

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
від 23.10.2020 № 2418
Ресстраційне посвідчення
№ UA/18405/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
20.08 2021 № 1768

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
Еврісді
(Evrysdi®)

Склад:

діюча речовина: рисдиплам (risdiplam);

1 пляшка містить містить 60 мг рисдипламу;

1 мл відновленого розчину містить 0,75 мг рисдипламу;

допоміжні речовини: маніт, ізомальт, полуничний ароматизатор, кислота винна, натрію бензоат, поліетиленгліколь 6000, сахаралоза, кислота аскорбінова, динатрію едетат, дигідрат.

Лікарська форма. Порошок для орального розчину.

Основні фізико-хімічні властивості: світло-жовтий, жовтий, сірувато-жовтий, зеленувато-жовтий або світло-зелений порошок для відновлення. Відновлений розчин від зеленувато-жовтого до жовтого розчину.

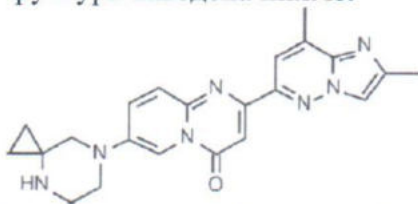
Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат. Інші засоби, що застосовуються у разі патології опорно-рухового апарату.
Код АТХ M09A X10.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лікарський засіб Еврісді, порошок для орального розчину, містить рисдиплам, який є модифікатором сплайсингу попередника матричної РНК (пре-мРНК) гену, що кодує білок виживання мотонейронів 2 (SMN2).

Хімічною назвою рисдипламу є 7-(4,7-діазаспіро[2.5]октан-7-іл)-2-(2,8диметилімідазо[1,2-b]піридазин-6-іл)піридо-4Н-[1,2-а]піримідин-4-она. Молекулярна маса рисдипламу становить 401,46 г/моль. Молекулярною формулою рисдипламу є C₂₂H₂₃N₇O, а хімічна структура наведена нижче.



У клінічних дослідженнях Еврісді призводив до збільшення рівня білка SMN із зміною медіани більше ніж удвічі від вихідного рівня протягом 4 тижнів після початку лікування.

Таке збільшення підтримувалося протягом усього періоду лікування (щонайменше протягом 12 місяців) при всіх типах спінальної м'язової атрофії (СМА).

Механізм дії

Рисдиплам є модифікатором сплайсингу попередника матричної РНК (пре-мРНК) гену виживання мотонейронів 2 (SMN2), розробленим для лікування СМА, спричиненої мутаціями хромосоми 5q, що призводять до дефіциту білка SMN. При застосуванні аналізу *in vitro* та досліджень на трансгенних моделях СМА у тварин було показано, що рисдиплам збільшує включення екзону 7 у транскрипт матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) SMN2 та вироблення повноцінного білка SMN у головному мозку.

Дані *in vitro* та *in vivo* свідчать, що рисдиплам може спричинити альтернативний сплайсинг додаткових генів, у тому числі FOXM1 і MADD. Вважається, що FOXM1 і MADD залучені в регуляцію клітинного циклу та апоптоз, відповідно, та ідентифіковані як такі, що сприяють виникненню побічних ефектів, що спостерігались у тварин.

Клінічні дослідження

Ефективність препарату Еврісді для лікування пацієнтів з інфантильним початком та пізнім початком СМА вивчали в двох клінічних дослідженнях: дослідженні 1 (NCT02913482) і дослідженні 2 (NCT02908685).

Загалом результати цих досліджень підтверджують ефективність препарату Еврісді для лікування СМА у пацієнтів віком від 2 місяців, а також доводять необхідність раннього початку лікування лікарським засобом Еврісді.

Інфантильний початок СМА

Дослідження 1 – відкрите дослідження з 2 частин, у якому вивчали ефективність, безпеку, фармакокінетику та фармакодинаміку препарату Еврісді у пацієнтів із СМА 1 типу (початок симптомів у віці від 28 днів до 3 місяців). Частина 1 дослідження 1 (n = 21) надає дані з ефективності та безпеки у пацієнтів із СМА 1 типу. Додаткова інформація з безпеки отримана в частині 2 дослідження 1 (n = 41) у пацієнтів із СМА 1 типу (див. розділ «Побічні реакції»).

У частині 1 дослідження 1 пацієнти (n = 21) були включені в одну із когорт двох доз. Пацієнтам в когорті більшої дози (n = 17) було скориговано дозу до рекомендованої дози 0,2 мг/кг/день до 12 місяців лікування, у той час як пацієнтам в когорті меншої дози (n = 4) дозу не коригували.

Ефективність було встановлено на основі здатності пацієнта сидіти без підтримки протягом щонайменше 5 секунд (як визначено у пункті 22 шкали розвитку немовлят та дітей раннього віку Бейлі – III видання (BSID-III) для оцінки загальної моторики) та на основі виживаності без постійної вентиляції. Постійна вентиляція була визначена як необхідність трахеостомії або неінвазивної вентиляції (≥ 16 годин на день) більше 21 дня поспіль, або інтубації, за відсутності гострої зворотної події.

Медіана віку на початок клінічних ознак та симптомів СМА 1 типу у пацієнтів, включених в частину 1 дослідження 1, становила 2 місяці (діапазон: від 0,9 до 3); 71 % пацієнтів були жіночої статі, 81 % були європеїдної раси і 19 % були азіатами. Медіана віку на момент включення становила 6,7 місяців (діапазон: від 3,3 до 6,9), а медіана часу між появою симптомів та отриманням першої дози становила 4 місяці (діапазон: від 2 до 5,8). Для усіх пацієнтів було отримане генетичне підтвердження гомозиготної делеції або складної гетерозиготності, що прогнозує втрату функції гену SMN1 та дві копії гену SMN2.

У частині 1 дослідження 1 медіана тривалості лікування препаратом Еврісді становила 14,8 місяців (діапазон: від 0,6 до 26), і 19 пацієнтів отримували лікування мінімум протягом 12 місяців.

Серед пацієнтів, які отримували лікування препаратом Еврісді в рекомендованій дозі 0,2 мг/кг/день, 41 % (7/17) пацієнтів могли сидіти самостійно протягом ≥ 5 секунд (BSID-III, пункт 22) через 12 місяців лікування. Ці результати свідчать про клінічно значуще відхилення від природнього перебігу захворювання у нелікованих пацієнтів з інфантильним початком СМА. Згідно описаному природньому перебігу захворювання у нелікованих

пацієнтів з інфантильним початком СМА, не очікується, що пацієнти зможуть самостійно сидіти, і не більше 25 % цих пацієнтів виживуть без постійної вентиляції після 14-місячного віку. Через 12 місяців лікування препаратом Еврісді 90 % (19/21) пацієнтів були живими без постійної вентиляції (і досягли віку 15 місяців або більше). Через мінімум 23 місяці лікування препаратом Еврісді 81 % (17/21) з усіх пацієнтів були живими без постійної вентиляції (і досягли віку 28 місяців або більше; медіана 32 місяці; діапазон від 28 до 45 місяців).

СМА із пізнім початком

Дослідження 2 – багатоцентрове дослідження, що складається з 2 частин, з вивчення ефективності, безпеки, фармакокінетики та фармакодинаміки препарату Еврісді у пацієнтів з діагнозом СМА 2 або 3 типу. Частина 1 була пошуковою частиною з визначення дози за участю 51 пацієнта (14 % амбулаторні). Частина 2 – рандомізована подвійна сліпа плацебо-контрольована частина, описана нижче.

Первинна кінцева точка частини 2 дослідження 2 оцінювалась як зміна показника рухової функції (MFM32) від вихідного рівня до 12 місяця. Основна вторинна кінцева точка – це кількість пацієнтів із зміною загального показника рухової функції (MFM32) на 3 бали або більше від вихідного рівня до 12 місяця. MFM32 дає змогу оцінити рухову функцію, що стосується щоденних функцій. Загальний показник MFM32 виражається як відсоток (діапазон: від 0 до 100) від максимально можливого показника, при цьому вищий показник свідчить про більшу рухову функцію. Іншою ключовою вторинною кінцевою точкою був показник переглянутого модуля верхніх кінцівок (RULM). RULM – це інструмент, який використовується для оцінки моторних показників верхньої кінцівки у пацієнтів із СМА, за допомогою якого визначаються проксимальна та дистальна рухова функція руки. Загальний показник варіює від 0 (всі пункти не можуть бути виконані) до 37 (усі активності виконуються повністю без компенсаційних маневрів).

У частину 2 дослідження 2 були включені 180 неамбулаторних хворих із СМА 2 типу (71 %) або 3 типу (29 %). Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1 на отримання препарату Еврісді в рекомендованій дозі (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або плацебо. Рандомізація була стратифікована за віковою групою (від 2 до 5, від 6 до 11, від 12 до 17 або від 18 до 25 років).

Медіана віку пацієнтів на момент початку лікування становила 9 років (діапазон від 2 до 25), і медіана часу між появою початкових симптомів СМА і першим лікуванням становила 102,6 місяців (діапазон від 1 до 275). Із 180 пацієнтів, включених в дослідження, 51 % були жіночої статі, 67 % були європеїдної раси і 19 % були азіатами. На момент включення в дослідження 67 % пацієнтів мали сколіоз (32 % з них мали тяжкий сколіоз). Пацієнти мали середній вихідний показник MFM32 46,1 і показник RULM 20,1. Загалом вихідні демографічні характеристики були достатньо збалансовані між групами лікування (препарат Еврісді і плацебо), за винятком сколіозу (63 % в групі препарату Еврісді проти 73 % в групі плацебо).

Первинний аналіз зміни від вихідного загального показника MFM32 через 12 місяців показав клінічно значиму та статистично достовірну відмінність між пацієнтами, які отримують лікування препаратом Еврісді та плацебо. Результати первинного аналізу та основних вторинних кінцевих точок наведені в таблиці 1 та рисунку 1.

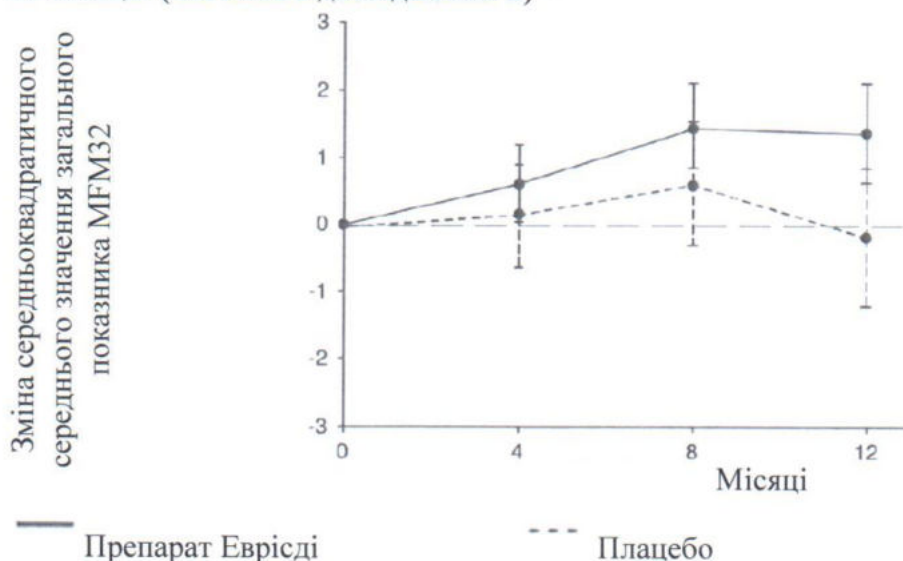
Таблиця 1. Резюме даних щодо ефективності у пацієнтів із пізнім початком СМА через 12 місяців лікування (частина 2 дослідження 2)

Кінцева точка	Еврісді (n = 120)	Плацебо (n = 60)
Первинна кінцева точка:		
Зміна загального показника MFM32 через 12 місяців від вихідного рівня, середньоквадратичне середнє значення (95 % ДІ) ^{1,2,3}	1,36 (0,61, 2,11)	-0,19 (-1,22, 0,84)

Різниця порівняно з плацебо (95 % ДІ) ¹ Значення р	1,55 (0,30, 2,81) 0,0156	
Вторинні кінцеві точки:		
Частка пацієнтів із зміною загального показника MFM32 на 3 або більше від вихідного рівня через 12 місяців (95 % ДІ) ^{2,3}	38,3 % (28,9, 47,6)	23,7 % (12,0, 35,4)
Відношення шансів загальної відповіді (95 % ДІ) скориговане ⁴ (нескориговане) значення р ⁵	2,35 (1,01, 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Зміна загального показника RULM від вихідного рівня через 12 місяців, середньоквадратичне середнє значення (95 % ДІ) ^{1, 6}	1,61 (1,00, 2,22)	0,02 (-0,83, 0,87)
Розрахована різниця порівняно з плацебо (95 % ДІ) скориговане ⁴ (нескориговане) значення р ¹	1,59 (0,55, 2,62) 0,0469 (0,0028)	

1. Змішана модель аналізу повторних вимірювань (MMRM) включала зміну від вихідного рівня загального показника як залежну перемінну та як незалежні перемінні – вихідний загальний показник, групи лікування, залежність ефекту лікування від часу та перемінну стратифікації рандомізації за віковою групою (від 2 до 5, від 6 до 11, від 12 до 17, від 18 до 25 років).
2. Загальний показник MFM був розрахований відповідно до інструкції із застосування, виражений у відсотках від максимального можливого показника для шкали (тобто сума 32 показників, поділена на 96 та помножена на 100).
3. На підставі правила відсутніх даних щодо MFM32, дані 6 пацієнтів були виключені з аналізу (група препарату Еврісді n = 115; група плацебо-контролю n = 59)
4. Скориговане значення р було отримано для кінцевих точок, включених в багаторівневе тестування, і було отримано на основі всіх значень р від кінцевих точок у порядку ієрархії до поточної кінцевої точки.
5. Логістичний регресивний аналіз включав вихідний загальний показник, групи лікування та вікові групи як незалежні перемінні.
6. На підставі правила відсутніх даних щодо RULM, дані 3 пацієнтів були виключені з аналізу (група препарату Еврісді n = 119; група плацебо-контролю n = 58).

Рисунок 1. Середня зміна загального показника MFM32 від вихідного рівня протягом 12 місяців (частина 2 дослідження 2)^{1,2}



1. Величина помилки означає 95 % довірчий інтервал.
2. Загальний показник MFM був розрахований відповідно до посібника користувача у вигляді відсотка максимально можливого рахунку для шкали (тобто сума 32 показників, поділених на 96 та помножених на 100).

Фармакокінетика

Фармакокінетичні параметри лікарського засобу Еврісді були охарактеризовані у здорових дорослих осіб та у пацієнтів із СМА.

Після прийому орального розчину Еврісді фармакокінетика рисдипламу була приблизно лінійною між 0,6 та 18 мг у дослідженні одноразової зростаючої дози у здорових дорослих осіб і між 0,02 та 0,25 мг/кг один раз на добу в дослідженні багаторазової зростаючої дози у пацієнтів із СМА. Після перорального застосування рисдипламу один раз на добу у здорових осіб спостерігалася приблизно триразова кумуляція максимальної концентрації (C_{max}) та площі під кривою концентрація-час в плазмі крові ($AUC_{0-24\text{год}}$). Експозиція рисдипламу досягала рівноважного стану через 7–14 днів після застосування один раз на добу.

Всмоктування

Після перорального застосування час до досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (T_{max}) становив від 1 до 4 годин.

Вплив їжі

У клінічних дослідженнях ефективності (дослідження 1 і дослідження 2) рисдиплам застосовували з ранішнім прийомом їжі або після годування груддю.

Розподіл

Очевидний об'єм розподілу в рівноважному стані становить 6,3 л/кг. Рисдиплам переважно зв'язується з альбумінами сироватки крові, без будь-якого зв'язування з альфа-1 кислими глікопротеїнами, при цьому вільна фракція становить 11 %.

Елімінація

Очевидний кліренс (CL/F) рисдипламу становить 2,1 л/годину у пацієнта з масою тіла 14,9 кг. Термінальний період напіввиведення рисдипламу становив близько 50 годин у здорових дорослих.

Метаболізм

Рисдиплам в основному метаболізується за допомогою флавінмонооксигенази 1 і 3 (FMO1 і FMO3), а також CYP 1A1, 2J2, 3A4 і 3A7. Вихідний лікарський засіб був основним компонентом, виявленим у плазмі, і становить 83 % речовини в кровообігу, пов'язаної з лікарським засобом. Фармакологічно неактивний метаболіт M1 був ідентифікований як основний циркулюючий метаболіт.

Виведення

Після застосування у дозі 18 мг приблизно 53 % дози (14 % незміненого рисдипламу) виводилось із фекаліями і 28 % із сечею (8 % незміненого рисдипламу).

Особливі групи пацієнтів

Не спостерігалось клінічно значущих відмінностей фармакокінетики препарату Еврісді залежно від раси чи статі. Не очікується, що порушення функції нирок буде впливати на експозицію рисдипламу.

Вплив літнього віку на фармакокінетику препарату Еврісді не вивчали.

Порушення функції печінки

Фармакокінетика та безпека рисдипламу вивчались у пацієнтів із порушенням функції печінки легкого чи середнього ступеню (клас А і В за Чайлд-П'ю, відповідно, $n = 8$ кожного ступеню тяжкості) у порівнянні з пацієнтами із нормальною функцією печінки ($n=10$). Після прийому препарату Еврісді в дозі 5 мг AUC_{inf} і C_{max} для рисдипламу були приблизно на 20% і 5% менше, відповідно, у пацієнтів із порушенням функції печінки легкого ступеню і були приблизно на 8% та 20% вище, відповідно, у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки, порівняно з відповідними здоровими пацієнтами контрольної групи. Величина цих змін не вважається клінічно значущою. Фармакокінетика і безпека у пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки (клас С за Чайлд-П'ю) не вивчались.

Діти

Було виявлено, що маса тіла та вік суттєво впливають на фармакокінетику ридипламу. Розрахункова експозиція (середня $AUC_{0-24\text{год}}$) у пацієнтів з інфантильним початком СМА (віком від 2 до 7 місяців на початок набору) в рекомендованій дозі 0,2 мг/кг один раз на добу становила 1930 нг.год/мл. Розрахункова експозиція у пацієнтів з пізнім початком СМА (віком від 2 до 25 років на початок набору) в рекомендованій дозі становила 2050 нг.год/мл (0,25 мг/кг один раз на добу у пацієнтів з масою тіла < 20 кг і 5 мг один раз на добу у пацієнтів з масою тіла \geq 20 кг). Спостережувана максимальна концентрація (середня C_{max}) становила 184 нг/мл у пацієнтів з інфантильним початком СМА і 148 нг/мл у пацієнтів із пізнім початком СМА.

З огляду на літературні дані у дітей віком до 2 місяців очікується знижена активність ФМОЗ, що може призвести до зростання експозиції ридипламу (див. підрозділ «Елімінація»). Немає даних щодо фармакокінетики ридипламу для пацієнтів віком до 2 місяців (див. розділ «Діти»).

Доклінічна токсикологія

Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

Канцерогенез

Канцерогенний потенціал ридипламу повністю не вивчений. Ридиплам не чинив канцерогенну дію у мишей Tg.rasH2 при застосуванні перорально в дозах до 9 мг/кг/добу протягом 26 тижнів.

Мутагенез

Ридиплам продемонстрував негативні результати тесту Еймса *in vitro*. В *in vivo* комбінованому мікроядерному тесті на клітинах кісткового мозку та кометному аналізі у щурів ридиплам мав кластогенний ефект, що підтверджувалося збільшенням мікроядер в кістковому мозку, однак результат був негативним в кометному аналізі. Виражене збільшення мікроядер в кістковому мозку також спостерігалось в дослідженнях токсичності у дорослих та ювенільних щурів (див. розділ «Діти»).

Порушення фертильності

Пероральне застосування ридипламу щурам протягом 4 (0, 1, 3 або 9 мг/кг/добу) або 26 (0, 1, 3 або 7,5 мг/кг/добу) тижнів призводило до гістопатологічних змін в яєчках (сперматоцити з дегенерацією, дегенерація/атрофія сім'яних каналців) та придатках яєчка (дегенерація/некроз епітелію протоків) в середніх та/або високих дозах. При застосуванні високих доз у 26-тижневому дослідженні ураження яєчок зберігалися до кінця періоду відновлення, який у щурів відповідає приблизно одному сперматогенному циклу. Доза, яка не спричиняла побічних ефектів на репродуктивну систему у дорослих самців щурів (1 мг/кг/добу), асоціювалася з експозицією препарату в плазмі (AUC), що подібна такій у людини при застосуванні максимальної рекомендованої дози для людини (MRHD) 5 мг/добу. Побічний ефект ридипламу на яєчка не може бути повністю оцінений у мавп, оскільки більшість досліджуваних мавп були статеві незрілими. Однак пероральне застосування ридипламу (0, 2, 4 або 6 мг/кг/добу) протягом 2 тижнів призводило до гістопатологічних змін в яєчках (збільшення багатоядерних клітин, дегенерація статевих клітин) при застосуванні високих доз. При застосуванні доз, які не спричиняли побічних ефектів на яєчка у мавп, експозиція в плазмі приблизно втричі перевищувала таку у людини при застосуванні MRHD.

Пероральне застосування ридипламу ювенільним щурам у період після відлучення призводило до репродуктивної токсичності у самців (дегенерація/некроз сперматогенного епітелію яєчок із пов'язаними оліго/аспермією в придатках яєчок та патологічними змінами параметрів сперми). Доза, яка не спричиняла побічних ефектів на репродуктивну систему у ювенільних самців щурів у період після відлучення, асоціювалася з експозицією в плазмі крові, що в 4 рази перевищувала таку у людини при застосуванні MRHD.

Токсикологія та/або фармакологія у тварин

Токсичний вплив на сітківку

У дослідженнях на тваринах спостерігались індуковані риздипламом функціональні та структурні порушення з боку сітківки. У 39-тижневому дослідженні токсичності на мавпах пероральне застосування риздипламу (0, 1,5, 3 або 7,5/5 мг/кг/добу; висока доза зменшувалася через 4 тижні) призводило до функціональних порушень за результатами електроретинографії (ERG) при застосуванні середніх та високих доз у всіх тварин під час першого обстеження (20 тиждень). Ці ефекти асоціювалися з дегенерацією сітківки, що виявлялась за допомогою оптичної когерентної томографії (ОКТ) на 22 тижні, час першого обстеження. Дегенерація сітківки із втратою периферичних фоторецепторів була незворотною. Доза, яка не спричиняла побічних ефектів на сітківку (1,5 мг/кг/день), асоціювалась з експозицією в плазмі крові (AUC), що є подібною до такої у людини при застосуванні в максимальній рекомендованій дозі для людини (MRHD) 5 мг.

Вплив на епітеліальні тканини

Пероральне застосування риздипламу у щурів та мавп призводило до гістопатологічних змін епітелію шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (апоптоз/некроз окремих клітин), lamina propria (вакуолізація), екзокринної частини підшлункової залози (некроз окремих клітин), шкіри, язика і гортані (паракератоз/гіперплазія/дегенерація) із супутнім запаленням. Вплив на епітелій шкіри та ШКТ був зворотним. Дози, які не спричиняли побічних ефектів на епітеліальні тканини у щурів та мавп, асоціювалися з експозицією в плазмі крові (AUC), що є подібною до такої у людини при застосуванні MRHD.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування спінальної м'язової атрофії (СМА) у пацієнтів віком від 2 місяців.

Протипоказання.

Відсутні.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив лікарського засобу Еврісді на субстрати білків-транспортів множинної резистентності і виведення токсинів (МАТЕ)

На основі даних *in vitro* вважають, що Еврісді може підвищувати в плазмі крові концентрації лікарських засобів, що елімінуються за допомогою МАТЕ1 або МАТЕ2-К (див. інформацію нижче), наприклад метформіну. Слід уникати одночасного застосування препарату Еврісді та субстратів МАТЕ. При неможливості уникнення супутнього застосування необхідно здійснювати моніторинг токсичних ефектів, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів, та при необхідності розглянути питання про зниження дози супутньо застосовуваного препарату (на підставі інструкції для медичного застосування даного лікарського засобу).

Вплив інших лікарських засобів на препарат Еврісді

Супутнє застосування ітраконазолу у дозі 200 мг (потужного інгібітору СYP3A) двічі на добу та пероральної дози риздипламу 6 мг одноразово не мало клінічно значущого впливу на фармакокінетику риздипламу (збільшення AUC на 11 % і зменшення C_{max} на 9 %).

Риздиплам є слабким субстратом MDR1 людини та транспортів білку резистентності раку молочної залози (BCRP) *in vitro*. Не очікується, що інгібітори MDR-1 або BCRP людини призведуть до клінічно значущого збільшення концентрації риздипламу.

Вплив препарату Еврісді на інші лікарські засоби

Риздиплам та його основний циркулюючий метаболіт M1 не індукують СYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 або 3A4 *in vitro*. Риздиплам і M1 не інгібують (зворотна або залежна від часу інгібіція) будь-який із протестованих ферментів СYP (СYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6), за винятком СYP3A *in vitro*.

Лікарський засіб Еврісді є слабким інгібітором СYP3A. У здорових дорослих осіб застосування препарату Еврісді один раз на добу протягом 2 тижнів призводило до незначного збільшення експозиції мідазоламу, чутливого субстрату СYP3A (AUC 11 %; C_{max}

16 %); це збільшення не вважалося клінічно значущим. На основі фармакокінетичної моделі, оснований на фізіології, подібне збільшення очікується у дітей та немовлят у віці 2-х місяців. Дослідження *in vitro* показали, що ридиплам та його активний метаболіт не є суттєвими інгібіторами MDR1 людини, поліпептиду-транспортёру органічних аніонів (OATP) 1B1, OATP1B3, транспортёрів органічних аніонів 1 та 3 (OAT 1 і 3), а також транспортёру органічних катіонів 2 (OCT2) у клінічно значущих концентраціях. Однак ридиплам та його метаболіт *in vitro* є інгібіторами транспортёрів білків множинної резистентності і виведення токсинів (MATE) 1 і MATE2-K (див. інформацію вище).

Особливості застосування.

Дані відсутні.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Резюме ризику

Відсутні належні дані щодо ризику для розвитку, асоційованого із застосуванням препарату Еврісді вагітним. У дослідженнях на тваринах застосування ридипламу при вагітності або в пренатальний період, так і протягом годування груддю призводило до негативного впливу на розвиток (ембріофетальна летальність, вади розвитку, зниження маси плода і репродуктивні порушення у потомства) при клінічно значущій експозиції лікарського засобу або експозиції лікарського засобу, що перевищує клінічну (див. підрозділ «Дані» нижче).

Розрахунковий базовий ризик суттєвих вроджених вад та невиношування вагітності у зазначеній популяції є невідомим. У загальній популяції США розрахунковий базовий ризик суттєвих вроджених вад та невиношування вагітності в клінічно визнаних випадках вагітності становить 2–4 % і 15–20 % відповідно. На підставі даних, отриманих у тварин, необхідно проінформувати вагітних жінок про потенційний ризик для плода.

Дані

Дані, отримані у тварин

Пероральне застосування ридипламу (0, 1, 3 або 7,5 мг/кг) вагітним самкам щурів під час органогенезу призводило до зниження маси плода та збільшення частоти структурних змін плода при прийомі у найвищих дозах, які вивчалися, що не асоціювалось із токсичністю для вагітної самки. Доза, яка не спричиняла побічних ефектів на ембріофетальний розвиток (3 мг/кг/добу), асоціювалась з експозицією в плазмі крові вагітної самки (AUC), що приблизно вдвічі перевищувала максимальну рекомендовану дозу для людини (MRHD) 5 мг.

Пероральне застосування ридипламу (0, 1, 4 або 12 мг/кг) вагітним самкам кролів під час органогенезу призводило до ембріофетальної летальності, вад розвитку плода (гідроцефалія) та структурних змін у найвищих дозах, які вивчалися, що асоціювалось із токсичністю для вагітної самки. Доза, яка не спричиняла побічних ефектів на ембріофетальний розвиток (4 мг/кг/добу), асоціювалась з експозицією в плазмі крові вагітної самки (AUC), що приблизно в 4 рази перевищувала максимальну рекомендовану дозу для людини (MRHD).

При пероральному застосуванні ридипламу (0, 0,75, 1,5 чи 3 мг/кг/добу) самкам щурів протягом вагітності та лактації період гестації подовжувався у самок, а у потомства жіночої статі спостерігалися затримка у статевому дозріванні (відкриття піхви) та порушення репродуктивної функції (зменшення числа жовтих тіл, ділянок імплантації та живих ембріонів) при застосуванні найвищої дози. Доза, яка не спричиняла побічних ефектів на пренатальний або постнатальний розвиток у щурів (1,5 мг/кг/добу), асоціювалась з експозицією в плазмі крові вагітної самки (AUC), що була подібною до такої у людини при застосуванні MRHD.

Годування груддю

Резюме ризику

Немає інформації щодо присутності ридипламу в молоці людини, впливу на немовлят, які отримують годування груддю, або впливу на вироблення молока. Ридиплам екскретувався в молоко лактуючих самок щурів при пероральному застосуванні.

Слід враховувати користь грудного вигодовування для розвитку та здоров'я, а також клінічну потребу матері у лікуванні препаратом Еврісді та будь-які потенційні побічні ефекти препарату Еврісді або основного захворювання матері на дитину, яка знаходиться на грудному вигодовуванні.

Жінки і чоловіки дітородного віку

Дослідження ризиків у ювенільних та дорослих шурів та мавп продемонстрували наявність побічних ефектів на репродуктивні органи, у тому числі на гонадоцити, у самців при клінічно значущій експозиції в плазмі крові (див. розділ «Діти» та підрозділ «Канцерогенез»).

Тестування на вагітність

Тестування на вагітність рекомендується жінкам дітородного віку до початку лікування препаратом Еврісді (див. підрозділ «Вагітність»).

Контрацепція

Препарат Еврісді може спричинити шкоду ембріону та плоду при застосуванні вагітним жінкам (див. підрозділ «Вагітність»).

Жінки

Необхідно поради жінкам дітородного віку застосовувати ефективну контрацепцію під час лікування препаратом Еврісді та протягом щонайменше 1 місяця після отримання останньої дози.

Безпліддя

Чоловіки

Лікування препаратом Еврісді може порушувати фертильність у чоловіків (див. підрозділ «Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності»).

Необхідно проінформувати чоловіків дітородного віку, які отримують лікування препаратом Еврісді, про потенційний вплив на фертильність. Пацієнти чоловічої статі можуть розглянути можливість збереження сперми до початку лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дані відсутні.

Спосіб застосування та дози.

Приготування дози

Медичному працівнику рекомендується перед прийомом першої дози обговорити з пацієнтом або особою, яка доглядає за пацієнтом, як приготувати призначену добу дозу (див. «Інструкцію для застосування орального розчину»).

Необхідно проінструктувати пацієнтів або осіб, які доглядають за пацієнтами, як приготувати дозу, використовуючи оральний шприц для багаторазового застосування, що надається.

Лікарський засіб Еврісді необхідно прийняти відразу після його набору в оральний шприц. Якщо препарат Еврісді не прийнятий протягом 5 хвилин, слід звільнити оральний шприц від препарату і приготувати нову дозу.

Прийом дози

Лікарський засіб Еврісді приймають перорально один раз на добу після прийому їжі приблизно в один і той же час щодня.

Якщо немовлята знаходяться на грудному вигодовуванні, препарат Еврісді необхідно прийняти після кормління грудьми. Еврісді не слід змішувати з молочною сумішшю чи молоком.

Необхідно проінструктувати пацієнтів про необхідність випити води після прийому Еврісді, щоб переконатися, що препарат повністю проковтнувся.

Якщо пацієнт не може ковтати і йому встановлено назогастральний зонд або гастростомічну трубку, Еврісді можна вводити через зонд/трубку. Після введення препарату зонд/трубку слід промити водою (див. «Інструкцію для застосування орального розчину»).

Інформація щодо дозування

Лікарський засіб Еврісді приймають перорально один раз на добу. Рекомендована доза препарату Еврісді визначається залежно від віку та маси тіла (див. таблицю 2).

Таблиця 2. Режим дозування дорослим та дітям залежно від віку та маси тіла

Вік та маса тіла	Рекомендована добова доза
від 2 місяців до < 2 років	0,20 мг/кг
≥ 2 роки та маса тіла < 20 кг	0,25 мг/кг
≥ 2 роки та маса тіла ≥ 20 кг	5 мг

Пропущені дози

Якщо прийом дози препарату Еврісді пропущено, препарат Еврісді слід прийняти якомога швидше, якщо затримка становить не більше 6 годин від запланованого прийому, і звичайний режим дозування можна відновити наступного дня. В іншому випадку не слід приймати пропущену дозу та прийняти наступну дозу в запланований час наступного дня.

Якщо доза не проковтнулася повністю або виникло блювання після прийому препарату Еврісді, не слід приймати іншу дозу, щоб компенсувати втрачену дозу. Слід зачекати наступного дня для прийому наступної дози в запланований час.

Приготування орального розчину медичним фахівцем

Лікарський засіб Еврісді у вигляді порошку повинен бути відновлений до орального розчину медичним фахівцем, який має відповідну кваліфікацію, перед відпуском пацієнту.

Стисла інформація щодо приготування Еврісді, орального розчину 0,75 мг/мл (порошок відновлюють водою очищеною для отримання 60 мг/80 мл (0,75 мг/мл) ризидипламу після відновлення)

Підрозділ **“Інструкції для відновлення”** нижче містить більш детальні інструкції щодо приготування орального розчину.

При поводженні з препаратом Еврісді у вигляді порошку для орального розчину слід проявляти обережність. Слід уникати вдихання та прямого контакту сухого порошку і відновленого розчину зі шкірою та слизовими оболонками. Якщо такий контакт трапився, слід ретельно вимити шкіру та слизові оболонки водою з милом, а очі – водою. Використовувати одноразові рукавички під час приготування розчину та під час прибирання.

1. Акуратно та легко постукайте по дну закритої скляної пляшки, щоб розпушити порошок.
2. Зніміть кришку. Не викидайте кришку.
3. Обережно налийте 79 мл води очищеної в пляшку з препаратом Еврісді для отримання 0,75 мг/мл розчину для перорального застосування. Не змішуйте препарат Еврісді з молочною сумішшю чи молоком.
4. Вставте втискний адаптер для пляшки в отвір пляшки, втискаючи його вздовж краю отвору пляшки. Переконайтесь, що адаптер повністю притиснутий до краю отвору пляшки.
5. Закрийте щільно пляшку і добре струшуйте протягом 15 секунд. Зачекайте 10 хвилин. Ви повинні отримати прозорий розчин. Якщо ні, знову струшуйте пляшку ще протягом 15 секунд.
6. Напишіть на етикетці пляшки та картонній коробці дату закінчення терміну придатності відновленого орального розчину (розраховується як 64 дні після відновлення) у полі: Відновлений оральний розчин ВИКИНУТИ ПІСЛЯ: (день/місяць/рік).
7. Покладіть пляшку назад в оригінальну упаковку.
8. Оберіть відповідний оральний шприц (6 мл або 12 мл) залежно від дози, призначеної пацієнту, і вийміть інші оральні шприци з картонної упаковки.
9. Видайте препарат разом з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Еврісді, схваленою Міністерством Охорони Здоров'я України. Попередьте пацієнтів про необхідність прочитати важливу інформацію про поводження з препаратом, описану в підрозділі «Інструкція для застосування орального розчину».

Після відновлення об'єм орального розчину становить 80 мл із вмістом ридипламу 60 мг/80 мл (0,75 мг/мл).

Зберігати відновлений оральний розчин препарату Еврісді в оригінальній пляшці бурштинового кольору з метою захисту від світла. Зберігати у холодильнику при температурі від 2 °С до 8 °С. Не заморожувати. Викинути будь-який невикористаний об'єм через 64 дні після відновлення. Зберігати пляшку в вертикальному положенні з щільно закритою кришкою.

ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ ВІДНОВЛЕННЯ

(ЛИШЕ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ФАХІВЦЯ, ЯКИЙ МАЄ ВІДПОВІДНУ КВАЛІФІКАЦІЮ)

Кожна коробка препарату Еврісді містить (див. рисунок А):

- 1** 1 Кришка
- 2** 1 пляшка з препаратом Еврісді
- 3** 2 оральні шприци для багаторазового застосування по 12 мл
- 4** 2 оральні шприци для багаторазового застосування по 6 мл
- 5** 1 втискний адаптер для пляшки
- 6** 1 інструкція для медичного застосування лікарського засобу (не показана)

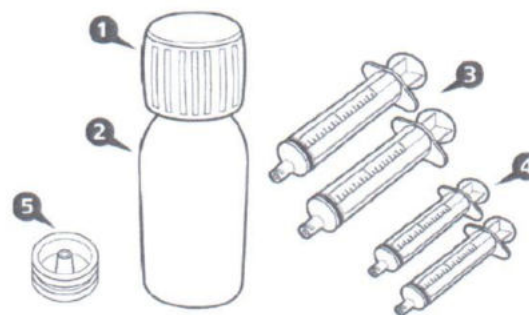


Рисунок А

Важлива інформація про препарат Еврісді

- **Не** використовуйте препарат після завершення терміну придатності порошку. Дата завершення терміну придатності порошку зазначена на етикетці пляшки та картонній коробці.
- **Не** використовуйте лікарський засіб, якщо будь-який компонент упаковки пошкоджений або відсутній.
- Для відновлення лікарського засобу застосовуйте воду очищену.
- Оберіть відповідний оральний шприц (6 мл або 12 мл) залежно від дози пацієнта та надайте інструкції пацієнту/особі, яка доглядає за пацієнтом, яким чином застосовувати їхню дозу.
- Не додавайте оральні шприци, крім тих, які надаються в упаковці. Оральні шприци, які надаються в упаковці, призначені для багаторазового використання.

Як зберігати препарат Еврісді

Зберігати сухий порошок при температурі від 20 °С до 25 °С в оригінальній упаковці, дозволяється відхилення температури від 15 °С до 30 °С.

Зберігати відновлений оральний розчин в оригінальній пляшці бурштинового кольору з метою захисту від світла. Зберігати у холодильнику при температурі від 2 °С до 8 °С. Не заморожувати. Зберігати пляшку у вертикальному положенні із щільно закритою кришкою.

Важливі запобіжні заходи при приготуванні препарату Еврісді

- Слід уникати вдихання та прямого контакту сухого порошку та відновленого розчину зі шкірою та слизовими оболонками. Якщо такий контакт трапився, ретельно вимити шкіру та слизові оболонки водою з милом, а очі – водою.
- Використовувати одноразові рукавички під час приготування розчину та під час прибирання.

Відновлення



Рисунок В

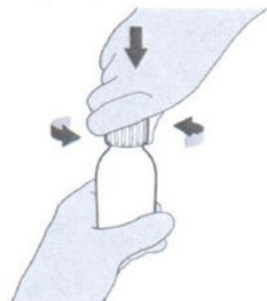


Рисунок С

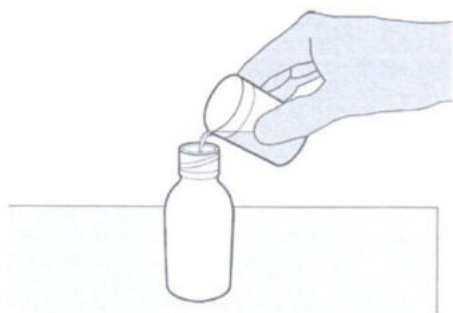


Рисунок D

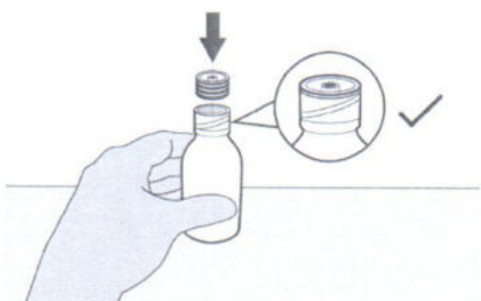


Рисунок Е

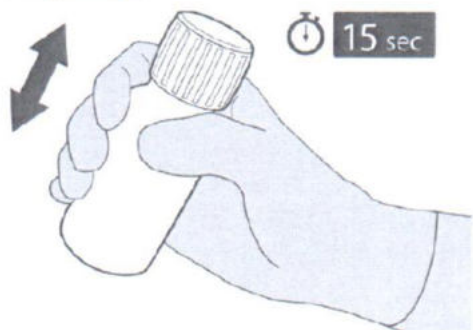


Рисунок F

Крок 1

Обережно постукайте по дну пляшки, щоб розпушити порошок (див. рисунок В).

Крок 2

Зніміть кришку, натиснувши на неї вниз, а потім скручуючи вліво (проти годинникової стрілки) (див. рисунок С). Не викидайте кришку.

Крок 3

Обережно налейте 79 мл води очищеної в пляшку з лікарським засобом (див. рисунок D).

Крок 4

Тримайте пляшку з лікарським засобом однією рукою на столі. Вставте втисний адаптер для пляшки в отвір пляшки, натискаючи на нього донизу іншою рукою. Переконайтесь, що адаптер повністю притиснутий до краю отвору пляшки (див. рисунок Е).

Крок 5

Одягніть кришку назад на пляшку. Поверніть кришку вправо (за годинниковою стрілкою), щоб закрити пляшку. Переконайтесь, що пляшка повністю закрита, а потім добре струсіть протягом 15 секунд (див. рисунок F). Зачекайте 10 хвилин. Ви повинні отримати **прозорий розчин**.

Якщо ні, ще раз добре струсіть протягом 15 секунд.

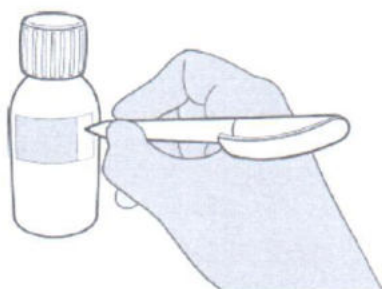


Рисунок G

Крок 6

Розрахуйте дату, після якої необхідно викинути оральний розчин, як 64 дні після відновлення (примітка: день відновлення обчислюється як день 0. Наприклад, якщо відновлення відбулося 1 квітня, датою, після якої необхідно викинути розчин для перорального застосування, буде 4 червня).

Напишіть дату, після якої необхідно викинути оральний розчин, на етикетці пляшки та картонній коробці (див. рисунок G).

Не відпускайте відновлений розчин, якщо дата, після якої необхідно викинути оральний розчин, перевищує дату завершення терміну придатності оригінального порошку.

Вибір орального шприца для перорального введення призначеної добової дози препарату Еврісді

Для розрахунку об'єму дозування необхідно врахувати ціну поділки шприца. Округляйте об'єм дози до найближчої ціни поділки, позначеної на вибраному оральному шприці.

Виберіть правильний оральний шприц(и) (6 мл або 12 мл) для розрахованого об'єму дозування відповідно до таблиці нижче та вийміть інші оральні шприци.

Доза	Розмір шприца	Об'єм дозування	Ціна поділки шприца
0,75 мг/мл	6 мл	від 1 до 6 мл	0,1 мл
	12 мл	від 6,2 мл до 6,6 мл	0,2 мл

Помістіть пляшку назад в оригінальну упаковку з правильними оральними шприцами та інструкцією для медичного застосування.

Зберігати відновлений оральний розчин в оригінальній пляшці бурштинового кольору з метою захисту від світла. Зберігати у холодильнику при температурі від 2 °С до 8 °С. Не заморожувати. Викинути будь-який невикористаний об'єм через 64 дні після відновлення. Зберігати пляшку у вертикальному положенні з щільно закритою кришкою.

ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ ОРАЛЬНОГО РОЗЧИНУ

Будь ласка, прочитайте та уважно обміркуйте інструкцію для медичного застосування перед початком прийому препарату Еврісді з метою отримання інформації про препарат Еврісді та інформації про приготування та застосування препарату Еврісді за допомогою орального шприца, гастростомічної трубки (Г-трубка) або назогастрального зонду (НГ-зонд).

Якщо у вас є питання про те, яким чином приймати препарат Еврісді, зверніться до вашого лікаря.

Ви повинні отримати препарат Еврісді від медичного фахівця у вигляді рідини у пляшці. **Не** приймайте препарат Еврісді і зверніться до вашого лікаря, якщо лікарський засіб у пляшці є порошком.

Кожна коробка препарату Еврісді містить (див. рисунок А):

- ❶ 1 Кришка
- ❷ 1 адаптер для пляшки
- ❸ 1 пляшка препарату Еврісді
- ❹ 2 оральні шприци для багаторазового застосування
- ❺ 1 інструкція для медичного застосування лікарського засобу (не показана)

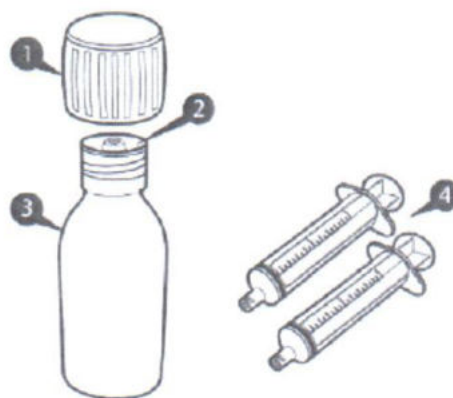


Рисунок А

Огляд орального шприца для багаторазового застосування (див. рисунок В)



Рисунок В

Важлива інформація про препарат Еврісді

- Попросіть свого лікаря показати вам правильний оральний шприц, який ви повинні використовувати, і як виміряти призначену вам добову дозу.
- Завжди використовуйте оральний шприц для багаторазового застосування, який постачається з препаратом Еврісді для відмірювання призначеної вам добової дози. Якщо картонна коробочка не містить два ідентичні шприци, зверніться до вашого лікаря.
- Завжди приймайте препарат Еврісді точно згідно з вказівками лікаря.
- Завжди приймайте препарат Еврісді 1 раз на день після їжі приблизно в той самий час щодня.
- **Не** приймайте препарат Еврісді, якщо адаптер пляшки не знаходиться в пляшці. Якщо адаптер пляшки не знаходиться в пляшці, зверніться до вашого лікаря.
- **Не** змішуйте препарат Еврісді в з їжею або рідинами. Не змішуйте препарат Еврісді з молочною сумішшю чи молоком.
- **Не** приймайте препарат Еврісді, якщо пляшка або оральний шприц пошкоджені.
- **Необхідно** уникати потрапляння препарату Еврісді на вашу шкіру або очі. Якщо препарат Еврісді потрапив на вашу шкіру, ретельно вимийте зону контакту водою з милом. Якщо препарат Еврісді потрапив в очі, промийте очі водою.
- Якщо ви розлили препарат Еврісді, висушіть ділянку сухим паперовим рушником, а потім промийте водою. Викиньте паперовий рушник у смітник і добре вимийте руки з милом.
- Якщо у пляшці не залишилось достатньої кількості препарату Еврісді для встановленої дози, викиньте пляшку із залишком препарату Еврісді та використані оральні шприци відповідно до ваших місцевих вимог.
- Використайте нову пляшку препарату Еврісді для отримання призначеної вам дози. **Не** змішуйте препарат Еврісді з нової пляшки із пляшкою, яку ви використовуєте на даний час.

Як зберігати препарат Еврісді

- Зберігайте препарат Еврісді в холодильнику при температурі від 2 °С до 8 °С. Не заморозуйте.
- Зберігайте препарат Еврісді в оригінальній пляшці бурштинового кольору у вертикальному положенні із щільно закритою кришкою.
- Викиньте будь-який невикористаний препарат Еврісді через 64 дні після відновлення. Див. дату, після якої необхідно викинути оральний розчин, зазначену на етикетці для пляшки та картонній коробці (див. рисунок С).
- Запитайте вашого лікаря про дату, після якої необхідно викинути оральний розчин, якщо ця дата не зазначена на етикетці для пляшки та картонній коробці.
- Зберігайте препарат Еврісді та всі лікарські засоби та шприци у недоступному для дітей місці.

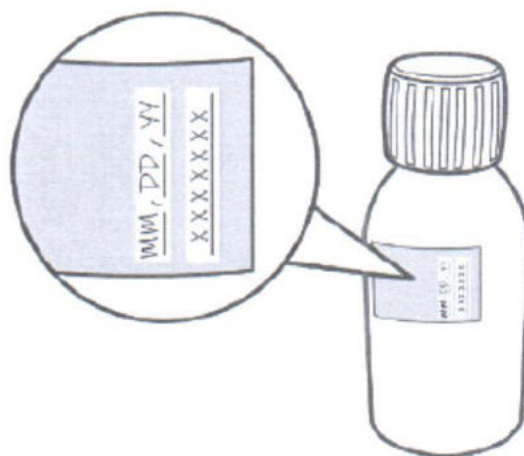


Рисунок С

А) Приготування і відбір вашої дози
Як приготувати вашу дозу препарату Еврісді

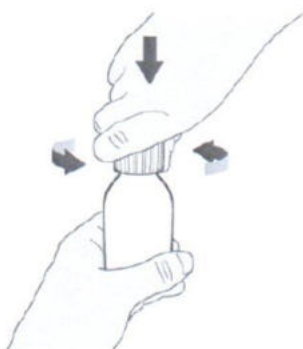


Рисунок D

Крок А1

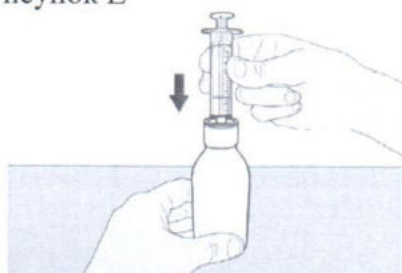
Зніміть кришку, натиснувши на неї вниз, а потім скручуючи вліво (проти годинникової стрілки) (див. рисунок D). Не викидайте кришку.



Рисунок E

Крок А2

Натисніть на поршень орального шприца повністю донизу, щоб видалити повітря із орального шприца (див. рисунок E).



Крок А3

Поставте пляшку з препаратом Еврісді на рівну поверхню. Утримуючи пляшку у вертикальному положенні, вставте наконечник шприца в адаптер для пляшки (див. рисунок F).

Рисунок F

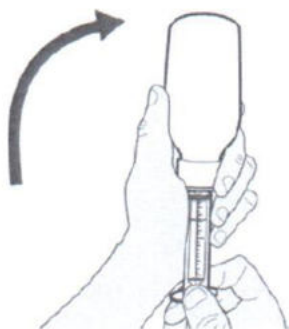


Рисунок G

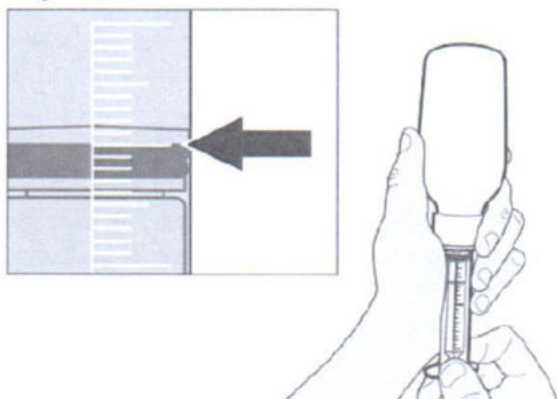


Рисунок H

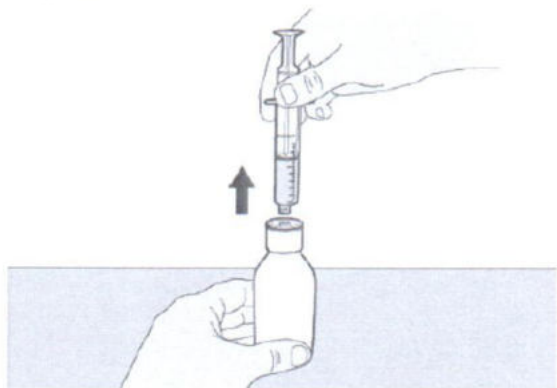


Рисунок I

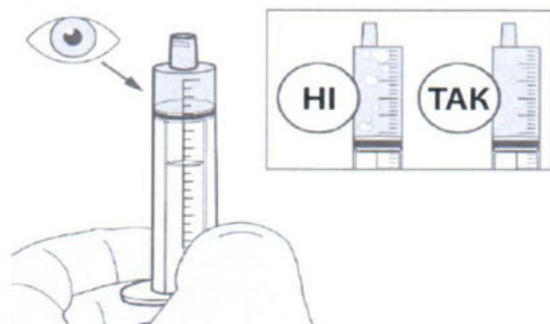


Рисунок J

Крок А4

Обережно переверніть пляшку догори дном із наконечником шприца, міцно вставленим у адаптер пляшки (див. рисунок G).

Крок А5

Повільно відтягніть поршень щоб відібрати призначену вам дозу препарату Еврісді. Верхню частину чорного обмежувача хода поршня потрібно вирівняти із позначенням мл на шприці для перорального введення для встановленої призначеної вам добової дози (див. рисунок H). Після відбору правильної дози **утримуйте поршень на місці, щоб поршень не рухався.**

Крок А6

Продовжуйте утримувати поршень на місці, щоб поршень не рухався.

Залиште оральний шприц в адаптері для пляшки і поверніть пляшку у вертикальне положення. Поставте пляшку на рівну поверхню. Вийміть оральний шприц з адаптера для пляшки, обережно потягнувши його догори, тримаючи поршень на місці (див. рисунок I).

Крок А7

Тримайте оральний шприц так, щоб кінчик шприца був спрямований вгору. Перевірте препарат Еврісді в оральному шприці. **Якщо** в оральному шприці спостерігаються великі бульбашки повітря (див. рисунок J) **або якщо** ви відібрали неправильну дозу препарату Еврісді, щільно вставте наконечник шприца в адаптер для пляшки, поки пляшка знаходиться у вертикальному положенні. Натисніть на поршень донизу так, щоб препарат Еврісді перетік назад в пляшку і повторіть кроки А4–А7.

Прийміть або дайте препарат Еврісді одразу після набору препарату в оральний шприц. Якщо препарат не прийнято протягом 5

хвилин, викиньте препарат Еврісді у вигляді рідини з вашого орального шприця в побутовий смітник. Зробіть це, натиснувши поршень до кінця вниз, щоб видалити препарат Еврісді із орального шприця. Підготуйте нову дозу, починаючи з кроку А2.

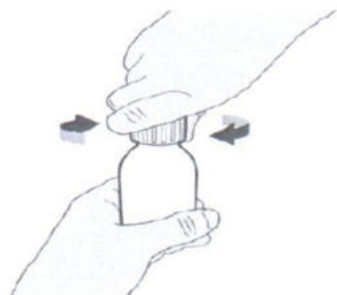


Рисунок К

Крок А8

Одягніть кришку назад на пляшку. Поверніть кришку вправо (за годинниковою стрілкою), щоб щільно закрити пляшку (див. рисунок К). Не виймайте адаптер для пляшки з пляшки.

Якщо ви приймаєте дозу препарату Еврісді перорально, дотримуйтесь інструкцій у розділі **"В) Як приймати дозу препарату Еврісді перорально"**.

Якщо ви приймаєте дозу препарату Еврісді через гастростомічну трубку, дотримуйтесь інструкцій у розділі **"С) Як приймати дозу препарату Еврісді через гастростомічну трубку"**.

Якщо ви приймаєте дозу препарату Еврісді через назогастральний зонд, дотримуйтесь інструкцій у розділі **"D) Як приймати дозу препарату Еврісді через назогастральний зонд"**.

В) Як прийняти дозу препарату Еврісді перорально



Рисунок L

Крок В1

Покладіть оральний шприц в рот кінчиком уздовж будь-якої щоки.

Повільно натисніть на поршень до кінця, щоб ввести повну дозу препарату Еврісді (див. рисунок L).

Потрапляння препарату Еврісді в горло або занадто швидке введення може спричинити задуху.

Крок В2

Перевірте, чи не залишилося препарату Еврісді в оральному шприці (див. рисунок M).

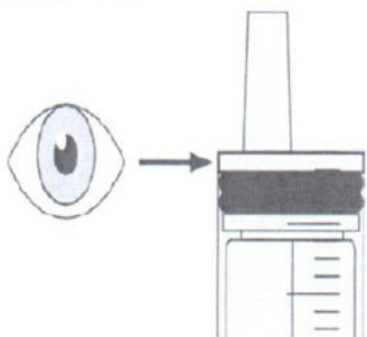


Рисунок M



Рисунок N

Крок В3

Випити приблизно столову ложку (15 мл) води відразу після прийому призначеної дози препарату Еврісді для того, щоб переконатися, що препарат повністю проковтнутий (див. рисунок N). Див. крок Е щодо інформації про очищення шприца.

С) Як ввести дозу препарату Еврісді через гастростомічну трубку

Якщо ви вводите препарат Еврісді через гастростомічну трубку, попросіть вашого лікаря показати вам, яким чином оглядати гастростомічну трубку перед введенням препарату Еврісді.

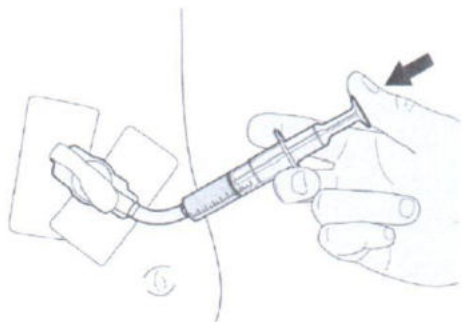


Рисунок O

Крок С1

Помістіть наконечник орального шприца в гастростомічну трубку. Повільно натисніть поршень до кінця для введення повної дози препарату Еврісді (див. рисунок O).

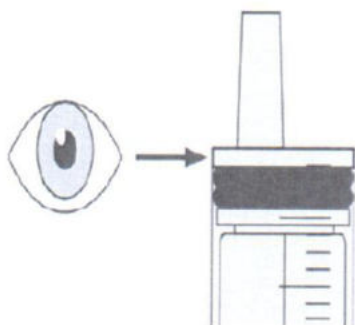


Рисунок P

Крок С2

Перевірте, чи не залишилося препарату Еврісді в оральному шприці (див. рисунок P).

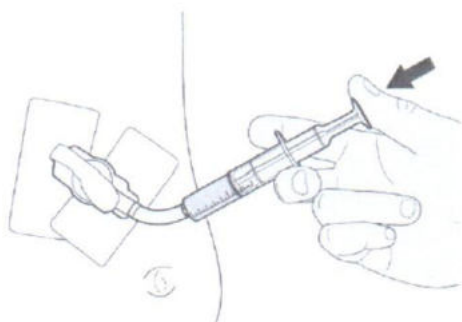


Рисунок Q

Крок С3

Промийте гастростомічну трубку за допомогою 10–20 мл води відразу після введення призначеної дози препарату Еврісді (див. рисунок Q). Див. крок Е щодо інформації про очищення шприца.

D) Як ввести дозу препарату Еврісді через назогастральний зонд

Якщо ви вводите препарат Еврісді через назогастральний зонд, попросіть вашого лікаря показати вам, яким чином оглядати назогастральний зонд перед введенням препарату Еврісді.

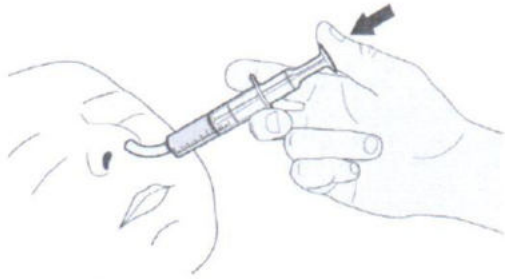


Рисунок R

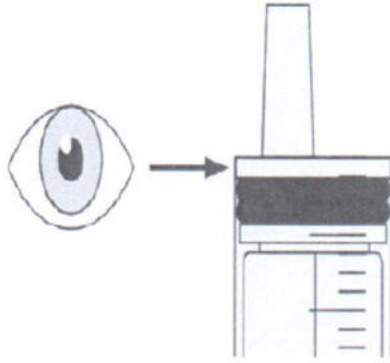


Рисунок S



Рисунок T

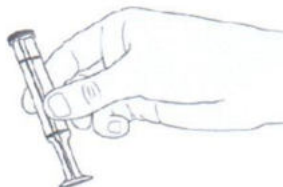
Е) Яким чином очистити шприц для перорального введення після застосування



Рисунок U



Рисунок V



Крок D1

Помістіть наконечник орального шприца в назогастральний зонд. Повільно натисніть поршень до кінця для введення повної дози препарату Еврісді (див. рисунок R).

Крок D2

Перевірте, чи не залишилося препарату Еврісді в оральному шприці (див. рисунок S).

Крок D3

Промийте назогастральний зонд за допомогою 10–20 мл води відразу після введення призначеної дози препарату Еврісді (див. рисунок T).

Див. крок Е щодо інформації про очищення шприца.

Крок E1

Вийміть поршень із орального шприца, витягнувши поршень зі шприца, поки поршень не вийде зі шприца.

Добре промийте циліндр орального шприца під чистою водою (див. рисунок U).

Крок E2

Добре промийте поршень під чистою водою (див. рисунок V).

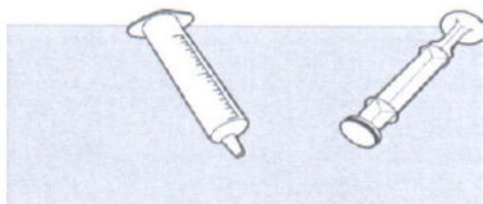


Рисунок W

Крок ЕЗ

Перевірте, що циліндр та поршень орального шприца чисті. Покладіть циліндр та поршень орального шприца на чисту поверхню в безпечне місце для висихання (див. рисунок W).

Вимийте руки з милом.

Після того як циліндр і поршень орального шприца висохнуть, помістіть поршень назад в циліндр орального шприца та зберігайте шприц разом з лікарським засобом.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Клінічні дослідження препарату Еврісді не включали пацієнтів віком від 65 років з метою визначення різниці відповіді на лікування порівняно з дорослими пацієнтами молодше цього віку.

Діти

Були встановлені безпека та ефективність застосування препарату Еврісді дітям віком від 2 місяців (див. підрозділ «Клінічні дослідження»). Безпека та ефективність застосування дітям віком до 2 місяців не встановлені (див. розділ «Фармакокінетика»).

Дані щодо токсичності у ювенільних тварин

Пероральне застосування ридипламу (0, 0,75, 1,5, 2,5 мг/добу) молодим щурам з 4 по 31 день постнатального періоду призводило до зниження зростання (маси тіла, довжини гомілки) та затримки статевого дозрівання у самців при застосуванні середньої та високої дози. Дефіцит маси скелета та тіла зберігався після припинення застосування препарату. Офтальмологічні зміни полягали у виникненні вакуолі у передній частині скловидного тіла при застосуванні препарату у високій дозі. Зменшення абсолютного числа В-лімфоцитів спостерігалось при застосуванні всіх доз після відміни препарату. Зменшення маси яєчок і придатків яєчок, що корелювало з дегенерацією сперматогенного епітелію в яєчках, спостерігалось при застосуванні препарату в середніх і високих дозах; гістопатологічні зміни були зворотними, але маса органів не відновлювалася після припинення дозування. При застосуванні високої дози спостерігалось порушення репродуктивної функції у самок (зниження індексу спаровування, індексу фертильності та індексу зачаття). Доза, яка не спричиняла побічних ефектів на розвиток щурів до відлучення, не була ідентифікована. Найменша доза, що вивчалась (0,75 мг/кг/добу), асоціювалася з меншою експозицією в плазмі крові (AUC), ніж при застосуванні максимальної рекомендованої дози для людини (MRHD) 5 мг/добу.

Пероральне застосування ридипламу (0, 1, 3 або 7,5 мг/добу) молодим щурам з 22 по 112 день постнатального періоду призводило до вираженого збільшення мікроядер в кістковому мозку, гістопатологічних змін в чоловічому статевому органі (дегенерація/некроз епітелію сім'яних каналців, оліго-/аспермія в придатках яєчок, сім'яні грануломи) і побічних ефектів на показники сперми (зменшення концентрації сперми та рухомості, збільшення порушення морфології сперми) при найвищій випробовуваній дозі. Спостерігалось збільшення числа Т-лімфоцитів (загального числа, хелперів та з цитотоксичною дією) при застосуванні середньої та високої дози. Репродуктивні та імунні ефекти зберігалися після відміни препарату. Доза, яка не спричиняла побічних ефектів (1 мг/кг/добу) у ювенільних щурів після відлучення, асоціювалася з меншою експозицією в плазмі (AUC), ніж при застосуванні MRHD у людини.

Передозування.

Дані відсутні.

Побічні реакції.

Досвід клінічних досліджень

Оскільки клінічні дослідження проводяться в різних умовах, частота побічних реакцій, яка спостерігалася в клінічних дослідженнях препарату, не може безпосередньо порівнюватися з частотою в клінічних дослідженнях іншого препарату, і може не відображати частоту, що спостерігалася на практиці.

У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів з інфантильним початком СМА та пізнім початком СМА загалом 337 пацієнтів (52 % жінок, 72 % європеоїдної статі) отримували препарат Еврісді максимум протягом 32 місяців, при цьому 209 пацієнтів отримували лікування протягом періоду більше 12 місяців. 47 (14 %) пацієнтів були віком 18 років та старше, 74 (22 %) були віком від 12 років до менше 18 років, 154 (46 %) були віком від 2 років до менше 12 років і 62 (18 %) були віком від 2 місяців до менше 2 років.

Клінічні дослідження СМА із пізнім початком

Безпека застосування препарату Еврісді при СМА із пізнім початком ґрунтується на результатах рандомізованого, подвійно сліпого, плацебо-контрольованого дослідження (дослідження 2, частина 2) у пацієнтів із СМА 2 або 3 типу (n = 180) (див. підрозділ «Клінічні дослідження»). Популяція пацієнтів у частині 2 дослідження 2 на момент початку дослідження коливалася в межах від 2 до 25 років.

Найбільш поширеними побічними реакціями (повідомлялися щонайменше у 10 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Еврісді, та з більшою частотою ніж в групі плацебо) в частині 2 дослідження 2 були лихоманка, діарея та висипання. У таблиці 3 наведений перелік побічних реакцій, які виникали щонайменше у 5 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Еврісді, та з частотою $\geq 5\%$ ніж в групі плацебо в частині 2 дослідження 2.

Таблиця 3. Побічні реакції, про які повідомлялось у $\geq 5\%$ пацієнтів, які отримували лікування препаратом Еврісді, та з частотою $\geq 5\%$ ніж в групі плацебо в частині 2 дослідження 2

Побічні реакції	Еврісді (N = 120) %	Плацебо (N = 60) %
Лихоманка ¹	22	17
Діарея	17	8
Висипання ²	17	2
Виразки ротової порожнини та афтозні виразки	7	0
Артралгія	5	0
Інфекція сечовивідних шляхів ³	5	0

¹ Включає підвищення температури та гіперпірексію.

² Включає висипання, еритему, макуло-папульозне висипання, еритематозне висипання, папульозне висипання, алергічний дерматит та фолікуліт.

³ Включає інфекцію сечовивідних шляхів та цистит.

Клінічні дослідження СМА з інфантильним початком

Безпека препарату Еврісді при СМА з інфантильним початком ґрунтується на результатах відкритого дослідження за участю 62 пацієнтів (дослідження 1) (див. підрозділ «Клінічні дослідження»). В частині 1 дослідження 1 (n = 21) та частині 2 дослідження 1 (n = 41) 62 пацієнта отримували препарат Еврісді протягом періоду до 30 місяців (31 пацієнтів – більше 12 місяців). Вік пацієнтів на момент початку лікування коливався від 2 до 7 місяців (діапазон маси тіла від 4,1 до 10,6 кг).

Найбільш поширені побічні реакції, про які повідомлялось у пацієнтів із СМА з інфантильним початком, які отримували лікування препаратом Еврісді в дослідженні 1, були подібними до тих, що спостерігались у пацієнтів із пізнім початком СМА в дослідженні 2. Крім того, повідомляли про наступні побічні реакції у $\geq 10\%$ пацієнтів: інфекція верхніх дихальних шляхів (включаючи назофарингіт, риніт, інфекцію з боку дихальних шляхів), пневмонія, запор та блювання.



Термін придатності.

24 місяці.

Умови зберігання.

Зберігати сухий порошок при температурі від 20 °С до 25 °С в оригінальній упаковці, дозволяється відхилення температури від 15 °С до 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Зберігати відновлений оральний розчин в оригінальній пляшці бурштинового кольору з метою захисту від світла. Зберігати у холодильнику при температурі від 2 °С до 8 °С. Не заморожувати. Викинути будь-який невикористаний об'єм через 64 дні після відновлення. Зберігати пляшку у вертикальному положенні з щільно закритою кришкою.

Упаковка.

Скляна пляшка об'ємом 100 мл бурштинового кольору (клас III відповідно до Фарм. США та Євр. Фарм.) з кришкою білого кольору із функцією захисту від розкриття дітьми (зовнішня оболонка із поліетилену високої щільності; внутрішня оболонка із гомополімеру поліпропілену) з кільцем контролю першого розкриття та вкладкою з поліетилену та полівиніліденхлориду у комплекті з 1 втискним адаптером для пляшки, 2 оральними шприцями для багаторазового застосування об'ємом 6 мл (кожний у поліетиленовому пакетику) та 2 оральними шприцями для багаторазового застосування об'ємом 12 мл (кожний у поліетиленовому пакетику), які вміщені у поліетиленовий пакет. По 1 пляшці та 1 комплекту у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія

Дата останнього перегляду.

Текст узгоджено
Кучеревич Е.В.
14.07.21

