

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Evrysdi 0,75 mg/mL poudre pour solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 60 mg de risdiplam dans 2 g de poudre pour solution buvable.

Chaque mL de la solution reconstituée contient 0,75 mg de risdiplam.

Excipients à effet notoire:

Chaque mL contient 0,38 mg de benzoate de sodium (E 211) et 2,97 mg d'isomalt (E 953).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution buvable. Poudre jaune clair, jaune, jaune grisâtre, jaune verdâtre ou vert clair.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Evrysdi est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) 5q chez les patients avec un diagnostic clinique de SMA de Type 1, Type 2 ou Type 3 ou avec une à quatre copies du gène *SMN2*.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Evrysdi doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la SMA.

Posologie

La dose quotidienne recommandée d'Evrysdi est déterminée en fonction de l'âge et du poids corporel (voir Tableau 1). Evrysdi doit être pris par voie orale une fois par jour après un repas, à l'horaire habituel chaque jour.

Tableau 1 Schéma posologique en fonction de l'âge et du poids corporel

<i>Âge* et poids corporel</i>	<i>Dose quotidienne recommandée</i>
< 2 mois	0,15 mg/kg
2 mois à < 2 ans	0,20 mg/kg
≥ 2 ans (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 ans (≥ 20 kg)	5 mg

* basé sur l'âge corrigé pour les nourrissons prématurés

Une dose quotidienne du traitement supérieure à 5 mg n'a pas été étudiée.

Doses retardées ou oubliées

En cas d'oubli d'une dose prévue, celle-ci doit être administrée le plus tôt possible dans les 6 heures suivant la dose initialement prévue. Si ce délai est dépassé, la dose oubliée ne doit pas être prise et reportée à l'horaire prévu le jour suivant.

Si la totalité de la dose n'est pas avalée ou si des vomissements surviennent après la prise, il ne faut pas administrer une nouvelle dose pour compenser. La dose suivante doit être administrée à l'horaire prévu le lendemain.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés sur la base de données limitées chez des sujets de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Risdiplam n'a pas été étudié dans cette population. Aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés et ils peuvent présenter une augmentation de l'exposition au risdiplam (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation d'Evrysdi chez les patients atteints de SMA âgés de 2 mois ou moins est soutenue par des données pharmacocinétiques et de sécurité provenant de patients pédiatriques âgés de 16 jours ou plus (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.2). Aucune donnée sur la pharmacocinétique du risdiplam n'est disponible chez les nouveau-nés âgés de moins de 16 jours.

Mode d'administration

Voie orale.

Evrysdi doit être reconstitué par un professionnel de santé (par exemple : pharmacien) avant d'être dispensé.

Il est recommandé qu'un professionnel de santé discute avec le patient ou l'aidant de la façon de préparer la dose quotidienne prescrite avant la toute première administration.

Evrysdi est pris une fois par jour par voie orale après un repas, à l'horaire habituel, à l'aide de la seringue orale réutilisable fournie. Chez les nourrissons allaités, Evrysdi doit être administré après l'allaitement. Evrysdi ne doit pas être mélangé avec du lait ou du lait maternisé.

Evrysdi doit être pris immédiatement après avoir été prélevé dans la seringue orale. S'il n'est pas pris dans les 5 minutes, le produit doit être jeté et une nouvelle dose doit être préparée. Si Evrysdi se déverse ou est en contact avec la peau, la zone doit être lavée avec du savon et de l'eau.

Le patient doit boire de l'eau après avoir pris Evrysdi pour s'assurer que le médicament a été complètement avalé. Si le patient est incapable d'avaler et a une sonde nasogastrique ou de gastrostomie *in situ*, Evrysdi peut être administré par la sonde. La sonde doit être rincée à l'eau après l'administration d'Evrysdi.

Choix de la seringue orale pour la dose quotidienne prescrite :

Taille de la seringue	Volume correspondant à la dose	Graduations de la seringue
1 mL	0,3 mL à 1 mL	0,01 mL
6 mL	1 mL à 6 mL	0,1 mL
12 mL	6,2 mL à 6,6 mL	0,2 mL

Pour le calcul du volume correspondant à la dose, il est nécessaire de tenir compte des graduations de la seringue. Le volume correspondant à la dose doit être arrondi à la graduation la plus proche indiquée sur la seringue orale sélectionnée.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Toxicité embryofœtale potentielle

Les études chez l'animal ont montré une toxicité embryofœtale (voir rubrique 5.3). Les patients en âge ou en capacité de procréer doivent être informés des risques et doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et jusqu'à au moins 1 mois après la dernière dose chez les patients de sexe féminin, et 4 mois après la dernière dose chez les patients de sexe masculin. Il est nécessaire de s'assurer que les femmes en âge de procréer ne sont pas enceintes avant d'instaurer le traitement par Evrysdi (voir rubrique 4.6).

Effets potentiels sur la fertilité masculine

D'après les observations des études chez l'animal, les patients de sexe masculin ne doivent pas faire de dons de sperme pendant le traitement et pendant les 4 mois suivant la dernière dose d'Evrysdi. Avant d'instaurer le traitement, les stratégies de préservation de la fertilité doivent être discutées avec les patients de sexe masculin en capacité de procréer (voir rubriques 4.6 et 5.3). Les effets d'Evrysdi sur la fertilité masculine n'ont pas été étudiés chez l'Homme.

Toxicité rétinienne

Les effets d'Evrysdi sur la structure rétinienne observés dans les études de sécurité non-cliniques n'ont pas été observés dans les études cliniques avec des patients atteints de SMA. Cependant, les données à long terme restent limitées. La pertinence clinique à long terme de ces observations non cliniques n'a donc pas été établie (voir rubrique 5.3).

Excipients

Isomalt

Evrysdi contient de l'isomalt (2,97 mg par mL). Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Evrysdi contient 0,375 mg de benzoate de sodium par mL. Le benzoate de sodium peut accroître le risque ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

Evrysdi contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 5 mg, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Risdiplam est principalement métabolisé par les enzymes hépatiques flavine-monooxygénase 1 et 3 (FMO1 et 3), ainsi que par les cytochromes P450 (CYPs) 1A1, 2J2, 3A4 et 3A7. Risdiplam n'est pas un substrat de la protéine humaine de multirésistance 1 aux médicaments (MRP1).

Effets d'autres médicaments sur risdiplam

L'administration concomitante de 200 mg d'itraconazole deux fois par jour, un inhibiteur puissant du CYP3A, avec une dose orale unique de 6 mg de risdiplam, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de risdiplam (augmentation de 11 % de l'ASC, baisse de 9 % de la C_{max}). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsqu'Evrysdi est administré en association avec un inhibiteur du CYP3A.

Aucune interaction médicamenteuse n'est attendue par les voies FMO1 et FMO3.

Effets de risdiplam sur d'autres médicaments

Risdiplam est un inhibiteur faible du CYP3A. Chez des sujets adultes sains, l'administration orale quotidienne de risdiplam pendant 2 semaines a légèrement augmenté l'exposition au midazolam, un substrat sensible du CYP3A (ASC 11% ; C_{max} 16%). L'interaction n'est pas considérée comme cliniquement significative, et par conséquent aucun ajustement posologique n'est nécessaire avec les substrats du CYP3A.

Des études *in vitro* ont montré que risdiplam et son principal métabolite humain M1 ne sont pas des inhibiteurs significatifs des transporteurs MDR1 humains, des polypeptides de transport d'anions organiques (OATP)1B1, OATP1B3, ni des transporteurs d'anions organiques 1 et 3 (OAT 1 et 3). Toutefois, risdiplam et son métabolite sont des inhibiteurs *in vitro* du transporteur de cations organiques humains 2 (OCT2) et des transporteurs d'extrusion de médicaments multiples et de toxines (MATE)1 et MATE2-K. Aux concentrations thérapeutiques du médicament, aucune interaction n'est attendue avec les substrats d'OCT2. Les effets de l'administration concomitante de risdiplam sur la pharmacocinétique des substrats des voies MATE1 ou MATE2-K est inconnue chez l'Homme. Sur la base des données *in vitro*, risdiplam peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments éliminés via MATE1 ou MATE2-K, tel que la metformine. Si l'administration concomitante ne peut pas être évitée, les toxicités liées aux médicaments doivent être surveillées et une réduction posologique du médicament administré conjointement doit être envisagée si nécessaire.

Il n'existe pas de données d'efficacité ou de sécurité pour appuyer une utilisation concomitante de risdiplam et nusinersen.

Le potentiel effet synergique d'une administration concomitante de risdiplam avec des médicaments rétinotoxiques n'a pas été étudié. Par conséquent, la précaution est recommandée pour l'utilisation concomitante de médicaments avec un effet connu ou suspecté sur la toxicité rétinienne.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Patients en âge ou en capacité de procréer

Contraception chez les patients de sexe masculin et de sexe féminin

Les patients de sexe masculin et de sexe féminin en âge ou en capacité de procréer doivent respecter les exigences suivantes en matière de contraception :

- Les patients de sexe féminin en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après la dernière dose.

- Les patients de sexe masculin, et leurs partenaires de sexe féminin en âge ou en capacité de procréer, doivent tous les deux s'assurer qu'une contraception hautement efficace est utilisée pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après la dernière dose.

Tests de grossesse

Il est nécessaire de s'assurer que les femmes en âge de procréer ne sont pas enceintes avant d'instaurer le traitement par Evrysdi. Les femmes enceintes doivent être clairement informées du risque potentiel pour le fœtus.

Grossesse

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'Evrysdi chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Evrysdi n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion éventuelle de risdiplam dans le lait maternel. Des études chez le rat montrent que risdiplam est excrété dans le lait (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour le nourrisson allaité n'étant pas connu, il est recommandé de ne pas allaiter pendant le traitement.

Fertilité

Patients de sexe masculin

La fertilité masculine peut être compromise pendant le traitement sur la base des résultats non cliniques. Une dégénérescence des spermatozoïdes et une diminution du nombre de spermatozoïdes ont été observées dans les organes reproducteurs du rat et du singe (voir rubrique 5.3). D'après les observations des études chez l'animal, les effets sur les spermatozoïdes devraient être réversibles à l'arrêt de risdiplam.

Les patients de sexe masculin peuvent envisager une préservation du sperme, avant le début du traitement ou après une période sans traitement d'au moins 4 mois. Les patients de sexe masculin qui souhaitent avoir un enfant doivent arrêter le traitement pendant au moins 4 mois. Le traitement peut être repris après la conception.

Patients de sexe féminin

D'après les données non cliniques (voir rubrique 5.3), aucun impact de risdiplam sur la fertilité féminine n'est attendu.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Evrysdi n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Chez les patients atteints de SMA infantile, les effets indésirables les plus fréquents observés dans les études cliniques avec Evrysdi étaient la fièvre (54,8%), les éruptions cutanées (29,0%) et de la diarrhée (19,4%).

Chez les patients atteints de SMA d'apparition tardive, les effets indésirables les plus fréquents observés dans les études cliniques avec Evrysdi étaient la fièvre (21,7%), les maux de tête (20,0%), de la diarrhée (16,7%) et les éruptions cutanées (16,7%).

Les effets indésirables listés ci-dessus sont survenus sans profil clinique ou temporel identifiable et se sont généralement résolus malgré la poursuite du traitement chez les patients atteints de SMA infantile et d'apparition tardive.

Sur la base des données de sécurité intermédiaires chez un nombre limité de patients dans l'étude RAINBOWFISH (voir rubrique 4.2), le profil de sécurité d'Evrysdi des patients pré-symptomatiques apparaît cohérent avec le profil de sécurité des patients symptomatiques atteints de SMA infantile et d'apparition tardive. Au moment de l'analyse intermédiaire, l'étude RAINBOWFISH avait inclus 18 patients atteints de SMA pré-symptomatique âgés de 16 à 40 jours au moment de la première dose (poids compris entre 3,1 et 5,7 kg). La durée médiane d'exposition était de 8,7 mois (intervalle: 0,5 à 22,8 mois). Les données post-commercialisation disponibles chez les nouveau-nés âgés de moins de 20 jours sont limitées.

Voir également rubrique 5.3 pour les effets d'Evrysdi observés dans les études non-cliniques.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$). Les effets indésirables issus des études cliniques (Tableau 2) sont listés par classe de systèmes d'organes MedDRA.

Tableau 2 Effets indésirables survenant chez des patients atteints de SMA infantile et d'apparition tardive sur la base des études cliniques avec Evrysdi

Classe de système d'organes	SMA infantile (Type 1)	SMA d'apparition tardive (Type 2 et 3)
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	Très fréquent	Très fréquent
Nausées	Non applicable	Fréquent
Ulcération buccale et ulcère aphteux	Fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Eruption cutanée*	Très fréquent	Très fréquent
Affections du système nerveux		
Céphalées	Non applicable	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fièvre (incluant hyperpyrexie)	Très fréquent	Très fréquent
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires (incluant cystite)	Fréquent	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques		
Arthralgie	Non applicable	Fréquent

* Inclut dermatites, dermatites acnéiformes, dermatites allergiques, érythèmes, folliculites, rash, rash érythémateux, rash maculo-papuleux, rash papuleux.

Profil de sécurité chez les patients précédemment traités par d'autres traitements de fond dans la SMA

Sur la base de l'analyse primaire de l'étude JEWELFISH, le profil de sécurité d'Evrysdi chez les patients atteints de SMA non naïfs de traitement ayant reçu Evrysdi pendant 59 mois (y compris ceux précédemment traités par le nusinersen [n = 76] ou par l'onasemnogene abeparvovec [n = 14]) est cohérent avec le profil de sécurité chez les patients atteints de SMA naïfs de traitement traités par Evrysdi dans les études FIREFISH, SUNFISH et RAINBOWFISH (voir rubrique 5.1).

Expérience post-commercialisation

Une vascularite cutanée a été rapportée au cours de l'expérience post-commercialisation. Les symptômes ont évolué favorablement après arrêt définitif d'Evrysdi. La fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage avec Evrysdi. En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite et d'une prise en charge symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour les troubles du système musculo-squelettique.
Code ATC : M09AX10

Mécanisme d'action

Risdiplam est un modificateur d'épissage du pré-ARNm de la protéine de survie du motoneurone 2 (SMN2) conçu pour traiter la SMA causée par des mutations du gène SMN1 du chromosome 5q qui entraînent un déficit de la protéine SMN. Le déficit fonctionnel en protéine SMN est directement lié à la physiopathologie de la SMA qui inclut une perte progressive des motoneurons et une faiblesse musculaire. Risdiplam corrige l'épissage de SMN2 pour modifier l'équilibre entre l'exclusion de l'exon 7 et son inclusion dans le transcrite ARNm conduisant à une augmentation de la production de protéine SMN fonctionnelle et stable. Ainsi, risdiplam traite la SMA en augmentant et en maintenant les niveaux de protéine SMN fonctionnelle.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études FIREFISH (patients âgés de 2 à 7 mois à l'inclusion), SUNFISH (patients âgés de 2 à 25 ans à l'inclusion), et JEWELFISH (patients âgés de 1 à 60 ans à l'inclusion) chez les patients atteints de SMA infantile et d'apparition tardive, risdiplam a augmenté le taux de protéine SMN dans le sang dans les 4 semaines suivant le début du traitement pour tous les types de SMA étudiés, avec un changement médian supérieur à deux fois la valeur initiale. L'augmentation a été maintenue durant la période de traitement (d'au moins 24 mois).

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité d'Evrysdi pour le traitement des patients atteints de SMA infantile (SMA de Type 1) ou d'apparition tardive (SMA de Type 2 et 3) a été évaluée dans deux études cliniques pivots, FIREFISH et

SUNFISH. Les données préliminaires d'efficacité d'Evrysdi pour le traitement des patients pré-symptomatiques atteints de SMA ont été évaluées dans une analyse intermédiaire de critères d'évaluation secondaires de l'étude clinique de phase 2 en cours (RAINBOWFISH). Les patients avec un diagnostic clinique de SMA de Type 4 n'ont pas été étudiés dans les essais cliniques.

SMA infantile

L'étude BP39056 (FIREFISH) est une étude en ouvert, en deux parties visant à étudier l'efficacité, la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie (PD) d'Evrysdi chez des patients symptomatiques atteints de SMA de Type 1 (tous les patients avaient une maladie génétiquement confirmée avec 2 copies du gène *SMN2*). La partie 1 de l'étude FIREFISH était la recherche de dose. La partie 2 confirmatoire de l'étude FIREFISH a évalué l'efficacité d'Evrysdi. Les patients de la partie 1 n'ont pas participé à la partie 2.

Le critère principal d'efficacité était la capacité de s'asseoir sans soutien pendant au moins 5 secondes, mesurée par l'item 22 de l'échelle de motricité globale Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (BSID-III), après 12 mois de traitement.

Partie 2 de l'étude FIREFISH

Dans la partie 2 de l'étude FIREFISH, 41 patients atteints de SMA de Type 1 ont été inclus. L'âge médian d'apparition des signes et symptômes cliniques de la SMA de Type 1 était de 1,5 mois (intervalle : 1,0-3,0 mois), 54 % étaient de sexe féminin, 54 % des caucasiens et 34 % des asiatiques. L'âge médian au moment de l'inclusion était de 5,3 mois (intervalle : 2,2-6,9 mois) et le délai médian entre l'apparition des symptômes et la première dose était de 3,4 mois (intervalle : 1,0-6,0 mois). A l'inclusion, le score médian de Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND) était de 22,0 points (intervalle : 8,0-37,0) et le score médian de Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2 (HINE-2) était de 1,0 (intervalle : 0,0-5,0).

Le critère principal d'évaluation était la proportion de patients avec la capacité de s'asseoir sans soutien pendant au moins 5 secondes après 12 mois de traitement (item 22 de l'échelle de motricité globale BSID-III). Les critères clés d'efficacité des patients traités par Evrysdi sont décrits dans le Tableau 3.

Tableau 3 Résumé des résultats clés d'efficacité à 12 et 24 mois de traitement (partie 2 de l'étude FIREFISH)

Critères d'efficacité	Proportion de patients N=41 (IC à 90 %)	
	Mois 12	Mois 24
<u>Fonctions motrices et étapes de développement</u>		
BSID-III : s'asseoir sans soutien pendant au moins 5 secondes	29,3 % (17,8 % - 43,1 %) p < 0,0001 ^a	61,0 % (46,9 % - 73,8 %)
CHOP-INTEND : score de 40 ou plus	56,1 % (42,1 % - 69,4 %)	75,6 % (62,2 % - 86,1 %)
CHOP-INTEND : augmentation de ≥ 4 points par rapport aux valeurs initiales	90,2 % (79,1 % - 96,6 %)	90,2 % (79,1 % - 96,6 %)
HINE-2 : réponders aux étapes motrices ^b	78,0 % (64,8 % - 88,0 %)	85,4 % (73,2 % - 93,4 %)
HINE-2 : s'asseoir sans soutien ^c	24,4 % (13,9 % - 37,9 %)	53,7 % (39,8 % - 67,1 %)
<u>Survie et survie sans évènement</u>		
Survie sans évènement ^d	85,4 % (73,4 % - 92,2 %)	82,9 % (70,5 % - 90,4 %)
En vie	92,7 % (82,2 % - 97,1 %)	92,7 % (82,2 % - 97,1 %)
<u>Alimentation</u>		
Capacité à se nourrir par voie orale ^e	82,9 % (70,3 % - 91,7 %)	85,4 % (73,2 % - 93,4 %)

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

^a La valeur de p est basée sur un test binomial exact. Le résultat est comparé à un seuil de 5 %.

^b Selon HINE-2 : une augmentation de ≥ 2 points (ou score maximal) de la capacité à donner un coup de pied, OU une augmentation de ≥ 1 point dans les étapes motrices : contrôle de la tête, rouler, s'asseoir, ramper, se tenir debout ou marcher, ET une amélioration dans plus de catégories d'étapes motrices qu'une aggravation, se définit comme répondeur pour cette analyse.

^c S'asseoir sans soutien inclut les patients qui ont atteint une position « assise stable » (24 %, 10/41) et une capacité à « pivoter (tourner) » (29 %, 12/41), tel qu'évalué par HINE-2 au mois 24.

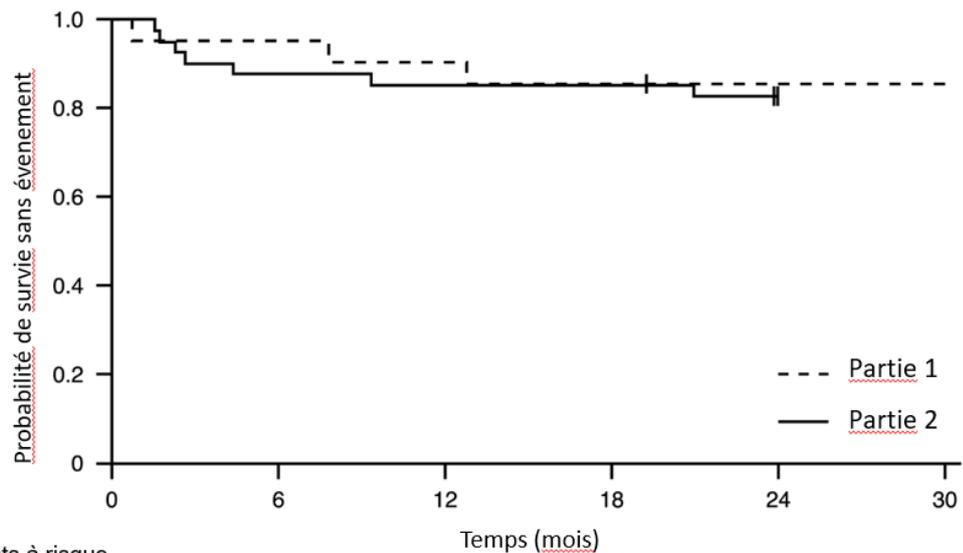
^d Un évènement d'atteinte du critère de ventilation permanente se définit comme étant une trachéostomie ou une ventilation non invasive ≥ 16 heures par jour ou une intubation > 21 jours consécutifs en l'absence ou après la résolution d'un évènement aigu réversible. Trois patients sont décédés dans les 3 premiers mois qui ont suivi leur inclusion dans l'étude et 4 patients ont atteint le critère de ventilation permanente avant le mois 24. Ces quatre patients ont atteint une augmentation d'au moins 4 points dans leur score CHOP-INTEND par rapport au score initial.

^e Comprend les patients qui ont été nourris exclusivement par voie orale (29 patients au total) et ceux qui ont été nourris par voie orale en combinaison avec une sonde d'alimentation (6 patients au total) au mois 24.

Au mois 24, 44 % des patients ont atteint la position assise sans soutien pendant 30 secondes (BSID-III, Item 26). Les patients ont continué à atteindre des étapes motrices supplémentaires telles que mesurées par HINE-2 ; 80,5 % étaient capables de se retourner et 27 % des patients ont atteint une position debout (12 % en portant leur poids et 15 % se tenant debout avec soutien).

Les patients non traités atteints de SMA infantile pourraient ne jamais s'asseoir sans soutien et il serait attendu que seuls 25 % de ces patients survivent sans ventilation permanente après 14 mois.

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier sur la survie sans évènement (Parties 1 et 2 de l'étude FIREFISH)

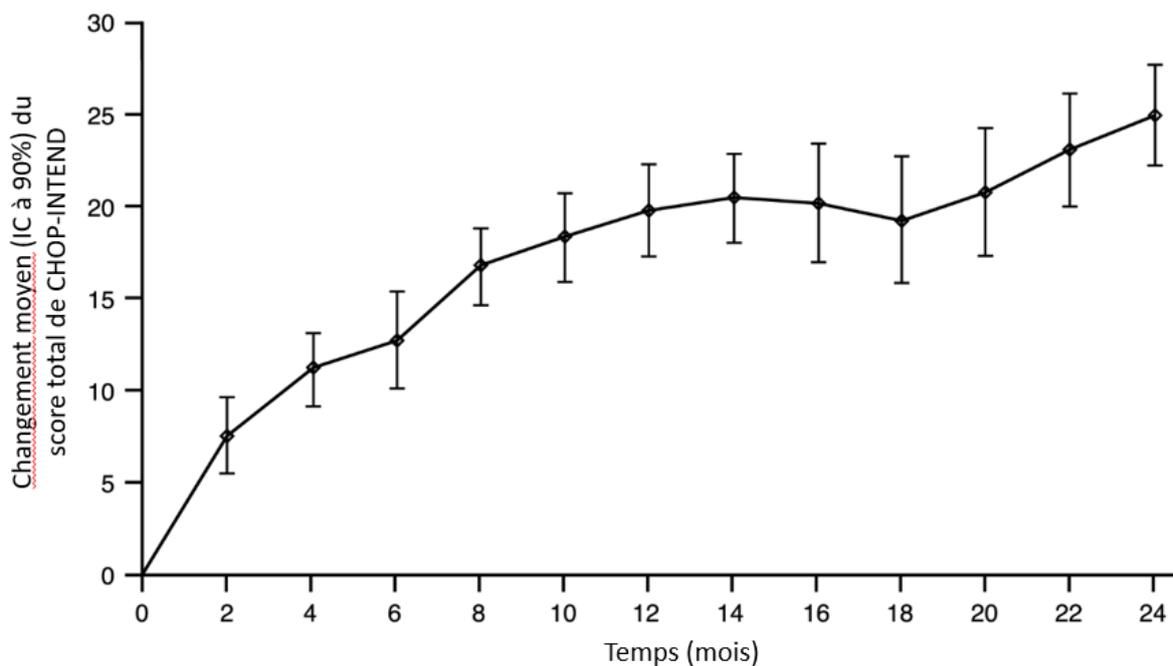


Nombre de patients à risque

	0	6	12	18	24	30
Tous les patients, Partie 1	21	20	19	18	17	17
Tous les patients, Partie 2	41	36	35	35	32	

+ Censures : deux patients dans la partie 2 ont été censurés car la visite des patients à 24 mois a été réalisée trop précocement, un patient dans la partie 1 a été censuré après avoir arrêté prématurément le traitement et est décédé 3 mois et demi après.

Figure 2. Changement moyen du score total de CHOP-INTEND par rapport à la valeur initiale (Partie 2 de l'étude FIREFISH)



Partie 1 de l'étude FIREFISH

L'efficacité d'Evrysdi chez les patients atteints de SMA de Type 1 est également soutenue par les résultats de la partie 1 de l'étude FIREFISH. Pour les 21 patients de la partie 1, les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires à celles des patients symptomatiques atteints de SMA de Type 1. L'âge médian à l'inclusion était de 6,7 mois (intervalle : 3,3–6,9 mois) et le délai médian entre l'apparition des symptômes et la première dose était de 4,0 mois (intervalle : 2,0–5,8 mois).

Au total, 17 patients ont reçu la dose thérapeutique d'Evrysdi (dose sélectionnée pour la partie 2). Après 12 mois de traitement, 41 % (7/17) des patients ont pu s'asseoir seuls pendant au moins 5 secondes (BSID-III, Item 22). Après 24 mois de traitement, 3 patients supplémentaires recevant la dose thérapeutique ont pu s'asseoir seuls pendant au moins 5 secondes, conduisant à un total de 10 patients (59 %) atteignant cette étape motrice.

Après 12 mois de traitement, 90 % (19/21) des patients étaient en vie et sans événement (sans ventilation permanente) et ont atteint un âge de 15 mois ou plus. Après un minimum de 33 mois de traitement, 81 % (17/21) des patients étaient en vie et sans événement et ont atteint un âge de 37 mois ou plus (médiane de 41 mois, de 37 à 53 mois), voir Figure 1. Trois patients sont décédés pendant le traitement et un patient est décédé 3 mois et demi après avoir arrêté le traitement.

SMA d'apparition tardive

L'étude BP39055 (SUNFISH) est une étude multicentrique, en deux parties, visant à étudier l'efficacité, la sécurité, la pharmacocinétique et la PD d'Evrysdi chez des patients atteints de SMA de type 2 ou 3 âgés de 2 à 25 ans. La partie 1 était la phase exploratoire de détermination de dose et la partie 2 était la partie confirmatoire randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. Les patients de la partie 1 n'ont pas participé à la partie 2.

Le critère principal d'évaluation était le changement entre le score initial de l'échelle Motor Function Measure-32 (MFM32) et celui au mois 12. La MFM32 permet d'évaluer de façon large la fonction motrice pour une population étendue de patients atteints de SMA. Le score total de la MFM32 est exprimé en pourcentage (de 0 à 100) du score maximum possible, les scores les plus élevés indiquant une fonction motrice supérieure.

Partie 2 de l'étude SUNFISH

La partie 2 de l'étude SUNFISH est la partie randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo de l'étude SUNFISH menée chez 180 patients non ambulants atteints de SMA de Type 2 (71%) ou de Type 3 (29%). Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit Evrysdi à la dose thérapeutique (voir rubrique 4.2) soit du placebo. La randomisation était stratifiée par groupe d'âge (2 à 5 ans, 6 à 11 ans, 12 à 17 ans, 18 à 25 ans).

L'âge médian des patients en début de traitement était de 9,0 ans (intervalle : 2-25 ans), le temps médian entre l'apparition des premiers symptômes de la SMA et le début de traitement était de 102,6 mois (1-275). Au total, 30 % avaient entre 2 et 5 ans, 32 % entre 6 et 11 ans, 26 % entre 12 et 17 ans et 12 % entre 18 et 25 ans à l'inclusion. Sur les 180 patients inclus dans l'étude, 51% étaient des femmes, 67% des caucasiens et 19% des asiatiques. A l'inclusion, 67 % des patients avaient une scoliose (32 % des patients présentant une scoliose sévère). Les patients avaient un score médian initial de 46,1 pour la MFM32 et un score de 20,1 pour la Revised Upper Limb Module (RULM). Les caractéristiques démographiques à l'inclusion étaient équilibrées entre les bras Evrysdi et placebo, à l'exception des scolioses (63 % des patients dans le bras Evrysdi et 73 % des patients dans le bras contrôle avec placebo).

L'analyse principale de la partie 2 de l'étude SUNFISH, le changement du score total de la MFM32 au mois 12 par rapport au score initial, a montré une différence cliniquement pertinente et statistiquement significative entre les patients traités par Evrysdi et par placebo. Les résultats de l'analyse principale et des critères clés d'évaluation secondaires sont montrés dans le Tableau 4, la Figure 3 et la Figure 4.

Tableau 4 Résumé d'efficacité chez les patients atteints de SMA d'apparition tardive au mois 12 de traitement (Partie 2 de l'étude SUNFISH)

Critère d'évaluation	Evrysdi (N=120)	Placebo (N=60)
Critère d'évaluation principal :		
Changement par rapport à la valeur initiale du score total de la MFM32 ¹ au mois 12, moyenne des moindres carrés (MC) (IC à 95 %)	1,36 (0,61 - 2,11)	-0,19 (-1,22 - 0,84)
Différence par rapport à l'estimation placebo (IC à 95%) Valeur de p ²	1,55 (0,30 - 2,81) 0,0156	
Critères d'évaluation secondaires :		
Proportion de patients avec un changement par rapport à la valeur initiale du score total de la MFM32 ¹ de 3 ou plus, au mois 12 (IC à 95%) ¹	38,3 % (28,9 - 47,6)	23,7 % (12,0 - 35,4)
Odds ratio pour une réponse globale (IC à 95%) Valeur de p ajustée (non ajustée) ^{3,4}	2,35 (1,01 - 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Changement par rapport à la valeur initiale du score total de RULM ⁵ au mois 12, moyenne des moindres carrés (MC) (IC à 95%)	1,61 (1,00 - 2,22)	0,02 (-0,83 - 0,87)
Différence par rapport à l'estimation placebo (IC à 95%) Valeur de p ajustée (non ajustée) ^{2,4}	1,59 (0,55 - 2,62) 0,0469 (0,0028)	

MC = Moindres carrés

1 Sur la base de la règle des données manquantes pour la MFM32, 6 patients ont été exclus de l'analyse (Evrysdi n=115 ; contrôle placebo n=59).

2 Données analysées à l'aide d'un modèle mixte de mesures répétées : score total initial, traitement, visite, groupe d'âge, traitement par visite et référence par visite.

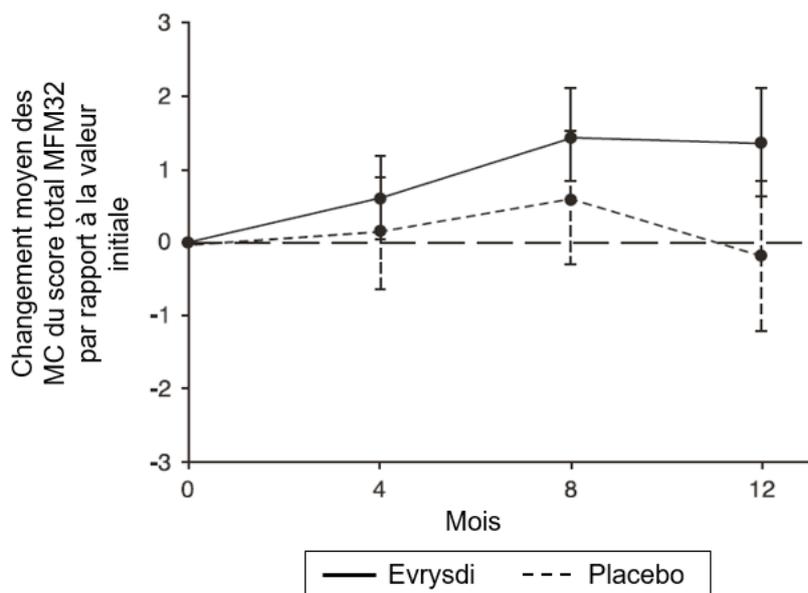
3 Données analysées à l'aide de la régression logistique avec le score total initial, le traitement et le groupe d'âge.

4 La valeur de p ajustée a été obtenue pour les critères d'évaluation inclus dans le test hiérarchique et a été dérivée sur la base de toutes les valeurs de p des critères d'évaluation dans l'ordre de la hiérarchie jusqu'au critère d'évaluation actuel.

5 Sur la base de la règle des données manquantes pour la RULM, 3 patients ont été exclus de l'analyse (Evrysdi n=119 ; contrôle placebo n=58).

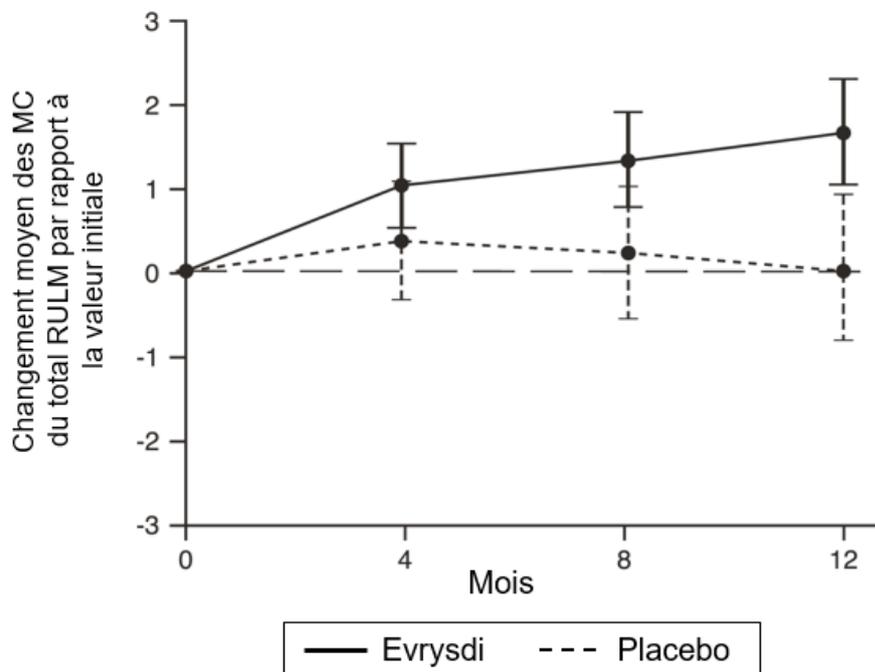
A la fin des 12 mois de traitement, 117 patients ont continué à recevoir Evrysdi. Au moment de l'analyse à 24 mois, les patients qui ont été traités par Evrysdi pendant 24 mois ont eu globalement un maintien de l'amélioration de la fonction motrice entre le mois 12 et le mois 24. Le changement moyen du score MFM32 par rapport à la valeur initiale était de 1,83 (IC à 95 % : 0,74–2,92) et pour RULM de 2,79 (IC à 95 % : 1,94–3,64).

Figure 3 **Changement moyen du score total MFM32 par rapport à la valeur initiale sur 12 mois dans la partie 2 de l'étude SUNFISH¹**



¹ La différence moyenne des moindres carrés (MC) du score MFM32 par rapport à la valeur initiale avec l'intervalle de confiance à 95% associée

Figure 4 **Changement moyen du score total RULM par rapport à la valeur initiale sur 12 mois dans la partie 2 de l'étude SUNFISH¹**



¹ La différence moyenne des moindres carrés (MC) par rapport à la valeur initiale du score RULM avec l'intervalle de confiance à 95% associée

Partie 1 de l'étude SUNFISH

L'efficacité chez les patients atteints de SMA d'apparition tardive a également été soutenue par les résultats de la partie 1 de recherche de dose de l'étude SUNFISH. Dans la partie 1, 51 patients de 2 à 25 ans atteints de SMA de Type 2 ou 3 (dont 7 patients ambulants) ont été inclus. Après un an de traitement, une amélioration cliniquement significative de la fonction motrice mesurée par la MFM32 montrait une variation moyenne de 2,7 points (IC à 95 % : 1,5-3,8) par rapport à la valeur initiale. L'amélioration de la MFM32 a été maintenue jusqu'à 2 ans de traitement (variation moyenne de 2,7 points [IC à 95 % : 1,2-4,2]).

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Evrysdi dans un sous-groupe de la population pédiatrique dans l'amyotrophie spinale (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Utilisation chez les patients précédemment traités par d'autres traitements de fond dans la SMA (JEWELFISH)

L'étude BP39054 (JEWELFISH, n = 174) est une étude à un seul bras, en ouvert, évaluant la sécurité, la tolérance, la PK et la PD d'Evrysdi chez des patients atteints de SMA infantile et de SMA d'apparition plus tardive (âge médian 14 ans [intervalle 1 - 60 ans]), qui avaient précédemment reçu un traitement par d'autres traitements de fond dans la SMA approuvés (nusinersen n = 76, onasemnogene abeparavec n = 14) ou expérimentaux. A l'inclusion, sur les 168 patients âgés de 2 à 60 ans, 83 % des patients avaient une scoliose et 63 % avaient un score de l'échelle HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) < 10 points.

Lors de l'analyse au 24^{ème} mois de traitement, les patients âgés de 2 à 60 ans ont montré une stabilisation globale de la fonction motrice selon les échelles MFM-32 et RULM (n = 137 et n = 133, respectivement). Les patients de moins de 2 ans (n = 6) ont maintenu ou gagné des étapes motrices telles que le contrôle de la tête, rouler et s'asseoir indépendamment. Tous les patients ambulatoires (âgés de 5 à 46 ans, n = 15) ont conservé leur capacité de marcher.

SMA pré-symptomatique (RAINBOWFISH)

L'étude BN40703 (RAINBOWFISH) est une étude clinique en cours, en ouvert, à un seul bras, multicentrique, visant à étudier l'efficacité, la sécurité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'Evrysdi chez les nourrissons de la naissance à l'âge de 6 semaines (à la première dose) qui ont été génétiquement diagnostiqués avec une SMA mais ne présentent pas encore de symptômes.

Au moment de l'analyse intermédiaire, un total de 18 patients avec une SMA pré-symptomatique ont été inclus dans l'étude RAINBOWFISH. Les données préliminaires d'efficacité chez les patients pré-symptomatiques atteints de SMA ont été évaluées chez 7 patients ayant été traités avec Evrysdi pendant au moins 12 mois : quatre patients avaient 2 copies du gène *SMN2*, 2 patients avaient 3 copies du gène *SMN2*, et 1 patient avait 4 copies ou plus du gène *SMN2*. Chez ces 7 patients, l'âge médian à la première dose était de 35 jours (intervalle : 16 à 40 jours), 71 % étaient des femmes, 100 % étaient caucasiens.

Les 6 patients avec 2 ou 3 copies du gène *SMN2* ont atteint les étapes motrices suivantes de l'échelle HINE-2 au 12^{ème} mois : 6 patients ont réussi à s'asseoir (5 patients ont pu pivoter/tourner et 1 patient a réussi à s'asseoir de manière stable) ; 4 patients ont pu se tenir debout (3 patients ont pu se tenir debout sans aide et 1 patient a pu se tenir debout avec un soutien), et 3 patients ont pu marcher de manière autonome. Tous les patients étaient en vie au 12^{ème} mois sans ventilation permanente et étaient capables de s'alimenter par voie orale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques ont été caractérisés chez des sujets adultes sains et chez des patients atteints de SMA.

Après l'administration du traitement en solution buvable, la pharmacocinétique de risdiplam était approximativement linéaire entre 0,6 et 18 mg. La pharmacocinétique de risdiplam était mieux décrite par un modèle de pharmacocinétique de population avec une absorption à trois compartiments de transit, une distribution à deux compartiments et une élimination de premier ordre. Le poids corporel et l'âge ont montré un effet important sur la pharmacocinétique.

L'exposition estimée (ASC_{0-24h} moyenne) chez les patients atteints de SMA infantile (âgés de 2 à 7 mois à l'inclusion) à la dose thérapeutique de 0,2 mg/kg une fois par jour était de 1 930 ng.h/mL. L'exposition moyenne estimée chez les nourrissons pré-symptomatiques (âgés de 20 jours à < 2 mois) dans l'étude RAINBOWFISH, était de 2100 ng.h/mL à 0,15 mg/kg après 2 semaines d'administration une fois par jour. L'exposition estimée pour les patients atteints de SMA d'apparition tardive (2-25 ans à l'inclusion) dans l'étude SUNFISH (partie 2) à la dose thérapeutique (0,25 mg/kg une fois par jour pour les patients ayant un poids corporel < 20 kg ; 5 mg une fois par jour pour les patients ayant un poids corporel \geq 20 kg) était de 2 070 ng.h/mL. L'exposition estimée (ASC_{0-24h} moyenne) pour les patients non naïfs de traitement atteints de SMA (âgés de 1 à 60 ans à l'inclusion) était de 1 700 ng.h/mL à la dose thérapeutique de 0,25 mg/kg ou 5 mg. La concentration maximale observée (C_{max} moyenne) était de 194 ng/mL à 0,2 mg/kg dans l'étude FIREFISH, de 120 ng/mL dans la partie 2 de l'étude SUNFISH, et de 129 ng/mL dans l'étude JEWELFISH, et la concentration maximale estimée à 0,15 mg/kg dans RAINBOWFISH est de 114 ng/mL.

Absorption

Risdiplam a été rapidement absorbé à jeun avec un t_{max} plasmatique variant de 1 à 4 heures après administration orale. Compte tenu des données limitées (n=3), l'alimentation (petit-déjeuner riche en graisses et en calories) n'a eu aucun effet important sur l'exposition au risdiplam. Dans les essais cliniques, risdiplam était administré avec un repas du matin ou après l'allaitement.

Distribution

Risdiplam se distribue uniformément dans toutes les parties du corps, y compris le système nerveux central (SNC) en traversant la barrière hémato-encéphalique, ce qui entraîne une augmentation de la protéine SMN dans le SNC et dans tout l'organisme. Les concentrations de risdiplam dans le plasma et de la protéine SMN dans le sang reflètent sa distribution et ses effets pharmacodynamiques dans les tissus tels que le cerveau et les muscles.

Les estimations des paramètres pharmacocinétiques de population étaient de 98 L pour le volume central apparent de distribution, 93 L pour le volume périphérique et 0,68 L/heure pour la clairance inter-compartiments.

Risdiplam est principalement lié à l'albumine sérique, sans aucune liaison à la glycoprotéine acide alpha-1, avec une fraction libre de 11 %.

Biotransformation

Risdiplam est principalement métabolisé par FMO1 et FMO3, ainsi que par CYPs 1A1, 2J2, 3A4 et 3A7.

L'administration concomitante de 200 mg d'itraconazole deux fois par jour, un puissant inhibiteur du CYP3A, avec une dose orale unique de 6 mg de risdiplam, n'a montré aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de risdiplam (augmentation de 11 % de l'ASC, diminution de 9 % de la C_{max}).

Élimination

Les analyses pharmacocinétiques de population ont estimé une clairance apparente (CL/F) de 2,6 L/h pour risdiplam.

La demi-vie effective de risdiplam était d'environ 50 heures chez les patients atteints de SMA.

Risdiplam n'est pas un substrat de la protéine humaine de multirésistance 1 médicamenteuse (MRP1).

Environ 53 % de la dose (14 % de risdiplam inchangé) a été excrétée dans les selles et 28 % dans l'urine (8 % de risdiplam inchangé). Le médicament parent était le principal composant présent dans le plasma, représentant 83 % des composants issus du médicament en circulation. Le métabolite M1 pharmacologiquement inactif a été identifié comme étant le principal métabolite circulant.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Population pédiatrique

Le poids corporel et l'âge ont été identifiés comme des covariables dans l'analyse pharmacocinétique de population. Sur la base de ce modèle, la dose est donc ajustée en fonction de l'âge (inférieur et supérieur à 2 mois et 2 ans) et du poids corporel (jusqu'à 20 kg) pour obtenir une exposition similaire dans toutes les tranches d'âge et de poids corporel. Les données pharmacocinétiques disponibles chez les patients de moins de 20 jours sont limitées, puisqu'un seul nouveau-né de 16 jours a reçu du risdiplam à une dose plus faible (0,04 mg/kg) dans les études cliniques.

Population âgée

Aucune étude dédiée n'a été conduite pour étudier la pharmacocinétique chez les patients atteints de SMA âgés de plus de 60 ans. Les sujets non atteints de SMA âgés jusqu'à 69 ans étaient inclus dans les études cliniques de pharmacocinétique, ce qui indique qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés jusqu'à 69 ans.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été conduite pour étudier la pharmacocinétique du risdiplam chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'élimination par excrétion rénale de risdiplam inchangé est mineure (8 %).

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique légère et modérée n'a eu aucun impact significatif sur la pharmacocinétique de risdiplam. Après une administration unique de 5 mg de risdiplam, le rapport moyen de C_{max} et l'ASC étaient de 0,95 et 0,80 chez les insuffisants hépatiques légers (n=8) et 1,20 et 1,08 chez les sujets insuffisants hépatiques modérés (n=8) par rapport aux volontaires sains appariés (n=10). La sécurité et la pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiées.

Ethnicité

La pharmacocinétique du risdiplam ne diffère pas chez les sujets japonais et caucasiens.

5.3 Données de sécurité préclinique

Altération de la fertilité

Le traitement par risdiplam était associé à l'arrêt des cellules germinales mâles chez le rat et le singe sans marge de sécurité basée sur des expositions systémiques à la dose sans effet nocif observable (NOAEL). Ces effets ont entraîné une dégénérescence des spermatocytes, une dégénérescence/nécrose de l'épithélium séminifère et une oligospermie/azoospermie dans l'épididyme. Les effets de risdiplam sur les spermatozoïdes sont probablement liés à une interférence de risdiplam avec le cycle cellulaire des cellules en division, ce qui est spécifique à un stade, et il est attendu que ceux-ci soient réversibles. Aucun effet n'a été observé sur les organes reproducteurs féminins des rats et des singes après un traitement par risdiplam.

Aucune étude sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce n'a été conduite avec une administration concomitante de risdiplam, car l'arrêt du cycle cellulaire des spermatozoïdes et la potentielle embryotoxicité sous traitement avaient déjà été identifiés avec le traitement de rats et singes dans d'autres études de toxicité. Aucune altération de la fertilité masculine ou de la fertilité féminine n'avait été observée dans deux études dans lesquelles des rats ont été accouplés, soit après avoir terminé une période de traitement de 13 semaines débutant au sevrage, soit 8 semaines après une période de traitement de 4 semaines débutant à l'âge de 4 jours.

Effet sur la structure de la rétine

Le traitement chronique des singes par risdiplam a mis en évidence un effet sur la rétine en termes de dégénérescence des photorécepteurs à partir de la périphérie de la rétine. À l'arrêt du traitement, les effets sur le rétinogramme étaient partiellement réversibles, mais la dégénérescence des photorécepteurs ne s'est pas inversée. Les effets ont été surveillés par tomographie par cohérence optique (TCO) et par électrorétinographie (ERG). Des effets ont été observés avec des expositions supérieures à deux fois l'exposition chez l'Homme à la dose thérapeutique sans marge de sécurité basée sur des expositions systémiques à la NOAEL. Aucun résultat semblable n'a été observé chez les rats albinos ou pigmentés ayant reçu de façon chronique du risdiplam à des expositions supérieures à celles administrées chez le singe.

Effet sur les tissus épithéliaux

Des effets sur l'histologie de la peau, du larynx et des paupières ainsi que sur le tractus gastro-intestinal ont été mis en évidence chez les rats et les singes traités par risdiplam. Des changements ont commencé à être observés à des doses élevées après un traitement de 2 semaines et plus. Avec un traitement chronique de 39 semaines chez le singe, la NOAEL a été observée à une exposition deux fois plus élevée que l'exposition moyenne chez l'Homme à la dose thérapeutique.

Effet sur les paramètres hématologiques

Dans le test aigu d'induction de micronoyaux dans la moelle osseuse chez le rat, on a observé une réduction de plus de 50 % du rapport érythrocytes polychromatiques (jeunes) sur érythrocytes normochromatiques (adultes), ce qui indique une toxicité importante pour la moelle osseuse à la dose élevée, l'exposition dépassant 15 fois l'exposition moyenne chez l'Homme à la dose thérapeutique. Avec un traitement plus long chez le rat durant 26 semaines, les marges d'exposition de la NOAEL étaient approximativement 4 fois l'exposition moyenne chez l'Homme à la dose thérapeutique.

Génotoxicité

Risdiplam n'est pas mutagène dans un test de mutation bactérienne inverse. Dans les cellules de mammifères *in vitro* et dans la moelle osseuse de rats, risdiplam augmente la fréquence des cellules micronucléées. L'induction du micronoyau dans la moelle osseuse a été observée dans plusieurs études de toxicité chez le rat (animaux adultes et juvéniles). La NOAEL pour l'ensemble des études est associée à une exposition d'environ 1,5 fois l'exposition chez l'Homme à la dose thérapeutique. Les données indiquent que cet effet est indirect et secondaire à une interférence de risdiplam avec le cycle cellulaire des cellules en division. Risdiplam n'est pas susceptible d'endommager directement l'ADN.

Toxicité pour la reproduction

Dans les études menées chez des rates gravides traitées par risdiplam, une toxicité embryofœtale a été mise en évidence avec un poids fœtal inférieur et un retard de développement. La NOAEL pour cet effet était environ deux fois supérieure aux niveaux d'exposition atteints à la dose thérapeutique de risdiplam chez les patients. Dans des études menées chez des lapines gravides, des effets dysmorphogènes ont été observés à des expositions également associées à une toxicité maternelle. Il s'agissait de quatre fœtus (4 %) de 4 portées (22 %) avec hydrocéphalie. La NOAEL était environ 4 fois supérieure aux niveaux d'exposition atteints à la dose thérapeutique de risdiplam chez les patients.

Dans une étude de développement prénatal et postnatal chez des rats traités quotidiennement par risdiplam, risdiplam a causé un léger retard dans la durée de la gestation. Des études menées chez des rates gravides et allaitantes ont montré que risdiplam traverse la barrière placentaire et est excrété dans le lait.

Carcinogénicité

Une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat est en cours. Une étude menée sur des souris transgéniques rasH2 avec une durée de traitement de 6 mois n'a pas généré de preuve d'un potentiel tumorigène.

Études sur les animaux juvéniles

Les données sur les animaux juvéniles n'ont pas révélé de risque particulier chez l'Homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

mannitol (E 421)
isomalt (E 953)
arôme fraise
acide tartrique (E 334)
benzoate de sodium (E 211)
macrogol/polyéthylène glycol 6 000
sucralose
acide ascorbique (E 300)
édétate disodique dihydraté

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Poudre pour solution buvable

2 ans

Solution buvable reconstituée

64 jours conservée au réfrigérateur (entre +2 et +8°C).

Si nécessaire, le patient ou son aidant peut conserver la solution buvable à température ambiante (au-dessous de 40 °C) pendant un maximum de 120 heures (5 jours) au total. La solution buvable doit être replacée au réfrigérateur quand il n'est plus nécessaire de garder le flacon à température ambiante. La durée totale à l'extérieur du réfrigérateur (au-dessous de 40 °C) doit être surveillée. La solution buvable doit être jetée si elle a été conservée à température ambiante (au-dessous de 40 °C) pendant plus de 120 heures (5 jours), ou conservée à plus de 40 °C quelque soit la durée.

6.4 Précautions particulières de conservation

Poudre pour solution buvable

A conserver dans le flacon d'origine en verre ambré à l'abri de la lumière.

Solution buvable reconstituée

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3. Conserver la solution buvable dans le flacon d'origine en verre ambré à l'abri de la lumière et garder le flacon toujours en position verticale avec le bouchon hermétiquement fermé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre ambré de type III avec un bouchon à vis avec système de sécurité enfant et bague d'inviolabilité.

Chaque boîte contient : un flacon, 1 adaptateur pour flacon, deux seringues orales ambrées graduées réutilisables de 1 mL, deux seringues orales ambrées graduées réutilisables de 6 mL et une seringue orale ambrée graduée réutilisable de 12 mL.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La poudre d'Evrysdi doit être reconstituée en solution buvable par un professionnel de santé (par exemple : pharmacien) avant d'être délivrée.

Préparation

Des précautions doivent être prises lors de la manipulation de la poudre pour solution buvable d'Evrysdi (voir rubrique 4.4). Éviter l'inhalation et le contact direct de la peau ou des muqueuses avec la poudre sèche et la solution reconstituée.

Porter des gants jetables pendant la reconstitution et pendant l'essuyage de la surface externe du flacon/bouchon et le nettoyage de la surface de travail après la reconstitution. En cas de contact, rincer abondamment à l'eau et au savon ; rincer les yeux à l'eau.

Instructions pour la reconstitution

- 1 Tapoter doucement le fond du flacon en verre fermé pour détacher la poudre.
- 2 Retirer le bouchon. Ne pas jeter le bouchon.
- 3 Verser soigneusement 79 mL d'eau purifiée ou d'eau pour préparations injectables dans le flacon d'Evrysdi pour obtenir la solution buvable à 0,75 mg/mL.
- 4 Tenir le flacon du médicament sur la table avec une main. Insérer l'adaptateur pour flacon dans le goulot du flacon en l'enfonçant avec l'autre main. Vérifier que l'adaptateur est complètement fixé contre les bords du flacon.
- 5 Remettre le bouchon sur le flacon et fermer hermétiquement le flacon. Vérifier qu'il est complètement fermé et ensuite secouer vigoureusement pendant 15 secondes. Attendre 10 minutes. Une solution limpide devrait être obtenue. Ensuite, secouer vigoureusement de nouveau pendant 15 secondes.
- 6 Incrire la date « Ne plus utiliser après » de la solution sur l'étiquette du flacon et de la boîte. (La date « Ne plus utiliser après » est calculée comme 64 jours après la reconstitution, le jour de la reconstitution est compté comme jour 0). Remettre le flacon dans sa boîte d'origine avec les seringues (dans des sachets), la notice et le livret des « Instructions pour l'utilisation ». Conserver la boîte au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Jeter toute portion inutilisée 64 jours après la reconstitution.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1531/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 26 Mars 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

A FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
 - dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, la mesure ci-après:

Description	Date
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : une étude prospective observationnelle à long-terme, pour mieux évaluer la progression de la maladie chez les patients atteints de SMA (pré-symptomatiques et symptomatiques) avec 1 à 4 copies de <i>SMN2</i> traités avec risdiplam, en comparaison aux données d'histoire naturelle chez les patients non traités.	2030

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR****1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Evrysdi 0,75 mg/mL poudre pour solution buvable
risdiplam

2 COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 flacon contient 60 mg de risdiplam dans 2,0 g de poudre.

3 LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du benzoate de sodium (E 211) et de l'isomalt (E 953).
Voir la notice pour plus d'informations.

4 FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution buvable

1 flacon

Contient également 1 adaptateur pour flacon, 5 seringues réutilisables (deux de 1mL, deux de 6 mL et une de 12 mL).

5 MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour administration orale après reconstitution.

6 MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7 AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas respirer la poudre. Éviter tout contact de la peau avec la poudre et la solution reconstituée.

8 DATE DE PÉREMPTION

Poudre : EXP

Solution buvable. Ne plus utiliser après (jj-mm-aaaa)

9 PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Solution buvable reconstituée : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Conserver dans le flacon d'origine, soigneusement fermé et toujours en position verticale.

10 PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11 NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1531/001

13 NUMÉRO DU LOT

Lot

14 CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15 INDICATIONS D'UTILISATION****16 INFORMATIONS EN BRAILLE**

Evrysdi

17 IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18 IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE POUR FLACON

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Evrysdi 0,75 mg/mL poudre pour solution buvable
risdiplam

2 COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE

1 flacon contient 60 mg de risdiplam dans 2,0 g de poudre.

3 LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du benzoate de sodium (E 211) et de l'isomalt (E 953).
Voir la notice pour plus d'informations

4 FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution buvable

5 MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Pour administration orale.

**6 MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7 AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Eviter tout contact avec la peau

8 DATE DE PÉREMPTION

Poudre : EXP

Solution buvable. Ne plus utiliser après

9 PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Solution buvable : A conserver entre 2°C et 8°C. Conserver le flacon soigneusement fermé et en position verticale.

10 PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11 NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1531/001

13 NUMÉRO DU LOT

Lot

14 CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15 INDICATIONS D'UTILISATION****16 INFORMATIONS EN BRAILLE****17 IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D****18 IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Evrysdi 0,75 mg/mL poudre pour solution buvable risdiplam

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de la rubrique 4 comment signaler les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament pour vous ou votre enfant car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit ou à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Evrysdi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Evrysdi (pour vous ou votre enfant)
3. Comment prendre Evrysdi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Evrysdi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Evrysdi et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Evrysdi

Evrysdi est un médicament qui contient la substance active risdiplam.

Dans quel cas Evrysdi est-il utilisé

Evrysdi est utilisé pour traiter l'amyotrophie spinale (SMA), une maladie génétique.

Qu'est-ce que l'amyotrophie spinale

La SMA est causée par le déficit d'une protéine appelée protéine de survie du motoneurone (SMN) dans le corps. Le manque de protéine SMN peut provoquer, chez vous ou votre enfant, la perte de motoneurones, qui sont des cellules nerveuses contrôlant les muscles. Cela conduit à une faiblesse et une perte musculaire, qui peut affecter les mouvements quotidiens tels que contrôler la tête et le cou, s'asseoir, ramper et marcher. Les muscles utilisés pour la respiration et la déglutition peuvent également devenir plus faibles.

Comment fonctionne Evrysdi

Risdiplam, la substance active dans Evrysdi, agit en aidant le corps à produire davantage de protéines SMN. Cela signifie que moins de motoneurones sont perdus, ce qui pourrait améliorer le bon fonctionnement des muscles chez les personnes atteintes de SMA.

Chez les nourrissons atteints de SMA de Type 1 traités dans les essais cliniques durant 1 an, Evrysdi a aidé à :

- augmenter leur durée de vie et réduire le besoin d'un ventilateur pour aider à respirer, en comparaison à des nourrissons non traités atteints de SMA (seuls 25 % des nourrissons non traités seraient en vie sans avoir besoin d'une ventilation permanente au-delà de l'âge de 14 mois, contre 85 % des patients après 1 an de traitement avec Evrysdi),
- maintenir la capacité à être nourris par la bouche chez 83 % des patients.

Chez les enfants (des nourrissons aux adolescents) et les adultes atteints de SMA de Type 2 et 3, Evrysdi peut maintenir ou améliorer le contrôle des muscles.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Evrysdi (pour vous ou votre enfant)

Ne prenez jamais Evrysdi :

- si vous ou votre enfant êtes allergique au risdiplam ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

En cas de doute, consultez votre médecin ou pharmacien avant que vous ou votre enfant ne preniez Evrysdi.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien avant que vous ou votre enfant ne preniez Evrysdi.

Le traitement par Evrysdi peut nuire à votre bébé à naître ou à la fertilité masculine. Voir « **Grossesse, contraception, allaitement et fertilité masculine** » pour plus d'informations.

Autres médicaments et Evrysdi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament à l'avenir.

En particulier, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous avez pris ou avez déjà reçu un des médicaments suivants :

- metformine – un médicament utilisé pour traiter le diabète de type II
- les médicaments pour le traitement de la SMA

Grossesse, contraception, allaitement et fertilité masculine

Grossesse

- Ne prenez pas Evrysdi si vous êtes enceinte. Prendre ce médicament pendant la grossesse pourrait nuire à votre bébé à naître.
- Avant de commencer le traitement par Evrysdi, votre médecin doit effectuer un test de grossesse, car Evrysdi peut nuire à votre bébé à naître.
- Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par Evrysdi, parlez-en immédiatement à votre médecin. Vous et votre médecin déciderez de ce qui est le mieux pour vous et votre bébé à naître.

Contraception

Pour les femmes

Ne devenez pas enceinte :

- pendant votre traitement avec Evrysdi et
- pendant un mois après avoir arrêté de prendre Evrysdi.

Discutez avec votre médecin des méthodes contraceptives fiables qui doivent être utilisées pendant le traitement et pendant le mois suivant l'arrêt du traitement.

Pour les hommes

Si votre partenaire féminine est en âge de procréer, vous devez éviter une grossesse. Utilisez des méthodes contraceptives fiables (par exemple des préservatifs) :

- pendant votre traitement avec Evrysdi et
- pendant 4 mois après avoir arrêté de prendre Evrysdi.

Discutez avec votre professionnel de santé des méthodes contraceptives fiables qui doivent être utilisées.

Allaitement

N'allaitez pas pendant que vous prenez ce médicament. En effet, Evrysdi peut passer dans le lait maternel et peut donc nuire à votre bébé.

Discutez avec votre médecin si vous devez arrêter d'allaiter ou si vous devez arrêter de prendre Evrysdi.

Fertilité masculine

Sur la base des données retrouvées chez les animaux, Evrysdi peut réduire la fertilité masculine pendant le traitement et jusqu'à 4 mois après votre dernière dose. Si vous prévoyez d'avoir un enfant, demandez conseil à votre médecin.

Ne faites pas de dons de sperme pendant votre traitement et pendant 4 mois après votre dernière dose d'Evrysdi.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable qu'Evrysdi affecte votre capacité à conduire et à utiliser des machines.

Evrysdi contient du sodium

Evrysdi contient une petite quantité de sodium (sel) - il y a moins de 1 mmol (23 mg) de sodium même à la dose quotidienne la plus élevée de 5 mg (6,6 mL de solution buvable à 0,75 mg/mL). Cela signifie qu'il est essentiellement « sans sodium » et qu'il peut être utilisé par les personnes qui suivent un régime pauvre en sodium.

Evrysdi contient 0,375 mg de benzoate de sodium par mL. Le benzoate de sodium peut accroître le risque d'ictère (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

Evrysdi contient de l'isomalt

Evrysdi contient 2,97 mg d'isomalt par mL. Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Evrysdi

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Vous devez recevoir Evrysdi sous forme de liquide dans un flacon. Ne pas utiliser si le médicament dans le flacon est une poudre, et contacter votre pharmacien.

Vous devez également lire et suivre attentivement le **livret des « Instructions pour l'utilisation »** ci-joint sur la façon de prendre ou d'administrer Evrysdi.

Quelle quantité d'Evrysdi prendre

- **Adolescents et adultes** : La dose quotidienne d'Evrysdi est de 5 mg (6,6 mL de la solution buvable).
- **Nourrissons et enfants** : Votre médecin choisira la bonne dose d'Evrysdi en fonction de l'âge et du poids de votre enfant.

Vous ou votre enfant devez prendre votre dose quotidienne selon les consignes de votre médecin. Ne changez pas la dose sans en parler avec votre médecin.

Quand et comment prendre Evrysdi

- Evrysdi est un liquide qui est préparé par le pharmacien, appelé « solution » ou « médicament » dans cette notice.
- Prenez Evrysdi une fois par jour après un repas, environ au même moment chaque jour. Cela vous aidera à vous rappeler quand prendre votre médicament.
- Buvez de l'eau après avoir pris le médicament. Ne le mélangez pas avec du lait ou du lait maternisé.
- Prenez ou administrez Evrysdi immédiatement après l'avoir prélevé dans la seringue orale. S'il n'est pas pris dans les 5 minutes, jetez le médicament de la seringue orale, et prélevez une nouvelle dose.
- Si Evrysdi entre en contact avec votre peau ou celle de votre enfant, lavez cette zone avec du savon et de l'eau.

Lire le livret des « Instructions pour l'utilisation »

Un livret avec les « **Instructions pour l'utilisation** » est inclus dans l'emballage. Celui-ci vous indique la façon de prélever votre dose en utilisant la seringue orale réutilisable qui vous est fournie. Vous (ou votre enfant) pourrez prendre le médicament :

- par la bouche, ou
- avec une sonde de gastrostomie, ou
- avec une sonde naso-gastrique.

Pendant combien de temps faut-il prendre Evrysdi

Votre médecin vous indiquera pendant combien de temps vous ou votre enfant avez besoin de prendre Evrysdi. N'arrêtez pas le traitement avec Evrysdi sauf si votre médecin vous le demande.

Si vous ou votre enfant avez pris plus d'Evrysdi que vous n'auriez dû

Si vous ou votre enfant avez pris plus d'Evrysdi que vous n'auriez dû, parlez-en immédiatement à un médecin ou allez immédiatement à l'hôpital. Emportez la boîte de médicament et cette notice avec vous.

Si vous ou votre enfant oubliez de prendre Evrysdi ou vomissez après une dose

- Si moins de 6 heures se sont écoulées après le moment de prise prévu d'Evrysdi, vous ou votre enfant devez prendre la dose oubliée dès que vous vous apercevez de l'oubli.
- Si plus de 6 heures se sont écoulées après le moment de prise prévu d'Evrysdi, vous ou votre enfant devez sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante le lendemain, au moment prévu. Ne prenez pas de dose double pour compenser celle que vous avez oublié de prendre.
- Si vous ou votre enfant vomissez après avoir pris une dose d'Evrysdi, ne prenez pas de dose supplémentaire. Prenez la prochaine dose au moment habituel prévu le jour suivant.

Si vous renversez Evrysdi

Si vous renversez Evrysdi, sécher la zone avec un essuie-tout et puis nettoyer la surface avec du savon et de l'eau. Jeter l'essuie-tout à la poubelle et lavez-vous soigneusement les mains avec du savon et de l'eau.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Très fréquent : peut toucher plus d'une personne sur 10

- diarrhée
- éruption cutanée
- maux de tête
- fièvre

Fréquent : peut toucher jusqu'à une personne sur 10

- nausées
- aphtes
- infection urinaire
- douleur articulaire

L'effet indésirable suivant a été rapporté depuis la commercialisation d'Evrysdi mais la fréquence à laquelle il survient n'est pas connue :

- inflammation de petits vaisseaux sanguins affectant principalement la peau (vascularite cutanée)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Evrysdi ?

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- Conserver la solution buvable au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C). Si nécessaire, vous ou votre aidant peut conserver la solution buvable à température ambiante (au-dessous de 40 °C) pendant un maximum de 120 heures (5 jours) au total. Remettre la solution buvable au réfrigérateur quand il n'est plus nécessaire de garder le flacon à température ambiante.
- Surveiller la durée totale à l'extérieur du réfrigérateur (au-dessous de 40 °C). Comme mentionné ci-dessus, la somme des intervalles de temps à l'extérieur du réfrigérateur ne doit pas dépasser 120 heures.

- La solution buvable est stable pendant 64 jours après que le pharmacien l'ait préparée quand elle est conservée au réfrigérateur entre +2 °C et +8 °C. Le pharmacien inscrira la date de péremption sur l'étiquette du flacon et sur la boîte d'origine après « Ne plus utiliser après ». Ne pas utiliser la solution au-delà de la date indiquée après la date « Ne plus utiliser après » ou jeter le médicament si le flacon a été conservé à température ambiante (au-dessous de 40 °C) pendant plus de 120 heures (5 jours) au total.
- Jeter le médicament si le flacon a été conservé à plus de 40 °C quelque soit la durée.
- Conserver le médicament dans le flacon d'origine pour le protéger de la lumière.
- Garder le flacon de médicament en position verticale (à l'endroit) avec le bouchon hermétiquement fermé.
- Une fois le médicament prélevé dans la seringue orale, utilisez immédiatement Evrysdi. Ne pas conserver la solution d'Evrysdi dans la seringue.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Evrysdi

- La substance active contenue dans la solution buvable est risdiplam.
- Chaque mL de la solution buvable contient 0,75 mg de risdiplam.
- Les autres composants sont le mannitol (E 421), l'isomalt (E 953), l'arôme fraise, l'acide tartrique (E 334), le benzoate de sodium (E 211), le macrogol/polyéthylène glycol 6 000, le sucralose, l'acide ascorbique (E 300), l'édétate disodique dihydraté (voir Rubrique 2 'Evrysdi contient du sodium' et 'Evrysdi contient de l'isomalt').

Comment se présente Evrysdi et contenu de l'emballage extérieur

- Poudre pour solution buvable, qui est délivrée comme une solution buvable après préparation par le pharmacien.
- La solution est jaune-verdâtre à jaune au goût de fraise, le volume de la solution est de 80 mL.
- Chaque boîte contient 1 flacon, 1 adaptateur pour flacon, deux seringues orales ambrées réutilisables de 1 mL, deux seringues orales ambrées réutilisables de 6 mL et une seringue orale ambrée réutilisable de 12 mL, avec un marquage pour vous aider à prélever la bonne dose.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(see Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

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

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

România

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

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION - ADMINISTRATION

Evrysdi 0,75 mg/mL poudre pour solution buvable

risdiplam

Assurez-vous de lire et de comprendre les **Instructions pour l'utilisation** avant de commencer à utiliser Evrysdi. Ces instructions vous indiquent la façon de préparer et d'administrer Evrysdi avec une seringue orale, une sonde de gastrostomie (G-tube) ou une sonde naso-gastrique (NG-tube).

Pour toute question sur la manière d'utiliser Evrysdi, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien.

Lorsque vous recevez Evrysdi, il doit se présenter sous la forme de liquide dans un flacon. Evrysdi est préparé par un pharmacien sous forme de solution buvable. **Ne pas** utiliser si le médicament dans le flacon est une poudre et contacter votre pharmacien.

Informations importantes à propos d'Evrysdi

- Demander à votre médecin ou votre pharmacien de vous montrer quelle seringue orale vous devez utiliser et comment mesurer votre dose quotidienne.
- Utiliser toujours les seringues orales réutilisables dans la boîte pour mesurer votre dose quotidienne.
- Contacter votre médecin ou votre pharmacien si votre/vos seringue(s) orale(s) est/sont perdue(s) ou endommagée(s). Ils vous conseilleront sur la manière de continuer à prendre votre médicament.
- Consulter « **Comment choisir la seringue orale adaptée pour votre dose d'Evrysdi** ». Demander à votre pharmacien si vous avez des questions sur comment choisir la bonne seringue orale.
- **Ne pas** utiliser Evrysdi si l'adaptateur pour flacon n'est pas inséré, et contacter votre pharmacien.
- La solution buvable peut être conservée à température ambiante (au-dessous de 40 °C) pendant un maximum de 120 heures (5 jours) au total. Surveiller la durée totale à l'extérieur du réfrigérateur (au-dessous de 40 °C).
- **Ne pas** utiliser Evrysdi après la date **Ne plus utiliser après** inscrite sur l'étiquette du flacon ou si vous ou votre aidant avez conservé le flacon à température ambiante (au-dessous de 40 °C) pendant plus de 120 heures (5 jours) au total. Demander à votre pharmacien la date **Ne plus utiliser après** si elle n'est pas inscrite sur l'étiquette du flacon.
- Jeter le médicament si le flacon a été conservé à plus de 40 °C quelque soit la durée.
- **Ne pas** mélanger Evrysdi avec du lait ou du lait maternisé.
- **Ne pas** utiliser Evrysdi si le flacon ou les seringues orales sont abîmés.
- **Éviter** de mettre Evrysdi en contact avec votre peau. Si Evrysdi entre en contact avec votre peau, nettoyer la zone avec du savon et de l'eau.
- Si vous renversez Evrysdi, sécher la zone avec un essuie-tout et puis nettoyer la surface avec du savon et de l'eau. Jeter l'essuie-tout à la poubelle et se laver soigneusement les mains avec du savon et de l'eau.
- S'il ne reste plus assez d'Evrysdi dans le flacon pour votre dose, jeter le flacon avec le reste d'Evrysdi et les seringues orales utilisées conformément aux exigences locales ; utiliser un nouveau flacon d'Evrysdi pour votre dose complète. **Ne pas mélanger** le contenu du nouveau flacon d'Evrysdi avec celui que vous utilisez actuellement.

Chaque boîte d'Evryydi contient (voir Figure A) :

1. 1 flacon d'Evryydi avec adaptateur pour flacon et bouchon
2. 1 seringue orale de 12 mL (en sachet)
3. 2 seringues orales de 6 mL (en sachets)
4. 2 seringues orales de 1 mL (en sachets)
5. 1 Instructions pour l'utilisation (non montré)
6. 1 notice (non montrée)

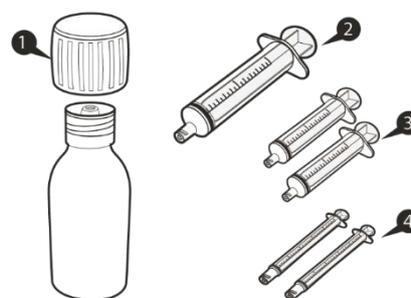


Figure A

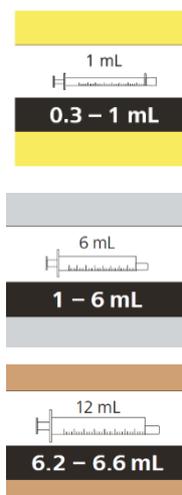
Comment conserver Evryydi

Consulter la rubrique 5 « *Comment conserver Evryydi* » de la notice pour plus d'informations.

A) Prélèvement du volume correspondant à votre dose

Comment choisir la seringue orale adaptée pour votre dose d'Evrysdi

- Si votre dose quotidienne d'Evrysdi se situe entre 0,3 mL et 1 mL, utiliser une seringue orale de 1 mL (étiquette jaune).
- Si votre dose quotidienne d'Evrysdi se situe entre 1 mL et 6 mL, utiliser une seringue orale de 6 mL (étiquette grise).
- Si votre dose quotidienne d'Evrysdi est supérieure à 6 mL, utiliser une seringue orale de 12 mL (étiquette marron).



Demandez à votre médecin ou pharmacien pour arrondir votre dose ou celle de votre enfant à la graduation de seringue la plus proche.

Comment prélever votre dose d'Evrysdi

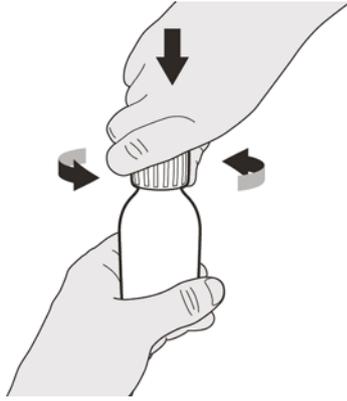


Figure B

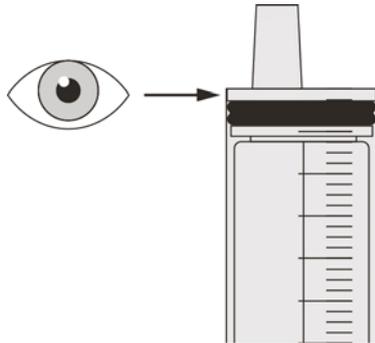


Figure C

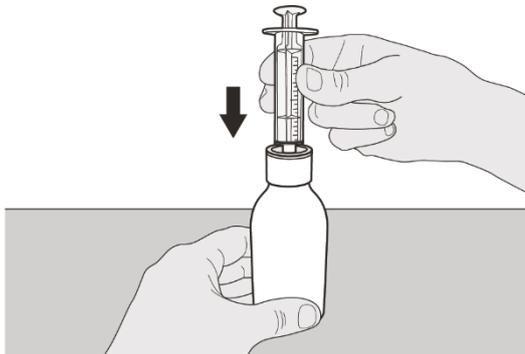


Figure D

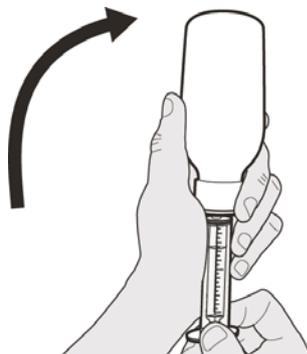


Figure E

Étape A1

Retirer le bouchon en l'enfonçant vers le bas puis en le tournant vers la gauche (sens inverse des aiguilles d'une montre) (voir Figure B). Ne pas jeter le bouchon.

Étape A2

Pousser le piston de la seringue orale jusqu'en bas pour éliminer tout l'air de la seringue orale (voir Figure C).

Étape A3

En gardant le flacon en position verticale, insérer le bout de la seringue dans l'adaptateur pour flacon (voir Figure D).

Étape A4

Renverser délicatement le flacon vers le bas avec le bout de la seringue fermement inséré dans l'adaptateur pour flacon (voir Figure E).

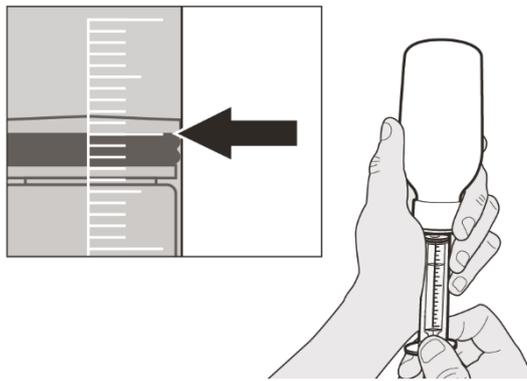


Figure F

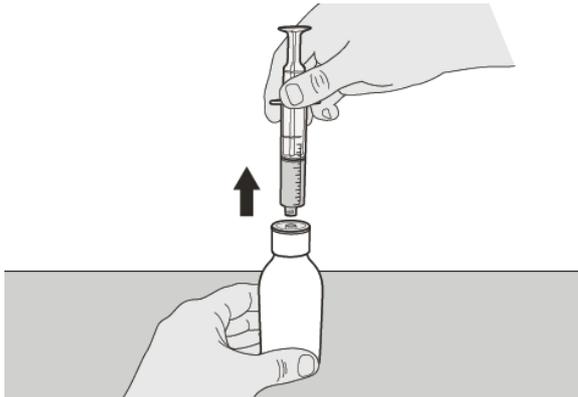


Figure G

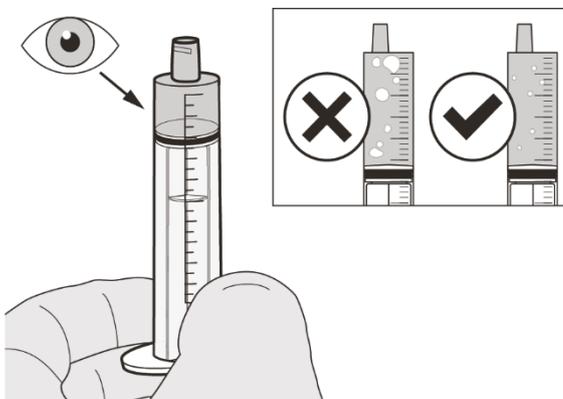


Figure H

Étape A5

Retirer doucement le piston pour prélever votre dose d'Evryski. Le haut de la partie noire du piston doit être aligné avec la marque de mL figurant sur la seringue orale pour votre dose quotidienne (voir Figure F).

Après que vous ayez prélevé la dose adaptée, **maintenez le piston en place pour éviter qu'il ne bouge.**

Étape A6

Continuer à maintenir le piston en place pour qu'il ne bouge plus.

Laisser la seringue orale dans l'adaptateur pour flacon et retourner le flacon en position droite. Placer le flacon sur une surface plane. Retirer la seringue orale de l'adaptateur pour flacon en tirant doucement sur la seringue orale vers le haut (voir Figure G).

Étape A7

Tenir la seringue orale avec le bout de la seringue vers le haut. Inspecter le médicament contenu dans la seringue orale. **S'il** y a de grosses bulles d'air dans la seringue orale (voir Figure H) **ou si** vous avez prélevé la mauvaise dose d'Evryski, insérer le bout de la seringue fermement dans l'adaptateur pour flacon. Pousser le piston jusqu'en bas afin que le médicament retourne dans le flacon et répéter les étapes de A4 à A7.

Prendre ou administrer Evryski immédiatement après son prélèvement dans la seringue orale.

S'il n'est pas pris **dans les 5 minutes**, jeter le médicament de la seringue orale et prélever une nouvelle dose.

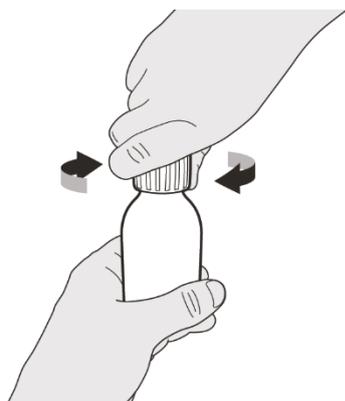


Figure I

Étape A8

Remettre le bouchon sur le flacon. Tourner le bouchon vers la droite (sens des aiguilles d'une montre) pour fermer le flacon hermétiquement (voir Figure I). Ne pas retirer du flacon l'adaptateur pour flacon.

Si vous prenez votre dose d'Evrysdi par la bouche, suivre les instructions dans « **B) Comment prendre une dose d'Evrysdi par la bouche** ».

Si vous prenez votre dose d'Evrysdi par une sonde de gastrostomie, suivre les instructions dans « **C) Comment administrer une dose d'Evrysdi par une sonde de gastrostomie (G-tube)** ».

Si vous prenez votre dose d'Evrysdi par une sonde naso-gastrique, suivre les instructions dans « **D) Comment administrer une dose d'Evrysdi par une sonde naso-gastrique (NG-tube)** ».

Les seringues orales d'Evrysdi sont spécifiquement conçues pour être compatibles avec le système ENFit®. Si la sonde d'alimentation n'est pas compatible ENFit®, vous pourrez avoir besoin d'un connecteur de transition ENFit® pour connecter la seringue d'Evrysdi à votre G-tube ou NG-tube.

B) Comment prendre une dose d'Evrysdi par la bouche

S'asseoir bien droit lors de la prise du volume correspondant à la dose d'Evrysdi par la bouche.



Figure J

Étape B1

Placer la seringue dans la bouche **en mettant le bout contre l'une des joues**.

Pousser **lentement** le piston jusqu'au bout pour administrer la dose complète d'Evrysdi (voir Figure J).

Administrer Evrysdi directement dans le fond de la gorge ou trop rapidement pourrait entraîner un étouffement.

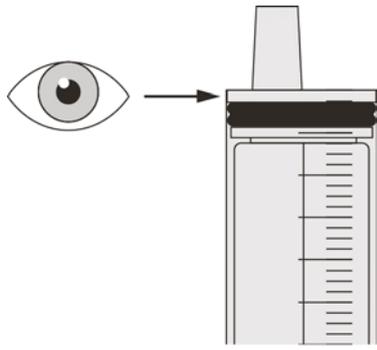


Figure K

Étape B2

Vérifier qu'il ne reste pas de médicament dans la seringue orale (voir Figure K).



Figure L

Étape B3

Boire un peu d'eau juste après avoir pris la dose d'Evrysdi (voir Figure L).

Aller à l'étape E pour le nettoyage de la seringue.

C) Comment administrer une dose d'Evrysdi par une sonde de gastrostomie

En cas d'administration d'Evrysdi par une sonde de gastrostomie, demander à votre médecin ou votre infirmier/ère de vous montrer comment inspecter la sonde de gastrostomie avant d'administrer Evrysdi.

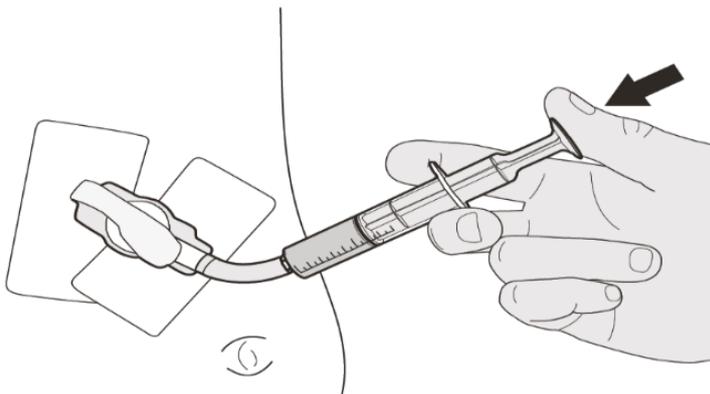


Figure M

Étape C1

Placer le bout de la seringue orale dans la sonde de gastrostomie. Pousser lentement le piston jusqu'au bout pour administrer la dose complète d'Evrysdi (voir Figure M).

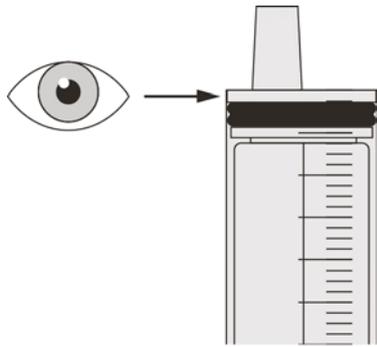


Figure N

Étape C2

Vérifier qu'il ne reste pas de médicament dans la seringue orale (voir Figure N).

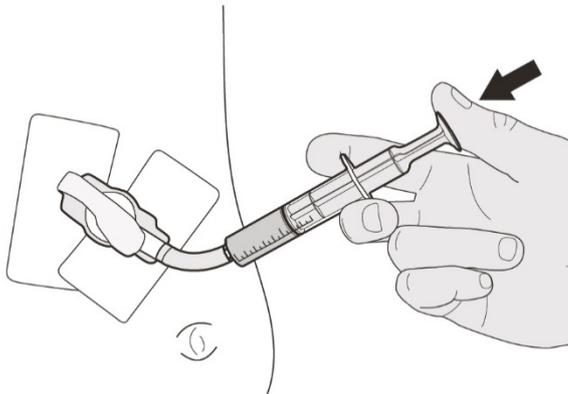


Figure O

Étape C3

Rincer la sonde de gastrostomie avec 10 à 20 mL d'eau juste après l'administration de la dose d'Evrysdi (voir Figure O).

Aller à l'étape E pour le nettoyage de la seringue.

D) Comment administrer une dose d'Evrysdi par une sonde naso-gastrique

En cas d'administration d'Evrysdi par une sonde naso-gastrique, demander à votre médecin ou votre infirmier/ère de vous montrer comment inspecter la sonde naso-gastrique avant d'administrer Evrysdi.

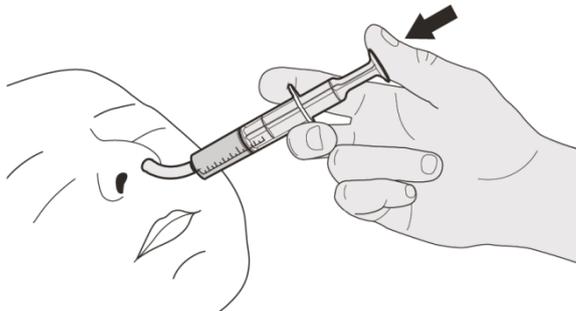


Figure P

Étape D1

Placer le bout de la seringue orale dans la sonde naso-gastrique. Presser lentement le piston jusqu'au bout pour administrer la dose complète d'Evrysdi (voir Figure P).

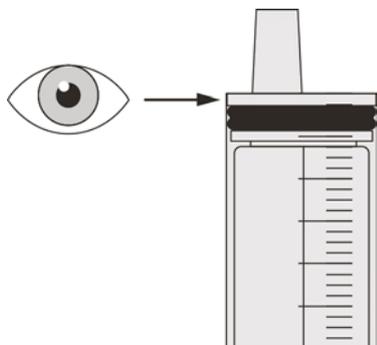


Figure Q

Étape D2

Vérifier qu'il ne reste pas de médicament dans la seringue orale (voir Figure Q).

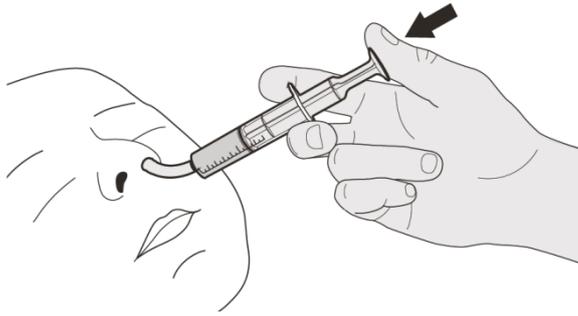


Figure R

Étape D3

Rincer la sonde naso-gastrique avec 10 à 20 mL d'eau juste après l'administration de la dose d'Evryssi (voir Figure R).

Aller à l'étape E pour le nettoyage de la seringue.

E) Comment nettoyer la seringue orale après utilisation

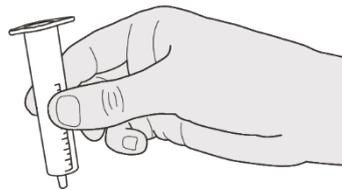
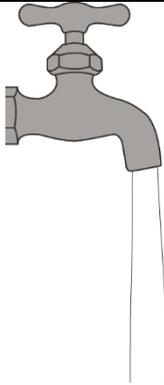


Figure S

Étape E1

Retirer le piston de la seringue orale.

Rincer abondamment le corps de la seringue à l'eau claire (voir Figure S).

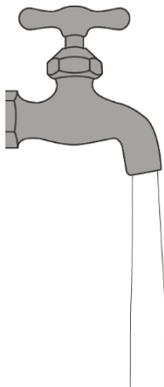


Figure T

Étape E2

Rincer abondamment le piston à l'eau claire (voir Figure T).

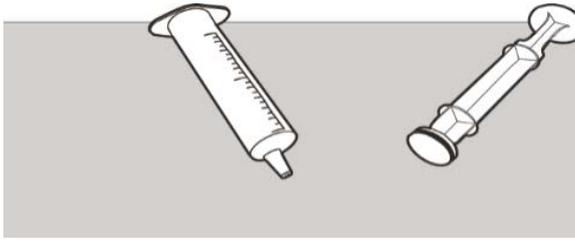


Figure U

Étape E3

Vérifier que le corps et le piston de la seringue orale sont propres.

Placer le corps et le piston de la seringue orale sur une surface propre dans un endroit sûr pour qu'ils sèchent (voir figure U).

Se laver les mains.

Une fois secs, réassembler le piston dans le corps de la seringue et conserver la seringue avec votre médicament.

INSTRUCTIONS POUR LA RECONSTITUTION

Evrysdi® 0,75 mg/mL

poudre pour solution buvable

risdiplam

Instructions pour la reconstitution

**(POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ [PAR EXEMPLE PHARMACIENS]
UNIQUEMENT)**

Chaque boîte d'Evrysdi contient (voir Figure A) :

1. 1 Bouchon
2. 1 Flacon d'Evrysdi
3. 1 Seringue orale de 12 mL (en sachet)
4. 2 Seringues orales de 6 mL (en sachets)
5. 2 seringues orales de 1 mL (en sachets)
6. 1 Adaptateur pour flacon
7. 1 Notice (non montrée)
8. 1 Instructions pour la reconstitution (non montré)
9. 1 Instructions pour l'utilisation (non montré)

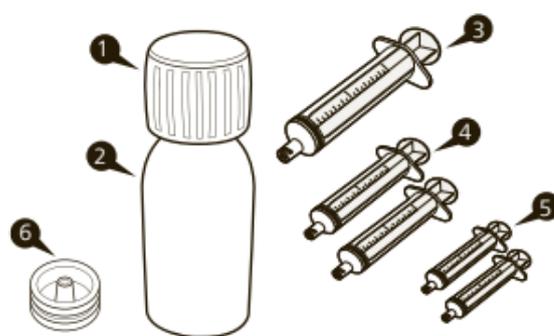


Figure A

Informations importantes à propos d'Evrysdi

- **Eviter d'inhaler** la poudre d'Evrysdi.
- **Utiliser des gants.**
- **Ne pas** utiliser si la date d'expiration de la poudre est dépassée. La date d'expiration de la poudre figure sur l'étiquette du flacon.
- **Ne pas** dispenser la solution reconstituée si la date limite d'utilisation de la solution dépasse la date d'expiration de la poudre d'origine.
- **Éviter de mettre en contact** le médicament avec votre peau. Si le médicament entre en contact avec votre peau, nettoyer la zone avec du savon et de l'eau.
- **Ne pas** utiliser le médicament si l'un des composants est endommagé ou manquant.
- Utiliser de l'eau purifiée ou de l'eau pour préparations injectables pour reconstituer le médicament.
- Ne pas ajouter d'autres seringues orales que celles fournies dans la boîte.

Comment conserver Evrysdi

- Conserver la poudre (médicament non reconstitué) à température ambiante et la laisser dans la boîte.
- Conserver la solution (médicament reconstitué) dans la boîte à la verticale au réfrigérateur (entre +2 et +8 °C).
- Garder la solution buvable dans le flacon d'origine et garder toujours le flacon en position verticale avec le bouchon hermétiquement fermé.

Reconstitution

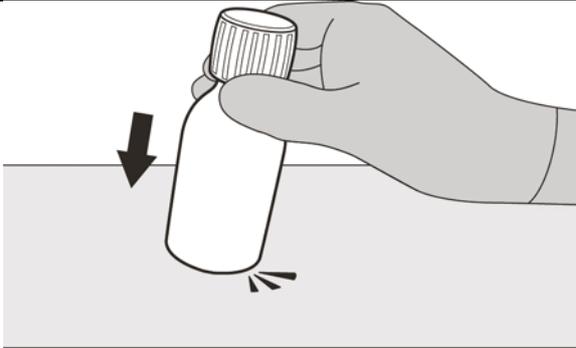


Figure B

Étape 1

Tapoter doucement le fond du flacon afin de détacher la poudre des parois (voir Figure B).

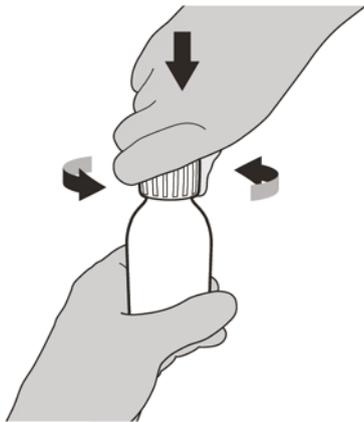


Figure C

Étape 2

Retirer le bouchon en l'enfonçant vers le bas puis en tournant vers la gauche (sens inverse des aiguilles d'une montre) (voir Figure C). Ne pas jeter le bouchon.



Figure D

Étape 3

Verser soigneusement 79 mL d'eau purifiée ou d'eau pour préparations injectables dans le flacon de médicament (voir Figure D).

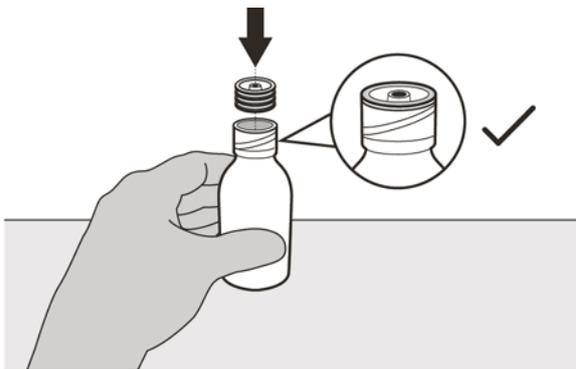


Figure E

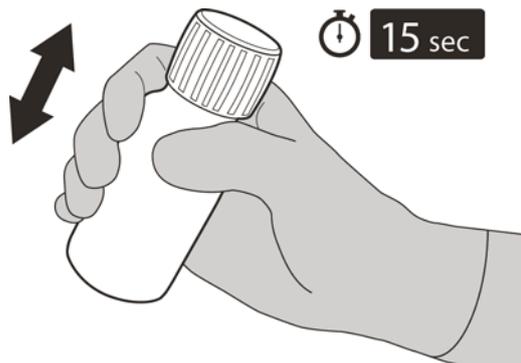


Figure F



Figure G

Étape 4

Tenir le flacon de médicament sur une table avec une main.

Insérer l'adaptateur pour flacon dans le goulot en l'enfonçant avec l'autre main. Vérifier qu'il est complètement fixé contre les bords du flacon (voir Figure E).

Étape 5

Remettre le bouchon sur le flacon. Tourner le bouchon vers la droite (sens des aiguilles d'une montre) pour fermer le flacon.

S'assurer qu'il est complètement fermé, puis secouer vigoureusement pendant 15 secondes (voir Figure F).

Attendre 10 minutes. Vous devez obtenir une **solution limpide**.

Ensuite, secouer vigoureusement de nouveau pendant 15 secondes.

Étape 6

Calculer la date **Ne plus utiliser après en comptant 64 jours** après la reconstitution (Remarque : le jour de la reconstitution est compté comme le jour 0. Par exemple, si la reconstitution a lieu le 1^{er} avril, la date **Ne plus utiliser après** sera le 4 juin).

Inscrire la date Ne plus utiliser après de la solution sur l'étiquette du flacon (voir Figure G) et de la boîte.

Remettre le flacon dans sa boîte d'origine avec les seringues (en sachets), la notice et le livret d'instructions pour l'utilisation. Conserver la boîte au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).