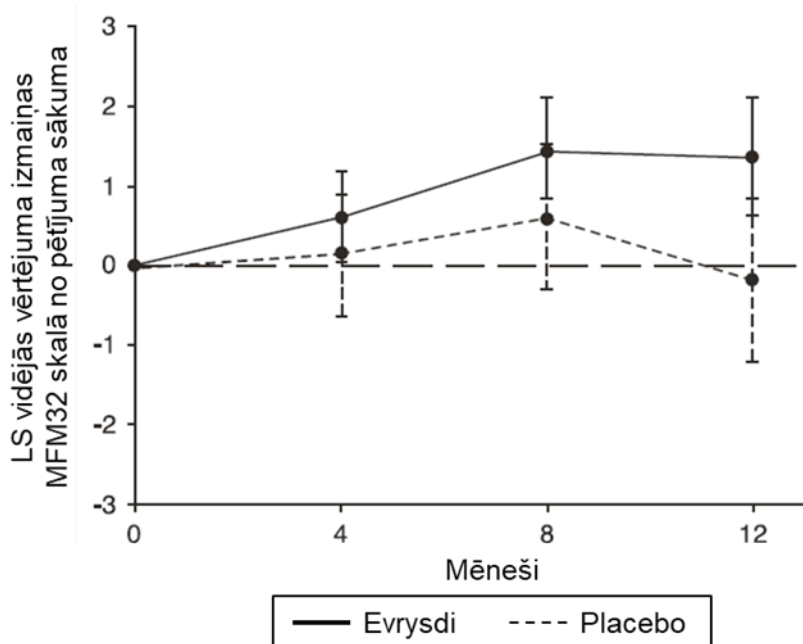
³ Dati analizēti, izmantojot loģistisko regresiju un ņemot vērā sākotnējo kopējo indeksa vērtību, terapiju un vecuma grupu.

⁴ Koriģētā p vērtība iegūta attiecībā uz mērķa kritērijiem, kas ietverti hierarhiskajā testēšanā, un ir atvasināta no visām p vērtībām attiecībā uz mērķa kritērijiem hierarhijas secībā līdz konkrētajam mērķa kritērijam.

⁵ Pamatojoties uz nosacījumu par RULM trūkstošajiem datiem, 3 pacienti tika izslēgti no analīzes (Evryrsdi, n=119; placebo kontrole, n=58).

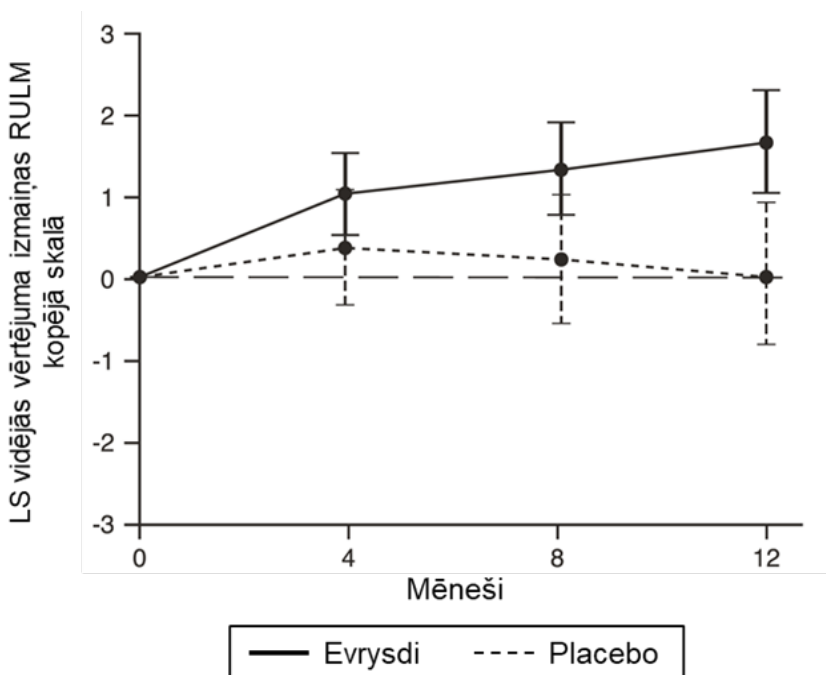
Pēc 12 mēnešu ilgas terapijas pabeigšanas 117 pacienti turpināja saņemt Evrysdi. 24 mēnešu analīzes laikā šiem pacientiem, kuri Evrysdi lietoja 24 mēnešus, laikā no 12. līdz 24. mēnesim kopumā novēroja saglabātu motorisko funkciju uzlabošanos. Vērtējuma vidējās izmaiņas MFM32 skalā salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību bija 1,83 (95% TI: 0,74; 2,92), bet RULM skalā – 2,79 (95% TI: 1,94; 3,64).

3. attēls. MFM32 kopējā indeksa vērtības izmaiņu mediāna 12 mēnešu laikā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli SUNFISH 2. daļā¹



¹Mazāko kvadrātu (LS) mediānā atšķirība attiecībā uz MFM32 indeksa vērtības izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli [95% TI].

4. attēls. RULM kopējā indeksa vērtības izmaiņu mediāna 12 mēnešu laikā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli SUNFISH 2. daļā¹



¹Mazāko kvadrātu (LS) mediānā atšķirība attiecībā uz RULM indeksa vērtības izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli [95% TI].

SUNFISH 1. daļa

Efektivitāti pacientiem ar vēlāk sākušos SMA apstiprināja arī rezultāti, kas tika iegūti SUNFISH 1. daļā, kura bija paredzēta devu noteikšanai. Pirmajā daļā tika iesaistīts 51 pacients ar 2. vai 3. tipa SMA (tai skaitā 7 ambulatoriski pacienti) vecumā no 2 līdz 25 gadiem. Pēc 1 gadu ilgas ārstēšanas bija vērojams klīniski būtisks motorisko funkciju uzlabojums, vērtējot pēc MFM32, ar 2,7 punktu vidējām izmaiņām salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli (95% TI: 1,5; 3,8). Turpinot zāļu lietošanu, uzlabojums, vērtējot pēc MFM32, saglabājās līdz 2 gadiem (vidējās izmaiņas 2,7 punkti [95% TI: 1,2; 4,2]).

Lietošana pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši terapiju ar citiem SMA modificējošiem līdzekļiem (JEWELFISH)

Pētījums BP39054 (JEWELFISH, n = 174) ir vienas grupas, atklāts pētījums, lai vērtētu Evrysdi drošumu, panesamību, FK un FD pacientiem ar zīdaiņa vecumā vai vēlāk sākušos SMA (vecuma mediāna 14 gadi [diapazons: 1 - 60 gadi]), kuri iepriekš bija saņēmuši terapiju ar citiem jau reģistrētiem (nuzinersēns n = 76, onasemnogēna abeparovoks n = 14) vai vēl izpētē esošiem SMA modificējošiem līdzekļiem. Pirms terapijas sākuma 168 pacientu grupā, kas bija vecumā no 2 līdz 60 gadiem, 83% pacientu bija skolioze, bet 63% pacientu vērtējums Hammersmita Funkcionālajā paplašinātajā motoriskajā skalā (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; HFMSE*) bija < 10 punkti.

Analīzē, kas tika veikta terapijas 24. mēnesī, pacientiem vecumā no 2 līdz 60 gadiem saskaņā ar vērtējumu MFM-32 un RULM skalā tika novērota kopēja motorās funkcijas stabilizācija (attiecīgi n = 137 un n = 133). Pacientiem līdz 2 gadu vecumam (n = 6) saglabājās vai tika sasniegti motoriskie rādītāji, piemēram, galvas kontrolēšana, velšanās un sēdēšana bez atbalsta. Visiem ambulatoriskajiem pacientiem (5 - 46 gadu vecumā, n = 15) saglabājās spēja staigāt.

Presimptomātiska SMA (RAINBOWFISH)

BN40703 (RAINBOWFISH) ir atklāts, vienas grupas, daudzcentru klīniskais pētījums, lai vērtētu Evrysdi efektivitāti, drošumu, farmakokinētiku un farmakodinamiku zīdaiņiem no dzimšanas līdz 6 nedēļu vecumam (lietojot pirmo devu), kuriem ģenētiskās analīzes uzrāda SMA, bet kuriem vēl nav slimības simptomu.

Efektivitāte presimptomātiskiem SMA pacientiem 12. mēnesī tika vērtēta 26 pacientiem [ārstēt paredzēto pacientu (*ITT*) populācija], kuri tika ārstēti ar Evrysdi: 8 pacientiem, 13 pacientiem un 5 pacientiem bija attiecīgi 2, 3, un ≥ 4 *SMN2* gēna kopijas. Šo pacientu vecuma mediāna pirmās devas saņemšanas brīdī bija 25 dienas (diapazons: no 16 līdz 41 dienai), 62 % bija meitenes un 85 % bija baltās rases pārstāvji. Pirms terapijas sākuma CHOP-INTEND indeksa vērtējuma mediāna bija 51,5 (diapazons: no 35,0 līdz 62,0), vērtējuma mediāna *HINE-2* skalā bija 2,5 (diapazons: no 0 līdz 6,0) un elkoņa nerva kopējā muskuļa darbības potenciāla (*compound muscle action potential; CMAP*) amplitūdas mediāna bija 3,6 mV (diapazons: no 0,5 līdz 6,7 mV).

Primārās efektivitātes populāciju (n=5) veidoja pacienti ar 2 *SMN2* kopijām, kuriem *CMAP* amplitūda pirms terapijas bija $\geq 1,5$ mV. Pirms terapijas sākuma šo pacientu grupā CHOP-INTEND indeksa vērtējuma mediāna bija 48,0 (diapazons: no 36,0 līdz 52,0), vērtējuma mediāna *HINE-2* skalā bija 2,0 (diapazons: no 1,0 līdz 3,0) un *CMAP* amplitūdas mediāna bija 2,6 mV (diapazons: no 1,6 līdz 3,8 mV).

Primārais mērķa kritērijs bija primārās efektivitātes populācijas pacientu īpatsvars, kuri 12. mēnesī spēja vismaz 5 sekundes nosēdēt bez atbalsta (*BSID-III* lielo motoro funkciju skala, 22. jautājums); salīdzinājumā ar iepriekš definēto funkcionālo spēju 5 % robežkritēriju, šo attīstības rādītāju sasniedza statistiski nozīmīgs un klīniski būtisks pacientu īpatsvars.

Dati par galvenajiem efektivitātes mērķa kritērijiem ar Evrydsi ārstētajiem pacientiem ir apkopoti 5. un 6. tabulā, kā arī 5. attēlā.

5. tabula. Spēja nosēdēt atbilstoši *BSID-III* 22. jautājumam presimptomātiskiem pacientiem 12. mēnesī

Efektivitātes mērķa kritērijs	Populācija		
	Primārās efektivitātes populācija (n=5)	Pacienti ar 2 <i>SMN2</i> kopijām ^a (n=8)	<i>ITT</i> populācija (n=26)
Pacientu īpatsvars, kuri spēja vismaz 5 sekundes nosēdēt bez atbalsta (<i>BSID-III</i> , 22. jautājums); (90 % <i>TI</i>)	80 % (34,3 %; 99,0 %) $p < 0,0001^b$	87,5 % (52,9 %; 99,4 %)	96,2 % (83,0 %; 99,8 %)

Saīsinājumi: *BSID-III*=*Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition* (Zīdaiņu un mazu bērnu attīstības Beilija skala – trešais izdevums); *TI*=ticamības intervāls; *ITT*=*Intent-to-treat* (ārstēt paredzētā pacientu populācija).

^a Pacientiem ar 2 *SMN2* kopijām *CMAP* amplitūdas mediāna pirms terapijas bija 2,0 (diapazons: 0,5–3,8).

^b *p* vērtība ir noteikta ar vienkopusēju eksakto binomiālo testu. Rezultāts ir salīdzināts ar robežvērtību 5 %.

Turklāt, spēju 30 sekundes nosēdēt bez atbalsta (*BSID-III*, 26. jautājums) sasniedza 80% (4/5) pacientu primārās efektivitātes populācijā, 87,5 % (7/8) pacientu ar 2 *SMN2* kopijām un 80,8 % (21/26) pacientu *ITT* populācijā.

ITT populācijas pacienti 12. mēnesī sasniedza arī *HINE-2* kritērijiem atbilstošos motoriskās funkcijas rādītājus (n=25). Šajā populācijā 96,0 % pacientu spēja nosēdēt [1 pacients (1/8 pacientiem ar 2 *SMN2* kopijām) spēja stabili nosēdēt, bet 23 pacienti (6/8, 13/13, 4/4 pacienti ar attiecīgi 2, 3 un ≥ 4 *SMN2* kopijām) spēja griezties/rotēt]. Bez tam 84 % pacientu spēja stāvēt; 32 % (n=8) pacientu spēja nostāvēt ar atbalstu (3/8, 3/13 un 2/4 pacienti ar attiecīgi 2, 3 un ≥ 4 *SMN2* kopijām) un 52 % (n=13) pacientu spēja stāvēt bez atbalsta (1/8, 10/13 un 2/4 pacienti ar attiecīgi 2, 3 un ≥ 4 *SMN2* kopijām). Turklāt, 72 % pacientu spēja šūpoties ceļos, staigāt, turoties pie mēbelēm, vai staigāt patstāvīgi; 8 % (n=2) pacientu spēja šūpoties ceļos (2/8 pacienti ar 2 *SMN2* kopijām), 16 % (n=4) spēja staigāt, turoties pie mēbelēm (3/13 un 1/4 pacienti ar attiecīgi 3 un ≥ 4 *SMN2* kopijām) un 48 % (n=12) pacientu spēja staigāt patstāvīgi (1/8, 9/13 un 2/4 pacienti ar attiecīgi 2, 3 un ≥ 4 *SMN2* kopijām). Septiņiem pacientiem 12. mēnesī netika pārbaudīta spēja staigāt.

6. tabula. Kopsavilkums par galvenajiem efektivitātes mērķa kritērijiem presimptomātiskiem pacientiem 12. mēnesī

Efektivitātes mērķa kritēriji	ITT populācija (n=26)
<u>Motoriskās funkcijas</u>	
Pacientu īpatsvars, kuriem kopējais vērtējums CHOP-INTEND skalā bija 50 vai vairāk (90 TI %)	92 % ^a (76,9 %; 98,6 %)
Pacientu īpatsvars, kuriem kopējais vērtējums CHOP-INTEND skalā bija 60 vai vairāk (90 TI %)	80 % ^a (62,5 %; 91,8 %)
<u>Ēšana</u>	
Pacientu īpatsvars, kuri spēja ēst caur muti (90 TI %)	96,2 % ^b (83,0 %; 99,8 %)
<u>Veselības aprūpes resursu izlietojums</u>	
Pacientu īpatsvars, kuri nebija hospitalizēti ^c (90 TI %)	92,3 % (77,7 %; 98,6 %)
<u>Dzīvildze bez notikumiem^d</u>	
Pacientu īpatsvars, kuriem bija dzīvildze bez notikumiem (90 TI %)	100 % (100 %; 100 %)

Saīsinājumi: CHOP-INTEND=*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (Filadelfijas bērnu slimnīcas neiromuskulāro slimību noteikšanas tests zīdaiņiem); TI=ticamības intervāls.

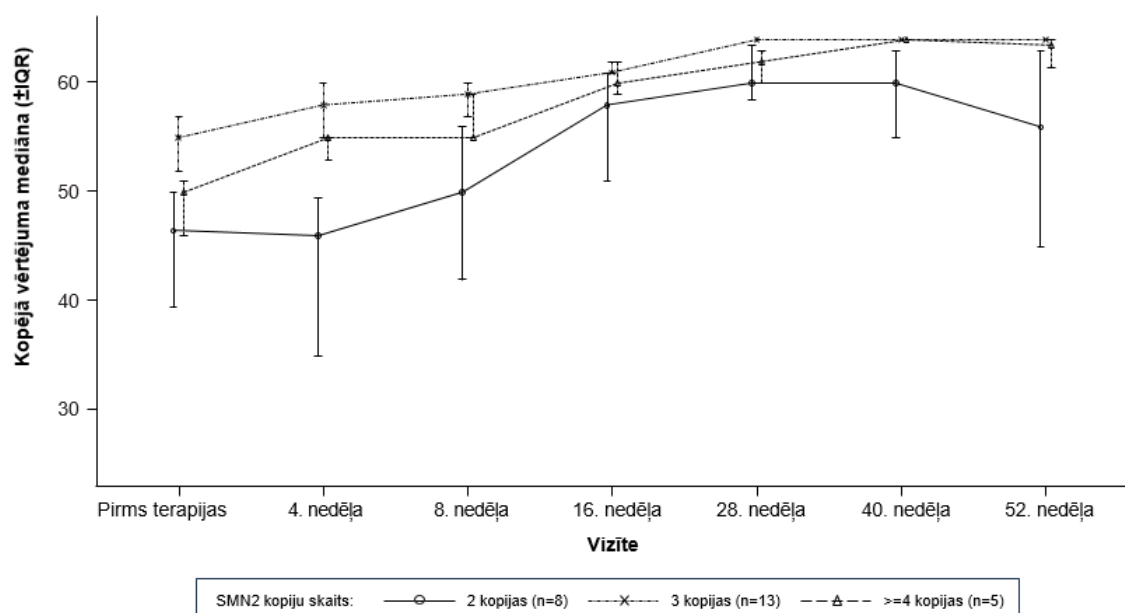
^a Balstoties uz n=25.

^b Viens pacients netika vērtēts.

^c Hospitalizācija ietvēra visas epizodes, kad pacients uz vismaz 2 dienām tika uzņemts slimnīcā un tas nebija saistīts ar pētījuma prasību pildīšanu.

^d Notikums ietver nāves iestāšanos vai pastāvīgu plaušu ventilāciju; pastāvīga plaušu ventilācija ir definēta kā traheostomija vai ≥ 16 stundu ilga neinvazīva plaušu ventilācija dienā, vai intubācija > 21 dienu pēc kārtas bez akūta atgriezeniska iemesla, vai pēc tā novēršanas.

5. attēls. CHOP-INTEND kopējā indeksa vērtējuma mediāna atkarībā no vizītes un SMN2 kopiju skaita (ITT populācija)



Saīsinājumi: IQR = *interquartile range* (starpkvartīļu intervāls); SMN2 = *Survival of Motor Neuron 2* (motorisko neironu izdzīvošanas faktors 2).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētiskie rādītāji ir noteikti veseliem pieaugušajiem un pacientiem ar SMA.

Pēc zāļu lietošanas, iekšķīgi lietojama šķīduma veidā, risdiplāma FK bija aptuveni lineāra devu robežās no 0,6 līdz 18 mg. Risdiplāma FK vislabāk tika raksturota populācijas FK modelī ar uzsūkšanos trīs pārejas nodalījumos, divu nodalījumu izkliedi un pirmās kārtas elimināciju. Ķermeņa masai un vecumam tika konstatēta būtiska ietekme uz FK.

Aprēķinātā iedarbība (vidējā AUC_{0-24h}) pacientiem ar zīdaiņa vecumā sākušos SMA (vecums iekļaujot pētījumā 2-7 mēneši), lietojot terapeitisko devu 0,2 mg/kg vienu reizi dienā, bija 1 930 ng.h/ml. Aprēķinātā vidējā iedarbība presimptomātiskiem zīdaiņiem (no 16 dienu līdz < 2 mēnešu vecumam) pētījumā RAINBOWFISH, divas nedēļas lietojot 0,15 mg/kg devu vienu reizi dienā, bija 2 020 ng.h/ml. Aprēķinātā iedarbība pacientiem ar vēlāk sākušos SMA (vecums iekļaujot pētījumā no 2 līdz 25 gadiem) pētījumā SUNFISH (2. daļā), lietojot terapeitisko devu (0,25 mg/kg vienu reizi dienā pacientiem, kuru ķermeņa masa ir < 20 kg; 5 mg vienu reizi dienā pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 20 kg), bija 2 070 ng.h/ml. Aprēķinātā iedarbība (vidējā AUC_{0-24h}) pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši SMA terapiju (vecums iekļaujot pētījumā no 1 līdz 60 gadiem), bija 1 700 ng.h/ml, lietojot terapeitisko devu 0,25 mg/kg vai 5 mg. Novērotā maksimālā koncentrācija (vidējā C_{max}), lietojot devu 0,2 mg/kg, bija 194 ng/ml pētījumā FIREFISH, 120 ng/ml pētījuma SUNFISH 2. daļā, un 129 ng/ml pētījumā JEWELFISH un aprēķinātā maksimālā koncentrācija, lietojot 0,15 mg/kg devu pētījumā RAINBOWFISH bija 111 ng/ml.

Uzsūkšanās

Lietojojot tukšā dūšā, risdiplāms ātri uzsūcās: t_{max} plazmā variēja no 1 līdz 4 stundām pēc perorālas lietošanas. Pamatojoties uz ierobežotiem datiem (n=3), uzturs (brokastis ar augstu tauku saturu un enerģētisko vērtību) būtiski neietekmēja risdiplāma iedarbību. Klīniskajos pētījumos risdiplāms tika lietots kopā ar rīta maltīti vai pēc barošanas ar krūti.

Izkliede

Risdiplāms vienmērīgi izkļiedējas visās ķermeņa daļās, tai skaitā centrālajā nervu sistēmā (CNS), šķērsojot hemoencefālisko barjeru un tādējādi izraisot SMN proteīna daudzuma palielināšanos CNS un visā organismā. Risdiplāma koncentrācija plazmā un SMN proteīna daudzums asinīs atspoguļo tā izkliedi un farmakodinamisko darbību audos, piemēram, galvas smadzenēs un muskuļos.

Populācijas farmakokinētisko rādītāju aprēķinātās vērtības bija šādas: šķietamais centrālais izkļiedes tilpums 98 l, perifēriskais tilpums 93 l un starpnodalījumu klīrenss 0,68 l/h.

Risdiplāms galvenokārt saistās pie seruma albumīniem, bet nesaistās pie alfa-1 skābā glikoproteīna; brīvā frakcija ir 11%.

Biotransformācija

Risdiplāmu metabolizē galvenokārt FMO1 un FMO3, kā arī CYP 1A1, 2J2, 3A4 un 3A7.

Vienlaicīgi lietojot 200 mg itrakonazola, kas ir spēcīgs CYP3A inhibitori, divas reizes dienā kopā ar vienreizēju perorālu 6 mg risdiplāma nebija konstatējama klīniski nozīmīga ietekme uz risdiplāma FK (AUC palielinājās par 11%, C_{max} pazeminājās par 9%).

Eliminācija

Populācijas FK analīzēs tika noteikts, ka risdiplāma šķietamais klīrenss (CL/F) ir 2,6 l/h. Risdiplāma efektīvais eliminācijas pusperiods pacientiem ar SMA bija aptuveni 50 stundas.

Risdiplāms nav cilvēka vairāku zāļu rezistences proteīna 1 (MDR1) substrāts.

Aptuveni 53% no devas (14% - neizmainīta risdiplāma veidā) izdalījās ar fēcēm, bet 28% - ar urīnu (8% - neizmainīts risdiplāms). Sākotnējais savienojums bija galvenais plazmā konstatētais komponents, kas veidoja 83% ar zālēm saistīta materiāla asinsritē. Kā galvenais cirkulējošais metabolīts tika konstatēts farmakoloģiski neaktīvais metabolīts M1.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Pediātriskā populācija

Populācijas FK analīzē kā kovariāti tika identificēti ķermeņa masa un vecums. Pamatojoties uz šāda modeļa, deva tiek pielāgota atbilstoši vecumam (līdz 2 mēnešu un 2 gadu vecumam un pēc tā) un ķermeņa masai (līdz 20 kg), lai panāktu līdzīgu iedarbību neatkarīgi no vecuma un ķermeņa masas. Pieejami ierobežoti FK dati par pacientiem līdz 20 dienu vecumam, jo tikai viens 16 dienas vecs jaundzimušais klīniskajos pētījumos saņēma risdiplāmu mazākā devā (0,04 mg/kg).

Gados vecāku pacientu populācija

Īpaši pētījumi, lai vērtētu FK pacientiem ar SMA pēc 60 gadu vecuma, nav veikti. Klīniskās FK pētījumos tika iesaistītas līdz 69 gadus vecas pētāmās personas bez SMA, un tie liecina, ka pacientiem līdz 69 gadu vecumam deva nav jāpielāgo.

Nieru darbības traucējumi

Pētījumi, lai vērtētu risdiplāma FK pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, nav veikti. Neizmainītā veidā caur nierēm izdalās neliela daļa risdiplāma (8%).

Aknu darbības traucējumi

Viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem nav nozīmīgas ietekmes uz risdiplāma FK. Pēc vienas iekšķīgas risdiplāma 5 mg devas lietošanas vidējā C_{max} un AUC attiecība bija 0,95 un 0,80 pētāmajām personām ar viegliem (n=8) un 1,20 un 1,08 pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (n=8), salīdzinot ar atbilstošām veselām pētāmajām personām kontroles grupā (n=10). Drošums un FK pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīti.

Etniskā izcelsme

Risdiplāma FK Japānas izcelsmes un baltās rases pētāmajām personām neatšķiras.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Fertilitātes traucējumi

Žurkām un pērtiķiem risdiplāma lietošana ir bijusi saistīta ar vīrišķo dzimumšūnu attīstības apstāšanos bez drošuma robežvērtībām, pamatojoties uz sistēmiskās iedarbības intensitāti līmenī, kad nav novērotas nevēlamas blakusparādības (*no observed adverse effect level, NOAEL*). Šīs ietekmes rezultātā notika spermatoocītu deģenerācija, sēklvadu epitēlija deģenerācija/nekroze un radās oligo-/aspermija sēklinieku piedēkļos. Risdiplāma ietekme uz spermatozoīdiem varētu būt saistīta ar to, ka risdiplāms ietekmē dalošos šūnu ciklu, un šī ietekme ir specifiska stadijai un, paredzams, atgriezeniska. Ietekme uz žurku un pērtiķu mātišu reproduktīvajiem orgāniem pēc risdiplāma lietošanas netika novērota.

Pētījumi par fertilitāti un embrija agrīno attīstību saistībā ar vienlaicīgu risdiplāma lietošanu nav notikuši, jo vīrišķo dzimumšūnu attīstības apstāšanās un embriotoksicitāte saistībā ar šo zāļu lietošanu jau ir atklāta, tās žurkām un pērtiķiem lietojot citos toksicitātes pētījumos. Tēviņu vai mātišu fertilitātes samazināšanās nav novērota divos pētījumos, kuru laikā žurkas tika pārotas vai nu pēc 13 nedēļas ilga zāļu lietošanas perioda, kas sākās pēc atšķiršanas no mātes, vai 8 nedēļas pēc 4 nedēļu ilga zāļu lietošanas perioda, kas sākās no četrus dienu vecuma.

Ietekme uz tīklenes struktūru

Ilgstoši lietojot risdiplāmu pērtiķiem, tika konstatēta ietekme uz tīklieni, kas izpaudās ar fotoreceptoru deģenerāciju, kas sākās no tīklenes perifērijas. Pārtraucot ārstēšanu, retinogrammā konstatējamā ietekme bija daļēji atgriezeniska, taču fotoreceptoru deģenerācija bija neatgriezeniska. Šo ietekmi novēroja ar optiskās koherences tomogrāfiju (OKT) un elektroretinogrāfiju (ERG). Ietekmi novēroja, kad iedarbība 2 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem, lietojot terapeitisko devu bez drošuma robežvērtības, pamatojoties uz sistēmiskās iedarbības intensitāti *NOAEL* līmenī. Šādas atrades nenovēroja albīnām vai pigmentētām žurkām, kam ilgstoši lietoja risdiplāmu, tā iedarbībai pārsniedzot iedarbību pērtiķiem.

Ietekme uz epitēlijaudiem

Žurkām un pērtiķiem, kuriem lietoja risdiplāmu, tika novērota ietekme uz ādas, balsenes un acu plakstiņu histoloģiju, kā arī uz kuņģa-zarnu traktu. Izmaiņas sāka novērot, lietojot lielas devas, un gadījumos, kad zāles lietoja 2 nedēļas vai ilgāk. Ilgstoši (39 nedēļu garumā) lietojot risdiplāmu pērtiķiem, *NOAEL* atbilda iedarbībai, kas 2 reizes pārsniedza vidējo iedarbību cilvēkiem, lietojot terapeitisko devu.

Ietekme uz hematoloģiskajiem rādītājiem

Akūtā kaulu smadzeņu mikrokodoliņu testā ar žurkām novēroja polihromatisko (jauno) un normohromatisko (nobriedušo) eritrocītu attiecības samazināšanos par vairāk nekā 50%, kas liecina par būtisku kaulu smadzeņu toksicitāti; to novēroja, lietojot zāles lielās devās, kad iedarbība 15 reižu pārsniedza vidējo iedarbību cilvēkam, ja tiek lietota terapeitiskā deva. Šīs zāles lietojot žurkām līdz 26 nedēļām, iedarbības robežvērtības līdz *NOAEL* aptuveni 4 reizes pārsniedza vidējo iedarbību cilvēkam, ja tiek lietota terapeitiskā deva.

Genotoksicitāte

Risdiplāms nav mutagēns baktēriju reverso mutāciju testā. Zidītāju šūnās *in vitro* un žurku kaulu smadzenēs risdiplāms palielina mikrokodolaino šūnu biežumu. Mikrokodoliņu inducēšana kaulu smadzenēs novērota vairākos toksicitātes pētījumos ar žurkām (pieaugušiem un juveniliem dzīvniekiem). *NOAEL* dažādos pētījumos ir saistīts ar iedarbību, kas aptuveni 1,5 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkiem, lietojot terapeitisko devu. Dati liecināja, ka šāda ietekme ir netieša un sekundāra risdiplāma ietekmei uz dalošos šūnu šūnas ciklu. Risdiplāmam nepiemīt spēja nepastarpināti bojāt DNS.

Reproduktīvā toksicitāte

Pētījumos ar grūsnām žurku mātītēm, kurām lietoja risdiplāmu, novēroja embriofetālo toksicitāti ar mazāku augļa masu un aizkavētu attīstību. *NOAEL* attiecībā uz šo iedarbību bija aptuveni divas reizes virs tā iedarbības līmeņa, kāds tiek sasniegts, lietojot pacientiem terapeitisko risdiplāma devu. Pētījumos ar grūsnām trušu mātītēm pie iedarbības, kāda bija saistīta arī ar toksisku iedarbību mātes organismā, novērota dismorfogēna iedarbība. Tā ietvēra četrus augļus (4%) ar hidrocefāliju no 4 metieniem (22%). *NOAEL* bija aptuveni četras reizes virs tā iedarbības līmeņa, kāds tiek sasniegts, lietojot pacientiem terapeitisko risdiplāma devu.

Pre- un postnatālās attīstības pētījumā ar žurkām, kurām katru dienu lietoja risdiplāmu, risdiplāms izraisīja nelielu gestācijas laika aizkavēšanos. Pētījumos ar grūsnām žurkām un žurkām laktācijas periodā tika konstatēts, ka risdiplāms šķērso placentāro barjeru un izdalās pienā.

Kancerogenitāte

Risdiplāmam netika konstatēta potenciāla kancerogēna iedarbība 6 mēnešus lietojot rasH2 transgēniskām pelēm un 2 gadus ilgā pētījumā ar žurkām pie iedarbības, kas līdzvērtīga iedarbībai cilvēkiem, kuri saņem maksimālo ieteicamo devu (*maximum recommended human dose - MRHD*).

Ievērojamā prepūcija dziedera audzēju palielināšanās žurku tēviņiem un klitora dziedzeru audzēju palielināšanās žurku māītītēm, lietojot devu, kas 4 reizes pārsniedza *MRHD*, nav nozīmes attiecībā uz cilvēkiem, jo abi ir grauzējiem specifiski orgāni.

Pētījumi ar juveniliem dzīvniekiem

Pētījumā par juveniliem dzīvniekiem iegūtie dati neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

mannīts (E421)
izomalts (E953)
zemeņu aromatizētājs
vīnskābe (E334)
nātrija benzoāts (E211)
makrogols/ polietilēnglikols 6000
sukraloze
askorbīnskābe (E300)
dinātrija edetāta dihidrāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

2 gadi

Pagatavots šķīdums iekšķīgai lietošanai

64 dienas, uzglabājot ledusskapī (2 līdz 8 °C).

Ja nepieciešams, pacients vai viņa aprūpētājs šķīdumu iekšķīgai lietošanai var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 40 °C) ne ilgāk par kopumā 120 stundām (5 dienām). Kad pudeli nav vairs nepieciešams uzglabāt istabas temperatūrā, šķīdumu iekšķīgai lietošanai ir jāieliek atpakaļ ledusskapī. Jāseko līdzī kopējam laikam ārpus ledusskapja (līdz 40 °C). Izmetiet šķīdumu iekšķīgai lietošanai, ja tas ir bijis uzglabāts istabas temperatūrā (līdz 40 °C) ilgāk par kopumā 120 stundām (5 dienām), vai jebkuru laika periodu virs 40 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

Uzglabāt oriģinālajā dzintarkrāsas stikla pudelē, lai pasargātu no gaismas.

Pagatavots šķīdums iekšķīgai lietošanai

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas lietošanai skatīt 6.3. apakšpunktā. Šķīdums iekšķīgai lietošanai jāuzglabā oriģinālajā dzintarkrāsas stikla pudelē, lai pasargātu no gaismas, un pudele vienmēr jāglabā vertikālā stāvoklī ar cieši aizvērtu vāciņu.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

3. klases stikla dzintarkrāsas pudele ar bērniem neatveramu skrūvējamu vāciņu.

Katrā kastītē ir viena pudele, 1 iespiežams pudeles adapters, divas atkārtoti lietojamas 1 ml, divas atkārtoti lietojamas 6 ml un viena atkārtoti lietojama 12 ml graduēta dzintarkrāsas perorālā šļirce.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms izsniegšanas Evrysdi pulveris jāizšķīdina veselības aprūpes speciālistam (piemēram, farmaceitam), sagatavojot šķīdumu iekšķīgai lietošanai.

Sagatavošana lietošanai

Rīkojoties ar Evrysdi pulveri iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu). Izvairieties no sausa pulvera un pagatavotā šķīduma ieelpošanas un tieša kontakta ar ādu vai gļotādām.

Šķīdināšanas laikā, tīrot pudeles/vāciņa ārējo virsmu un pēc izšķīdināšanas tīrot darba virsmu, valkājiet vienreiz lietojamus cimdus. Ja notiek saskare, rūpīgi mazgājiet ar ziepēm un ūdeni, skalojiet acis ar ūdeni.

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai:

1. Uzmanīgi uzsitiet pa aizvērtās stikla pudeles apakšu, lai sakratītu pulveri.
2. Noņemiet vāciņu. Neizmetiet vāciņu.
3. Uzmanīgi ielejiet 79 ml attīrīta ūdens vai ūdens injekcijām Evrysdi pudelē, lai iegūtu 0,75 mg/ml šķīdumu iekšķīgai lietošanai.
4. Ar vienu roku turiet zāļu pudeli uz galda. Ievietojiet iespiežamo pudeles adapteru atverē, ar otru roku spiežot to uz leju. Raugieties, lai adapters būtu pilnīgi piespiests pudeles kakliņam.
5. Uzlieciet pudelei atpakaļ vāciņu un cieši aizveriet pudeli. Pārliecinieties, ka tā ir pilnīgi aizvērta, un tad 15 sekundes kārtīgi sakratiet. Nogaidiet 10 minūtes. Jāiegūst dzidrs šķīdums. Pēc tam kārtīgi sakratiet vēl 15 sekundes.
6. Uzrakstiet šķīduma "Iznīcināt pēc" datumu uz pudeles etiķetes un kartona kastītes. (Datumu "Iznīcināt pēc" aprēķina kā 64 dienas pēc izšķīdināšanas; izšķīdināšanas diena tiek uzskatīta par 0. dienu). Ievietojiet pudeli atpakaļ oriģinālajā kartona kastītē, kurā atrodas šļirces (maisiņos), lietošanas instrukcija un lietošanas norādījumu buklets. Uzglabāt kartona kastīti ledusskapī (2 °C–8 °C).

Visas neizlietotās zāles ir jāiznīcina 64 dienas pēc izšķīdināšanas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1531/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2021. gada 26. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvuma/ riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- <Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): jāveic ilgtermiņa prospektīvs novērošanas pētījums, lai tālāk izvērtētu slimības progresēšanu SMA pacientiem (gan presimptomātiskiem, gan simptomātiskiem) ar 1 līdz 4 SMN2 kopijām, kuri ārstēti ar risdiplāmu, salīdzinot ar slimības dabiskās gaitas datiem neārstētiem pacientiem.	2030. gads

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evrysdi 0,75 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai risdiplam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pudele satur 60 mg risdiplāma / 2,0 g pulvera.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija benzoātu (E 211) un izomaltu (E 953).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

1 pudele

Satur arī 1 iespiežamu pudeles adapteru, 5 atkārtoti lietojamas šļirces (divas 1 ml, divas 6 ml un viena 12 ml).

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai pēc pagatavošanas

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Neieelpojiet pulveri. Izvairieties no ādas saskares ar pulveri un pagatavoto šķīdumu

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Pulveris Derīgs līdz

Šķīdums iekšķīgai lietošanai. Iznīcināt pēc (dd-mm-gggg)

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Pagatavots šķīdums iekšķīgai lietošanai: Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C). Uzglabāt cieši noslēgtā oriģinālajā pudelē un vienmēr vertikālā stāvoklī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1531/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

evrysdi

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evrysdi 0,75 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai risdiplam

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 pudele satur 60 mg risdiplāma / 2,0 g pulvera.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī nātrija benzoātu (E 211) un izomaltu (E 953).
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Izvairīties no saskares ar ādu.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Pulveris: Derīgs līdz

Šķīdums iekšķīgai lietošanai. Iznīcināt pēc

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Šķīdums iekšķīgai lietošanai: Uzglabāt 2°C - 8°C. Uzglabāt pudeli cieši noslēgtu un vertikālā stāvoklī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1531/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Evrysdi 0,75 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai risdiplam

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms Jūs vai Jūsu bērns sākat lietot šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Evrysdi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina, pirms Jūs vai Jūsu bērns sākat lietot Evrysdi
3. Kā lietot Evrysdi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Evrysdi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Evrysdi un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Evrysdi

Evrysdi ir zāles, kas satur aktīvo vielu risdiplāmu.

Kādam nolūkam Evrysdi lieto

Evrysdi lieto, lai ārstētu ģenētisku slimību spinālo muskuļu atrofiju (SMA).

Kas ir spinālā muskuļu atrofija

SMA izraisa nepietiekams motorisko neironu izdzīvošanas (SMN) olbaltumvielas daudzums organismā. SMN olbaltumvielas deficīts Jums vai Jūsu bērnam var izraisīt kustību neironu jeb muskuļus kontrolējošo nervu šūnu bojāeju. Tā rezultātā rodas muskuļu vājums un deģenerācija, kas var ietekmēt ikdienas kustības, piemēram, galvas un kakla kontrolēšanu, sēdēšanu, rāpošanu un staigāšanu. Slimība var novājināt arī muskuļus, kas tiek izmantoti elpošanai un rīšanai.

Kā Evrysdi darbojas

Evrysdi aktīvā viela risdiplāms palīdz organismā veidoties lielākam SMN olbaltumvielas daudzumam. Tas nozīmē, ka iet bojā mazāk kustību neironu, kas var uzlabot muskuļu darbību cilvēkiem ar SMA.

Zīdaiņiem ar 1. tipa SMA, kuri vienu gadu ārstēti klīniskajos pētījumos, Evrysdi ir palīdzējis:

- pagarināt dzīves ilgumu un samazināt nepieciešamību izmantot plaušu ventilatoru, lai palīdzētu elpot, salīdzinot ar neārstētiem zīdaiņiem ar SMA (paredzams, ka tikai 25% neārstētu zīdaiņu bez pastāvīgas plaušu ventilācijas izdzīvotu pēc 14 mēnešu vecuma, salīdzinot ar 85% pacientu pēc 1 gadu ilgas Evrysdi terapijas saņemšanas),
- saglabāt spēju uzņemt uzturu caur muti 83% pacientu.

Bērniem (no mazuļu līdz pusaudžu vecumam) un pieaugušajiem ar 2. un 3. tipa SMA, Evrysdi var saglabāt vai uzlabot muskuļu kontroli.

2. Kas Jums jāzina, pirms Jūs vai Jūsu bērns sākat lietot Evrysdi

Nelietojiet Evrysdi šādos gadījumos:

- ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija pret risdiplāmu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Neskaidrību gadījumā, pirms Jūs vai Jūsu bērns lietojat Evrysdi, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Jūs vai Jūsu bērns uzsākat lietot Evrysdi, konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.

Evrysdi lietošana var kaitēt vēl nedzimušam bērnam un ietekmēt vīriešu fertilitāti. Sīkāku informāciju skatīt **“Grūtniecība, kontracepcija, barošana ar krūti un vīriešu fertilitāte”**.

Citas zāles un Evrysdi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lietojat, pēdējā laikā esat lietojuši vai varētu lietot.

Noteikti pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja lietojat vai agrāk esat lietojies kādas no tālāk minētajām zālēm:

- metformīnu – zāles 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai;
- zāles SMA ārstēšanai.

Grūtniecība, kontracepcija, barošana ar krūti un vīriešu fertilitāte

Grūtniecība

- Nelietojiet Evrysdi, ja esat grūtniece. Tas ir nepieciešams, jo šo zāļu lietošana grūtniecības laikā var kaitēt vēl nedzimušajam bērnam.
- Pirms uzsākat lietot Evrysdi, ārsts Jums liks veikt grūtniecības testu. Tas ir nepieciešams, jo Evrysdi var kaitēt vēl nedzimušam bērnam.
- Ja Jums Evrysdi lietošanas laikā iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet par to ārstu.

Jūs kopīgi ar ārstu izlemsiet, kas ir labākais Jums un Jūsu vēl nedzimušajam bērnam.

Kontracepcija

Sievietēm

Grūtniecība nedrīkst iestāties:

- laikā, kamēr Jūs lietojat Evrysdi, un

- vēl vienu mēnesi pēc tam, kad Evrysdi lietošana ir pārtraukta.

Konsultējieties ar ārstu par drošām kontracepcijas metodēm, kas būtu jālieto šo zāļu lietošanas laikā un vēl vienu mēnesi pēc tam, kad šo zāļu lietošana ir pārtraukta.

Vīriešiem

Ja Jūsu partnerei var iestāties grūtniecība, Jums ir jāizvairās no grūtniecības iestāšanās. Lietojiet drošas kontracepcijas metodes (piemēram, prezervatīvus):

- laikā, kamēr Jūs tiekat ārstēti ar Evrysdi, un
- vēl 4 mēnešus pēc tam, kad Evrysdi lietošana ir pārtraukta.

Konsultējieties ar veselības aprūpes speciālistu par drošām kontracepcijas metodēm, kas būtu jālieto.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti šo zāļu lietošanas laikā. Tas ir nepieciešams, jo Evrysdi var izdalīties mātes pienā un, tādēļ, kaitēt Jūsu bērnam.

Pārrunājiet ar ārstu, vai Jums ir jāpārtrauc barošana ar krūti vai Jums jāpārtrauc lietot Evrysdi.

Vīriešu fertilitāte

Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, Evrysdi var mazināt vīriešu fertilitāti zāļu lietošanas laikā un vēl 4 mēnešus pēc pēdējās devas. Ja plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu.

Šo zāļu lietošanas laikā un vēl 4 mēnešus pēc pēdējās Evrysdi devas lietošanas Jūs nedrīkstat kļūt par spermas donoru.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ir maz ticams, ka Evrysdi varētu ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Evrysdi satur nātriju

Evrysdi satur nelielu daudzumu nātrija (sāls) - pat lielākajā dienas devā, kas ir 5 mg (6,6 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai ar koncentrāciju 0,75 mg/ml), ir mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija. Tas nozīmē, ka šīs zāles praktiski nesatur nātriju, un tās var lietot cilvēki, kuriem jāievēro diēta ar ierobežotu nātrija saturu.

Evrysdi satur 0,375 mg nātrija benzoāta katrā ml. Nātrija benzoāts var pastiprināt dzelti (dzeltena āda un acis) jaundzimušajiem (līdz 4 nedēļu vecumam).

Evrysdi satur izomaltu

Evrysdi satur 2,97 mg izomalta katrā ml. Ja ārsts ir teicis, ka Jums vai Jūsu bērnam ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojiet šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Evrydsi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Evrydsi Jums tiks izsniegts kā šķidrums pudelē; ja Jums izsniegtās zāles ir pulveris pudelē, nelietojiet šīs zāles un sazinieties ar savu farmaceitu.

Jums rūpīgi jāizlasa un jāievēro arī pievienotais **buklets “Lietošanas norādījumi”** par to, kā lietot Evrydsi.

Cik daudz Evrydsi lietot

- **Pusaudžiem un pieaugušajiem:** Evrydsi dienas deva ir 5 mg (6,6 ml iekšķīgi lietojamā šķīduma).
- **Zīdaiņiem un bērniem:** Ārsts izvēlēsies attiecīgo Evrydsi devu, pamatojoties uz Jūsu bērna vecumu un ķermeņa masu.

Jums vai Jūsu bērnam jālieto dienas deva tieši tā, kā to norādījis ārsts. Nemainiet devu, pirms konsultēšanās ar ārstu.

Kad un kā lietot Evrydsi

- Evrydsi ir farmaceita pagatavots šķidrums, un šajā instrukcijā tas tiek dēvēts par “šķīdumu” vai “zālēm”.
- Lietojiet Evrydsi vienu reizi dienā pēc maltītes aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Tas palīdzēs Jums atcerēties, kad jālieto zāles.
- Pēc zāļu lietošanas uzderiet tām ūdeni. Nesajauciet (nelietojiet maisījumā) ar pienu vai mākslīgo piena maisījumu.
- Lietojiet Evrydsi devu uzreiz pēc tam, kad tā ir atvilktā perorālajā šļircē. Ja šķīdums pēc atvilkšanas netiek izlietots 5 minūšu laikā, izvadiet to no šļircēs un atvelciet nākamo devu.
- Ja Evrydsi nonāk uz Jūsu vai Jūsu bērna ādas, nomazgājiet skarto laukumu ar ziepēm un ūdeni.

Izlasiet bukletu “Lietošanas norādījumi”

Iepakojumam ir pievienots **buklets “Lietošanas norādījumi”**. Tajā ir parādīts, kā ar pievienoto atkārtoti lietojamo perorālo šļirci atvilkt Jums parakstīto devu. Jūs (vai Jūsu bērns) varat šīs zāles lietot:

- iekšķīgi, vai
- izmantojot gastrostomijas zondi, vai
- izmantojot nazogastrālo zondi.

Cik ilgi jālieto Evrydsi

Ārsts informēs, cik ilgi Jums vai Jūsu bērnam jālieto Evrydsi. Nepārtrauciet lietot Evrydsi, ja vien tā rīkoties neliek Jūsu ārsts.

Ja Jūs vai Jūsu bērns esat lietojis Evrydsi vairāk nekā noteikts

Ja Jūs vai Jūsu bērns esat lietojis Evrydsi vairāk, nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu un šo lietošanas instrukciju.

Ja Jūs vai Jūsu bērns esat aizmirsis lietot Evrydsi vai pēc devas ieņemšanas ir bijusi vemšana

- Ja no parastā Evrydsi lietošanas laika ir pagājis mazāk par 6 stundām, lietojiet aizmirsto devu, tiklīdz par to atceraties.
- Ja no parastā Evrydsi lietošanas laika ir pagājis vairāk par 6 stundām, izlaidiet aizmirsto devu un pēc tam lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.
- Ja Jums vai Jūsu bērnam pēc Evrydsi devas norīšanas ir bijusi vemšana, nelietojiet papildu devu, Nākamajā dienā ierastajā laikā ieņemiet nākamo devu.

Ja Evrydsi izšķakstās

Ja Evrydsi izšķakstās, nosusiniet attiecīgo laukumu ar sausu papīra dvieli un pēc tam notīriet skarto vietu, izmantojot ziepes un ūdeni. Izmetiet papīra dvieli atkritumos un kārtīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- caureja,
- izsitumi,
- galvassāpes,
- drudzis.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- slikta dūša,
- čūlas mutē,
- urīnpūšļa infekcija,
- locītavu sāpes.

Evrydsi pēcreģistrācijas periodā ziņots par sekojošo blakusparādību, taču tās rašanās biežums nav zināms:

- sīko asinsvadu iekaisums, kas galvenokārt skar ādu (ādas vaskulīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums vai Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#).* Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Evrydsi

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Uzglabāt šķīdumu iekšķīgai lietošanai ledusskapī (2 līdz 8 °C temperatūrā). Ja nepieciešams, Jūs vai Jūsu aprūpētājs šķīdumu iekšķīgai lietošanai varat uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 40°C) ne ilgāk par kopumā 120 stundām (5 dienām). Kad pudeli nav vairs nepieciešams uzglabāt istabas temperatūrā, šķīdumu iekšķīgai lietošanai ir jāieliek atpakaļ ledusskapī.
- Jāseko līdzī kopējam laikam ārpus ledusskapja (līdz 40°C). Kā iepriekš minēts, laika periodu ārpus ledusskapja kopsumma nedrīkst pārsniegt 120 stundas.

- Šķīdums iekšķīgai lietošanai ir stabils vēl 64 dienas pēc tam, kad farmaceits to ir pagatavojis, ja tiek uzglabāts ledusskapī 2 °C – 8 °C temperatūrā. Farmaceits uzrakstīs derīguma termiņu uz pudeles etiķetes un oriģinālās kartona kastītes pēc “Iznīcināt pēc”. Nelietojiet šķīdumu pēc šī “Iznīcināt pēc” datuma vai gadījumā, ja pudele ir bijusi uzglabāta istabas temperatūrā (līdz 40°C) ilgāk par kopumā 120 stundām (5 dienām), izmetiet zāles.
- Izmetiet zāles, ja jebkuru laika periodu pudele ir bijusi uzglabāta virs 40°C.
- Uzglabāt šīs zāles oriģinālajā pudelē, lai pasargātu no gaismas.
- Uzglabāt zāļu pudeli vertikāli un ar cieši aizvērtu vāciņu.
- Pēc Evrysdi atvilkšanas perorālajā šļircē tas jālieto nekavējoties. Evrysdi šķīdumu šļircē nedrīkst uzglabāt.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Evrysdi satur

- Aktīvā viela šajā šķīdumā iekšķīgai lietošanai ir risdiplāms.
- Katrs ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 0,75 mg risdiplāma.
- Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421), izomalts (E953), zemeņu aromatizētājs, vīnskābe (E334), nātrija benzoāts (E211), makrogols/polietilēnglikols 6000, sukraloze, askorbīnskābe (E300), dinātrija edetāta dihidrāts (skatīt 2. punktu “Evrysdi satur nātriju” un “Evrysdi satur izomaltu”).

Evrysdi ārējais izskats un iepakojums

- Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai, kas pieejams kā iekšķīgi lietojams šķīdums pēc tam, kad to ir sagatavojis farmaceits.
- Šķīdums ir zaļgandzeltens līdz dzeltens, ar zemeņu garšu, šķīduma tilpums ir 80 ml.
- Katrā kartona kastītē ir 1 pudele, 1 iespiežams pudeles adapters, divas 1 ml, divas 6 ml un viena 12 ml atkārtoti lietojama dzintarkrāsas perorālā šļircē ar iedaļām, kas palīdz atvilkt pareizu devu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 1 279 4500

Malta

(see Ireland)

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas norādījumi – Devas lietošana

Evrysdi 0,75 mg/ml pulveris iekšķīgi lietojama šķidruma pagatavošanai.

risdiplam

Pirms sākat lietot Evrysdi, Jums noteikti jāizlasa un jāsaprot šie **lietošanas norādījumi**. Šie norādījumi Jūs informē par to, kā sagatavot un lietot Evrysdi, izmantojot perorālo šļirci, gastrostomijas zondi (G zondi) vai nazogastrālo zondi (NG zondi).

Ja Jums ir kādi jautājumi par Evrysdi lietošanu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

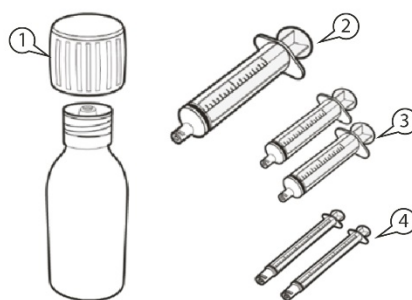
Kad Jūs saņemat Evrysdi, tam jābūt šķidruma veidā pudelē. Farmaceits ir sagatavojis Evrysdi lietošanai kā iekšķīgi lietojamu šķidrumu. **Nelietojiet**, ja zāles pudelē ir pulvera veidā; sazinieties ar farmaceitu.

Svarīga informācija par Evrysdi

- Lūdziet ārstu vai farmaceitu parādīt, kura perorālā šļirce Jums jāizmanto un kā jānomēra Jūsu dienas deva.
- Vienmēr izmantojiet iepakojumam pievienotās atkārtoti izmantojamās perorālās šļirces dienas devas nomērīšanai.
- Ja perorālā(-s) šļirce(-s) ir pazudusi(-šas) vai bojāta(-s), sazinieties ar ārstu vai farmaceitu. Viņi ieteiks, kā Jums turpināt lietot zāles.
- Skatīt **“Kā izvēlēties atbilstošo perorālo šļirci Jums vajadzīgai Evrysdi devai”**. Ja Jums ir jautājumi par to, kā izvēlēties pareizo perorālo šļirci, vaicājiet farmaceitam.
- Ja pudelē nav pudeles adaptera, **nelietojiet** Evrysdi un sazinieties ar farmaceitu.
- Šķidrumu iekšķīgai lietošanai var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 40°C) ne ilgāk par kopumā 120 stundām (5 dienām). Jāseko līdzī kopējam laikam ārpus ledusskapja (līdz 40°C).
- **Nelietojiet** Evrysdi pēc **“Iznīcināt pēc”** datuma, kas uzrakstīts uz pudeles etiķetes vai gadījumā, ja Jūs vai Jūsu aprūpētājs ir uzglabājis pudeli istabas temperatūrā (līdz 40°C) ilgāk par kopumā 120 stundām (5 dienām). Ja uz pudeles etiķetes nav uzrakstīts **“Iznīcināt pēc”** datums, vaicājiet farmaceitam.
- Izmetiet zāles, ja jebkuru laika periodu pudele ir bijusi uzglabāta virs 40°C.
- Evrysdi **nedrīkst** iejaukt pienā vai piena mākslīgā maisījumā.
- **Nelietojiet** Evrysdi, ja pudele vai perorālā šļirce ir bojāta.
- **Izvairieties** no Evrysdi nokļūšanas uz ādas. Ja Evrysdi nonāk uz ādas, mazgājiet skarto zonu ar ziepēm un ūdeni.
- Ja Evrysdi izšķīkstās, nosusiniet attiecīgo laukumu ar sausu papīra dvieli un pēc tam notīriet skarto vietu, izmantojot ziepes un ūdeni. Izmetiet papīra dvieli atkritumos un kārtīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
- Ja pudelē atlikušais Evrysdi tilpums nav pietiekams Jūsu devai, izmetiet pudeli ar atlikušo Evrysdi un izlietotās perorālās šļirces saskaņā ar vietējām prasībām; izmantojiet jaunu Evrysdi pudeli, lai iegūtu pilnu devu. **Nesajauciet** Evrysdi no jaunās pudeles ar to, kas ir pašlaik lietotajā pudelē.

Katrā EVRYSDI kartona kastītē ir (skatīt A attēlu):

- 1 EvrySDI pudele ar pudeles adapteru un vāciņu
- Viena 12 ml perorālā šļirce (maisīnā)
- Divas 6 ml perorālās šļirces (maisīnos)
- Divas 1 ml perorālās šļirces (maisīnos)
- 1 lietošanas norādījumu buklets (nav parādīts)
- 1 lietošanas instrukcija (nav parādīta)



A attēls

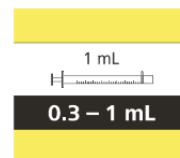
Kā uzglabāt EvrySDI

Pilnu informāciju skatīt lietošanas instrukcijas 5. punktā “Kā uzglabāt EvrySDI”.

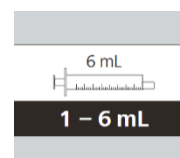
A) Jūsu devas tilpuma atvilkšana

Kā izvēlēties atbilstošo perorālo šļirci Jums vajadzīgai Evrysdi devai

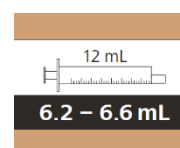
- Ja Jūsu Evrysdi dienas deva ir no 0,3 ml līdz 1 ml, izmantojiet 1 ml perorālo šļirci (dzeltena etiķete).



- Ja Jūsu Evrysdi dienas deva ir no 1 ml līdz 6 ml, izmantojiet 6 ml perorālo šļirci (pelēka etiķete).

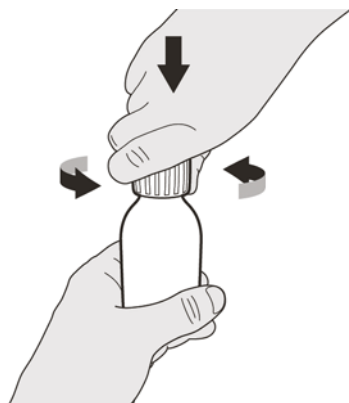


- Ja Jūsu Evrysdi dienas deva ir lielāka par 6 ml, izmantojiet 12 ml perorālo šļirci (brūna etiķete).

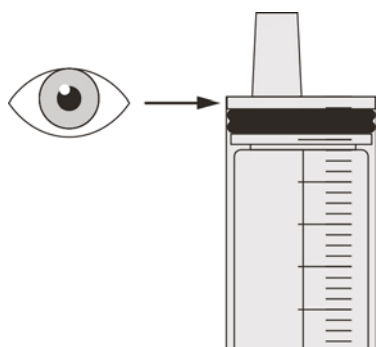


Vaicājiet ārstam vai farmaceitam par Jūsu vai Jūsu bērna dienas devas noapaļošanu līdz tuvākajai šļirces iedaļai.

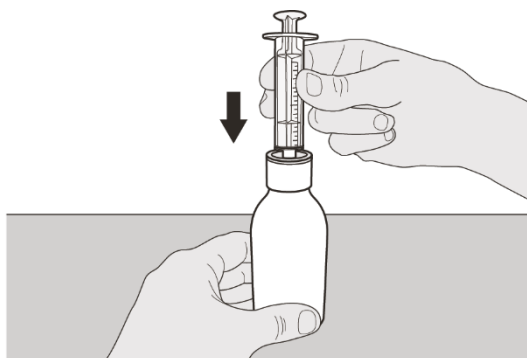
Kā atvilkt Jūsu Evrysti devu



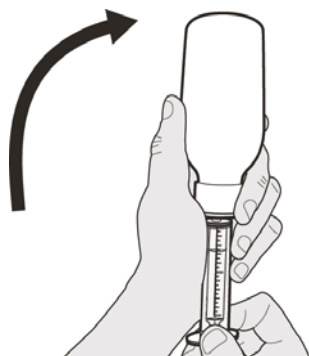
B attēls



C attēls



D attēls



E attēls

A1 solis

Noņemiet vāciņu, spiežot to uz leju un tad griežot to uz kreiso pusi (pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam) (skatīt B attēlu). Neizmetiet vāciņu.

A2 solis

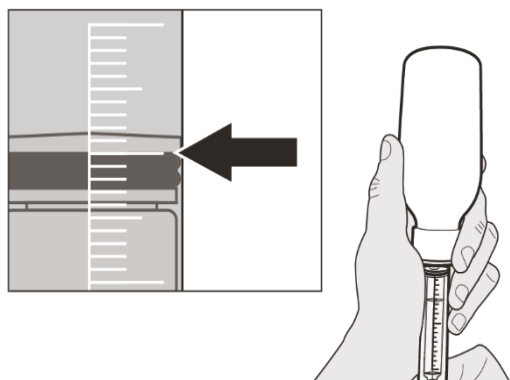
Līdz galam nospiediet perorālās šļirces virzuli, lai atbrīvotos no visa perorālajā šļircē esošā gaisa (skatīt C attēlu).

A3 solis

Turot pudeli vertikāli, ievietojiet šļirces galu pudeles adapterā (skatīt D attēlu).

A4 solis

Uzmanīgi apgrieziet pudeli otrādi, šļirces galam esot stingri ievietotam pudeles adapterā (skatīt E attēlu).

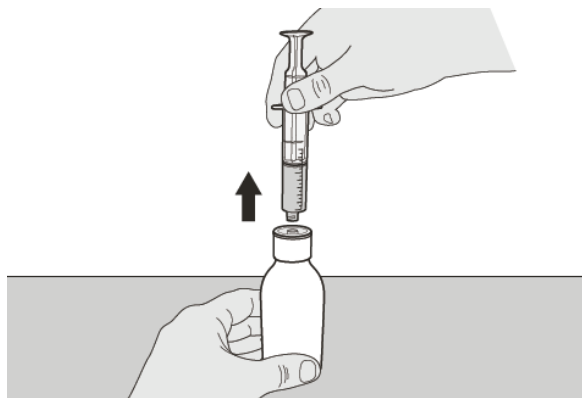


F attēls

A5 solis

Lēni atvelciet atpakaļ virzuli, lai atvilktu Jūsu Evrysdi devu. Melnā virzuļa aiztura augšējai daļai jāatrodas pretī Jūsu dienas devas ml atzīmei uz perorālās šļirces (skatīt F attēlu).

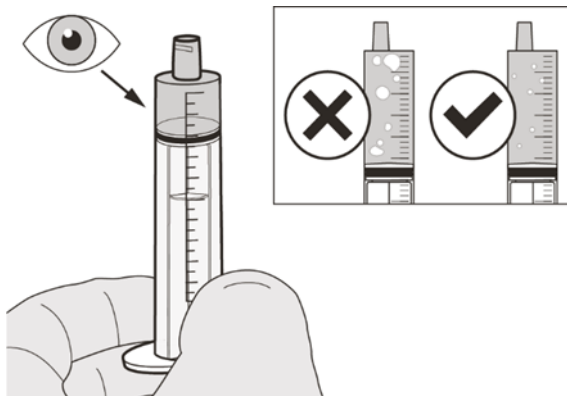
Pēc pareizās devas atvilkšanas **turiet virzuli vietā, lai nepieļautu tā izkustēšanos.**



G attēls

A6 solis

Turpiniet turēt virzuli vietā, lai nepieļautu tā izkustēšanos. Atstājiet perorālo šļirci pudeles adapterā un apgrieziet pudeli vertikāli. Novietojiet pudeli uz līdzenas virsmas. Izņemiet perorālo šļirci no pudeles adaptera, uzmanīgi velkot to taisni uz augšu (skatīt G attēlu).



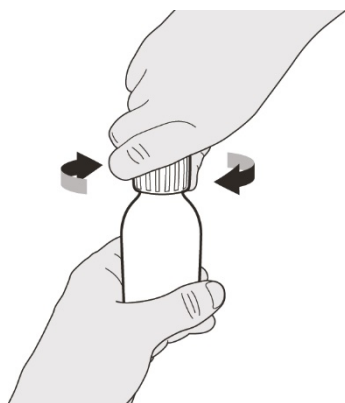
H attēls

A7 solis

Turiet perorālo šļirci ar šļirces galu uz augšu. Pārbaudiet zāles perorālajā šļircē. **Ja** perorālajā šļircē ir lieli gaisa pūslīši (skatīt H attēlu) **vai ja** Jūs esat paņēmis nepareizu Evrysdi devu, stingri ievietojiet šļirces galu pudeles adapterā. Nospiediet virzuli līdz galam uz leju, lai zāles ieplūstu atpakaļ pudelē, un atkārtojiet soļus no A4 līdz A7.

Pēc ievilkšanas perorālajā šļircē lietojiet Evrysdi nekavējoties.

Ja zāles netiek izlietotas **5 minūšu laikā**, izvadiet tās no perorālās šļirces un iznīciniet un pēc tam atvelciet jaunu devu.



I attēls

A8 solis

Uzlieciet pudelei atpakaļ vāciņu. Pagrieziet vāciņu uz labo pusi (pulkstenrādītāju kustības virzienā), lai cieši aizvērtu pudeli (skatīt I attēlu). Neizņemiet pudeles adapteru no pudeles.

Ja lietojat Evrysti devu iekšķīgi, rīkojieties saskaņā ar norādījumiem punktā **“B) Kā lietot Evrysti devu iekšķīgi”**.

Ja lietojat Evrysti devu caur gastrostomijas zondi, rīkojieties saskaņā ar norādījumiem punktā **“C) Kā lietot Evrysti devu caur gastrostomijas zondi” (G zonde)**.

Ja lietojat Evrysti devu caur nazogastrālo zondi, rīkojieties saskaņā ar norādījumiem punktā **“D) Kā lietot Evrysti devu caur nazogastrālo zondi” (NG zonde)**.

Evrysti perorālās šļircēs ir īpaši izstrādātas, lai būtu saderīgas ar ENFit® sistēmu. Ja Jūsu barošanas zonde nesader ar ENFit®, Evrysti šļircēs savienošanai ar G zondi vai NG zondi, var būt nepieciešams pārejas savienotājs.

B) Kā lietot Evrysti devu iekšķīgi

Kad lietojat Evrysti iekšķīgi, apsēdieties taisni.



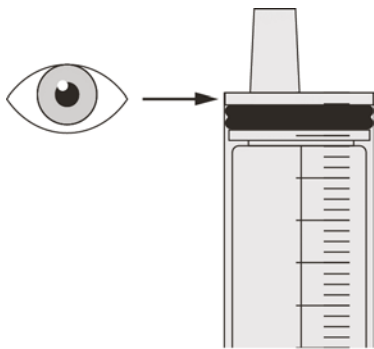
J attēls

B1 solis

Ievietojiet perorālo šļirci mutē **ar galu pret vienu no vaigiem**.

Lēni spiediet virzuli līdz galam uz leju, lai ievadītu visu Evrysti devu (skatīt J attēlu).

Evrysti ievadišana rīkles galā vai pārāk ātri var izraisīt aizrīšanos.



K attēls

B2 solis

Pārbaudiet, vai perorālajā šļircē nav palikušas zāles (skatīt K attēlu).



L attēls

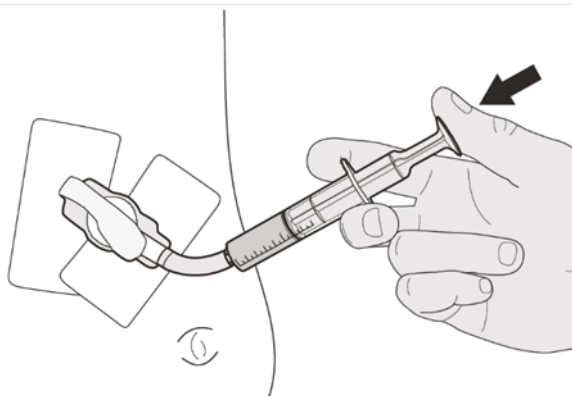
B3 solis

Tūlīt pēc Evrydsi devas lietošanas **iedzeriet** nedaudz ūdens (skatīt L attēlu).

Informāciju par šļirces tīrīšanu skatīt E soļa aprakstā.

C) Kā lietot Evrydsi devu caur gastrostomijas zondi

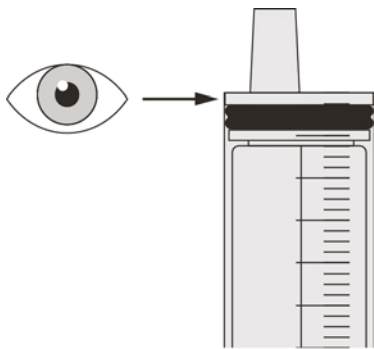
Ja lietojat Evrydsi caur gastrostomijas zondi, vaicājiēt ārstam vai medmāsai, kā pārbaudīt gastrostomijas zondi pirms Evrydsi lietošanas.



M attēls

C1 solis

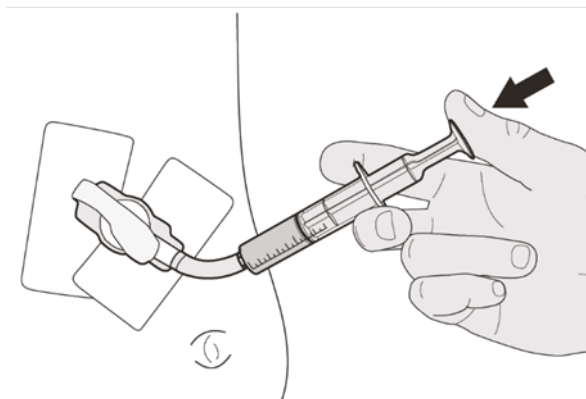
Ievietojiet perorālās šļirces galu gastrostomijas zondē. Lēni spiediet virzuli līdz galam uz leju, lai ievadītu visu Evrydsi devu (skatīt M attēlu).



N attēls

C2 solis

Pārbaudiet, vai perorālajā šļircē nav palikušas zāles (skatīt N attēlu).



O attēls

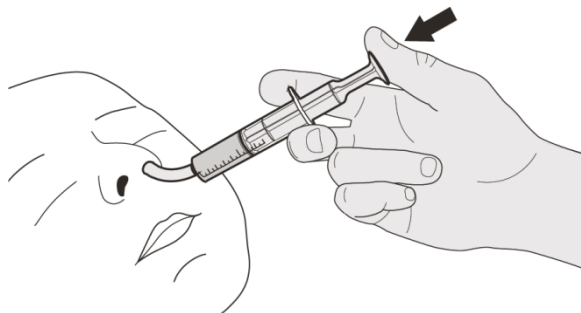
C3 solis

Uzreiz pēc Evrydsi devas lietošanas izskalojiet gastrostomijas zondi ar 10-20 ml ūdens (skatīt O attēlu).

Informāciju par šļirces tīrīšanu skatīt E soļa aprakstā.

D) Kā lietot Evrydsi devu caur nazogastrālo zondi

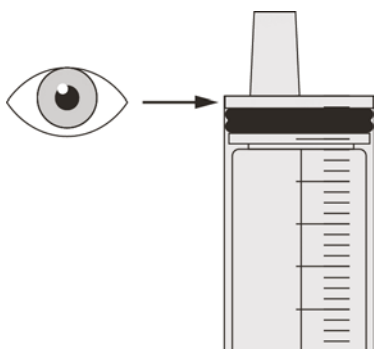
Ja lietojat Evrydsi caur nazogastrālo zondi, vaicājiet ārstam vai medmāsai, kā pārbaudīt nazogastrālo zondi pirms Evrydsi lietošanas.



P attēls

D1 solis

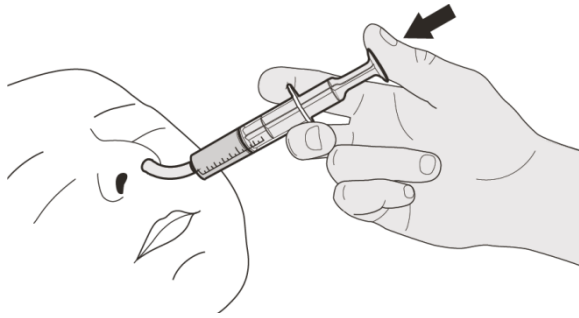
Ievietojiet perorālās šļirces galu nazogastrālajā zondē. Lēni spiediet virzuli līdz galam uz leju, lai ievadītu visu Evrydsi devu (skatīt P attēlu).



Q attēls

D2 solis

Pārbaudiet, vai perorālajā šļircē nav palikušas zāles (skatīt Q attēlu).



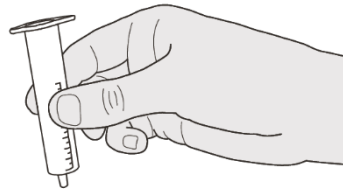
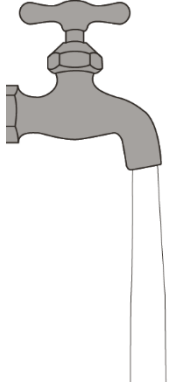
R attēls

D3 solis

Uzreiz pēc Evrystdi devas lietošanas izskalojiet nazogastrālo zondi ar 10-20 ml ūdens (skatīt R attēlu).

Informāciju par šļirces tīrīšanu skatīt E soļa aprakstā.

E) Kā pēc lietošanas tīrīt perorālo šļirci

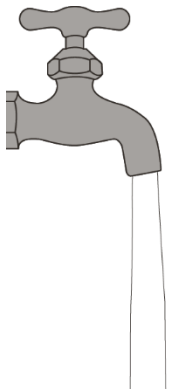


S attēls

E1 solis

Izņemiet no perorālās šļirces virzuli.

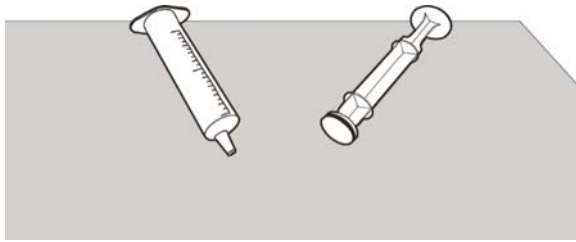
Rūpīgi skalojiet perorālās šļirces cilindru zem tīra ūdens (skatīt S attēlu).



T attēls

E2 solis

Rūpīgi skalojiet perorālās šļirces virzuli zem tīra ūdens (skatīt T attēlu).



U attēls

E3 solis

Pārbaudiet, vai perorālās šļirces cilindrs un virzulis ir tīri.

Novietojiet perorālās šļirces cilindru un virzuli uz tīras virsmas drošā vietā nožūšanai (skatīt U attēlu).

Nomazgājiet rokas.

Pēc nožūšanas ievietojiet virzuli atpakaļ perorālās šļirces cilindrā un novietojiet šļirci uzglabāšanai kopā ar zālēm.

Izšķīdināšanas norādījumi

Evrysdi 0,75 mg/ml

pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai

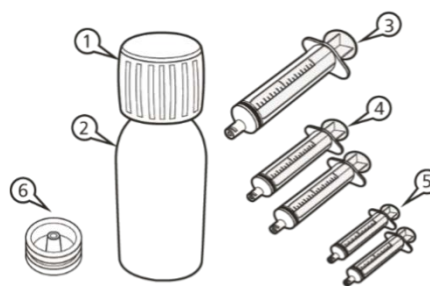
risdiplam

Izšķīdināšanas norādījumi

(TIKAI VESELĪBAS APRŪPES SPECIĀLISTIEM [PIEMĒRAM, FARMACEITIEM])

Katrā Evrysdi kartona kastītē ir (skatīt A attēlu):

1. 1 vāciņš
2. 1 Evrysdi pudele
3. Viena 12 ml perorālā šļirce (maisīnā)
4. Divas 6 ml perorālās šļirces (maisīnos)
5. Divas 1 ml perorālās šļirces (maisīnos)
6. 1 iespiežams pudeles adaptors
7. 1 lietošanas instrukcija (nav parādīta)
8. 1 izšķīdināšanas norādījumi (nav parādīti)
9. 1 lietošanas norādījumi (nav parādīti)



A attēls

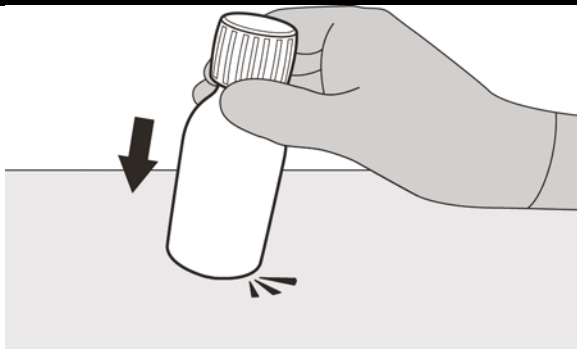
Svarīga informācija par Evrysdi

- **Izvairieties no Evrysdi pulvera ieelpošanas.**
- **Izmantojiet cimdus.**
- **Nelietojiet** pulveri pēc derīguma termiņa beigām. Pulvera derīguma termiņš ir nodrukāts uz pudeles etiķetes.
- **Neizsniedziet** pagatavoto šķīdumu, ja šķīduma iznīcināšanas datums ir vēlāks par pagatavošanai izmantotā pulvera derīguma termiņu.
- **Izvairieties no zāļu saskares** ar ādu. Ja šīs zāles nonāk uz ādas, mazgājiet skarto zonu ar ziepēm un ūdeni.
- **Nelietojiet** šīs zāles, ja kāds no piederumiem ir bojāts vai tā trūkst.
- Zāļu izšķīdināšanai izmantojiet attīrītu ūdeni vai ūdeni injekcijām.
- Nepievienojiet nekādas citas perorālās šļirces papildus tām, kas jau ir kartona kastītē.

Kā uzglabāt Evrysdi

- Pulveris (neizšķīdinātas zāles) jāuzglabā istabas temperatūrā kartona kastītē.
- Šķīdums (zāles pēc izšķīdināšanas) jāuzglabā ledusskapī 2 līdz 8°C temperatūrā kartona kastītē vertikālā stāvoklī.
- Šķīdums iekšķīgai lietošanai jāuzglabā oriģinālajā pudelē, un pudele vienmēr jāglabā vertikālā stāvoklī ar cieši aizvērtu vāciņu.

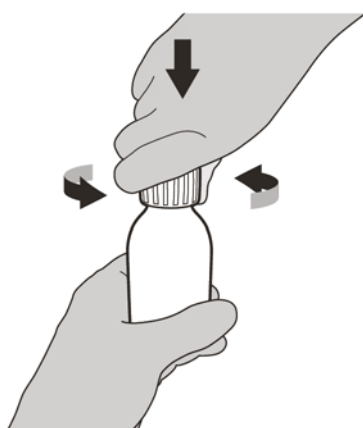
Izšķīdināšana



B attēls

1. solis

Uzmanīgi uzsitiet pa pudeles apakšu, lai atbrīvotu pulveri (skatīt B attēlu).



C attēls

2. solis

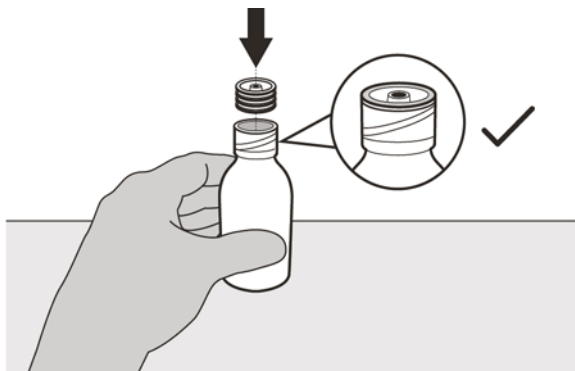
Noņemiet vāciņu, spiežot to uz leju un tad griežot uz kreiso pusi (pretēji pulksteņrādītāju kustības virzienam) (skatīt C attēlu). Neizmetiet vāciņu.



D attēls

3. solis

Uzmanīgi ielejiet zāļu pudelē 79 ml attīrīta ūdens vai ūdens injekcijām (skatīt D attēlu).



E attēls



F attēls



G attēls

4. solis

Ar vienu roku turiet zāļu pudeli uz galda.

Ievietojiet iespiežamo pudeles adapteru atverē, ar otru roku spiežot to uz leju. Raugieties, lai tas būtu pilnīgi piespiests pudeles kakliņam (skatīt E attēlu).

5. solis

Uzlieciet pudelei atpakaļ vāciņu. Pagrieziet vāciņu uz labo pusi (pulkstenrādītāju kustības virzienā), lai aizvērtu pudeli.

Pārliecinieties, ka tā ir pilnīgi aizvērta, un tad 15 sekundes kārtīgi sakratiet (skatīt F attēlu).

Nogaidiet 10 minūtes. Jāiegūst **dzidrs šķīdums**.

Pēc tam kārtīgi sakratiet vēl 15 sekundes.

6. solis

Aprēķiniet datumu, pēc kura zāles jāiznīcina, kas ir **64 dienas** pēc izšķīdināšanas (piezīme: izšķīdināšanas diena tiek uzskatīta par 0. dienu. Piemēram, ja izšķīdināšanu veic 1. aprīlī, datums, pēc kura zāles ir jāiznīcina, būs 4. jūnijs.)

Uzrakstiet šķīduma **“Iznīcināt pēc” datumu** uz pudeles etiķetes (skatīt G attēlu) un kartona kastītes.

Ievietojiet pudeli atpakaļ oriģinālajā kartona kastītē, kurā atrodas šļircēs (maisīņos), lietošanas instrukcija un lietošanas norādījumu buklets.

Uzglabājiet kartona kastīti ledusskapī (2°C -8 °C).