

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Evrysdi 0.75 mg/mL trab għal soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull flixxun fih 60 mg risdiplam f'2 g ta' trab għal soluzzjoni orali.

Kull mL tas-soluzzjoni kkontitwita fih 0.75 mg risdiplam.

Eċċipjenti b'effetti magħrufa

Kull mL fih 0.38 mg ta' sodium benzoate (E 211) u 2.97 mg ta' isomalt (E 953).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni orali. Trab isfar ċar, isfar, isfar fiġ-riż, isfar fl-aħdar, jew aħdar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Evrysdi huwa indikat għat-trattament ta' atrofiya muskolari tas-sinġla tad-dahar (SMA, *spinal muscular atrophy*) 5q f'pazjenti b'dijanjozi klinika ta' SMA tat-Tip 1, tat-Tip 2 jew tat-Tip 3 jew b'minn waħda sa erba' kopji ta' *SMN2*.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinġhata

It-trattament b'Evrysdi għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar ta' SMA.

Pożoloġija

Id-doża ta' darba kuljum rakkomandata ta' Evrysdi hija ddeterminata skont l-età u l-piż tal-ġisem (ara t-Tabella 1). Evrysdi jittiehed mill-halq darba kuljum wara ikla bejn wiehed u ieħor fl-istess ħin tal-ġurnata.

Tabella 1. Kors ta' dożaġġ skont l-età u l-piż tal-ġisem

<i>Età* u piż tal-ġisem</i>	<i>Doża ta' kuljum rakkomandata</i>
Età ta' < xahrejn	0.15 mg/kg
Età ta' xahrejn sa < sentejn	0.20 mg/kg
Età ta' ≥ sentejn (< 20 kg)	0.25 mg/kg
Età ta' ≥ sentejn (≥ 20 kg)	5 mg

* abbaži ta' età kkorreġuta għal trabi li twieldu qabel iż-żmien

Trattament b' doża ta' kuljum ta' aktar minn 5 mg ma ġiex studjat.

Doži mehuda tard jew maqbuża

Jekk ma tittehidx doża ppjanata, din għandha tinghata malajr kemm jista' jkun jekk ma jkunux għaddew aktar minn 6 sigħat mid-doża skedata. Inkella, id-doża mhux mehuda għandha tinqabeż u doża li jkun imiss għandha tinghata fil-hin skedat tas-soltu l-ġurnata ta' wara.

Jekk doża ma tinbelax kompletament jew jekk iseħħ rimettar wara li tittiehed doża ta' Evrysdi, m'għandhiex tinghata doża oħra biex tpatti għad-doża li ma ttehditx kompletament. Id-doża li jkun imiss għandha tinghata fil-hin skedat tas-soltu.

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti anzjani abbażi tad-*data* limitata f'individwi b'età ta' 65 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Risdiplom ma ġiex studjat f' din il-popolazzjoni. Mhuwiex mistenni li jkun meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied. Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied ma ġewx studjati u jista' jkollhom esponiment akbar ta' risdiplom (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

L-użu ta' Evrysdi għal SMA f'pazjenti b'età ta' xahrejn u iżgħar huwa appoġġjat minn *data* dwar il-farmakokinetika u s-sigurtà minn pazjenti pedjatriki b'età ta' 16-il jum u akbar (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2). M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-farmakokinetika ta' risdiplom f'pazjenti b'età ta' inqas minn 16-il jum.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Użu orali.

Evrysdi għandu jiġi kkostitwit minn professjonist tal-kura tas-saħħa (eż. spiżjar) qabel ma jinghata. Huwa rakkomandat li professjonist tal-kura tas-saħħa (HCP, *healthcare professional*) jiddiskuti mal-pazjent jew il-persuna li tiegħu hsiebu dwar kif tiġi ppreparata d-doża ta' kuljum preskritta qabel l-għoti tal-ewwel doża.

Evrysdi jittiehed mill-ħalq darba kuljum wara ikla bejn wiehed u iehor fl-istess hin tal-ġurnata, bl-użu tas-siringa tal-ħalq ipprovduta li tista' terġa' tintuża. Fit-trabi li qed jiġu mreddgħa, Evrysdi għandu jinghata wara t-treddigh. Evrysdi m'għandux jinħallat mal-ħalib jew ma' ħalib tal-'formula'.

Evrysdi għandu jittiehed immedjatament wara li jingibed fis-siringa tal-ħalq. Jekk ma jittehidx fi żmien 5 minuti, għandu jintrema mis-siringa tal-ħalq u għandha tiġi ppreparata doża ġdida. Jekk Evrysdi jinxtered jew imiss mal-ġilda, iż-żona għandha tiġi maħsula bis-sapun u bl-ilma.

Il-pazjent għandu jixrob l-ilma wara li jieħu Evrysdi biex jiżgura li l-prodott medicinali jkun inbela' kompletament. Jekk il-pazjent ma jkunx jista' jibla' u jkollu tubu nażogastriku jew gastrostomu *in situ*, Evrysdi jista' jinghata permezz tat-tubu. It-tubu għandu jiġi mlaħħal bl-ilma wara li jinghata Evrysdi.

Għażla tas-siringa tal-ħalq għad-doża ta' kuljum preskritta:

<i>Daqs tas-siringa</i>	<i>Volum tad-dożaġġ</i>	<i>Marki tas-siringa</i>
1 mL	0.3 mL sa 1 mL	0.01 mL
6 mL	1 mL sa 6 mL	0.1 mL
12 mL	6.2 mL sa 6.6 mL	0.2 mL

Għall-kalkolu tal-volum tad-dożaġġ, jehtieg li jiġu kkunsidrati l-marki tas-siringa. Il-volum tad-doża għandu jiġi aġġustat sal-eqreb marka tal-gradazzjoni fuq is-siringa tal-ħalq magħżula.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Effett tossiku potenzjali għall-embriju u l-fetu

Ġie osservat effett tossiku għall-embriju u l-fetu fi studji f'animali (ara sezzjoni 5.3). Il-pazjenti li jista' jkollhom it-tfal għandhom jiġu informati bir-riskji u għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna matul it-trattament u sa mill-inqas xahar wara l-aħħar doża f'pazjenti nisa, u 4 xhur wara l-aħħar doża f'pazjenti rġiel. L-istat ta' tqala ta' pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal għandu jiġi vverifikat qabel ma tinbeda t-terapija b'Evrysdi (ara sezzjoni 4.6).

Effetti potenzjali fuq il-fertilità tal-irġiel

Abbażi ta' osservazzjonijiet minn studji f'animali, il-pazjenti rġiel m'għandhomx jagħtu sperma waqt li jkunu qed jieħdu t-trattament u għal 4 xhur wara l-aħħar doża ta' Evrysdi. Qabel ma jinbeda t-trattament, għandhom jiġu diskussi strateġiji ta' preservazzjoni tal-fertilità mal-pazjenti rġiel li jista' jkollhom it-tfal (ara sezzjonijiet 4.6 u 5.3). L-effetti ta' Evrysdi fuq il-fertilità tal-irġiel ma ġewx investigati fil-bnedmin.

Effett tossiku fuq ir-retina

L-effetti ta' Evrysdi fuq l-istruttura tar-retina osservati fl-istudji mhux kliniċi dwar is-sigurtà ma ġewx osservati fi studji kliniċi b'pazjenti b'SMA. Madankollu, *data* fit-tul għadha limitata. Għalhekk, ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhux kliniċi fit-tul ma ġietx determinata (ara sezzjoni 5.3).

Eċċipjenti

Isomalt

Evrysdi fih isomalt (2.97 mg f'kull mL). Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Sodium

Evrysdi fih 0.375 mg ta' sodium benzoate f'kull mL. Sodium benzoate jista' jżid is-suffejra (sfurija tal-ġilda u l-għajnejn) fi trabi tat-twelid (sal-età ta' 4 ġimgħat).

Evrysdi fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 5 mg, jiġifieri huwa essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Risdiplam jiġi mmetabolizzat primarjament permezz tal-enzimi tal-fwied flavin monooxygenase 1 u 3 (FMO1 u 3), u anke permezz tal-enzimi taċ-ċitokromu P450 (CYPs, *cytochrome P450 enzymes*) 1A1, 2J2, 3A4, u 3A7. Risdiplam mhuwiex sustanza fuq xiex taġixxi l-proteina umana ta' reżistenza għal ħafna mediċini 1 (MDR1, *human multidrug resistance protein 1*).

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq risdiplam

L-għoti ta' 200 mg itraconazole darbtejn kuljum, inibitur qawwi ta' CYP3A, flimkien ma' doża orali waħda ta' 6 mg risdiplam ma weriex effett klinikament rilevanti fuq il-parametri tal-PK ta' risdiplam (żieda ta' 11% fl-AUC, tnaqqis ta' 9% fis- C_{max}). Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża meta Evrysdi jingħata flimkien ma' inibitur ta' CYP3A.

Mhija mistennija l-ebda interazzjoni bejn mediċina u oħra permezz tar-rotta FMO1 u FMO3.

Effetti ta' risdiplam fuq prodotti mediċinali oħra

Risdiplam huwa inibitur dgħajjed ta' CYP3A. F'individwi adulti f'saħħithom, l-għoti mill-ħalq ta' risdiplam darba kuljum għal ġimagħtejn żied bi ftit l-esponiment ta' midazolam, sustanza sensitiva fuq xiex taġixxi CYP3A (AUC 11%; C_{max} 16%). Il-firxa tal-interazzjoni mhix ikkunsidrata klinikament rilevanti, u għalhekk mhuwiex meħtieġ aġġustament fid-doża għal sustanzi fuq xiex taġixxi CYP3A.

Studji *in vitro* wrew li risdiplam u l-metabolit tal-bniedem magġuri tiegħu M1 mhumiex inibituri sinifikanti ta' MDR1 tal-bniedem, polipeptide li jgħorr anjoni organiċi (OATP, *organic anion-transporting polypeptide*)1B1, OATP1B3, trasportatur ta' anjoni organiċi 1 u 3 (OAT, *organic anion transporter*, 1 u 3). Madankollu, risdiplam u l-metabolit tiegħu huma inibituri *in vitro* tat-trasportatur tal-ketajins organiċi 2 (OCT2, *organic cation transporter 2*) tal-bniedem u t-trasportaturi ta' tneħħija ta' ħafna mediċini u ta' tossini (MATE, *multidrug and toxin extrusion*)1 u MATE2-K. F'konċentrazzjonijiet terapewtiċi tal-mediċina, mhija mistennija l-ebda interazzjoni ma' sustanzi fuq xiex jaġixxi OCT2. L-effett tal-għoti flimkien ta' risdiplam fuq il-farmakokinetika tas-sustanzi fuq xiex jaġixxu MATE1 u MATE2-K fil-bnedmin mhuwiex magħruf. Abbażi ta' *data in vitro*, risdiplam jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-mediċini eliminati permezz ta' MATE1 jew MATE2-K. Abbażi ta' *data in vitro*, risdiplam jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-prodotti mediċinali eliminati permezz ta' MATE1 jew MATE2-K, bħal metformin. Jekk l-għoti flimkien ma jstax jiġi evitat, għandhom jiġu mmonitorjati tossiċitajiet relatati mal-mediċina u għandu jiġi kkunsidrat it-tnaqqis fid-dożaġġ tal-prodott mediċinal mogħti fl-istess hin jekk meħtieġ.

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effikaċja jew is-sigurtà biex tappoġġja l-użu ta' risdiplam flimkien ma' nusinersen.

Il-potenzjal ta' effetti sinergistiċi tal-għoti ta' risdiplam flimkien ma' mediċini retinotossiċi ma ġiex studjat. Għalhekk, hija rakkomandata kawtela meta jintużaw mediċini fl-istess waqt b'effett tossiku magħruf jew issuspettat fuq ir-retina.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Pazjenti li jista' jkollhom it-tfal

Kontraċezzjoni f'pazjenti rġiel u nisa

Il-pazjenti rġiel u nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom josservaw ir-rekwiżiti ta' kontraċezzjoni li ġejjin:

- Pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-trattament u għal mill-inqas xahar wara l-aħħar doża.

- Pazjenti rġiel, u s-sħab nisa tagħhom li jistgħu joħorġu tqal, għandhom it-tnejn li huma jiżguraw li tinkiseb kontraċezzjoni effettiva ħafna waqt it-ttrattament u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża.

Testijiet tat-tqala

L-istat ta' tqala tal-pazjenti nisa li jista' jkollhom it-tfal għandu jiġi vverifikat qabel ma tinbeda t-terapija b'Evrysdi. In-nisa tqal għandhom jiġu avżati b'mod ċar bir-riskju potenzjali għall-fetu.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' Evrysdi f'nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

L-użu ta' Evrysdi mhux rakkomandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi (ara sezzjoni 4.4).

Treddiġh

Mhux magħruf jekk risdiplom jigi eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Studji fil-firien juru li risdiplom jigi eliminat fil-halib (ara sezzjoni 5.3). Peress li l-potenzjal ta' ħsara għat-tarbija mreddgħa mhuwiex magħruf, huwa rakkomandat li ma jsirx treddiġh matul it-ttrattament.

Fertilità

Pazjenti rġiel

Abbaži ta' sejbiet mhux kliniċi l-fertilità tal-irġiel tista' tiġi kompromessa waqt li jkunu qed jieħdu t-ttrattament. F'organi riproduttivi tal-firien u x-xadini, ġew osservati deġenerazzjoni tal-isperma u tnaqqis fin-numru ta' sperma (ara sezzjoni 5.3). Abbaži tal-osservazzjonijiet minn studji f'animali, l-effetti fuq iċ-ċelluli tal-isperma huma mistennija li jkunu riversibbli wara t-twaqqif ta' risdiplom.

Il-pazjenti rġiel jistgħu jikkunsidraw preservazzjoni tal-isperma qabel ma jibdew it-ttrattament jew wara perjodu mingħajr trattament ta' mill-inqas 4 xhur. Il-pazjenti rġiel li jixtiequ li jkollhom it-tfal, għandhom iwaqqfu t-ttrattament għal mill-inqas 4 xhur. It-ttrattament jista' jerga' jibda wara l-konċepiment.

Pazjenti nisa

Abbaži ta' *data* mhux klinika (ara sezzjoni 5.3), mhuwiex mistenni impatt ta' risdiplom fuq il-fertilità tal-mara.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Evrysdi m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

F'pazjenti b'SMA b'bidu infantili, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati fi studji kliniċi ta' Evrysdi kienu deni (54.8%), raxx (29.0%) u dijarea (19.4%).

F'pazjenti b'SMA li toħroġ aktar tard, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni osservati fi studji kliniċi ta' Evrysdi kienu deni (21.7%), uġiġħ ta' ras (20.0%), dijarea (16.7%), u raxx (16.7%).

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati hawn fuq seħħew mingħajr mudell kliniku jew taż-żmien li jista' jiġi identifikat u b'mod ġenerali għaddew minkejja li t-trattament kien għadu għaddej f'pazjenti b'SMA b'bidu infantili u f'dawk li toħroġ aktar tard.

Abbażi tal-analiżi primarja ta' RAINBOWFISH, il-profil tas-sigurtà ta' Evrysdi fil-pazjenti qabel joħroġu s-sintomi huwa konsistenti mal-profil tas-sigurtà ta' pazjenti sintomatiċi b'SMA b'bidu infantili u li toħroġ aktar tard. L-istudju RAINBOWFISH irreġistra 26 pazjent b'SMA qabel joħroġu s-sintomi b'età ta' bejn 16 u 41 jum fiż-żmien meta nġhatat l-ewwel doża (medda tal-piż ta' 3.1 sa 5.7 kg). It-tul medjan tal-esponiment kien ta' 20.4 xhur (medda: 10.6 sa 41.9 xhur). Hemm *data* ta' wara t-tqegħid fis-suq limitata disponibbli fi trabi tat-twelid b'età ta' < 20 jum.

Ara wkoll sezzjoni 5.3 għall-effetti ta' Evrysdi osservati fi studji mhux kliniċi.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Il-kategorija tal-frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa tal-medicina hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$). Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina mill-istudji kliniċi (Tabella 2) huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi ta' MedDRA.

Tabella 2. Reazzjonijiet avversi tal-medicina li sehew f'pazjenti b'SMA b'bidu infantili u li tohrog aktar tard abbaži tal-istudji klinici ta' Evrysdi

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	SMA b'bidu infantili (Tip 1)	SMA li tohrog aktar tard (Tip 2 u 3)
Disturbi gastrointestinali		
Dijarea	Komuni hafna	Komuni hafna
Dardir	Mhux applikabbli	Komuni
Ulçeri fil-halq u ulçeri aphthous	Komuni	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
Raxx*	Komuni hafna	Komuni hafna
Disturbi fis-sistema nervuża		
Ugigh ta' ras	Mhux applikabbli	Komuni hafna
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		
Deni (inkluż temperatura gholja hafna)	Komuni hafna	Komuni hafna
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Infezzjoni fl-apparat tal-awrina (inkluża ċistite)	Komuni	Komuni
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi		
Artralġja	Mhux applikabbli	Komuni

*Jinkludi dermatite, dermatite f'sura ta' akne, dermatite allergika, eritema, follikulite, raxx, raxx eritematiku, raxx makulo-papulari, raxx papulari

Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti li fil-passat ġew ittrattati b'terapiji ohra li jimmodifikaw l-SMA

Abbaži tal-analiżi primarja tal-istudju JEWELFISH, il-profil tas-sigurtà ta' Evrysdi f'pazjenti li fil-passat kienu rċewew trattament għal SMA u li rċewew Evrysdi għal perjodu sa 59 xahar (inklużi dawk li fil-passat ġew ittrattati b'nusinersen [n=76] jew b'onasemnogene abeparvovec [n=14]) huwa konsistenti mal-profil tas-sigurtà f'pazjenti li qatt ma rċewew trattament għal SMA u li ġew ittrattati b'Evrysdi fl-istudji FIREFISH, SUNFISH u RAINBOWFISH (ara sezzjoni 5.1).

Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Ġiet irrappurtata vaskulite tal-ġilda matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Is-sintomi għadew wara twaqqif b'mod permanenti ta' Evrysdi. Ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta' Evrysdi. Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi ssorveljat mill-qrib u għandha tinbeda kura ta' appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini oħra għal disturbi tas-sistema muskoluskeletrika
Kodiċi ATC: M09AX10

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Risdiplam huwa modifikatur tat-tagħqid pre-mRNA tas-sopravivenza tan-newroni motorji 2 (SMN2, *survival of motor neuron 2*) maħsub biex jittratta SMA kkawżata minn mutazzjonijiet tal-ġene *SMN1* fil-kromosoma 5q li jwasslu għal deficjenza tal-proteina SMN. Deficjenza tal-proteina SMN funzjonali hija marbuta direttament mal-patofizjoloġija ta' SMA li tinkludi telf progressiv ta' newroni motorji u dgħufija fil-muskoli. Risdiplam jikkoreġi t-tagħqid ta' SMN2 biex imexxi l-bilanċ minn esklużjoni ta' exon 7 għal inkluzjoni ta' exon 7 fit-traskrizzjoni ta' mRNA, u dan iwassal għal zieda fil-produzzjoni tal-proteina SMN funzjonali u stabbli. B'hekk, risdiplam jittratta SMA billi jżid u jżomm il-livelli tal-proteina SMN funzjonali.

Effetti farmakodinamiċi

Fl-istudji FIREFISH (pazjenti b'età ta' 2-7 xhur meta ġew irreġistrati), SUNFISH (pazjenti b'età ta' 2-25 sena meta ġew irreġistrati), u JEWELFISH (pazjenti b'età ta' 1-60 sena meta ġew irreġistrati) f'pazjenti b'SMA b'bidu infantili u b'SMA li toħroġ aktar tard, risdiplam wassal għal zieda fil-proteina SMN fid-demm b'bidla medjana mil-linja bażi ta' aktar mid-doppju fi żmien 4 ġimghat mill-bidu tat-trattament fit-tipi kollha ta' SMA studjati. Iż-zieda nżammet matul il-perjodu kollu ta' trattament (ta' mill-inqas 24 xahar).

Elettrofizjoloġija tal-qalb

L-effett ta' risdiplam fuq l-intervall QTc ġie evalwat fi studju fuq 47 individwu adult f'saħħtu. Bl-esponiment terapewtiku, risdiplam ma tawwalx l-intervall QTc.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Evrysdi għat-trattament ta' pazjenti b'SMA b'bidu infantili (SMA tat-Tip 1) u b'SMA li toħroġ aktar tard (SMA tat-Tip 2 u 3) ġiet evalwata f'2 studji kliniċi kruċjali, FIREFISH u SUNFISH. Id-*data* dwar l-effikaċja ta' Evrysdi għat-trattament ta' pazjenti b'SMA qabel johorġu s-sintomi ġiet evalwata fl-istudju kliniku RAINBOWFISH. Pazjenti b'dijanjosji klinika ta' SMA tat-Tip 4 ma ġewx studjati fi provi kliniċi.

SMA b'bidu infantili

L-Istudju BP39056 (FIREFISH) huwa studju open-label b'2 partijiet biex jinvestiga l-effikaċja, is-sigurtà, il-PK u l-farmakodinamika (PD, *pharmacodynamics*) ta' Evrysdi f'pazjenti b'SMA tat-Tip 1 sintomatika (il-pazjenti kollha kellhom marda kkonfermata ġenetikament b'2 kopji tal-ġene *SMN2*). Il-Parti 1 ta' FIREFISH kienet maħsuba bhala parti tal-istudju biex tinstab id-doża. Il-Parti 2 konfermatorja tal-istudju FIREFISH evalwat l-effikaċja ta' Evrysdi. Il-pazjenti mill-Parti 1 ma hadux sehem fil-Parti 2.

Il-punt finali ewlieni tal-effikaċja kien il-ħila tal-pazjent li jpoġġi mingħajr appoġġ għal mill-inqas 5 sekondi, kif imkejla mill-Entrata 22 tal-iskala motorja grossa Bayley Scales of Infant and Toddler Development – It-Tielet Edizzjoni (BSID-III), wara 12-il xahar ta' trattament.

Parti 2 ta' FIREFISH

Fil-Parti 2 ta' FIREFISH, ġew irregistrati 41 pazjent b'SMA tat-Tip 1. L-età medjana tal-bidu tas-sinjali u s-sintomi kliniċi ta' SMA tat-Tip 1 kienet ta' 1.5 xhur (medda: 1.0-3.0 xhur), 54% kienu nisa, 54% Kawkasi u 34% Asjatiċi. L-età medjana ta' meta ġew irregistrati kienet ta' 5.3 xhur (medda: 2.2-6.9 xhur) u ż-żmien medjan mill-bidu tas-sintomi sal-ewwel doża kien ta' 3.4 xhur (medda: 1.0-6.0 xhur). Fil-linja bażi, il-punteġġ medjan tat-Test tat-Trabi tal-Isptar tat-Tfal ta' Philadelphia għall-Mard Newromuskolari (CHOP-INTEND, *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*) kien ta' 22.0 punt (medda: 8.0-37.0) u l-punteġġ medjan tal-Modulu 2 tal-Eżami Newroloġiku tat-Trabi ta' Hammersmith (HINE-2, *Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2*) kien ta' 1.0 (medda: 0.0-5.0).

Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti bil-hila li jpoġġu mingħajr appoġġ għal mill-inqas 5 sekondi wara 12-il xhur ta' trattament (skala motorja grossa BSID-III, Entrata 22). Il-punti finali ewlenin tal-effikaċja ta' pazjenti ttrattati b'Evrysdi huma muriġa fit-Tabella 3.

Tabella 3. Sommarju tar-riżultati ewlenin tal-effikaċja fix-xahar 12 u fix-xahar 24 (Parti 2 ta' FIREFISH)

Punti Finali tal-Effikaċja	Proporzjon ta' Pazjenti N=41 (CI ta' 90%)	
	Xahar 12	Xahar 24
<u>Funzjoni motorja u stadji importanti tal-iżvilupp</u>		
BSID-III: bilqiegħda mingħajr appoġġ għal mill-inqas 5 sekondi	29.3% (17.8%, 43.1%) p < 0.0001 ^a	61.0% (46.9%, 73.8%)
CHOP-INTEND: punteġġ ta' 40 jew ogħla	56.1% (42.1%, 69.4%)	75.6% (62.2%, 86.1%)
CHOP-INTEND: zieda ta' ≥4 punti mil-linja bażi	90.2% (79.1%, 96.6%)	90.2% (79.1%, 96.6%)
HINE-2: pazjenti li rrispondew għal stadji motorji importanti ^b	78.0% (64.8%, 88.0%)	85.4% (73.2%, 93.4%)
HINE-2: bilqiegħda mingħajr appoġġ ^c	24.4% (13.9%, 37.9%)	53.7% (39.8%, 67.1%)
<u>Sopravivenza u sopravivenza mingħajr avveniment</u>		
Sopravivenza mingħajr avveniment ^d	85.4% (73.4%, 92.2%)	82.9% (70.5%, 90.4%)
Ħajjin	92.7% (82.2%, 97.1%)	92.7% (82.2%, 97.1%)
<u>Jibilgħu u jieklu</u>		
Ħila li jieklu mill-ħalq ^e	82.9% (70.3%, 91.7%)	85.4% (73.2%, 93.4%)

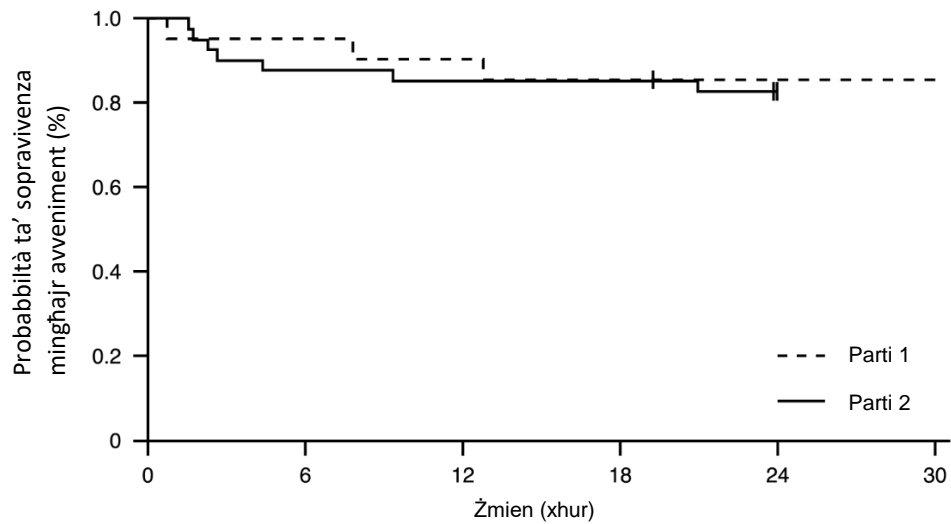
Taqsiriet: CHOP-INTEND=Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2=Modulu 2 tal-Hammersmith Infant Neurological Examination.

- ^a Il-valur p huwa bbażat fuq test binomjali eżatt fuq naħa waħda. Ir-riżultat huwa mqabbel ma' livell ta' limitu (*threshold*) ta' 5%.
- ^b Skont HINE-2: zieda ta' ≥2 punti [jew punteġġ massimu] fil-ħila tal-pazjent li jagħti daqqa ta' sieq, JEW zieda ta' ≥1 punt fl-istadji motorji importanti ta' kontroll tar-ras, jirrombla, ipoġġi bilqiegħda, jimxi fuq l-idejn u s-saqajn, iqum bilwieqfa jew jimxi fuq saqajh, U titjib f'aktar kategoriji ta' stadji motorji importanti milli aggravar, huma ddefiniti bħala pazjent li rrisponda għal din l-analizi.
- ^c Bilqiegħda mingħajr appoġġ jinkludi pazjenti li kisbu "bilqiegħda stabbli" (24%, 10/41) u "pivots (dawrien)" (29%, 12/41) kif evalwati mill-HINE-2 fix-Xahar 24.
- ^d Avveniment huwa l-ilhuq tal-punti finali ta' ventilazzjoni permanenti ddefinita bħala trakeostomija jew ≥16-il siegħa ta' ventilazzjoni mhux invażiva kuljum jew intubazzjoni għal > 21 jum konsekuttiv fin-nuqqas ta', jew wara li jgħaddi, avveniment akut riversibbli. Tliet pazjenti mietu fi żmien l-ewwel 3 xhur wara li dahlu fl-istudju u 4 pazjenti ssodisfaw il-punt finali ta' ventilazzjoni permanenti qabel ix-Xahar 24. Dawn l-4 pazjenti kollha kisbu zieda ta' mill-inqas 4 punti fil-punteġġ ta' CHOP-INTEND tagħhom mil-linja bażi.
- ^e Tinkludi pazjenti li kienu mitmugħa mill-ħalq biss (29 pazjent b'kollox) u dawk li kienu mitmugħa mill-ħalq flimkien ma' tubu għall-għoti tal-ikel (6 pazjenti b'kollox) fix-Xahar 24.

Fix-Xahar 24, 44% tal-pazjenti kisbu l-ħila li jpoġġu bilqiegħda mingħajr appoġġ għal 30 sekonda (BSID-III, Entrata 26). Il-pazjenti komplew jiksibu stadji motorji importanti addizzjonali kif imkejla permezz tal-HINE-2; 80.5% setgħu jdur u 27% tal-pazjenti kisbu kejl bilwieqfa (12% jifilhu għall-piz u 15% bilwieqfa b'appoġġ).

Pazjenti mhux ittrattati li jkollhom SMA b'bidu infantili qatt ma jkollhom il-hila li jpoġġu mingħajr appoġġ u 25% biss ikunu mistennija li jgħixu mingħajr ventilazzjoni permanenti wara l-età ta' 14-il xahar.

Figura 1. Plot Kaplan-Meier ta' sopravivenza mingħajr avveniment (Parti 1 u Parti 2 ta' FIREFISH)

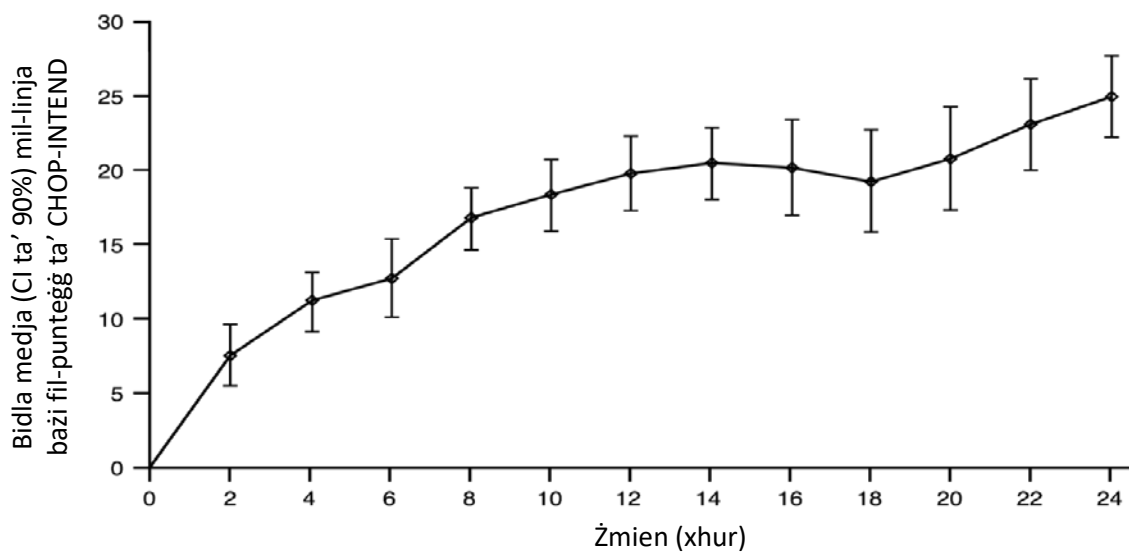


Numru ta' pazjenti f'riskju

Il-pazjenti kollha, Parti 1	21	20	19	18	17	17
Il-pazjenti kollha, Parti 2	41	36	35	35	32	

+ Iċċensurat: żewġ pazjenti fil-Parti 2 ġew iċċensurati minħabba li l-pazjenti attendew il-vista tax-Xahar 24 kmieni, pazjent wiehed fil-Parti 1 ġie iċċensurat wara li waqqaf it-trattament u miet 3.5 xhur wara

Figura 2. Bidla medja mil-linja bażi fil-punteġġ totali ta' CHOP-INTEND (Parti 2 ta' FIREFISH)



Parti 1 ta' FIREFISH

L-effikaċja ta' Evrysdi f'pazjenti b'SMA tat-Tip 1 hija appoġġjata wkoll minn riżultati mill-Parti 1 ta' FIREFISH. Għall-21 pazjent mill-Parti 1, il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu konsistenti ma' pazjenti sintomatiċi b'SMA tat-Tip 1. L-età medjana meta ġew irregjistrati kienet ta' 6.7 xhur (medda: 3.3-6.9 xhur) u ż-żmien medjan mill-bidu tas-sintomi sal-ewwel doża kien ta' 4.0 xhur (medda: 2.0-5.8 xhur).

Total ta' 17-il pazjent irċewew id-doża terapewtika ta' Evrysdi (doża magħżula għall-Parti 2). Wara 12-il xahar ta' trattament, 41% (7/17) ta' dawn il-pazjenti setgħu jpoġġu b'mod indipendenti għal mill-inqas 5 sekondi (BSID-III, Entrata 22). Wara 24 xahar ta' trattament, 3 pazjenti oħra li kienu qed jirċievu d-doża terapewtika setgħu jpoġġu b'mod indipendenti għal mill-inqas 5 sekondi, u dan wassal biex total ta' 10 pazjenti (59%) jiksbu dan l-istadju motorju importanti.

Wara 12-il xahar ta' trattament, 90% (19/21) tal-pazjenti kienu haġġin u mingħajr avveniment (mingħajr ventilazzjoni permanenti) u laħqu l-età ta' 15-il xahar jew aktar. Wara mill-inqas 33 xahar ta' trattament, 81% (17/21) tal-pazjenti kienu haġġin u mingħajr avveniment u laħqu l-età ta' 37 xahar jew aktar (medjan ta' 41 xahar; medda ta' 37 sa 53 xahar), ara l-Figura 1. Tliet pazjenti mietu matul it-trattament u pazjent wieħed miet 3.5 xhur wara t-twaqqif tat-trattament.

SMA li Toħroġ Aktar Tard

L-Istudju BP39055 (SUNFISH), huwa studju b'żewġ partijiet, b'aktar minn ċentru wieħed biex jinwestiga l-effikaċja, is-sigurtà, il-PK u l-PD ta' Evrysdi f'pazjenti b'SMA tat-Tip 2 jew it-Tip 3 b'età minn 2-25 sena. Il-Parti 1 kienet il-porzjon esploratorju biex tinsab id-doża u l-Parti 2 kienet il-porzjon konfermatorju randomised, double-blind u kkontrollat bi placebo. Il-pazjenti mill-Parti 1 ma ħadux sehem fil-Parti 2.

Il-punt finali primarju kien il-bidla mill-punteġġ fil-linja bażi fix-Xahar 12 fuq il-Motor Function Measure-32 (MFM32). L-MFM32 għandu l-kapaċità li jevalwa firxa wiesgħa tal-funzjoni motorja fuq firxa wiesgħa ta' pazjenti b'SMA. Il-punteġġ totali ta' MFM32 jingħata bħala perċentwali (medda: 0-100) tal-punteġġ massimu possibbli, bil-punteġġi oġhla jindikaw funzjoni motorja akbar.

Parti 2 ta' SUNFISH

Il-Parti 2 ta' SUNFISH hija l-porzjon randomised, double-blind u kkontrollat bi placebo tal-istudju SUNFISH f'180 pazjent li ma jistgħux jimxu b'SMA tat-Tip 2 (71%) jew tat-Tip 3 (29%). Il-pazjenti kienu randomised bi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu Evrysdi bid-doża terapewtika (ara sezzjoni 4.2) jew placebo. Ir-randomisation kienet stratifikata skont il-grupp ta' età (2 sa 5, 6 sa 11, 12 sa 17, 18 sa 25 sena).

L-età medjana tal-pazjenti fil-bidu tat-trattament kienet ta' 9.0 snin (medda ta' 2-25 sena), iż-żmien medjan bejn il-bidu tas-sintomi inizjali ta' SMA sal-ewwel trattament kien ta' 102.6 (1-275) xhur. B'kollox, 30% kellhom età ta' 2 sa 5 snin, 32% kellhom età ta' 6 sa 11-il sena, 26% kellhom età ta' 12-17-il sena, u 12% kellhom età ta' 18 sa 25 sena meta ġew irregjistrati fl-istudju. Mill-180 pazjent inklużi fl-istudju, 51% kienu nisa, 67% Kawkasi u 19% Asjatiċi. Fil-linja bażi, 67% tal-pazjenti kellhom skoljozi (32% tal-pazjenti bi skoljozi severa). Il-pazjenti kellhom punteġġ ta' MFM32 fil-linja bażi medju ta' 46.1 u punteġġ tar-Revised Upper Limb Module (RULM) ta' 20.1. Il-karatteristiċi demografici fil-linja bażi kienu bbilanċjati bejn il-gruppi ta' Evrysdi u ta' placebo bl-eċċezzjoni ta' skoljozi (63% tal-pazjenti fil-grupp ta' Evrysdi u 73% tal-pazjenti fil-kontroll bi placebo).

L-analiżi primarja għall-Parti 2 ta' SUNFISH, il-bidla mill-linja bażi fil-punteġġ totali ta' MFM32 fix-Xahar 12, uriet differenza klinikament sinifikanti u statistikament sinifikanti bejn il-pazjenti trattati

b'Evrysdi u dawk bi placebo. Ir-riżultati tal-analiżi primarja u l-punti finali sekondarji ewlenin huma murija fit-Tabella 4, il-Figura 3, u l-Figura 4.

Tabella 4. Sommarju tal-effikaċja f'pazjenti b'SMA li tohroġ aktar tard fix-xahar 12 tat-trattament (Parti 2 ta' SUNFISH)

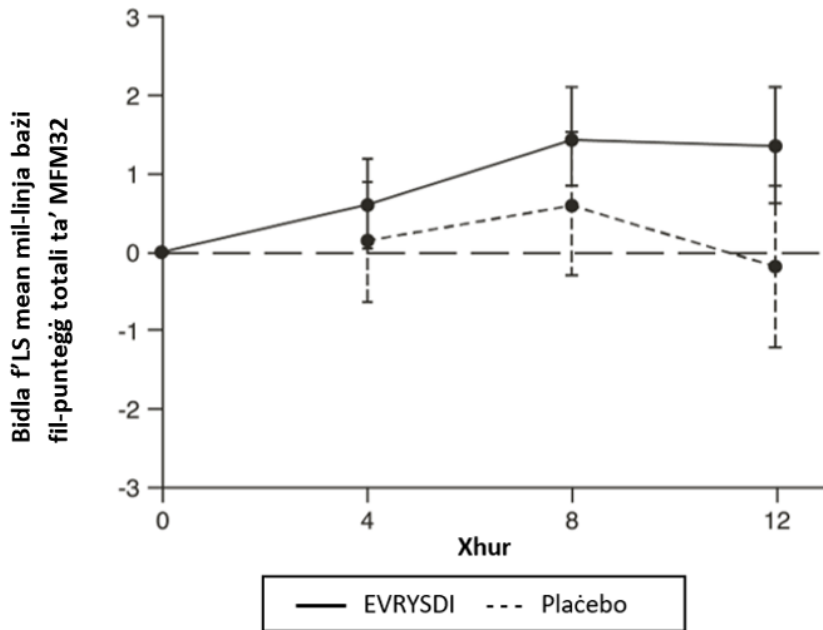
Punt finali	Evrysdi (N = 120)	Placebo (N = 60)
Punt Finali Primarju:		
Bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali ta' MFM32 ¹ fix-Xahar 12 LS mean (CI ta' 95%)	1.36 (0.61, 2.11)	-0.19 (-1.22, 0.84)
Differenza mill-placebo Stima (CI ta' 95%) valur p ²	1.55 (0.30, 2.81) 0.0156	
Punti Finali Sekondarji:		
Proporzjon ta' pazjenti b'bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali ta' MFM32 ¹ ta' 3 jew aktar fix-Xahar 12 (CI ta' 95%) ¹	38.3% (28.9, 47.6)	23.7% (12.0, 35.4)
Proporzjon ta' probabbiltà (odds ratio) għal rispons globali (CI ta' 95%) Valur p aġġustat (mhux aġġustat) ^{3,4}	2.35 (1.01, 5.44) 0.0469 (0.0469)	
Bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali ta' RULM ⁵ fix-Xahar 12 LS mean (CI ta' 95%)	1.61 (1.00, 2.22)	0.02 (-0.83, 0.87)
Stima tad-differenza mill-placebo (CI ta' 95%) Valur p aġġustat (mhux aġġustat) ^{2,4}	1.59 (0.55, 2.62) 0.0469 (0.0028)	

LS=least squares

1. Abbażi tar-regola tad-*data* nieqsa għal MFM32, 6 pazjenti kienu esklużi mill-analiżi (Evrysdi n=115; kontroll bi placebo n=59).
2. *Data* analizzata bl-użu ta' kejl repetut ta' mudell imhallat b'punteġġ totali fil-linja bażi, trattament, vista, grupp ta' età, trattament skont il-vista u linja bażi skont il-vista.
3. *Data* analizzata bl-użu ta' rigressjoni loġistika b'punteġġ totali fil-linja bażi, trattament u grupp ta' età.
4. Il-valur p aġġustat inkiseb għall-punti finali inklużi fl-ittejtjar ġerarkiku u ġie dderivat abbażi tal-valuri p kollha mill-punti finali skont l-ordni tal-ġerarkija sal-punt finali attwali.
5. Abbażi tar-regola tad-*data* nieqsa għal RULM, 3 pazjenti kienu esklużi mill-analiżi (Evrysdi n=119; kontroll bi placebo n=58).

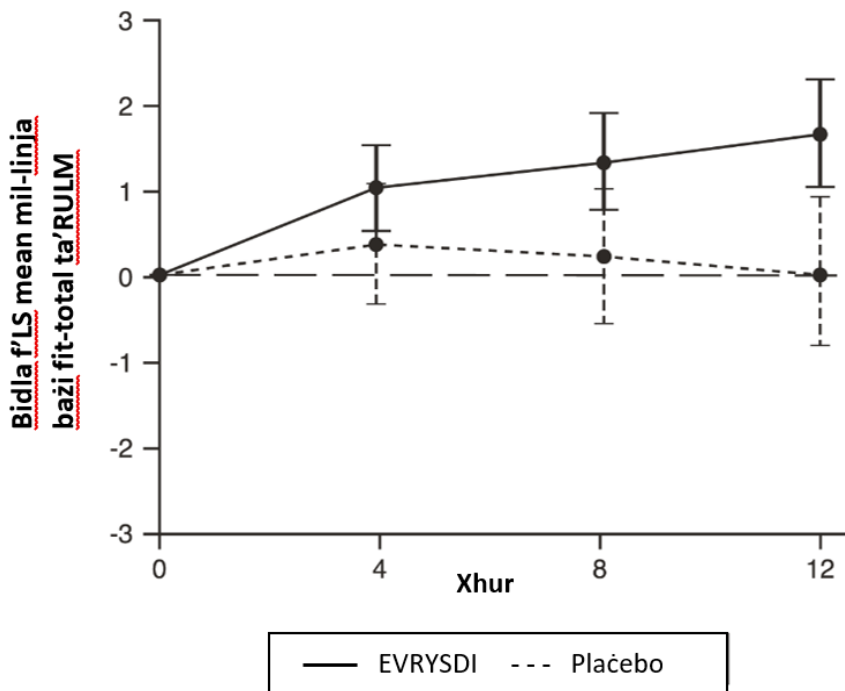
Wara t-tlestija ta' 12-il xahar ta' trattament, 117-il pazjent komplew jirċievu Evrysdi. Fiż-żmien tal-analiżi ta' 24 xahar, dawn il-pazjenti li kienu ttrattati b'Evrysdi għal 24 xahar b'mod globali esperjenzaw żamma tat-titjib fil-funzjoni motorja bejn ix-xahar 12 u x-xahar 24. Il-bidla medja mil-linja bażi għal MFM32 kienet ta' 1.83 (CI ta' 95%: 0.74, 2.92) u għal RULM kienet ta' 2.79 (CI ta' 95%: 1.94, 3.64).

Figura 3. Bidla medja mil-linja bazi fil-puntegg totali ta' MFM32 fuq 12-il xahar fil-Parti 2 ta' SUNFISH¹



¹Id-differenza fil-least squares (LS) mean ghal bidla mil-linja bazi fil-puntegg ta' MFM32 [CI ta' 95%]

Figura 4. Bidla medja mil-linja bazi fil-puntegg totali ta' RULM fuq 12-il xahar fil-Parti 2 ta' SUNFISH¹



¹Id-differenza fil-least squares (LS) mean ghal bidla mil-linja bazi fil-puntegg ta' RULM [CI ta' 95%]

Parti 1 ta' SUNFISH

L-effikaċja f'pazjenti b'SMA li toħroġ aktar tard ġiet appoġġjata wkoll minn riżultati mill-Parti 1, il-parti biex tinstab id-doża ta' SUNFISH. Fil-Parti 1, ġew irregistrati 51 pazjent b'SMA tat-Tip 2 u 3 (inklużi 7 pazjenti li setgħu jimxu) b'età minn sentejn sa 25 sena. Wara sena ta' trattament kien hemm titjib klinikament sinifikanti fil-funzjoni motorja kif imkejla permezz ta' MFM32, b'bidla medja mill-linja bażi ta' 2.7 punti (CI ta' 95%: 1.5, 3.8). It-titjib f'MFM32 inżamm sa sentejn fuq it-trattament (bidla medja ta' 2.7 punti [CI ta' 95%: 1.2, 4.2]).

Użu f'pazjenti li fil-passat ġew ittrattati b'terapiji oħra li jimmodifikaw l-SMA (JEWELFISH)

L-istudju BP39054 (JEWELFISH, n = 174) huwa studju open-label bi grupp wiehed biex jinvestiga s-sigurtà, it-tollerabilità, il-PK u l-PD ta' Evrysdi f'pazjenti b'SMA b'bidu infantili u b'SMA li toħroġ aktar tard (età medjana ta' 14-il sena [medda 1 - 60 sena]), li fil-passat kienu rċevew trattament b'terapiji oħra li jimmodifikaw l-SMA approvati (nusinersen n = 76, onasemnogene abeparvovec n = 14) jew investigattivi. Fil-linja bażi, mill-168 pazjent b'età minn 2 - 60 sena, 83% tal-pazjenti kellhom skoljozi u 63% kellhom punteġġ Estiż tal-Iskala Motorja Funzjonali ta' Hammersmith (HFMSE, *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*) ta' < 10 punti.

Fl-analiżi fix-xahar 24 tat-trattament, il-pazjenti b'età minn 2 - 60 sena wrew stabbilizzazzjoni globali fil-funzjoni motorja f'MFM-32 u RULM (n = 137 u n = 133, rispettivament). Il-pazjenti b'età ta' inqas minn sentejn (n = 6) żammew jew kisbu stadji motorji importanti bhall-kontroll tar-ras, li jirromblaw u li jpoġġu bilqieghda b'mod indipendenti. Il-pazjenti kollha li setgħu jimxu (ta' età minn 5 - 46 sena, n = 15) żammew il-ħila tagħhom li jimxu.

SMA qabel joħroġu s-sintomi (RAINBOWFISH)

L-Istudju BN40703 (RAINBOWFISH) huwa studju kliniku open-label, bi grupp wiehed u b'aktar minn ċentru wiehed biex jinvestiga l-effikaċja, is-sigurtà, il-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' Evrysdi fi trabi mit-twelid sal-età ta' 6 ġimġhat (meta nġhatat l-ewwel doża) li kellhom dijanjosi ġenetika ta' SMA iżda li għad m'għandhomx sintomi.

L-effikaċja fil-pazjenti b'SMA qabel joħroġu s-sintomi ġiet evalwata fix-Xahar 12 f'26 pazjent [popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT, *intent-to-treat*)] ittrattati b'Evrysdi: tmien pazjenti, 13-il pazjent, u 5 pazjenti kellhom 2, 3, u ≥ 4 kopji tal-ġene *SMN2*, rispettivament. L-età medjana ta' dawn il-pazjenti meta nġhatat l-ewwel doża kienet ta' 25 jum (medda: 16 sa 41 jum), 62% kienu nisa, u 85% kienu Kawkasi. Fil-linja bażi, il-punteġġ medjan ta' CHOP-INTEND kien ta' 51.5 (medda: 35.0 sa 62.0), il-punteġġ medjan ta' HINE-2 kien ta' 2.5 (medda: 0 sa 6.0), u l-amplitudni medjana tal-potenzjal kompost ta' azzjoni tal-muskolu (CMAP, *compound muscle action potential*) tan-nerv tal-ulna kienet ta' 3.6 mV (medda: 0.5 sa 6.7 mV).

Il-popolazzjoni tal-effikaċja primarja (N=5) kienet tinkludi pazjenti b'2 kopji ta' *SMN2* u amplitudni ta' CMAP fil-linja bażi ta' ≥ 1.5 mV. F'dawn il-pazjenti, il-punteġġ medjan ta' CHOP-INTEND kien ta' 48.0 (medda: 36.0 sa 52.0), il-punteġġ medjan ta' HINE-2 kien ta' 2.0 (medda 1.0 sa 3.0), u l-amplitudni medjana ta' CMAP kienet ta' 2.6 mV (medda: 1.6 sa 3.8 mV) fil-linja bażi.

Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti fil-popolazzjoni tal-effikaċja primarja bil-ħila li jpoġġu bilqieghda mingħajr appoġġ għal mill-inqas 5 sekondi (skala motorja grossa BSID-III, Entrata 22) fix-Xahar 12; proporzjon statistikament sinifikanti u klinikament sinifikanti ta' pazjenti kisbu dan l-istadju importanti meta mqabbel mal-kriterju ta' prestazzjoni ddefinit minn qabel ta' 5%.

Il-punti finali ewlenin tal-effikaċja ta' pazjenti ttrattati b'Evrysdi huma muriġa fit-Tabella 5 u 6, u fil-Figura 5.

Tabella 5. Hila li jpoġġu bilqiegħda kif iddefinita mill-Entrata 22 ta' BSID-III għall-pazjenti qabel joħorġu s-sintomi fix-Xahar 12

Punt Finali tal-Effikaċja	Popolazzjoni		
	Effikaċja Primarja (N=5)	Pazjenti b'2 kopji ta' SMN2 ^a (N=8)	ITT (N=26)
Proporzjon ta' pazjenti li setgħu jpoġġu bilqiegħda mingħajr appoġġ għal mill-inqas 5 sekondi (BSID-III, Entrata 22); (CI ta' 90%)	80% (34.3%, 99.0%) $p < 0.0001^b$	87.5% (52.9%, 99.4%)	96.2% (83.0%, 99.8%)

Taqsiriet: BSID-III = Bayley Scales of Infant and Toddler Development – It-Tielet Edizzjoni; CI=*Confidence Interval* (Intervall ta' Kunfidenza); ITT=*Intent-to-treat* (Intenzjoni li tiġi ttrattata).

^a Il-pazjenti b'2 kopji ta' SMN2 kellhom amplitudni medjana ta' CMAP ta' 2.0 (medda 0.5 – 3.8) fil-linja bażi.

^b Il-valur-p huwa bbażat fuq test binomjali eżatt fuq naħa waħda. Ir-risultat huwa mqabbel ma' livell ta' limitu (*threshold*) ta' 5%.

Barra minn hekk, 80% (4/5) tal-popolazzjoni tal-effikaċja primarja, 87.5% (7/8) tal-pazjenti b'2 kopji ta' SMN2, u 80.8% (21/26) tal-pazjenti fil-popolazzjoni ITT kisbu l-hila li jpoġġu bilqiegħda mingħajr appoġġ għal 30 sekonda (BSID-III, Entrata 26).

Il-pazjenti fil-popolazzjoni ITT kisbu wkoll stadji motorji importanti kif imkejla permezz tal-HINE-2 fix-Xahar 12 (N=25). F'din il-popolazzjoni, 96.0% tal-pazjenti setgħu jpoġġu bilqiegħda [pazjent wiehed (1/8 pazjenti b'2 kopji ta' SMN2) kiseb il-hila li jpoġġi bilqiegħda b'mod stabbli u 23 pazjent (6/8, 13/13, 4/4 tal-pazjenti b'2, 3, u ≥ 4 kopji ta' SMN2, rispettivament) setgħu jdurru]. Barra minn hekk, 84% tal-pazjenti setgħu jqumu bilwieqfa; 32% (N=8) tal-pazjenti setgħu jqumu bilwieqfa b'appoġġ (3/8, 3/13 u 2/4 pazjenti b'2, 3, u ≥ 4 kopji ta' SMN2, rispettivament) u 52% (N=13) tal-pazjenti setgħu jqumu bilwieqfa mingħajr għajjnuna (1/8, 10/13 u 2/4 tal-pazjenti b'2, 3, u ≥ 4 kopji ta' SMN2, rispettivament). Aktar minn hekk, 72% tal-pazjenti setgħu jaqbzu, jimxu billi jzommu ma' oġġetti jew jimxu; 8% (N=2) tal-pazjenti setgħu jaqbzu (2/8 pazjenti b'2 kopji ta' SMN2), 16% (N=4) setgħu jimxu billi jzommu ma' oġġetti (3/13 u 1/4 pazjenti bi 3 u ≥ 4 kopji ta' SMN2, rispettivament) u 48% (N=12) setgħu jimxu b'mod indipendenti (1/8, 9/13 u 2/4 pazjenti b'2, 3, u ≥ 4 kopji ta' SMN2, rispettivament). Seba' pazjenti ma kinux ittestjati għall-mixi fix-Xahar 12.

Tabella 6. Sommarju tal-punti finali ewlenin tal-effikaċja għall-pazjenti qabel johorġu s-sintomi fix-Xahar 12

Punti Finali tal-Effikaċja	Popolazzjoni ITT (N=26)
<u>Funzjoni Motorja</u>	
Proporzjon ta' pazjenti li kisbu Puntegġ totali ta' 50 jew ogħla f' CHOP-INTEND (CI ta' 90%)	92% ^a (76.9%, 98.6%)
Proporzjon ta' pazjenti li kisbu Puntegġ totali ta' 60 jew ogħla f' CHOP-INTEND (CI ta' 90%)	80% ^a (62.5%, 91.8%)
<u>Jibilgħu u jieklu</u>	
Proporzjon ta' pazjenti bil-ħila li jieklu mill-ħalq (CI ta' 90%)	96.2% ^b (83.0%, 99.8%)
<u>Użu tal-Kura tas-Sahħa</u>	
Proporzjon ta' pazjenti li ma daħlux l-isptar ^c (CI ta' 90%)	92.3% (77.7%, 98.6%)
<u>Sopravivenza Mingħajr Avveniment^d</u>	
Proporzjon ta' pazjenti b' Sopravivenza Mingħajr Avveniment (CI ta' 90%)	100% (100%, 100%)

Taqsiriet: CHOP-INTEND=Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; CI=*Confidence Interval* (Intervall ta' Kunfidenza)

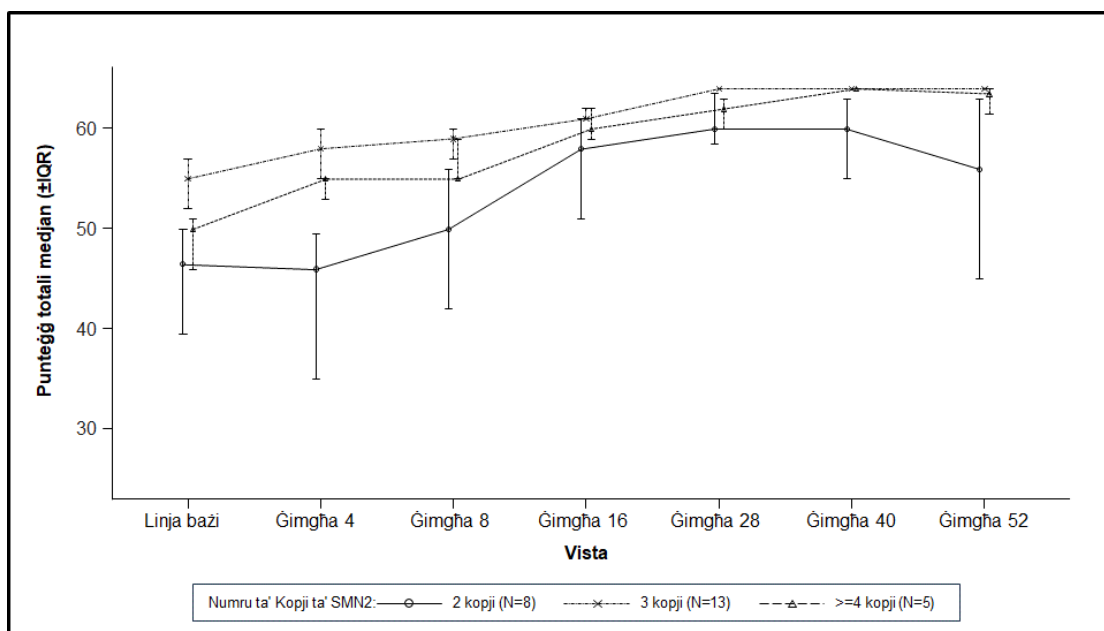
^a Abbazi ta' N=25

^b Pazjent wiehed ma ġiex evalwat.

^c Id-dhul l-isptar jinkludi kull dhul l-isptar li dam għal mill-inqas jumejn, u li mhuwiex dovut għall-htigijiet tal-istudju.

^d Avveniment jirreferi għal mewt jew ventilazzjoni permanenti; ventilazzjoni permanenti hija ddefinita bhala trakeostomija jew ≥ 16 -il siegħa ta' ventilazzjoni mhux invażiva kuljum jew intubazzjoni għal >21 jum konsekuttiv fin-nuqqas ta', jew wara li jgħaddi, avveniment akut riversibbli.

Figura 5. Puntegġi Totali Medjana ta' CHOP-INTEND skont il-Vista u n-numru ta' kopji ta' SMN2 (popolazzjoni ITT)



Taqsiriet: IQR = *Interquartile range* (Medda interkwartili); SMN2 = *Survival of Motor Neuron 2* (Sopravivenza tan-Newroni Motorji 2).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-parametri farmakokinetiċi kienu kkaratterizzati f'individwi adulti f'saħħithom u f'pazjenti b'SMA.

Wara l-ġhoti tat-trattament bhala soluzzjoni orali, il-PK ta' risdiplam kienet kważi lineari bejn 0.6 u 18 mg. Il-PK ta' risdiplam ġiet deskritta l-aħjar minn mudell tal-PK tal-popolazzjoni b'assorbiment ta' tliet kompartimenti ta' tranżitu, dispożizzjoni ta' żewġ kompartimenti u eliminazzjoni tal-ewwel ordni. Il-piż tal-ġisem u l-età nstab li għandhom effett sinifikanti fuq il-PK.

L-esponiment stmat ($AUC_{0-24\text{siegħa}}$ medja) għall-pazjenti b'SMA b'bidu infantili (età ta' 2-7 xhur meta ġew irregġstrati) bid-doża terapewtika ta' 0.2 mg/kg darba kuljum kien ta' 1930 ng.siegħa/mL. L-esponiment medju stmat fit-trabi qabel joħorġu s-sintomi (età ta' 16-il jum sa <xahrejn) fl-istudju RAINBOWFISH kien ta' 2020 ng.siegħa/mL b'0.15 mg/kg wara ġimagħtejn ta' ġhoti darba kuljum. L-esponiment stmat għall-pazjenti b'SMA li toħroġ aktar tard (età ta' 2-25 sena meta ġew irregġstrati) fl-istudju SUNFISH (Parti 2) bid-doża terapewtika (0.25 mg/kg darba kuljum għall-pazjenti b'piż tal-ġisem ta' <20 kg; 5 mg darba kuljum għall-pazjenti b'piż tal-ġisem ta' ≥ 20 kg) kien ta' 2070 ng.siegħa/mL. L-esponiment stmat ($AUC_{0-24\text{siegħa}}$ medja) għall-pazjenti li fil-passat kienu rċevew trattament għal SMA (età ta' 1-60 sena meta ġew irregġstrati) kien ta' 1700 ng.siegħa/mL bid-doża terapewtika ta' 0.25 mg/kg jew 5 mg. Il-konċentrazzjoni massima osservata (C_{max} medja) kienet ta' 194 ng/mL b'0.2 mg/kg f'FIREFISH, ta' 120 ng/mL fil-Parti 2 ta' SUNFISH, u ta' 129 ng/mL f'JEWELFISH, u l-konċentrazzjoni massima stmata b'0.15 mg/kg f'RAINBOWFISH hija ta' 111 ng/mL.

Assorbiment

Risdiplam ġie assorbit malajr fl-istat sajjem b' t_{max} fil-plażma li jvarja minn siegħa sa 4 sigħat wara ġhoti mill-ħalq. Abbażi ta' *data* limitata (n=3), l-ikel (breakfast b'kontenut għoli ta' xaħam u kaloriji) ma kellu l-ebda effett rilevanti fuq l-esponiment ta' risdiplam. Fl-istudji kliniċi, risdiplam ingħata ma' ikla filgħodu jew wara t-treddiġh.

Distribuzzjoni

Risdiplam jinfirex b'mod ugwali fil-partijiet kollha tal-ġisem, inkluża s-sistema nervuża ċentrali (CNS, *central nervous system*) billi jaqsam il-barriera ematoencefalika (*blood brain barrier*), u b'hekk iwassal biex tiżdied il-proteina SMN fis-CNS u fil-ġisem kollu. Il-konċentrazzjonijiet ta' risdiplam fil-plażma u tal-proteina SMN fid-demm jirriflettu d-distribuzzjoni u l-effetti farmakodinamiċi tiegħu fit-tessuti bhall-moħħ u l-muskoli.

L-istimi tal-parametru farmakokinetiku tal-popolazzjoni kienu 98 L għall-volum ċentrali apparenti ta' distribuzzjoni, 93 L għall-volum periferali, u 0.68 L/siegħa għat-tneħħija interkompartimentali.

Risdiplam jintrabat b'mod predominanti mal-albumina tas-serum, mingħajr ma jintrabat ma' alpha-1 acid glycoprotein, bi frazzjoni ħielsa ta' 11%.

Bijotrasformazzjoni

Risdiplam jiġi mmetabolizzat primarjament minn FMO1 u FMO3, u anke mis-CYP 1A1, 2J2, 3A4, u 3A7.

L-ġhoti ta' 200 mg itraconazole darbtejn kuljum, inibitur qawwi ta' CYP3A, flimkien ma' doża orali waħda ta' 6 mg risdiplam ma wera l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-PK ta' risdiplam (żieda ta' 11% fl-AUC, tnaqqis ta' 9% fis- C_{max}).

Eliminazzjoni

L-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni stmaw tneħħija apparenti (CL/F) ta' 2.6 L/siegħa għal risdiplam.

Il-half-life effettiva ta' risdiplam kienet ta' madwar 50 siegħa fil-pazjenti b'SMA.

Risdiplam mhuwiex sustanza fuq xiex taġixxi l-proteina umana ta' rezistenza għal hafna mediċini 1 (MDR1, *human multidrug resistance protein 1*).

Madwar 53% tad-doża (14% risdiplam mhux mibdul) tneħhiet fl-ippurgar u 28% fl-awrina (8% risdiplam mhux mibdul). Il-mediċina oriġinali kienet il-komponent maġġuri li nstab fil-plażma, li ammonta għal 83% tal-materjal relatat mal-mediċina fiċ-ċirkolazzjoni. Il-metabolit farmakologikament inattiv M1 ġie identifikat bħala l-metabolit maġġuri li jiċċirkola.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Il-piż tal-ġisem u l-età kienu identifikati bħala covariates fl-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni. Għalhekk, fuq il-bażi tat-tali mudell, id-doża hija aġġustata abbażi tal-età (inqas u aktar minn xahrejn u sentejn) u l-piż tal-ġisem (sa 20 kg) biex jinkiseb esponiment simili fil-medda kollha ta' età u piż tal-ġisem. Hemm *data* limitata disponibbli dwar il-PK f'pazjenti b'età ta' inqas minn 20 jum, peress li tarbija tat-twelid waħda biss b'età ta' 16-il jum irċeviet risdiplam b'doża aktar baxxa (0.04 mg/kg) fl-istudji kliniċi.

Popolazzjoni anzjana

Ma twettaq l-ebda studju ddedikat biex jinvestiga l-PK f'pazjenti b'SMA b'età ta' aktar minn 60 sena. Individwi mingħajr SMA sal-età ta' 69 sena kienu inkluzi fl-istudji kliniċi dwar il-PK, li jindika li mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għall-pazjenti sal-età ta' 69 sena.

Indeboliment tal-kliewi

Ma twettaq l-ebda studju biex tiġi investigata l-PK ta' risdiplam f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi. L-eliminazzjoni ta' risdiplam bħala entità mhux mibdula permezz tat-tneħhija mill-kliewi hija żgħira (8%).

Indeboliment tal-fwied

Indeboliment ħafif u moderat tal-fwied ma kellu l-ebda impatt sinifikanti fuq il-PK ta' risdiplam. Wara għoti wiehed mill-ħalq ta' 5 mg risdiplam, il-proporzjonijiet medji għal C_{max} u AUC kienu ta' 0.95 u 0.80 f'individwi b'indeboliment ħafif (n=8) u 1.20 u 1.08 f'individwi b'indeboliment moderat (n=8) tal-fwied meta mqabbel ma' kontrolli f'saħħithom (n=10). Is-sigurtà u l-PK f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied ma ġewx studjati.

Etniċità

Il-PK ta' risdiplam ma kinitx differenti f'individwi Ġappuniżi u dawk Kawkasi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Indeboliment tal-fertilità

It-trattament b'risdiplam ġie assoċjat ma' waqfien taċ-ċelluli ġerminali tal-irġiel fil-firien u x-xadini mingħajr margni tas-sigurtà abbażi tal-esponimenti sistemici fil-livell bla effett avvers osservat (NOAEL, *no observed adverse effect level*). Dawn l-effetti wasslu għal spermatoċiti deġenerati, deġenerazzjoni/nekrozi tal-epitelju seminferuż, u oligo/aspermja fl-epididime. L-effetti ta' risdiplam fuq iċ-ċelluli tal-isperma x'aktarx huma relatati ma' interferenza ta' risdiplam maċ-ċiklu taċ-ċellula ta' ċelluli li jkun qed jiddividu, li hija speċifika għall-istadju u mistennija li tkun riversibbli. Wara trattament b'risdiplam ma ġie osservat l-ebda effett fuq l-organi riproduttivi tan-nisa fil-firien u x-xadini.

Ma twettqux studji dwar il-fertilità u l-iżvilupp bikri tal-embriju bl-ghoti fl-istess waqt ta' risdiplam, peress li l-potenzjal ta' waqfien tač-čelluli tal-isperma u ta' effett tossiku fuq l-embriju waqt it-trattament diġà kien ġie identifikat bit-trattament tal-firien u x-xadini fi studji oħra dwar l-effett tossiku. Ma ġie osservat l-ebda indeboliment fil-fertilità tal-irġiel jew fil-fertilità tan-nisa f'żewġ studji li fihom il-firien ġew mgħammra, jew wara t-tlestija ta' perjodu ta' trattament ta' 13-il ġimgħa li beda mal-fatma, jew 8 ġimgħat wara t-tlestija ta' perjodu ta' trattament ta' 4 ġimgħat li beda mal-età ta' 4 ijiem.

Effett fuq l-istruttura tar-retina

Trattament kroniku ta' xadini b'risdiplam iproduča evidenza ta' effett fuq ir-retina f'termini ta' deġenerazzjoni tal-fotoriçetturi li tibda fil-periferija tar-retina. Wara l-waqfien tat-trattament, l-effetti fuq ir-retinogramma kienu parzjalment riversibbli iżda d-deġenerazzjoni tal-fotoriçetturi ma kinitx. L-effetti kienu mmonitorjati permezz ta' tomografija tal-koerenza ottika (OCT, *optical coherence tomography*) u permezz ta' elettroretinografija (ERG). L-effetti kienu osservati b'esponimenti ta' aktar minn darbtejn l-esponiment fil-bnedmin bid-doża terapewtika mingħajr margni tas-sigurtà abbażi tal-esponimenti sistemici fl-NOAEL. Tali sejbiet ma ġewx osservati f'firien albino jew pigmentati meta ngħataw doża kronika ta' risdiplam b'esponimenti li jaqbżu daww fix-xadini

Effett fuq it-tessuti tal-epitelju

Effetti fuq l-istoloġija tal-ġilda, tal-laringi u tal-kappell tal-ġhajj u fuq l-apparat gastrointestinali kienu evidenti fil-firien u x-xadini ttrattati b'risdiplam. Il-bidliet bdew jiġu osservati b'dożi għoljin bi trattament għal ġimgħtejn u aktar. Bi trattament kroniku għal 39 ġimgħa fix-xadini, l-NOAEL kien f'esponiment ta' aktar minn darbtejn l-esponiment medju fil-bnedmin bid-doża terapewtika.

Effett fuq il-parametri ematoloġici

Fit-test akut tal-mikronukleu tal-mudullun fil-firien, ġie osservat tnaqqis ta' aktar minn 50% fil-proporzjon ta' eritroçiti polikromatiçi (immaturi) għal normokromatiçi (adulti), li jindika effett tossiku sostanzjali għall-mudullun, bil-livell ta' doża għolja b'esponiment ta' aktar minn 15-il darba l-esponiment medju fil-bnedmin bid-doża terapewtika. Bi trattament itwal tal-firien għal 26 ġimgħa, il-margni tal-esponiment għall-NOAEL kienu madwar 4 darbiet l-esponiment medju fil-bnedmin bid-doża terapewtika.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Risdiplam mhuwiex mutaġeniku f'assay tal-mutazzjoni invertita fil-batterji (*bacterial reverse mutation assay*). F'çelluli mammiferi *in vitro* u fil-mudullun tal-firien, risdiplam iżid il-frekwenza ta' çelluli mikronukleati. Ġiet osservata induzzjoni tal-mikronukleu fil-mudullun f'diversi studji dwar l-effett tossiku fil-firien (annimali adulti u frieħ). L-NOAEL fl-istudji kollha huwa assoçjat ma' esponiment ta' madwar 1.5 darbiet l-esponiment fil-bnedmin bid-doża terapewtika. Id-*data* indikat li dan l-effett huwa indirett u sekondarju għal interferenza ta' risdiplam maç-çiklu taç-çelluli ta' çelluli li jkunu qed jiddividu. Risdiplam m'għandux potenzjal li jagħmel ħsara diretta lid-DNA.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Fi studji f'firien tqal ittrattati b'risdiplam, kien evidenti effett tossiku għall-embriju u l-fetu b'piz aktar baxx tal-fetu u żvilupp ittardjat. L-NOAEL għal dan l-effett kien madwar darbtejn oghla mil-livelli ta' esponiment li ntlahqu bid-doża terapewtika ta' risdiplam fil-pazjenti. Fi studji bi fniek tqal, ġew osservati effetti dismorfoġeniçi f'esponimenti assoçjati wkoll ma' effett tossiku għall-omm. Dawn kienu jikkonsistu f'erba' feti (4%) minn 4 btien (22%) b'idroçefalija. L-NOAEL kien madwar 4 darbiet il-livelli ta' esponiment li ntlahqu bid-doża terapewtika ta' risdiplam fil-pazjenti.

Fi studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid f'firien ittrattati kuljum b'risdiplam, risdiplam ikkawża ttardjar żgħir hafna fit-tul tal-ġestazzjoni. Studji f'firien tqal u dawk li kienu qed iredgħu wrew li risdiplam jaqşam il-barriera tal-plaċenta u jitnehħa fil-ħalib tas-sider.

Karċinoġeniċità

Risdiplam ma weriex potenzjal karċinoġeniku fi ġrieden transġeniċi rasH2 fuq perjodu ta' 6 xhur u fi studju ta' sentejn fil-firien b'esponimenti ekwivalenti għal dawk fil-bnedmin li jirċievu d-doża massima rakkomandata fil-bniedem (MRHD, *maximum recommended human dose*). Żidiet sinifikanti fit-tumuri tal-glandola prepuzjali fil-firien irġiel u tal-glandola klitorali fil-firien nisa b'4 darbiet l-esponiment tal-MRHD m'għandhomx rilevanza għall-bniedem, peress li t-tnejn huma organi speċifiċi għall-animali gerriema.

Studji f'animali frieħ

Data minn animali frieħ ma turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

mannitol (E 421)
isomalt (E 953)
toghma tal-frawli
tartaric acid (E 334)
sodium benzoate (E 211)
macrogol/polyethylene glycol 6000
sucralose
ascorbic acid (E 300)
disodium edetate dihydrate

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Trab għal soluzzjoni orali

Sentejn

Soluzzjoni orali kkostitwita

64 jum maħżuna fi frigġ (2 sa 8°C).

Jekk meħtieġ, il-pazjent jew il-persuna li tieħu ħsiebu jistgħu jaħżnu s-soluzzjoni orali f'temperatura ambjentali (taħt 1-40°C) għal mhux aktar minn total ta' 120 siegħa (5 ijiem). Is-soluzzjoni orali għandha terġa' titpoġġa fil-frigġ meta ma jkunx għadu meħtieġ li l-flixxun jinżamm f'temperatura ambjentali. Għandu jiġi mmonitorjat il-ħin totali barra mill-frigġ (taħt 1-40°C).

Is-soluzzjoni orali għandha tintrema jekk tkun giet maħżuna f'temperatura ambjentali (taħt 1-40°C) għal aktar minn total ta' 120 siegħa (5 ijiem), jew għal kwalunkwe perjodu ta' ħin miżmuma f'temperatura ta' aktar minn 40°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Trab għal soluzzjoni orali

Żomm fil-flixxun oriġinali tal-ħgieg lewn l-ambra sabiex tilqa' mid-dawl.

Soluzzjoni orali kkostitwita

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-kostituzzjoni tal-prodott medicinali, ara sezzjoni 6.3. Żomm is-soluzzjoni orali fil-flixxun oriġinali tal-ħgieg lewn l-ambra sabiex tilqa' mid-dawl u dejjem żomm il-flixxun wieqaf rasu 'l fuq bl-għatu magħluq sewwa.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-ħgieg tat-tip III lewn l-ambra b'għatu bil-kamin li ma jistax jinfetaħ mit-tfal u li jkun jidher jekk jiġi mbagħbas.

Kull kartuna fiha; flixxun wieħed, adapter tal-flixxun wieħed li tagħfsu 'l ġewwa, żewġ siringi tal-ħalq lewn l-ambra bi gradazzjonijiet ta' 1 mL li jistgħu jerġgħu jintużaw, tnejn ta' 6 mL li jistgħu jerġgħu jintużaw u waħda ta' 12-il mL li tista' terġa' tintuża.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Evrysdi trab għandu jiġi kkostitwit għas-soluzzjoni orali minn HCP (eż. spiżjar) qabel ma jinghata.

Preparazzjoni

Għandha tiġi eżerċitata kawtela fl-immaniġġar ta' Evrysdi trab għal soluzzjoni orali (ara sezzjoni 4.4). Evita li tiehdu man-nifs u kuntatt dirett mal-ġilda jew mal-membrani mukużi bit-trab niexef u s-soluzzjoni kkostitwita.

Ilbes ingwanti li jintremew wara l-użu matul il-kostituzzjoni u waqt li timsaħ il-wieċ ta' barra tal-flixxun/tal-għatu u waqt li tnaddaf il-wieċ li taħdem fuqu wara l-kostituzzjoni. Jekk isir kuntatt, aħsel sew bis-sapun u l-ilma; laħlaħ l-għajnejn bl-ilma.

Istruzzjonijiet għall-kostituzzjoni:

1. Ħabbat bil-galbu l-qiegħ tal-flixxun tal-ħgieg magħluq biex jinqala' t-trab mill-qiegħ.
2. Nehhi l-għatu. Tarmix l-għatu.
3. Ferra' bir-reqqa 79 mL ta' ilma ppurifikat jew ilma għall-injezzjoni fil-flixxun ta' Evrysdi biex tikseb is-soluzzjoni orali ta' 0.75 mg/mL.
4. Żomm il-flixxun tal-medicina fuq il-mejda b'id waħda. Daħhal l-adapter tal-flixxun li tagħfsu 'l ġewwa fil-bokka billi tagħfsu 'l isfel bl-id l-oħra. Kun ċert/a li l-adapter ikun magħfus kompletament mat-tarf tal-bokka tal-flixxun.
5. Erga' poġġi l-għatu fuq il-flixxun u aghlaq il-flixxun sewwa. Kun ċert/a li jkun magħluq kompletament u mbagħad ħawdu sew għal 15-il sekonda. Stenna 10 minuti. Issa għandu jkollok soluzzjoni ċara. Wara dan, erga' hawwad sew għal 15-il sekonda oħra.
6. Ikteb id-data "Armi wara" tas-soluzzjoni fuq it-tikketta tal-flixxun u l-kartuna. (Id-data "Armi wara" hija kkalkulata bħala 64 jum wara l-kostituzzjoni, il-jum tal-kostituzzjoni jingħadd bħala l-jum 0). Erga' poġġi l-flixxun fil-kartuna oriġinali tiegħu, mas-siringi (f'boroż żgħar), il-Fuljett ta' Tagħrif, u l-ktejjeb ta' Istruzzjonijiet għall-Użu. Aħżen il-kartuna fil-frigġ (2 sa 8°C).

Armi kwalunkwe porzjon mhux użat 64 jum wara l-kostituzzjoni.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligġiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1531/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Marzu 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiż-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżura ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar l-Effikaċja Wara l-Awtorizzazzjoni (PAES): studju prospettiv u ta' osservazzjoni fit-tul biex jevalwa aktar il-progressjoni tal-marda f'pazjenti b'SMA (kemm qabel joħorgu s-sintomi kif ukoll f'dawk sintomatiċi) b'minn 1 sa 4 kopji ta' <i>SMN2</i> ittrattati b'risdiplam, meta mqabbla mad- <i>data</i> tal-istorja naturali f'pazjenti mhux ittrattati.	2030

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Evrysdi 0.75 mg/mL trab għal soluzzjoni orali
risdiplam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Flixxun wiehed fih 60 mg ta' risdiplam f'2.0 g ta' trab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sodium benzoate (E 211) u isomalt (E 953).
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni orali

Flixxun wiehed

Fih ukoll adapter tal-flixxun wiehed li tagħfsu 'l ġewwa, 5 siringi li jistgħu jerggħu jintużaw (tnejn ta' 1 mL, tnejn ta' 6 mL u waħda ta' 12-il mL).

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Għal użu orali wara l-kostituzzjoni

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tihux it-trab man-nifs. Evita kuntatt mal-ġilda bit-trab u s-soluzzjoni kkostitwita

8. DATA TA' SKADENZA

Trab EXP

Soluzzjoni orali. Armi wara (jj-xx-ssss)

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Soluzzjoni orali kkostitwita: Aħżen fi frigġ (2°C - 8°C). Aħżen fil-flixxkun originali, magħluq sewwa, u dejjem f'pożizzjoni wieqfa rasu 'l fuq

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1531/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Evrysdi

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Evrysdi 0.75 mg/mL trab għal soluzzjoni orali
risdiplam

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Flixkun wiehed fih 60 mg ta' risdiplam f'2.0 g ta' trab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sodium benzoate (E 211) u isomalt (E 953).
Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal soluzzjoni orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Evita kuntatt mal-ġilda.

8. DATA TA' SKADENZA

Trab: EXP

Soluzzjoni orali. Armi wara

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Soluzzjoni orali: Aħżen f' temperatura ta' 2°C - 8°C. Żomm il-flixxun magħluq sewwa u f' pożizzjoni wieqfa rasu 'l fuq.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1531/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Evrysdi 0.75 mg/mL trab għal soluzzjoni orali risdiplam

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tibdew tiehdu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalikom.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tagħkom.
- Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tagħkom. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Evrysdi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiehdu Evrysdi
3. Kif għandek tiehdu Evrysdi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Evrysdi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Evrysdi u għalxiex jintuża

X'inhu Evrysdi

Evrysdi huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva risdiplam.

Għalxiex jintuża Evrysdi

Evrysdi jintuża biex jitratta atrofija muskolari tas-sinsla tad-dahar (SMA, *spinal muscular atrophy*), marda ġenetika.

X'inhu atrofija muskolari tas-sinsla tad-dahar

SMA hija kkawżata minn nuqqas ta' proteina msejha proteina ta' sopravivenza tan-newroni motorji (SMN, *survival motor neuron*) fil-ġisem. Nuqqas tal-proteina SMN jista' jwassal biex inti jew it-tifel/tifla tiegħek titilfu newroni motorji, li huma ċelluli tan-nervituri li jikkontrollaw il-muskoli. Dan iwassal għal dgħufija u tnaqqis fil-massa tal-muskoli li jistgħu jaffettwaw movimenti ta' kuljum bħal kontroll tar-ras u tal-għonq, li tpoġġi bilqiegħda, timxi fuq idejk u saqajk u timxi fuq saqajk. Il-muskoli użati biex tiehdu n-nifs u tibra' jistgħu jiddgħajfu wkoll.

Kif jahdem Evrysdi

Risdiplam, is-sustanza attiva f'Evrysdi, taħdem billi tgħin lill-ġisem jipproduċi aktar proteina SMN. Dan ifisser li jintilfu inqas newroni motorji, u dan jista' jtejjeb kemm jaħdmu tajjeb il-muskoli f'persuni b'SMA.

Fit-trabi b'SMA tat-Tip 1 ittrattati fi provi kliniċi għal sena, Evrysdi għen biex:

- iżid it-tul tal-ħajja tagħhom u jnaqqas il-bżonn ta' ventilatur biex jgħinhom jieħdu n-nifs meta mqabbla mat-trabi b'SMA mhux ittrattati (25% tat-trabi mhux ittrattati biss ikunu mistennija li jibqgħu hajjin mingħajr il-bżonn ta' ventilazzjoni permanenti wara l-età ta' 14-il xahar meta mqabbla ma' 85% tal-pazjenti wara sena ta' trattament b'Evrysdi),
- tinzamm il-ħila li jibqgħu jieklu mill-ħalq fi 83% tal-pazjenti.

Fit-tfal (trabi fl-età li jibdeu jimxu sa adolexxenti) u fl-adulti b'SMA tat-Tip 2 u 3, Evrysdi jista' jżomm jew itejjeb il-kontroll tal-muskoli.

2. X'għandek tkun taf qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tieħdu Evrysdi

Tihux Evrysdi:

- jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek allergiċi għal risdiplam jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Jekk m'intix ċert/a, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tieħdu Evrysdi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma inti jew it-tifel/tifla tiegħek tieħdu Evrysdi.

It-trattament b'Evrysdi jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek jew jista' jaffettwa l-fertilità tal-irġiel. Ara "**Tqala, kontraċezzjoni, treddigh u fertilità tal-irġiel**" għal aktar informazzjoni.

Mediċini oħra u Evrysdi

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tieħdu, haħtu dan l-aħħar jew tistgħu tieħdu xi mediċini oħra fil-futur.

B'mod partikolari għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu jew irċevejt fil-passat xi waħda mill-mediċini li ġejjin:

- metformin – medicina użata għat-trattament tad-dijabete tat-tip II
- mediċini għat-trattament ta' SMA

Tqala, kontraċezzjoni, treddigh u fertilità tal-irġiel

Tqala

- Tihux Evrysdi jekk inti tqila. Dan minħabba li jekk tieħu din il-medicina waqt li tkun tqila, tista' tagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek.
- Qabel ma tibda t-trattament b'Evrysdi, it-tabib tiegħek għandu jagħmillek test tat-tqala. Dan minħabba li Evrysdi jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek.
- Jekk toħroġ tqila matul it-trattament tiegħek b'Evrysdi, għid lit-tabib tiegħek immedjament.

Inti u t-tabib tiegħek ser tiddeċiedu dwar x'inhu l-aħjar għalik u għat-tarbija fil-ġuf tiegħek.

Kontraċezzjoni

Għan-nisa

Toħroġx tqila:

- matul it-trattament tiegħek b'Evrysdi u
- għal xahar wara li tieqaf tieħu Evrysdi.

Kellem lit-tabib tiegħek dwar metodi affidabbli ta' kontroll tat-tqala li għandhom jintużaw matul it-trattament u għal xahar wara li twaqqaf it-trattament.

Għall-irġiel

Jekk is-sieħba tiegħek tista' toħroġ tqila, jeħtieġ li tevita t-tqala. Uża metodi affidabbli ta' kontroll tat-tqala (eż. condoms):

- matul it-trattament tiegħek b'Evrysdi u
- għal 4 xhur wara li tieqaf tieħu Evrysdi.

Kellem lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek dwar metodi affidabbli ta' kontroll tat-tqala li għandhom jintużaw.

Treddigh

Treddax waqt li tkun qed tieħu din il-medicina. Dan minhabba li Evrysdi jista' jgħaddi fil-ħalib tas-sider u, għalhekk, jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek.

Iddiskuti mat-tabib tiegħek jekk għandekx twaqqaf it-treddigh jew jekk għandekx tieqaf tieħu Evrysdi.

Fertilità tal-irġiel

Abbażi ta' sejbiet f'annimali, Evrysdi jista' jnaqqas il-fertilità tal-irġiel matul it-trattament u għal sa 4 xhur wara l-aħħar doża tiegħek. Jekk qed tippjana li jkollok it-tfal, itlob il-parir tat-tabib tiegħek. Tagħtix sperma matul it-trattament tiegħek u għal 4 xhur wara l-aħħar doża tiegħek ta' Evrysdi.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhuwiex probabbli li Evrysdi jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni.

Evrysdi fih sodium

Evrysdi fih ammont żgħir ta' sodium (melħ) - hemm anqas minn 1 mmol (23 mg) sodium anke fl-ogħla doża ta' kuljum ta' 5 mg (6.6 mL ta' soluzzjoni orali ta' 0.75 mg/mL). Dan ifisser li huwa essenzjalment 'hieles mis-sodium' u jista' jintuża minn persuni fuq dieta b'kontenut ristrett ta' sodium.

Evrysdi fih 0.375 mg ta' sodium benzoate f'kull mL. Sodium benzoate jista' jżid is-suffejra (sfurija tal-gilda u l-għajnejn) fi trabi tat-twelid (sal-età ta' 4 ġimġat).

Evrysdi fih isomalt

Evrysdi fih 2.97 mg ta' isomalt f'kull mL. Jekk it-tabib qallek li inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħdu dan il-prodott medicinali.

3. Kif ghandek tiehu Evrysdi

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Ghandek tirċievi Evrysdi bhala likwidu fi flixxkun. Jekk il-medicina fil-flixxkun tkun trab, tużahix u kkuntattja lill-ispizjar tiegħek.

Ghandek ukoll taqra u ssegwi bir-reqqa l-ktejjeb “Istruzzjonijiet għall-użu” anness dwar kif ghandek tiehu jew tagħti Evrysdi.

Kemm ghandek tiehu Evrysdi

- **Adolexxenti u adulti:** Id-doża ta’ kuljum ta’ Evrysdi hija ta’ 5 mg (6.6 mL tas-soluzzjoni orali).
- **Trabi u tfal:** It-tabib tiegħek ser jagħżel id-doża t-tajba ta’ Evrysdi skont l-età u l-piż tat-tifel/tifla tiegħek.

Inti jew it-tifel/tifla tiegħek ghandkom tiehdu d-doża ta’ kuljum tagħkom skont l-istruzzjonijiet tat-tabib tagħkom. Tibdilx id-doża mingħajr ma titkellem mat-tabib tagħkom.

Meta u kif ghandek tiehu Evrysdi

- Evrysdi huwa likwidu li jiġi ppreparat mill-ispizjar, u f’dan il-fuljett jissejjah “soluzzjoni” jew “medicina”.
- Hu Evrysdi darba kuljum wara ikla bejn wieħed u ieħor fl-istess hin tal-ġurnata. Dan ser jgħinek tiftakar xhin ghandek tiehu l-medicina tiegħek.
- Ixrob l-ilma wara li tiehu l-medicina. Thallatx il-medicina mal-ħalib jew ma’ ħalib tal-‘formula’.
- Hu jew agħti Evrysdi immedjament wara li jingibed fis-siringa tal-ħalq. Jekk ma jittehidx fi żmien 5 minuti, armi l-medicina mis-siringa tal-ħalq, u iġbed doża ġdida.
- Jekk Evrysdi jmiss mal-ġilda tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek, aħsel iż-żona bis-sapun u bl-ilma.

Ara l-ktejjeb “Istruzzjonijiet għall-użu”

Ktejjeb bl-“Istruzzjonijiet għall-użu” huwa inkluz fil-pakkett. Dan jurik kif tiġbed id-doża tiegħek bl-użu tas-siringa tal-ħalq li tista’ terġa’ tintuża mogħtija lilek. Inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tistgħu tiehdu l-medicina:

- mill-ħalq, jew
- permezz ta’ tubu gastrostomu, jew
- permezz ta’ tubu nażogastriku.

Għal kemm żmien ghandek tiehu Evrysdi

It-tabib tiegħek ser jgħidlek għal kemm żmien inti jew it-tifel/tifla tiegħek jeħtieġ li tiehdu Evrysdi. Twaqqafx it-trattament b’Evrysdi sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek biex tagħmel dan.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiehdu Evrysdi aktar milli suppost

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tiehdu Evrysdi aktar milli suppost, kellem tabib jew mur l-isptar minnufih. Hu l-pakkett tal-medicina u dan il-fuljett miegħek.

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinsew tiehdu Evrysdi jew tirremettu wara doża

- Jekk ma jkunux għaddew aktar minn 6 sigħat minn xhin inti jew it-tifel/tifla tiegħek normalment tiehdu Evrysdi, ħudu d-doża maqbuża malli tiftakru.

- Jekk ikunu għaddew aktar minn 6 sigħat minn xhin inti jew it-tifel/tifla tiegħek normalment tiehdu Evrysdi, tiħdux id-doża maqbuża u mbagħad ħudu d-doża li jkun imisskom fil-ħin tas-soltu. M'għandkomx tiehdu doża doppja biex tpatu għal kull doża li tkunu nsejtu tiehdu.
- Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tirremettu wara li tiehdu doża ta' Evrysdi, tiħdux doża żejda. Minflok, ħudu d-doża li jkun imiss fil-ħin tas-soltu l-gurnata ta' wara.

Jekk twaqqa' Evrysdi

Jekk twaqqa' Evrysdi, ixxotta ż-zona b'xugaman tal-karti niexef u mbagħad naddaf iż-zona bis-sapun u bl-ilma. Armi x-xugaman tal-karti mal-iskart u aħsel idejk sew bis-sapun u bl-ilma.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- dijarea
- raxx
- ugiġh ta' ras
- deni

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- dardir
- ulċeri fil-ħalq
- infezzjoni fil-bużżieqa tal-awrina
- ugiġh fil-ġogi

L-effett sekondarju li ġej ġie rrapportat wara t-tqegħid fis-suq ta' Evrysdi iżda l-frekwenza ta' kemm isehh mhix magħrufa:

- infjammazzjoni ta' kanali zġhar tad-demmi li fil-bieċa l-kbira taffettwa l-ġilda (vaskulite tal-ġilda).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek ikollkom xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Evrysdi

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Aħżen is-soluzzjoni orali fi friġġ (2 sa 8°C). Jekk meħtieġ, inti jew il-persuna li tiehu ħsiebek tistgħu taħżnu s-soluzzjoni orali f'temperatura ambjentali (taħt 1-40°C) għal mhux aktar minn total ta' 120 siegħa (5 ijiem). Erga' poġġi s-soluzzjoni orali fil-friġġ meta ma jkunx għadu meħtieġ li l-flixxkun jinżamm f'temperatura ambjentali.
- Immonitorja l-ħin totali barra mill-friġġ (taħt 1-40°C). Kif imsemmi hawn fuq, it-total tal-intervalli ta' ħin barra mill-friġġ m'għandux jaqbeż il-120 siegħa.

- Is-soluzzjoni orali tkun stabbli għal 64 jum wara li jippreparaha l-ispizjar meta tkun maħżuna fil-frigġ f' temperatura ta' 2°C sa 8°C. L-ispizjar ser jikteb id-data ta' meta tiskadi fuq it-tikketta tal-flixxun u fuq il-kartuna oriġinali wara "Armi wara". Tużax is-soluzzjoni wara din id-data "Armi wara" jew armi l-medicina jekk il-flixxun ikun ġie maħżun f' temperatura ambjentali (taħt 1-40°C) għal aktar minn total ta' 120 siegħa (5 ijiem).
- Armi l-medicina jekk il-flixxun ikun ġie maħżun għal kwalunkwe perjodu ta' ħin f' temperatura ta' aktar minn 40°C.
- Żomm il-medicina fil-flixxun oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Żomm il-flixxun tal-medicina wieqaf rasu 'l fuq, bl-għatu magħluq sewwa.
- Ladarba tkun għidt il-medicina fis-siringa tal-ħalq, uża Evrysdi minnufih. Taħzinx is-soluzzjoni ta' Evrysdi fis-siringa.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Evrysdi

- Is-sustanza attiva fis-soluzzjoni orali hi risdiplam.
- Kull mL ta' soluzzjoni orali fih 0.75 mg risdiplam.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma mannitol (E 421), isomalt (E 953), togħma tal-frawli, tartaric acid (E 334), sodium benzoate (E 211), macrogol/polyethylene glycol 6000, sucralose, ascorbic acid (E 300), disodium edetate dihydrate (ara Sezzjoni 2 'Evrysdi fih sodium' u 'Evrysdi fih isomalt').

Kif jidher Evrysdi u l-kontenut tal-pakkett

- Trab għal soluzzjoni orali, li jingħata bħala soluzzjoni orali wara l-preparazzjoni mill-ispizjar.
- Is-soluzzjoni hija soluzzjoni orali safra fl-aħdar għal safra, b'togħma tal-frawli, il-volum tas-soluzzjoni huwa ta' 80 mL.
- Kull kartuna fiha flixxun wieħed, adapter tal-flixxun wieħed li tagħfsu 'l ġewwa, żewġ siringi tal-ħalq ta' 1 mL, tnejn ta' 6 mL u waħda ta' 12-il mL lewn l-ambra li jistgħu jerġgħu jintużaw b'marki biex jgħinuk tiġbed id-doża t-tajba.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzzjonijiet għall-Użu– Għoti

Evrysdi 0.75 mg/mL trab għal soluzzjoni orali

risdiplam

Kun ċert/a li taqra u tifhem l-Istruzzjonijiet għall-Użu qabel ma tibda tuża Evrysdi. Dawn l-istruzzjonijiet juruk kif tipprepara u tagħti Evrysdi permezz ta' siringa tal-ħalq, tubu gastrostomu (G-tube, *gastrostomy tube*), jew tubu nażogastriku (Ng-tube, *nasogastric tube*).

Jekk għandek mistoqsijiet dwar kif tuża Evrysdi, tkellem mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek.

Evrysdi għandu jiġi bħala likwidu fi flixxun meta tirċevih. Evrysdi jiġi ppreparat minn spizjar f' soluzzjoni orali. **Tużahx** jekk il-medicina fil-flixxun tkun trab u kkuntattja lill-ispizjar tiegħek.

Informazzjoni importanti dwar Evrysdi

- Itlob lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jurik liema siringa tal-ħalq għandek tuża u kif tkejjel id-doża ta' kuljum tiegħek.
- Uża dejjem is-siringi tal-ħalq li jistgħu jerġgħu jintużaw li jkunu fil-pakkett biex tkejjel id-doża ta' kuljum tiegħek.
- Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk is-siringa/i tal-ħalq tiegħek jintilfu jew issirilhom xi ħsara. Huma ser javżawk dwar kif għandek tkompli tiegħu l-medicina tiegħek.
- Ara **“Kif tagħzel is-siringa tal-ħalq it-tajba għad-doża tiegħek ta' Evrysdi”**. Saqsi lill-ispizjar tiegħek jekk għandek mistoqsijiet dwar kif tagħzel is-siringa tal-ħalq it-tajba.
- Jekk l-adapter tal-flixxun ma jkunx fil-flixxun, **tużax** Evrysdi u kkuntattja lill-ispizjar tiegħek.
- Is-soluzzjoni orali tista' tiġi maħżuna f' temperatura ambjentali (taħt 1-40°C) għal mhux aktar minn total ta' 120 siegħa (5 ijiem). Immonitorja l-hin totali barra mill-friġġ (taħt 1-40°C).
- **Tużax** Evrysdi wara d-data **Armi wara** miktuba fuq it-tikketta tal-flixxun jew jekk inti jew il-persuna li tiegħu ħsiebek tkunu ħzintu l-flixxun f' temperatura ambjentali (taħt 1-40°C) għal aktar minn total ta' 120 siegħa (5 ijiem). Itlob lill-ispizjar tiegħek id-data **Armi wara** jekk din ma tkunx miktuba fuq it-tikketta tal-flixxun.
- Armi l-medicina jekk il-flixxun ikun ġie maħżun għal kwalunkwe perjodu ta' hin f' temperatura ta' aktar minn 40°C.
- **Thallatx** Evrysdi mal-ħalib jew ma' ħalib tal-‘formula’.
- **Tużax** Evrysdi jekk il-flixxun jew is-siringi tal-ħalq ikollhom xi ħsara.
- **Evita** li Evrysdi jiġi f'kuntatt mal-ġilda tiegħek. Jekk Evrysdi jiġi f'kuntatt mal-ġilda tiegħek, aħsel iż-żona bis-sapun u bl-ilma.
- Jekk twaqqa' Evrysdi, nixxef iż-żona b'xugaman tal-karti niexef u mbagħad naddaf iż-żona bis-sapun u bl-ilma. Armi x-xugaman tal-karti mal-iskart u aħsel idejk sew bis-sapun u bl-ilma.
- Jekk ma jkunx fadal biżżejjed Evrysdi fil-flixxun għad-doża tiegħek, armi l-flixxun b'Evrysdi li jifdal u s-siringi tal-ħalq użati kif jitolbu l-liġijiet lokali tiegħek; uża flixxun ġdid ta' Evrysdi għad-doża shiħa tiegħek. **Thallatx** Evrysdi mill-flixxun il-ġdid mal-flixxun li qed tuża bħalissa.

Kull kartuna ta' EVRYSDI fiha (Ara l-Figura A):

1. Flixxun wieħed ta' Evrydsi b'adapter tal-flixxun u għatu
2. Siringa tal-ħalq waħda ta' 12-il mL (f'borża żgħira)
3. 2 Siringi tal-ħalq ta' 6 mL (f'boroż żgħar)
4. 2 Siringi tal-ħalq ta' 1 mL (f'boroż żgħar)
5. Ktejjeb wieħed ta' Istruzzjonijiet għall-Użu (mhux muri)
6. Fuljett ta' Tagħrif wieħed (mhux muri)

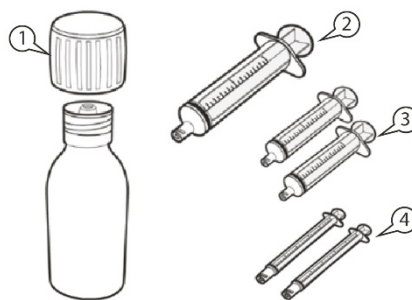


Figura A

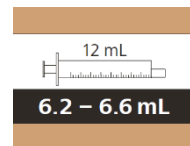
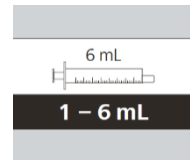
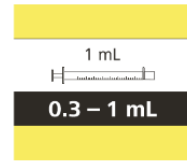
Kif taħzen Evrydsi

Jekk jogħġbok ara sezzjoni 5 “*Kif taħzen Evrydsi*” tal-Fuljett ta' Tagħrif għall-informazzjoni sħiħa.

A) Kif tiġbed il-volum tad-doża tiegħek

Kif tagħzel is-siringa tal-ħalq it-tajba għad-doża tiegħek ta' Evrysdi

- Jekk id-doża ta' kuljum tiegħek ta' Evrysdi hija bejn 0.3 mL u 1 mL, uża siringa tal-ħalq ta' 1 mL (tikketta safra).
- Jekk id-doża ta' kuljum tiegħek ta' Evrysdi hija bejn 1 mL u 6 mL, uża siringa tal-ħalq ta' 6 mL (tikketta griża).
- Jekk id-doża ta' kuljum tiegħek ta' Evrysdi hija ta' aktar minn 6 mL, uża siringa tal-ħalq ta' 12-il mL (tikketta kannella).



Saqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek dwar l-aġġustament tad-doża ta' kuljum tiegħek jew tat-tifel/tifla tiegħek għall-eqreb marka tas-siringa.

Kif tiġbed id-doża tiegħek ta' Evrysdi

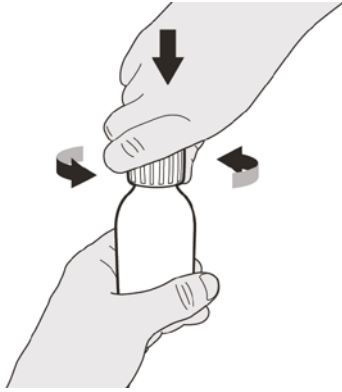


Figura B

Pass A1

Nehhi l-ġhatu billi tagħfsu 'l isfel u mbagħad iddawru lejn ix-xellug (kontra l-arloġġ) (Ara l-Figura B). Tarmix l-ġhatu.

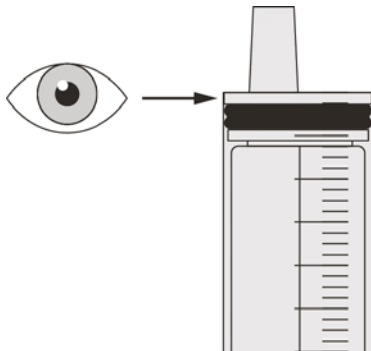


Figura Ċ

Pass A2

Imbotta l-plaġer tas-siringa tal-ħalq s'isfel nett biex tnehhi kwalunkwe arja fis-siringa tal-ħalq (Ara l-Figura Ċ).

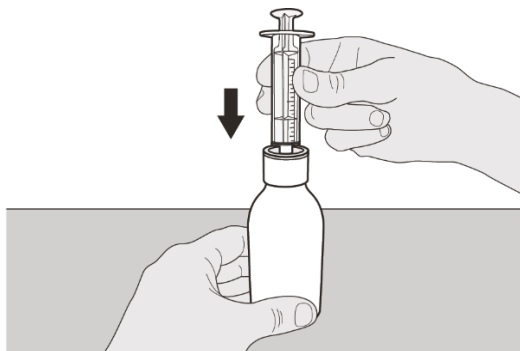


Figura D

Pass A3

Waqt li żżomm il-flixxun wieqaf rasu 'l fuq, dahħal il-ponta tas-siringa fl-adapter tal-flixxun (Ara l-Figura D).

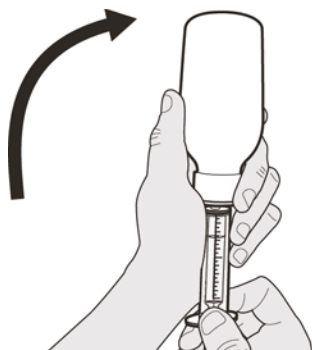


Figura E

Pass A4

Dawwar il-flixxun rasu 'l isfel bir-reqqa bil-ponta tas-siringa mdaħħal sewwa fl-adapter tal-flixxun (Ara l-Figura E).

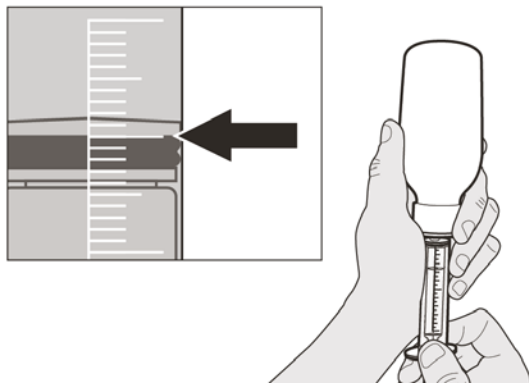


Figura F

Pass A5

Iġbed il-planġer bil-mod 'l isfel biex tiġbed id-doża tiegħek ta' Evrysdi. Il-parti ta' fuq tal-istopper iswed tal-planġer trid ikun eżatt bi dritt il-gradazzjoni tal-mL fuq is-siringa tal-ħalq għad-doża ta' kuljum tiegħek (Ara l-Figura F).

Wara li tkun għabt id-doża l-korretta, **żomm il-planġer sod biex ma thallihx jiċċaqlaq.**

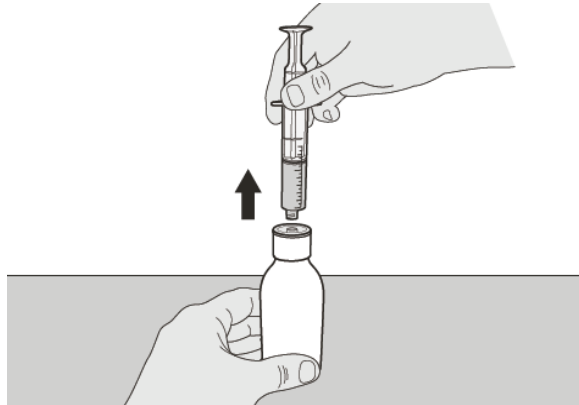


Figura G

Pass A6

Kompli żomm il-planġer sod biex ma thallihx jiċċaqlaq. Ħalli s-siringa tal-ħalq fl-adapter tal-flixxkun u dawwar il-flixxkun għal pożizzjoni wieqfa rasu 'l fuq. Poġġi l-flixxkun fuq wiċċ ċatt. Neħhi s-siringa tal-ħalq mill-adapter tal-flixxkun billi tiġbed is-siringa tal-ħalq dritt 'il fuq bil-galbu (Ara l-Figura G).

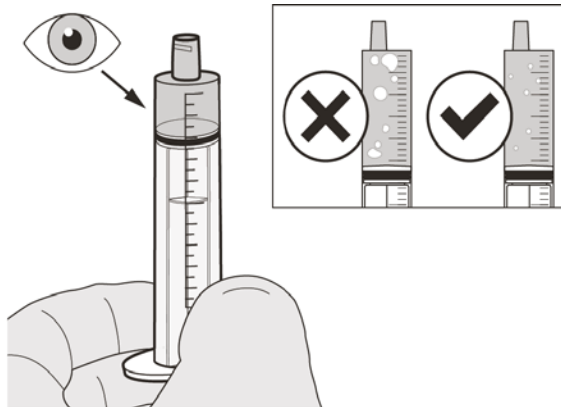


Figura H

Pass A7

Żomm is-siringa tal-ħalq bil-ponta tas-siringa tipponta 'l fuq. Iċċekkja l-mediċina fis-siringa tal-ħalq. **Jekk** hemm bżiejaq tal-arja kbar fis-siringa tal-ħalq (Ara l-Figura H) **jew jekk** għabt id-doża l-ħażina ta' Evrysdi, daħħal il-ponta tas-siringa sewwa fl-adapter tal-flixxkun. Imbotta l-planġer s'isfel nett sabiex il-mediċina terġa' lura fil-flixxkun u rrepeti l-Passi A4 sa A7.

Hu jew agħti Evrysdi immedjament wara li jingħbed fis-siringa tal-ħalq.

Jekk ma jitteħidx **fi żmien 5 minuti**, armi l-mediċina mis-siringa tal-ħalq u iġbed doża għida.

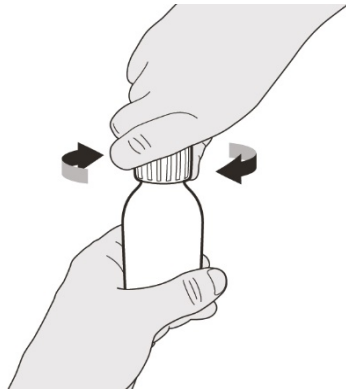


Figura I

Pass A8

Erga' poġġi l-ġhatu fuq il-flixxkun. Dawwar l-ġhatu lejn il-lemin (favur l-arloġġ) biex taghlaq il-flixxkun sew (Ara l-Figura I). Tneħħix l-adapter tal-flixxkun mill-flixxkun.

Jekk qed tiehu d-doża tiegħek ta' Evrysdi mill-halq, segwi l-istruzzjonijiet f'“**B) Kif tiehu doża ta' Evrysdi mill-halq**”.

Jekk qed tiehu d-doża tiegħek ta' Evrysdi permezz ta' tubu gastrostomu, segwi l-istruzzjonijiet f'“**C) Kif tagħti doża ta' Evrysdi permezz ta' tubu gastrostomu (G-tube, gastrostomy tube)**”.

Jekk qed tiehu d-doża tiegħek ta' Evrysdi permezz ta' tubu nazogastriku, segwi l-istruzzjonijiet f'“**D) Kif tagħti doża ta' Evrysdi permezz ta' tubu nazogastriku (NG-tube, nasogastric tube)**”.

Is-siringi orali ta' Evrysdi huma ddisinjati b'mod speċifiku biex ikunu kompatibbli mas-sistema ENFit®. Jekk it-tubu tiegħek għall-ġhoti tal-ikel mhuwiex kompatibbli ma' ENFit®, jista' jkollok bżonn konnettur ta' tranzizzjoni ENFit® biex tqabba is-siringa ta' Evrysdi mal-G-tube jew l-NG-tube tiegħek.

B) Kif tiehu doża ta' Evrysdi mill-halq

Poġġi bilqiegħda dritt/a meta tkun qed tiehu l-volum tad-doża ta' Evrysdi mill-halq.



Figura J

Pass B1

Poġġi s-siringa tal-halq fil-halq **bil-ponta tmiss ma' wahda mill-haddejn**.

Imbotta l-planger **bil-mod** s'isfel nett biex tagħti d-doża sħiħa ta' Evrysdi (Ara l-Figura J).

Jekk tagħti Evrysdi fuq wara tal-grizmejn jew malajr hafna tista' tikkawża fgar.

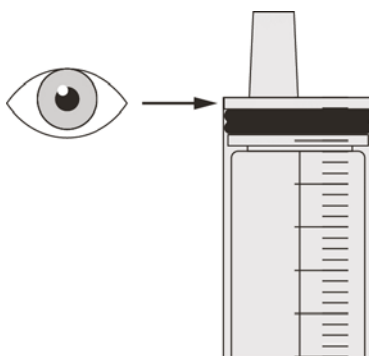


Figura K

Pass B2

Iċċekkja li ma fadalx medicina fis-siringa tal-halq (Ara l-Figura K).



Figura L

Pass B3

Ixrob fit ilma eżatt wara li tieġu d-doża ta' Evrysdi (Ara l-Figura L).

Mur għall-Pass E għal kif tnaddaf is-siringa.

Ċ) Kif tagħti doża ta' Evrysdi permezz ta' tubu gastrostomu

Jekk qed tagħti Evrysdi permezz ta' tubu gastrostomu, itlob lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jurik kif tispezzjona t-tubu gastrostomu qabel ma tagħti Evrysdi.

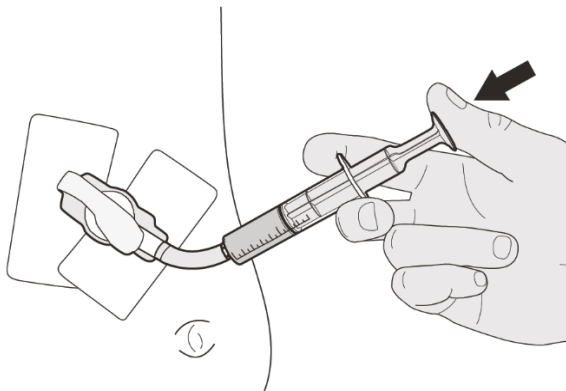


Figura M

Pass C1

Poġġi l-ponta tas-siringa tal-halq fit-tubu gastrostomu. Imbotta l-plaġer bil-mod s'isfel nett biex tagħti d-doża shiġa ta' Evrysdi (Ara l-Figura M).

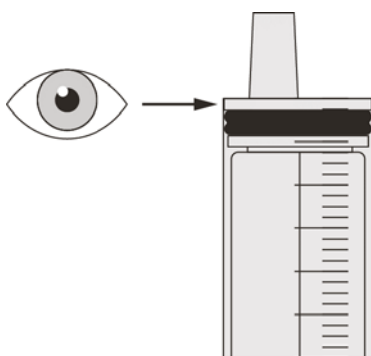


Figura N

Pass C2

Iċċekkja li ma fadalx medicina fis-siringa tal-halq (Ara l-Figura N).

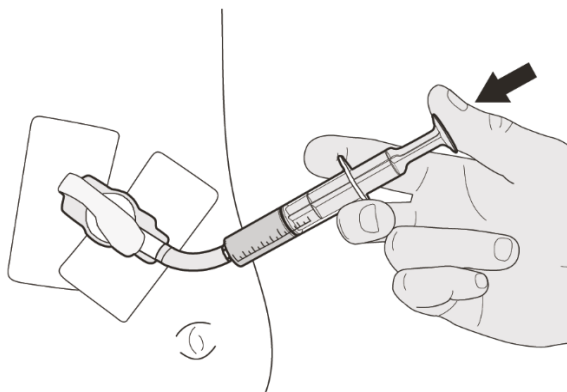


Figura O

Pass C3

Lahlah it-tubu gastrostomu b'10-20 mL ta' ilma eżatt wara li tagħti d-doża ta' Evrysdi (Ara l-Figura O).

Mur għall-Pass E għal kif tnaddaf is-siringa.

D) Kif tagħti doża ta' Evrysdi permezz ta' tubu nażogastriku

Jekk qed tagħti Evrysdi permezz ta' tubu nażogastriku, itlob lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jurik kif tispezzjona t-tubu nażogastriku qabel ma tagħti Evrysdi.

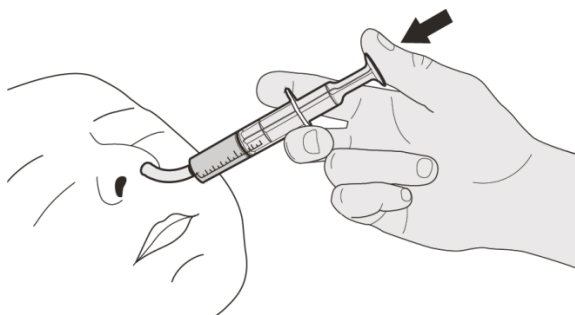


Figura P

Pass D1

Poġġi l-ponta tas-siringa tal-ħalq fit-tubu nażogastriku. Aghfas il-plaġer bil-mod s'isfel nett biex tagħti d-doża shiħa ta' Evrysdi (Ara l-Figura P).

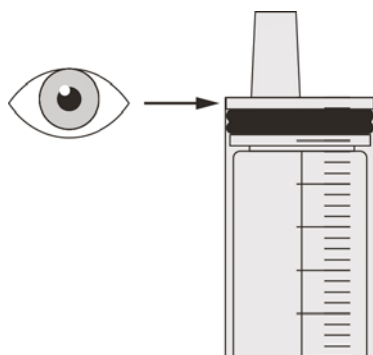


Figura Q

Pass D2

Iċċekkja li ma fadalx medicina fis-siringa tal-ħalq (Ara l-Figura Q).

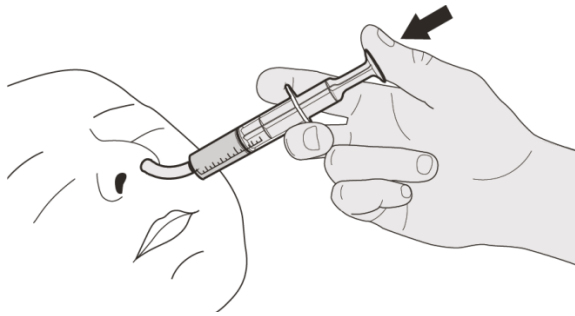


Figura R

Pass D3

Lahlaħ it-tubu nażogastriku b'10-20 mL ta' ilma eżatt wara li tagħti d-doża ta' Evrysdi (Ara l-Figura R).

Mur għall-Pass E għal kif tnaddaf is-siringa.

E) Kif tnaddaf is-siringa tal-ħalq wara l-użu

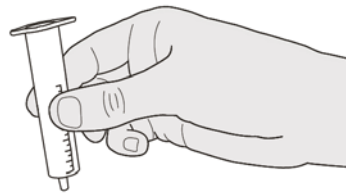
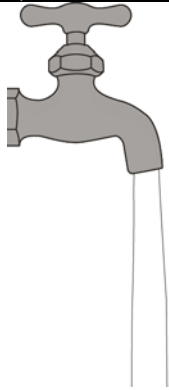


Figura S

Pass E1

Nehħi l-plaņġer mis-siringa tal-ħalq.

Lahlaħ it-tubu tas-siringa tal-ħalq sewwa b' ilma niezel nadif (Ara l-Figura S).

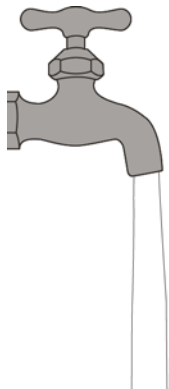


Figura T

Pass E2

Lahlaħ il-plaņġer sewwa b' ilma niezel nadif (Ara l-Figura T).

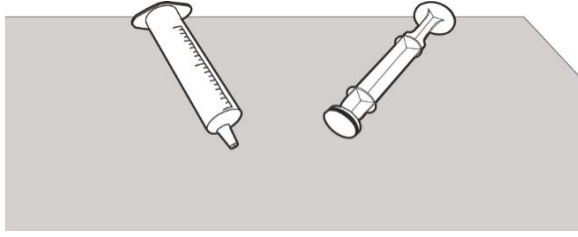


Figura U

Pass E3

Iċċekkja li t-tubu tas-siringa tal-ħalq u l-planġer huma nodfa.

Poġġi t-tubu tas-siringa tal-ħalq u l-planġer fuq wiċċ nadif f'post sigur biex jinxfu (Ara l-Figura U).

Aħsel idejk.

Ladarba jinxfu, erġa' dahħal il-planġer fit-tubu tas-siringa tal-ħalq u aħžen is-siringa mal-medicina tiegħek.

Istruzzjonijiet Għall-Kostituzzjoni

Evrysdi 0.75 mg/mL

trab għal soluzzjoni orali

risdiplam

Istruzzjonijiet għall-Kostituzzjoni

(GHALL-PROFESSIONISTI TAL-KURA TAS-SAHHA [EŻ. SPIŻJARA] BISS)

Kull kartuna ta' Evrysdi fiha (Ara l-Figura A):

1. Għatu wiehed
2. Flixxun wiehed ta' Evrysdi
3. Siringa tal-ħalq waħda ta' 12-il mL (f'borża żgħira)
4. 2 Siringi tal-ħalq ta' 6 mL (f'boroż żgħar)
5. 2 Siringi tal-ħalq ta' 1 mL (f'boroż żgħar)
6. Adapter tal-flixxun wiehed li tagħfsu 'l ġewwa
7. Fuljett ta' Tagħrif wiehed (mhux muri)
8. Istruzzjonijiet għall-Kostituzzjoni wiehed (mhux muri)
9. Istruzzjonijiet għall-Użu wiehed (mhux muri)

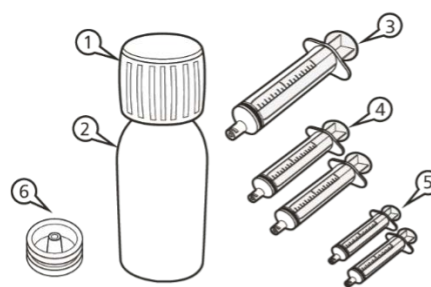


Figura A

Informazzjoni importanti dwar Evrysdi

- **Evita** li tiegħu Evrysdi trab **man-nifs**.
- **Uża ingwanti**.
- **Tużahx** jekk id-data ta' meta jiskadi t-trab tkun għaddiet. Id-data ta' meta jiskadi t-trab hija stampata fuq it-tikketta tal-flixxun.
- **Tagħtix** is-soluzzjoni kkostitwita jekk id-data Armi Wara tas-soluzzjoni taqbeż id-data ta' meta jiskadi originali tat-trab.
- **Evita kuntatt** tal-medicina mal-gilda tiegħek. Jekk il-medicina tmiss mal-gilda tiegħek, aħsel iż-zona bis-sapun u l-ilma.
- **Tużax** il-medicina jekk xi provvisti jkollhom difett jew ikunu nieqsa.
- Uża Ilma Ppurifikat jew Ilma għall-Injezzjoni biex tikkostitwixxi l-medicina.
- Iżżid siringi tal-ħalq oħra minbarra dawk ipprovduti fil-kartuna.

Kif taħzen Evrysdi

- Aħżen it-trab (medicina mhux ikkostitwita) f'temperatura ambjentali u żommu fil-kartuna.
- Aħżen is-soluzzjoni (medicina kkostitwita) fi frigg (2 sa 8°C) u żommha fil-kartuna f'pożizzjoni wieqfa rasha 'l fuq.
- Żomm is-soluzzjoni orali fil-flixxun originali u dejjem żomm il-flixxun f'pożizzjoni wieqfa rasu 'l fuq bl-għatu magħluq sewwa.

Kostituzzjoni

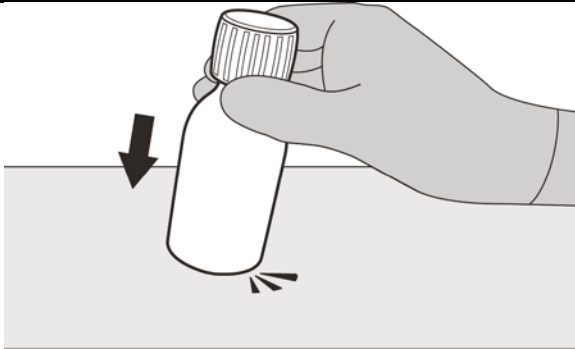


Figura B

Pass 1

Ħabbat bil-galbu l-qiegħ tal-flixxun biex jinqala' t-trab mill-qiegħ (Ara l-Figura B).

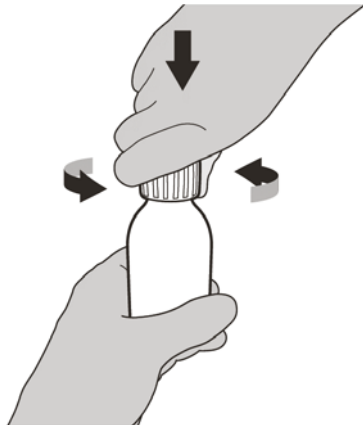


Figura Ċ

Pass 2

Nehħi l-għatu billi tagħfsu 'l isfel u mbagħad iddawru lejn ix-xellug (kontra l-arloġġ) (Ara l-Figura Ċ). Tarmix l-għatu.

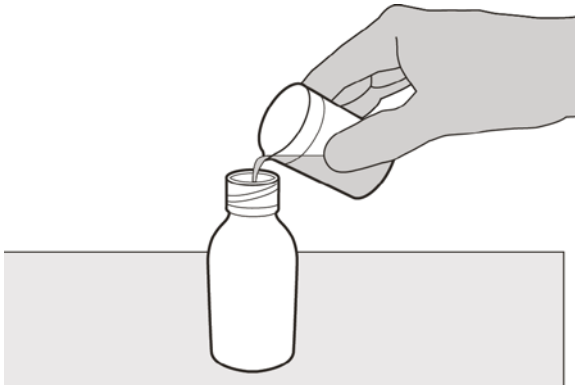


Figura D

Pass 3

Ferra' bir-reqqa 79 mL ta' Ilma Ppurifikat jew Ilma għall-Injezzjoni fil-flixxun tal-medicina (Ara l-Figura D).

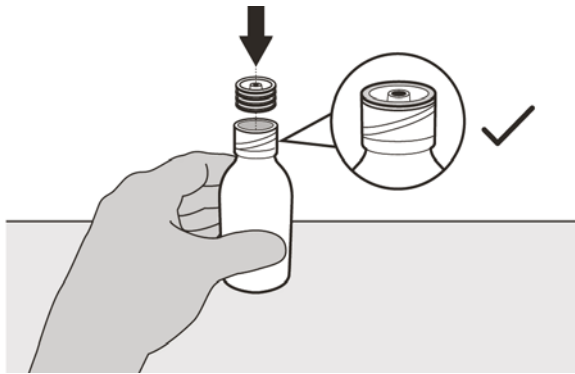


Figura E

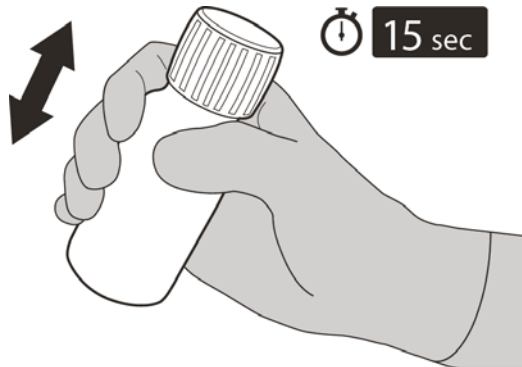


Figura F



Figura G

Pass 4

Żomm il-flixxun tal-mediċina fuq mejda b'id waħda.

Daħhal l-adapter tal-flixxun li tagħfsu 'l ġewwa fil-bokka billi tagħfsu 'l isfel bl-id l-oħra. Kun ċert/a li dan ikun magħfus kompletament mat-tarf tal-bokka tal-flixxun (Ara l-Figura E).

Pass 5

Erga' poġġi l-ġhatu fuq il-flixxun. Dawwar l-ġhatu lejn il-lemin (favur l-arloġġ) biex taghlaq il-flixxun.

Kun ċert/a li jkun magħluq kompletament u mbagħad hawdu sew għal 15-il sekonda (Ara l-Figura F).

Stenna 10 minuti. Issa għandu jkollok **soluzzjoni ċara**.

Wara dan, erga' hawwad sew għal 15-il sekonda oħra.

Pass 6

Ikkalkula d-data Armi Wara **bhala 64 jum** wara l-kostituzzjoni (Nota: il-jum tal-kostituzzjoni jingħadd bhala l-jum 0. Pereżempju, jekk il-kostituzzjoni ssir fl-1 ta' April, id-data Arma Wara ser tkun l-4 ta' Ġunju).

Ikteb id-data Armi Wara tas-soluzzjoni fuq it-tikketta tal-flixxun (Ara l-Figura G) u l-kartuna.

Erga' poġġi l-flixxun fil-kartuna originali tiegħu, mas-siringi (f'boroż żgħar), il-Fuljett ta' Tagħrif u l-ktejjeb ta' Istruzzjonijiet Għall-Użu.

Ahžen il-kartuna fil-frigġ (2 sa 8°C).