

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

P^rEVRYSDI[®]

Poudre de risdiplam pour solution buvable

60 mg/flacon (0,75 mg/ml après reconstitution), voie orale ou entérale

Autres médicaments pour les troubles de l'appareil musculosquelettique
Code ATC : M09AX10

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 5M8

Date de l'approbation initiale :
14 avril 2021

Date de révision : 16 octobre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 284770

EVRYSDI[®] est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.
© 2024 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

INDICATIONS, Enfants	[10/2024]
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	[10/2024]
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	[12/2022]
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants	[10/2024]

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

DERNIÈRES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent	9
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des réactions indésirables.....	10
8.2 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques	11
8.3 Réactions indésirables peu fréquentes observées au cours des essais cliniques.....	14

8.5	Réactions indésirables observées après la commercialisation	14
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14
9.4	Interactions médicament-médicament	15
9.5	Interactions médicament-aliment.....	16
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	16
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
10.1	Mode d'action	16
10.2	Pharmacodynamie.....	16
10.3	Pharmacocinétique	17
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	19
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	20
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	21
14	ESSAIS CLINIQUES.....	21
14.1	Essais cliniques par indication	21
15	MICROBIOLOGIE.....	32
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	32
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	37
	DIRECTIVES DE RECONSTITUTION	42
	DIRECTIVES D'UTILISATION	45

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

EVRYSDI (risdiplam) est indiqué pour le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale.

Adultes : il existe peu de données sur l'emploi de EVRYSDI chez les patients de plus de 25 ans.

1.1 Enfants

Enfants : selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de EVRYSDI ont été établies chez les enfants. Santé Canada a donc autorisé une indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 60 ans) : EVRYSDI n'a pas été étudié chez des patients atteints d'amyotrophie spinale âgés de plus de 60 ans (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#), [Personnes âgées](#) et [Pharmacocinétique](#), Populations particulières et états pathologiques).

2 CONTRE-INDICATIONS

EVRYSDI est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit (y compris les ingrédients non médicinaux) ou du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir [FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La solution buvable EVRYSDI doit être reconstituée par un professionnel de la santé avant sa délivrance.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

EVRYSDI se prend par la bouche, une fois par jour, après un repas, à l'aide de la seringue orale réutilisable fournie, à environ la même heure chaque jour. Chez les enfants allaités, EVRYSDI doit être administré après l'allaitement.

La dose unique quotidienne de EVRYSDI recommandée pour les patients atteints d'amyotrophie spinale dépend de l'âge et du poids corporel (voir le tableau 1).

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

Âge* et poids corporel	Dose quotidienne recommandée
Moins de 2 mois	0,15 mg/kg
De 2 mois à moins de 2 ans	0,20 mg/kg
2 ans et plus (< 20 kg)	0,25 mg/kg
2 ans et plus (≥ 20 kg)	5 mg

* Selon l'âge gestationnel corrigé pour les nourrissons prématurés.

Toute modification de la dose doit se faire sous la supervision d'un professionnel de la santé.

Le traitement à raison d'une dose quotidienne supérieure à 5 mg n'a pas été étudié.

Considérations posologiques particulières

Utilisation chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité de EVRYSDI chez les nourrissons prématurés avant l'âge corrigé de 16 jours n'ont pas été établies dans des études cliniques.

Pour les nourrissons âgés de 2 à 5 mois chez qui un traitement par EVRYSDI est instauré, qui présentent des symptômes et qui n'ont jamais été traités : voir [7.1.3 Enfants](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#).

Utilisation chez les personnes âgées

L'incidence de l'âge avancé sur la pharmacocinétique de EVRYSDI n'a pas été étudiée (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#), [Personnes âgées](#) et [Pharmacocinétique](#), [Populations particulières](#) et états pathologiques).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#), [Insuffisance rénale](#) et [Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Aucune étude n'a été menée sur l'effet de l'insuffisance hépatique grave, laquelle pourrait augmenter l'exposition à EVRYSDI (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Populations particulières](#), [Insuffisance hépatique](#) et [Pharmacocinétique](#)).

4.3 Reconstitution

Il faut prendre connaissance des directives de reconstitution et d'utilisation détaillées figurant à la section Renseignements destinés aux patients pour de plus amples renseignements à ce sujet.

Préparation de EVRYSDI en poudre pour solution buvable à 60 mg (0,75 mg/ml)

La prudence est de rigueur pendant la manipulation de EVRYSDI en poudre pour solution buvable (voir [PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT](#)). Il ne faut pas inhaler la poudre sèche et la solution reconstituée, et tout contact direct avec la peau ou les muqueuses doit être évité. Il faut porter des gants jetables pendant la reconstitution, le nettoyage de la

surface externe du flacon et du bouchon, et le nettoyage de la surface de travail après la reconstitution. En cas de contact avec la peau, laver à fond la surface exposée avec de l'eau et du savon; en cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

Choix de la seringue orale en fonction de la dose quotidienne prescrite

Tableau 2 Choix de la seringue orale en fonction de la dose quotidienne prescrite de EVRYSDI

Concentration	Taille de la seringue	Volume de la dose	Graduation de la seringue
0,75 mg/ml (flacon de 100 ml)	1 ml	De 0,3 à 1,0 ml	0,01 ml
	6 ml	De 1,0 à 6,0 ml	0,1 ml
	12 ml	De 6,2 à 6,6 ml	0,2 ml

Il faut tenir compte de la graduation de la seringue pour calculer le volume de la dose. Arrondir le volume à la mesure la plus proche indiquée sur la seringue orale choisie.

Utiliser de l'eau purifiée ou de l'eau pour injection pour reconstituer le médicament.

Mélanger 79 ml d'eau purifiée ou d'eau pour injection dans le flacon de médicament.

Le patient doit prendre EVRYSDI immédiatement après l'avoir aspiré dans la seringue orale. Si le médicament n'est pas administré dans les 5 minutes, il faut jeter la dose et en préparer une nouvelle.

Aucune incompatibilité n'a été observée entre EVRYSDI et les seringues orales recommandées.

4.4 Administration

La dose quotidienne de EVRYSDI doit être administrée à l'aide de la seringue orale réutilisable fournie. Il est recommandé qu'un professionnel de la santé explique au patient ou à l'aidant comment préparer la dose quotidienne prescrite avant l'administration de la première dose.

Le patient doit boire de l'eau après la prise de EVRYSDI pour faire en sorte de bien avaler tout le médicament. Ne pas mélanger EVRYSDI avec une préparation lactée ou du lait. Si le patient est incapable d'avaler et s'il est muni d'une sonde nasogastrique ou d'une sonde de gastrostomie, EVRYSDI doit être administré par la sonde. Il faut rincer la sonde à l'eau après avoir administré EVRYSDI.

4.5 Dose oubliée

EVRYSDI se prend par la bouche, une fois par jour vers la même heure chaque jour. Si le patient omet de prendre une dose de EVRYSDI, il doit la prendre le plus tôt possible à condition qu'il se soit écoulé moins de 6 heures depuis l'heure prévue pour la prise de la dose oubliée. Sinon, il doit sauter la dose et prendre la suivante à l'heure habituelle le lendemain.

Si le patient n'avale pas une dose en entier ou s'il vomit après avoir pris une dose, il ne doit pas prendre une autre dose pour remplacer la dose incomplète. Il doit attendre le lendemain et

prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

5 SURDOSAGE

Peu de cas de surdosage de EVRYSDI ont été signalés durant les essais cliniques. Il n'y a aucun antidote connu contre le surdosage de EVRYSDI.

En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une étroite surveillance et recevoir des soins de soutien.

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région ou composer le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844-POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale ou entérale	Poudre pour solution, 60 mg/flacon (0,75 mg/ml après reconstitution)	acide ascorbique, acide tartrique, arôme de fraise, benzoate de sodium, édétate disodique dihydraté, isomalt, macrogol/polyéthylène glycol 6000, mannitol, saccharose

EVRYSDI est offert sous forme de poudre pour solution dans un flacon en verre ambré muni d'un bouchon vissé à l'épreuve des enfants et inviolable.

Chaque emballage de EVRYSDI contient un flacon de 100 ml.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Chez les patients qui sont intolérants au fructose/sucre, le schéma posologique recommandé de EVRYSDI est associé à un possible risque de dépassement de l'apport quotidien maximal recommandé en fructose/sucre.

Dépendance et tolérance

EVRYSDI ne comporte aucun risque connu d'abus et ne crée pas de dépendance.

Conduite automobile et utilisation de machinerie

EVRYSDI n'exerce aucune influence connue sur la capacité à conduire un véhicule ou à faire fonctionner des machines.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

La pharmacocinétique d'une seule dose de 5 mg de EVRYSDI a été évaluée chez des sujets adultes atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, et aucun effet significatif n'a été

observé. Aucun ajustement posologique n'est donc nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Aucune étude n'a été menée sur l'effet de l'insuffisance hépatique grave, laquelle pourrait augmenter l'exposition à EVRYSDI (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#), Populations particulières et états pathologiques).

Fonction visuelle

Les effets de EVRYSDI sur la structure rétinienne observés durant les études non cliniques sur l'innocuité (y compris la dégénérescence irréversible des photorécepteurs) n'ont pas été observés dans les études cliniques chez les patients atteints d'amyotrophie spinale. Les données à long terme sont toutefois limitées. La pertinence clinique à long terme de ces observations non cliniques n'a donc pas été établie (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#), Administration concomitante avec des agents rétinotoxiques non évaluée).

Fonction rénale

L'utilisation de EVRYSDI n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. L'insuffisance rénale ne devrait pas altérer l'exposition au risdiplam (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#), Métabolisme, Élimination et Populations particulières et états pathologiques).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Fertilité

Hommes

Compte tenu des effets réversibles de EVRYSDI sur la fertilité masculine d'après les observations faites lors des études menées chez des animaux, les hommes qui prennent EVRYSDI ne doivent pas donner leur sperme durant le traitement et pendant 4 mois après la prise de la dernière dose (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

D'après des observations non cliniques, la fertilité masculine pourrait être compromise durant le traitement par EVRYSDI. Une dégénérescence et une réduction du nombre des spermatozoïdes ont été observées dans les organes reproducteurs de rats et de singes (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les effets sur les spermatozoïdes devraient être réversibles après l'arrêt du traitement par EVRYSDI. Avant d'entreprendre le traitement par EVRYSDI, il convient de discuter avec les hommes qui le recevront des stratégies de préservation de la fertilité à leur disposition. La préservation du sperme peut être envisagée, avant le début du traitement ou après une période sans traitement d'au moins 4 mois. Les hommes qui souhaitent engendrer un enfant doivent arrêter le traitement par EVRYSDI pendant au moins 4 mois. Le traitement peut reprendre après la conception.

Femmes

D'après les données non cliniques, EVRYSDI ne devrait avoir aucun effet sur la fertilité féminine (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Une toxicité embryo-fœtale a été observée durant les études menées chez les animaux (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les patients aptes à procréer doivent être informés des risques et utiliser une méthode de contraception hautement efficace.

Contraception

Les hommes et les femmes aptes à procréer doivent se conformer aux mesures de contraception suivantes :

- Les femmes aptes à concevoir doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace durant le traitement par EVRYSDI et pendant au moins 1 mois après la prise de la dernière dose.
- Les hommes et leurs partenaires de sexe féminin aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception hautement efficace durant le traitement par EVRYSDI et pendant au moins 4 mois après la prise de la dernière dose.

Test de grossesse

Il faut vérifier si les femmes aptes à concevoir ne sont pas enceintes avant d'entreprendre le traitement par EVRYSDI. Les femmes enceintes doivent être clairement informées sur le risque d'effets néfastes sur le fœtus.

Appareil cutané

Vasculite cutanée

Depuis la commercialisation de EVRYSDI, un cas unique de vasculite cutanée sans atteinte généralisée, mais ayant laissé de légères séquelles, a été signalé. Deux cessations du traitement et une nouvelle tentative thérapeutique, effectuée alors qu'aucun autre traitement n'était en cours, ont donné des résultats positifs. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt définitif du traitement par EVRYSDI (voir aussi 8.5 Réactions indésirables observées après la commercialisation).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas de données cliniques sur l'utilisation de EVRYSDI chez les femmes enceintes. EVRYSDI s'est avéré embryo-fœtotoxique et tératogène chez les animaux. D'après les résultats des études chez les animaux, EVRYSDI franchit la barrière placentaire et peut causer du tort au fœtus (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

EVRYSDI ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur le risque encouru par le fœtus. Si une femme enceinte doit recevoir EVRYSDI, elle doit être clairement informée sur le risque potentiel pour le fœtus.

L'innocuité de EVRYSDI pendant le travail et l'accouchement n'a pas été établie.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si EVRYSDI est excrété dans le lait maternel humain. Comme beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait maternel, des précautions s'imposent. Les études chez le rat indiquent que EVRYSDI est excrété dans le lait (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), Toxicité pour la reproduction et le développement) et que le rapport de concentration lait/plasma de EVRYSDI est supérieur à 3 pendant au moins 24 heures après l'administration. Étant donné que le risque possible pour l'enfant allaité n'est pas connu, la décision d'allaiter ou non doit être prise par la patiente en concertation avec son médecin traitant. Il est recommandé de ne pas allaiter pendant le traitement par EVRYSDI.

7.1.3 Enfants

Enfants : selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de EVRYSDI ont été établies chez les enfants. Santé Canada a donc autorisé une indication pour cette population (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

L'emploi de EVRYSDI dans le traitement de l'amyotrophie spinale chez les enfants âgés de 2 mois et moins est corroboré par des données de pharmacocinétique et d'innocuité relatives à des enfants âgés de 16 jours et plus. Il n'existe aucune donnée d'essai clinique pour les enfants âgés de moins de 16 jours (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

Pour les nourrissons âgés de 2 à 5 mois chez qui un traitement par EVRYSDI est entrepris, qui présentent des symptômes et qui n'ont jamais été traités, une surexposition possible est prévue jusqu'à l'âge de 6 mois (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

7.1.4 Personnes âgées

EVRYSDI n'a pas été étudié chez des patients atteints d'amyotrophie spinale âgés de plus de 60 ans (voir [Pharmacocinétique](#), Populations particulières et états pathologiques, et [ESSAIS CLINIQUES](#)).

8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des réactions indésirables

Le profil d'innocuité de EVRYSDI repose sur les données des études FIREFISH et SUNFISH, et d'une étude à l'appui, JEWELFISH.

Les manifestations indésirables liées à EVRYSDI signalées le plus souvent chez les sujets atteints d'amyotrophie spinale d'apparition infantile étaient les infections des voies respiratoires supérieures (82 %), la pyrexie (55 %), les infections des voies respiratoires inférieures (53 %), les éruptions cutanées (29 %), la constipation (26 %), la diarrhée (19 %), les vomissements (18 %), la toux (13 %), l'eczéma (13 %) et les infections des voies urinaires (6 %).

Les manifestations indésirables liées à EVRYSDI signalées le plus souvent chez les sujets atteints d'amyotrophie spinale d'apparition tardive étaient la pyrexie (22 %), la diarrhée (17 %), les éruptions cutanées (17 %), les ulcères buccaux/aphteux (7 %), les infections des voies urinaires (7 %) et l'arthralgie (5 %).

Des décès sont survenus chez 9,7 % des patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition infantile recevant un traitement par EVRYSDI et étaient attribuables à la progression de l'amyotrophie spinale sous-jacente. Aucun décès n'est survenu chez les patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition tardive.

Des manifestations indésirables (sans égard à la cause) ont entraîné l'arrêt définitif du traitement par EVRYSDI chez un patient atteint d'amyotrophie spinale d'apparition infantile présentant une infection des voies respiratoires virale mortelle. La survenue d'une seule manifestation d'hypoxie, de pneumonie et de pyrexie chez les patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition infantile entraînait l'arrêt du traitement.

La survenue d'une seule manifestation de gastro-entérite, de pharyngite, d'infection des voies respiratoires supérieures, de varicelle, de constipation, de vomissements, de déconditionnement physique, de pyrexie, de choc traumatique et d'aspiration chez les patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition tardive entraînait l'arrêt du traitement.

8.2 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des réactions indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'étude SUNFISH est une étude en deux parties menée chez des patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition tardive âgés entre 2 et 25 ans (voir [ESSAIS CLINIQUES, Essais cliniques par indication](#)). Les réactions indésirables au médicament (RIM) observées dans le cadre des essais cliniques sur l'amyotrophie spinale d'apparition tardive énumérées au tableau 4 sont celles observées durant la partie 2 de l'étude SUNFISH (n = 180), la partie à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, avec suivi d'au moins 12 mois.

Tableau 4 Résumé des RIM observées chez $\geq 5\%$ des patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition tardive traités par EVRYSDI et à une fréquence $\geq 5\%$ plus élevée qu'avec le placebo durant la partie 2 de l'étude SUNFISH

	EVRYSDI N = 120 n (%)	Placebo N = 60 n (%)
Affections gastro-intestinales		
Diarrhée	20 (17)	5 (8)
Ulcération buccale et aphteuse	8 (7)	0
Troubles généraux et au point de perfusion		
Pyrexie ¹	26 (22)	10 (17)
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires ²	8 (7)	0
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Arthralgie	6 (5)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée ³	20 (17)	1 (2)

¹ Comprend la pyrexie et l'hyperpyrexie.

² Comprend la cystite et l'infection des voies urinaires.

³ Comprend l'éruption cutanée, l'éruption maculopapuleuse, l'érythème, la dermatite allergique, l'éruption érythémateuse, la folliculite et l'éruption papuleuse.

L'étude FIREFISH est une étude ouverte en deux parties à laquelle ont pris part 62 patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition infantile, entre l'âge de 2,2 et 6,9 mois. Cinquante-sept patients ont reçu EVRYSDI pendant plus de 12 mois (plage : 18 jours à 47 mois) (voir [ESSAIS CLINIQUES](#), [Essais cliniques par indication](#)). Les réactions indésirables au médicament (RIM) observées dans le cadre des essais cliniques chez les sujets atteints d'amyotrophie spinale d'apparition infantile sont indiquées au tableau 5 et reposent sur l'analyse combinée des patients ayant participé aux parties 1 et 2 de l'étude FIREFISH.

Tableau 5 Résumé des RIM observées chez ≥ 5 % des patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition infantile dans le cadre de l'étude FIREFISH (parties 1 et 2)

	Incidence N = 62 n (%)	Nombre de manifestations/100 années-patients Exposition totale en années-patients = 142,4
Affections gastro-intestinales		
Constipation	16 (26)	17,6
Diarrhée	12 (19)	9,8
Vomissements	11 (18)	16,9
Troubles généraux et au point de perfusion		
Pyrexie	34 (55)	74,4
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures ¹	51 (82)	95,5
Infection des voies respiratoires inférieures ²	33 (53)	44,2
Toux	8 (13)	7,7
Infection des voies urinaires	4 (6)	4,2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée ³	18 (29)	16,2
Eczéma ⁴	8 (13)	6,3

¹ Comprend les infections des voies respiratoires supérieures (bactériennes, virales ou non précisées), la rhinopharyngite, la rhinite, la grippe, les infections des voies respiratoires (virales ou non précisées), la pharyngite et la COVID-19.

² Comprend la pneumonie (bactérienne, staphylococcique, virale ou non précisée), la bronchite, la bronchiolite, les infections des voies respiratoires inférieures (virales ou non précisées), la COVID-19, la bronchiolite due au virus respiratoire syncytial, la trachéite, la trachéobronchite et la pneumopathie d'inhalation.

³ Comprend l'éruption cutanée, l'éruption maculopapuleuse, l'érythème, la dermatite, la dermatite allergique, l'éruption papuleuse, la dermatite acnéiforme et la folliculite.

⁴ Comprend l'eczéma, l'eczéma dyshidrosique, l'eczéma nummulaire, la dermatite atopique et la dermatose.

Les cas de diarrhée et d'éruption cutanée se sont manifestés sans schéma temporel ni clinique défini, et se sont résolus malgré la poursuite du traitement par EVRYSDI tant chez les patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition infantile que chez ceux atteints de la forme tardive.

L'étude RAINBOWFISH est une étude à groupe unique menée en mode ouvert ayant recruté 26 patients atteints d'amyotrophie spinale présymptomatique âgés de 16 à 41 jours à la première dose et pesant entre 3,1 et 5,7 kg. Au moment de l'analyse primaire, la durée d'exposition médiane était de 20 mois (plage : 10,6–41,9 mois). Le profil d'innocuité de EVRYSDI dans la maladie présymptomatique observé dans l'étude RAINBOWFISH concorde

avec celui observé chez les patients atteints d'amyotrophie spinale symptomatique traités par EVRYSDI dans les études cliniques.

Profil d'innocuité chez les patients ayant déjà reçu d'autres traitements modificateurs de l'amyotrophie spinale

Une étude à l'appui, JEWELFISH, portait sur 76 patients ayant reçu du nusinersen et 14 patients ayant reçu de l'onasemnogène abéparavec. Le profil d'innocuité de EVRYSDI chez les patients déjà traités auparavant qui ont reçu EVRYSDI sur une période médiane de 26,5 mois concorde avec celui observé chez les patients atteints d'amyotrophie spinale n'ayant jamais reçu de traitement contre cette maladie et traités par EVRYSDI dans le cadre des études FIREFISH (parties 1 et 2), SUNFISH (parties 1 et 2) et RAINBOWFISH.

8.3 Réactions indésirables peu fréquentes observées au cours des essais cliniques

Patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition infantile (étude FIREFISH) :

Troubles gastro-intestinaux : ulcération aphteuse

8.5 Réactions indésirables observées après la commercialisation

La réaction indésirable au médicament mentionnée ci-après a été signalée après la commercialisation de EVRYSDI (voir le tableau 6). La réaction indésirable est indiquée selon la classification par discipline médicale de MedDRA. Voir aussi 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané.

Tableau 6 Réaction indésirable au médicament signalée dans le cadre de la pharmacovigilance

Classification par discipline médicale	Réaction indésirable	Catégorie de fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Vasculite cutanée ¹	Inconnue

¹ Le taux d'incidence et la catégorie de fréquence ne peuvent être établis à partir des données disponibles.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le risdiplam est principalement métabolisé par la flavine monooxygénase 1 et 3 (FMO1 et FMO3), mais également par les enzymes du cytochrome P450 (CYP1A1, CYP2J2, CYP3A4 et CYP3A7). Le risdiplam est un faible substrat de la protéine 1 humaine associée à la multirésistance aux médicaments (MDR1) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) *in vitro*. On ne s'attend pas à ce que les inhibiteurs de la MDR-1 (*multidrug resistance protein*) humaine ou de la BCRP entraînent une augmentation d'importance clinique de la concentration de risdiplam.

9.4 Interactions médicament-médicament

Administration concomitante avec des agents rétinotoxiques non évaluée

Les effets cumulatifs potentiels de l'administration concomitante de risdiplam et d'agents rétinotoxiques n'ont pas été étudiés. La prudence est donc de mise lors de l'administration concomitante de médicaments ayant des effets toxiques connus ou soupçonnés sur la rétine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Fonction visuelle).

Administration concomitante avec d'autres traitements de l'amyotrophie spinale

Il faut éviter d'administrer le risdiplam et le nusinersen en concomitance, car il n'y a pas de données sur l'efficacité ou l'innocuité à cet égard. Quant à l'innocuité et à l'efficacité du risdiplam chez les patients ayant déjà reçu une thérapie génique par SMN1, les données sur l'innocuité sont limitées chez ces patients (voir [8.2 Réactions indésirables observées au cours des essais cliniques](#)). L'efficacité du risdiplam dans ce contexte n'a pas été établie.

Tableau 7 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Itraconazole et autres inhibiteurs du CYP3A	E	↑ risdiplam Non significatif sur le plan clinique	L'administration concomitante de 200 mg d'itraconazole deux fois par jour, un inhibiteur puissant du CYP3A, et d'une seule dose orale de 6 mg de risdiplam n'a été associée à aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du risdiplam (élévation de 11 % de la surface sous la courbe [SSC]; diminution de 9 % de la concentration plasmatique maximale [C_{max}]). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque EVRYSDI est administré en concomitance avec un inhibiteur du CYP3A.
Midazolam et autres substrats du CYP3A	E	↑ midazolam Non significatif sur le plan clinique	<i>In vitro</i> , le risdiplam est un faible inhibiteur du CYP3A. Chez des sujets adultes en bonne santé, l'administration de EVRYSDI à raison d'une dose quotidienne pendant 2 semaines a légèrement augmenté l'exposition au midazolam, un substrat sensible du CYP3A (SSC : 11 %; C_{max} : 16 %). L'ampleur de cette interaction n'est pas jugée cliniquement pertinente, si bien qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire avec les substrats du CYP3A.
Transporteur d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE) (p. ex. metformine)	T	↑ MATE1 et MATE2-K	<i>In vitro</i> , le risdiplam et son métabolite inhibent le transporteur de cations organiques OCT2 humain ainsi que les transporteurs d'efflux de toxine et de médicaments MATE1 et MATE2-K. Aux concentrations thérapeutiques, aucune interaction ne devrait être observée avec les substrats du transporteur OCT2. D'après les données <i>in vitro</i> , EVRYSDI pourrait augmenter la concentration

			<p>plasmatique des médicaments éliminés par l'intermédiaire des transporteurs MATE1 ou MATE2-K, comme la metformine. La pertinence clinique de l'administration concomitante avec des substrats des transporteurs MATE1 et MATE2-K n'est pas connue, car les protocoles des études cliniques interdisaient l'utilisation de ces médicaments. Si l'administration concomitante de ces agents est inévitable, il faut surveiller la survenue d'effets toxiques liés aux médicaments et envisager une réduction de la dose du médicament concomitant au besoin (d'après le libellé de ce médicament).</p>
--	--	--	--

Légende : E = essai clinique; T = théorie

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune interaction avec des examens de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le risdiplam est un modificateur d'épissage du pré-ARNm de la protéine *SMN2* (*survival of motor neuron* – survie des motoneurones) conçu pour traiter l'amyotrophie spinale causée par des mutations au niveau du chromosome 5q entraînant une carence en protéines SMN. La carence en protéines SMN fonctionnelles est le mécanisme physiopathologique qui sous-tend tous les types d'amyotrophie spinale. Le risdiplam contre l'exclusion de l'exon 7 au profit de son inclusion dans les transcrits d'ARNm et augmenter ainsi la production de protéines SMN stables et fonctionnelles. Autrement dit, le risdiplam traite l'amyotrophie spinale en augmentant et en maintenant le taux de protéines SMN fonctionnelles.

10.2 Pharmacodynamie

Selon des études non cliniques menées chez l'animal, le risdiplam est distribué largement dans l'organisme, y compris le système nerveux central (SNC), ce qui entraîne l'augmentation du taux de protéines SMN dans les homogénats du cerveau et des quadriceps. Selon des études non cliniques menées chez l'animal, les concentrations de risdiplam dans le plasma et de protéines SMN dans le sang rendent compte de la distribution et des effets pharmacodynamiques du médicament dans des tissus tels que le cerveau et les muscles.

Dans les essais cliniques FIREFISH, SUNFISH et JEWELFISH menés auprès de patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition infantile ou tardive, le risdiplam s'est traduit par une augmentation durable et uniforme des taux de protéines SMN, comme en témoigne la variation médiane dans le sang, observée dans les 4 semaines suivant l'instauration du traitement équivalant à plus de deux fois le taux observé au début de l'étude. Cette augmentation s'est maintenue tout au long de la période de traitement d'au moins 24 mois (voir [ESSAIS CLINIQUES](#), **Error! Reference source not found.** [des études](#)).

Pharmacodynamie secondaire

D'après les données *in vitro* et *in vivo*, le risdiplam peut causer l'épissage alternatif d'autres gènes, dont FOXM1 et MADD. Les gènes FOXM1 et MADD participeraient à la régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose, respectivement, et auraient contribué à la survenue des manifestations indésirables observées chez les animaux.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de EVRYSDI ont été caractérisés chez des sujets adultes en bonne santé et chez des patients atteints d'amyotrophie spinale.

Après l'administration de EVRYSDI sous forme de solution buvable, le profil pharmacocinétique du risdiplam a été relativement linéaire entre 0,6 et 18 mg durant une étude portant sur une dose ascendante unique chez des sujets adultes en bonne santé, et entre 0,02 et 0,25 mg/kg (jusqu'à 5 mg) durant une étude portant sur des doses ascendantes multiples administrées une fois par jour à des patients atteints d'amyotrophie spinale. La pharmacocinétique du risdiplam a été décrite avec le plus de précision au moyen d'un modèle pharmacocinétique de population constitué de trois compartiments de transit pour l'absorption et de deux compartiments pour la distribution, avec une élimination d'ordre un. Le poids corporel et l'âge se sont avérés avoir un effet significatif sur le profil pharmacocinétique.

Après l'administration unique quotidienne d'une dose orale de risdiplam pendant 14 jours à des sujets en bonne santé, les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) et la surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (SSC_{0-24h}) observées étaient environ trois fois plus élevées. L'exposition au risdiplam atteint l'état d'équilibre de 7 à 14 jours après l'administration de la dose quotidienne.

L'exposition au risdiplam observée dans les études FIREFISH et SUNFISH était de 1060 à 3800 ng·h/ml à la visite du mois 12 (après un an de traitement), d'après la SSC moyenne cible de 2000 ng·h/ml. L'efficacité et l'innocuité du risdiplam ont été établies pour les valeurs de la SSC se trouvant dans cette plage. En dehors de cette plage, l'efficacité et l'innocuité du risdiplam ne sont pas connues.

Étude RAINBOWFISH (16 jours à < 2 mois à l'inscription)

Pour la maladie présymptomatique chez les nourrissons (âgés de 16 jours à < 2 mois) dans l'étude RAINBOWFISH (n = 26) : après deux semaines d'administration d'une dose de 0,15 mg/kg par jour, l'exposition moyenne estimée (SSC_{0-24h}) était de 2020 ng·h/ml (plage à 95 % de 1310 à 2750).

Ces nourrissons sont passés à la dose quotidienne de 0,2 mg/kg à l'âge de 2 mois. Lorsque les nourrissons étaient âgés de 2 à 5 mois, la SSC_{0-24h} était estimée à 2260 ng·h/ml (plage à 95 % de 1440 à 3080) et la concentration maximale à 129 ng·h/ml (plage à 95 % de 1230 à 2360).

Après une année de traitement, la SSC moyenne était estimée à 1790 ng·h/ml (plage à 95 % de 1230 à 2360).

Étude FIREFISH (2 à 7 mois au moment de l'inscription)

Étant donné qu'un nombre limité de patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition infantile de 2 à 5 mois (n = 25) ont reçu une dose quotidienne de 0,2 mg/kg (voir [14 ESSAIS CLINIQUES, 14.1 Essais cliniques par indication](#)), le modèle de pharmacocinétique de population a été utilisé pour simuler l'exposition après l'administration d'une dose de 0,2 mg/kg chez les patients de ce sous-groupe. La SSC_{0-24h} moyenne prédite après 28 jours, soit quatre semaines de traitement, était de 2870 ng·h/ml, la plage à 95 % étant de 1850 à 4800 ng·h/ml.

Étude SUNFISH (2 à 25 ans au moment de l'inscription)

Chez les patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition tardive pesant < 20 kg (n = 28), la SSC_{0-24h} moyenne à la dose quotidienne recommandée de 0,25 mg/kg était de 2250 ng·h/ml, la plage étant de 1650 à 3010 (correspondant aux 2,5^e et 97,5^e percentiles dans ce sous-groupe).

Chez les patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition tardive pesant ≥ 20 kg (n = 89), la SSC_{0-24h} moyenne à la dose quotidienne recommandée de 5 mg était de 2010 ng·h/ml, la plage étant de 1250 à 3220 (correspondant aux 2,5^e et 97,5^e percentiles dans ce sous-groupe).

La C_{max} moyenne observée se situe entre 194 ng/ml avec la dose de 0,2 mg/kg dans le cadre de l'étude FIREFISH et 120 ng/ml dans le cadre de l'étude SUNFISH (partie 2).

Absorption : le risdiplam a été rapidement absorbé à l'état de jeûne, comme en témoigne un temps nécessaire pour atteindre la C_{max} (t_{max}) compris entre 1 et 4 heures après l'administration orale. D'après des données limitées (n = 3), les aliments (déjeuner à forte teneur en gras et en calories) n'ont eu aucun effet pertinent sur l'exposition au risdiplam. Dans les études sur l'efficacité clinique, le risdiplam était administré avec le repas du matin ou après l'allaitement.

Distribution : d'après l'analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution central apparent est estimé à 98 litres, le volume périphérique à 93 litres et la clairance intercompartimentale, à 0,68 l/heure.

Le risdiplam se lie principalement à l'albumine sérique; il ne se lie pas à l'alpha-1-glycoprotéine acide et sa fraction libre est de 11 %.

Métabolisme : le risdiplam est principalement métabolisé par la FMO1 et la FMO3, mais également par le CYP1A1, le CYP2J2, le CYP3A4 et le CYP3A7.

Élimination : d'après les analyses pharmacocinétiques de population, la clairance apparente estimative (CL/F) du risdiplam est de 2,6 l/heure.

La demi-vie effective du risdiplam a été d'environ 50 heures chez les patients atteints d'amyotrophie spinale.

Environ 53 % de la dose (14 % sous une forme inchangée) ont été excrétés dans les selles, et 28 % (8 % sous une forme inchangée) dans les urines. Le médicament parent a été le principal composé présent dans le plasma; il représentait 83 % de la substance liée au médicament présente dans le sang circulant. Le principal métabolite identifié dans le sang circulant a été le métabolite pharmacologiquement inactif M1.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : le poids corporel et l'âge ont tenu lieu de covariables significatives dans l'analyse pharmacocinétique de population. La dose est donc ajustée en fonction de l'âge (seuils de 2 mois et de 2 ans) et du poids corporel (jusqu'à 20 kg).

La posologie chez les patients âgés de 2 mois et moins a été établie à l'aide d'un modèle pharmacocinétique et d'une simulation à partir de données de pharmacocinétique relatives à des patients âgés de 16 jours et plus.

Personnes âgées : l'incidence de l'âge avancé sur la pharmacocinétique de EVRYSDI n'a pas été étudiée.

Origine ethnique : il n'y avait pas de différence cliniquement significative entre les sujets japonais et caucasiens quant à la pharmacocinétique.

Insuffisance hépatique : après l'administration d'une dose orale unique de 5 mg de risdiplam durant une étude menée expressément chez des sujets adultes, les ratios moyens pour la C_{max} et la SSC comparativement à des témoins en bonne santé ($n = 10$) ont été de 0,95 et 0,80 chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (catégorie Child-Pugh A; $n = 8$) et de 1,20 et 1,08 chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (catégorie Child-Pugh B; $n = 8$). L'incidence de l'insuffisance hépatique grave n'a pas été étudiée. Le foie étant l'un des principaux sites pour le métabolisme du risdiplam, une insuffisance hépatique grave pourrait augmenter l'exposition.

Insuffisance rénale : aucune étude n'a été menée pour évaluer la pharmacocinétique du risdiplam chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'élimination du risdiplam sous une forme inchangée par excrétion rénale est mineure (8 %). L'insuffisance rénale ne devrait pas altérer l'exposition au risdiplam.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver dans le flacon d'origine de couleur ambre. Conserver à la température ambiante (de 15 à 25 °C).

Après reconstitution, la solution buvable doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant une période maximale de 64 jours. Au besoin, le patient ou son proche aidant peut conserver la solution buvable à température ambiante (à moins de 40 °C) pendant un maximum de 5 jours en tout. Ne pas congeler. Ne pas conserver la solution buvable à plus de 40 °C. Laisser la solution buvable dans le flacon d'origine et toujours conserver ce dernier en position verticale, avec le capuchon bien serré.

Ce médicament ne doit pas être utilisé et doit être jeté :

- après la date d'expiration (« EXP ») dans le cas de la poudre et après la date limite d'utilisation dans le cas de la solution buvable reconstituée, inscrites sur l'emballage et sur le flacon;
- si la solution buvable est conservée en dehors du réfrigérateur à température ambiante (à moins de 40 °C) pendant plus de 5 jours en tout; ou
- si la solution buvable est conservée à plus de 40 °C.

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

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

La prudence est de rigueur pendant la manipulation de EVRYSDI en poudre pour solution buvable (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution](#)). Il ne faut pas inhaler la poudre sèche et la solution reconstituée, et tout contact direct avec la peau ou les muqueuses doit être évité. Il faut porter des gants jetables pendant la reconstitution, le nettoyage de la surface externe du flacon et du bouchon, et le nettoyage de la surface de travail après la reconstitution. En cas de contact avec la peau, laver à fond la surface exposée avec de l'eau et du savon; en cas de contact avec les yeux, rincer à l'eau.

Mise au rebut des médicaments inutilisés/périmés

Le rejet de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduit au minimum. Il ne faut pas jeter les médicaments avec les eaux usées et il faut éviter de les jeter dans les ordures ménagères.

Il faut suivre la procédure locale de mise au rebut des médicaments inutilisés/périmés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

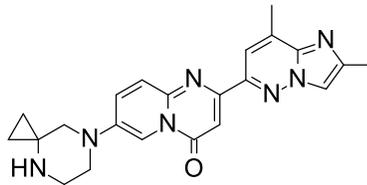
Dénomination commune : risdiplam

Nom chimique :

7-(4,7-diazaspiro[2.5]octane-7-yl)-2-(2,8-diméthylimidazo[1,2-b]pyridazine-6-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-4-one

Formule et masse moléculaires : C₂₂H₂₃N₇O; 401,46 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : le risdiplam est une poudre jaune clair, jaune, gris jaunâtre ou vert jaunâtre, ou une poudre contenant des agglomérats.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Tableau 8 Résumé des données démographiques des patients ayant pris part aux essais cliniques sur l'amyotrophie spinale

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
BP39055 (SUNFISH)	<u>Partie 1</u> : étude exploratoire d'établissement de la dose, contrôlée par placebo, à double insu et à répartition	Administration par voie orale 1 fois par jour <u>Partie 1</u> <i>Patients âgés de 12 à 25 ans :</i> 3 mg ou 5 mg <i>Patients âgés de</i>	<u>Partie 1</u> 51 patients Cohorte des patients âgés de 2 à 11 ans (n = 31) et	<u>Partie 1</u> Cohorte des patients âgés de 2 à 11 ans : 5,2 (2-11) ans et	<u>Partie 1</u> Cohorte des patients âgés de 2 à 11 ans : F : 45,2 % M : 58,2 %

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
	aléatoire, menée chez des patients atteints d'amyotrophie spinale de types 2 et 3 (ambulatoires et non ambulatoires) pour sélectionner la dose utilisée durant la partie 2	2 à 11 ans : 0,02, 0,05, 0,15 ou 0,25 mg/kg Période de traitement minimale de 12 semaines avec contrôle placebo, après quoi les patients du groupe placebo sont passés au risdiplam à la dose testée dans leur cohorte. Après le choix de la dose pour la partie 2, tous les patients sont passés à la dose pivot.	cohorte des patients âgés de 12 à 25 ans (n = 20)	cohorte des patients âgés de 12 à 25 ans : 15,8 (12–24) ans	Cohorte des patients âgés de 12 à 25 ans : F : 65,0 % M : 35,0 %
	<u>Partie 2</u> : étude à groupes parallèles, contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu, visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du risdiplam chez des patients âgés de 2 à 25 ans atteints d'amyotrophie spinale de type 2 ou non ambulatoire de type 3 <u>Parties 1 et 2</u> Après 24 mois de traitement dans l'une ou	Administration par voie orale 1 fois par jour <u>Partie 2</u> Dose pivot : 5 mg 1 fois par jour pour les patients dont le poids corporel était ≥ 20 kg et 0,25 mg/kg 1 fois par jour pour les patients dont le poids corporel était < 20 kg Période de traitement de 24 mois (les patients qui recevaient le placebo sont passés au traitement actif, à l'insu, après 12 mois)	<u>Partie 2</u> Risdiplam : 120 Placebo : 60	<u>Partie 2</u> Risdiplam : 9,9 (2–25) ans Placebo : 10,3 (2–24) ans	<u>Partie 2</u> Risdiplam : F : 50,8 % M : 49,2 % Placebo : F/M : 50/50 %

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
	l'autre des parties, les patients pouvaient participer à une phase de prolongation ouverte.				
BP39056 (FIREFISH)	<p>Étude multicentrique continue en deux parties menée chez des nourrissons atteints d'amyotrophie spinale de type 1 âgés entre 1 et 7 mois au moment de leur inscription</p> <p><u>Partie 1</u> : étude d'augmentation graduelle de la dose, ouverte, pour sélectionner la dose utilisée durant la partie 2</p>	<p>Administration par voie orale 1 fois par jour</p> <p><u>Partie 1</u> Dose initiale chez le premier nourrisson : 0,00106 mg/kg (une seule dose) Traitement unquotidien à raison de 0,0106, 0,04, 0,08, 0,2 et 0,25 mg/kg Après la sélection de la dose initiale en vue de la partie 2, le protocole a été modifié de façon à autoriser tous les patients à passer à la dose de 0,2 mg/kg. (Sur les 6 patients de < 5 mois au moment de l'inscription, 2 ont reçu 0,2 mg/kg pendant au moins 7 jours alors qu'ils avaient < 5 mois.) Période de traitement minimale de 4 semaines pour sélectionner la dose, après quoi tous les patients ont continué de recevoir du risdiplam</p>	<p><u>Partie 1</u> 21 nourrissons</p>	<p><u>Partie 1</u> 5,8 (3,3–6,9) mois</p>	<p><u>Partie 1</u> F : 71,4 % M : 28,6 %</p>

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
		jusqu'au mois 24.			
	<p><u>Partie 2</u> : étude ouverte visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du risdiplam chez les nourrissons atteints d'amyotrophie spinale de type 1</p> <p><u>Parties 1 et 2</u> Après 24 mois de traitement dans l'une ou l'autre des parties, les patients pouvaient participer à une phase de prolongation ouverte.</p>	<p><u>Dose initiale de la partie 2</u> Nourrissons âgés entre > 1 mois et < 3 mois au moment de leur inscription : 0,04 mg/kg Nourrissons âgés entre ≥ 3 mois et < 5 mois : 0,08 mg/kg Nourrissons âgés de ≥ 5 mois : 0,2 mg/kg Ajustement des doses subséquentes : la dose administrée à tous les nourrissons âgés de < 2 ans a été ajustée à 0,2 mg/kg. (Sur les 19 patients de < 5 mois au moment de l'inscription, 4 ont reçu 0,2 mg/kg pendant au moins 7 jours alors qu'ils avaient < 5 mois.) Nourrissons âgés de ≥ 2 ans : 0,25 mg/kg</p>	<p><u>Partie 2</u> 41 nourrissons</p>	<p><u>Partie 2</u> 5,2 mois (2,2–6,9) mois</p>	<p><u>Partie 2</u> F : 53,7 % M : 46,3 %</p>
BN40703 (RAINBOWFISH)	Étude clinique multicentrique, en mode ouvert et avec un seul groupe	<p>Administration par voie orale 1 fois par jour</p> <p>Dose établie en fonction de la plage d'exposition cible, soit près de 2000 ng·h/ml.</p> <p>Les patients ont reçu des doses de risdiplam à 0,2 mg/kg de la manière</p>	26 nourrissons	28,5 (16–41) jours	F : 61,5 % M : 38,5 %

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
		suivante : - 4 patients ont reçu une dose de départ de 0,04 mg/kg, dose qui a été augmentée à 0,2 mg/kg; - 2 patients ont reçu une dose de départ de 0,08 mg/kg chez 2 patients, dose qui a été augmentée à 0,2 mg/kg; - 20 patients ont reçu une dose de départ de 0,2 mg/kg. Phase de traitement de 2 ans, suivie d'une phase de prolongation en mode ouvert de 3 ans			

L'efficacité de EVRYSDI pour traiter les patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition infantile ou tardive a été évaluée dans le cadre de deux études cliniques pivots, FIREFISH et SUNFISH. L'efficacité de EVRYSDI dans le traitement de l'amyotrophie spinale présymptomatique a été évaluée dans le cadre de l'étude RAINBOWFISH. Les résultats globaux de ces études témoignent de l'efficacité de EVRYSDI chez les patients atteints d'amyotrophie spinale.

Amyotrophie spinale d'apparition infantile

ÉTUDE FIREFISH

L'étude BP39056 (FIREFISH) est une étude ouverte menée en deux parties pour évaluer l'efficacité, l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de EVRYSDI chez des patients atteints d'amyotrophie spinale de type 1 symptomatiques (maladie génétiquement confirmée avec présence de 2 copies du gène *SMN2* chez tous les patients). La partie 1 de l'étude FIREFISH était conçue pour établir la dose. Durant la partie confirmatoire de l'étude FIREFISH (partie 2), l'efficacité de EVRYSDI a été évaluée à la dose thérapeutique retenue à partir des résultats de la partie 1 (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Les patients ayant participé à la partie 1 de l'étude n'ont pas participé à la partie 2.

Dans les parties 1 et 2, le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la capacité de tenir la position assise sans soutien pendant au moins 5 secondes, mesurée selon l'item 22 de l'échelle de la motricité globale BSID-III (*Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition* [échelles de développement du nourrisson et du jeune enfant de Bayley, troisième édition]), après 12 mois de traitement par EVRYSDI.

Partie 1 de l'étude FIREFISH

L'efficacité de EVRYSDI chez les patients atteints d'amyotrophie spinale de type 1 s'appuie aussi sur les résultats de la partie 1 de l'étude FIREFISH. Chez les 21 patients admis à la partie 1, les caractéristiques initiales concordaient avec celles de patients symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale de type 1. L'âge médian au moment de l'admission était de 6,7 mois (plage : 3,3–6,9 mois) et le temps médian écoulé entre l'apparition des symptômes et l'administration de la première dose était de 4,0 mois (plage : 2,0–5,8 mois). Au total, 17 patients ont reçu la dose unique quotidienne de 0,2 mg/kg (choisie pour la partie 2) durant les 12 premiers mois de leur traitement, lequel avait été instauré après l'âge de 5 mois chez la majorité d'entre eux.

Après 12 mois de traitement, 41 % (7/17) des patients étaient capables de s'asseoir sans soutien pendant au moins 5 secondes (échelle BSID-III, item 22). Après 18 mois de traitement, 88 % (15/17) des patients étaient en vie sans avoir connu de manifestation (sans ventilation permanente). Ces résultats relatifs à la survie et aux étapes du développement moteur cadraient avec ceux de la partie 2 de l'étude FIREFISH.

Partie 2 de l'étude FIREFISH

Dans la partie 2 de l'étude FIREFISH, 41 patients atteints d'amyotrophie spinale de type 1 ont été admis. L'âge médian à l'apparition des signes et des symptômes cliniques d'amyotrophie spinale de type 1 était de 1,5 mois (plage : 1,0–3,0 mois); 54 % des patients étaient de sexe féminin, 54 % étaient de race blanche et 34 %, de race asiatique. L'âge médian au moment de l'admission était de 5,3 mois (plage : 2,2–6,9 mois) et le temps médian écoulé entre l'apparition des symptômes et l'administration de la première dose était de 3,4 mois (plage : 1,0–6,0 mois). Au début de l'étude, le score CHOP-INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* – évaluation des troubles neuromusculaires chez le nourrisson de l'Hôpital pour enfants de Philadelphie) médian était de 22,0 points (plage : 8,0–37,0) et le score HINE-2 (*Hammersmith Infant Neurological Examination, Module 2* – bilan neurologique du nourrisson de Hammersmith, module 2) médian, de 1,0 (plage : 0,0–5,0).

Partie 2 de l'étude FIREFISH

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude, présenté au tableau 9, était le pourcentage de patients capables de tenir la position assise sans soutien pendant au moins 5 secondes après 12 mois de traitement (échelle de la motricité globale BSID-III, item 22). Les principaux paramètres d'évaluation secondaires, à 12 ou à 24 mois de traitement, sont également présentés. Les résultats d'efficacité obtenus par les patients traités par EVRYSDI ont été comparés à ceux observés dans des cohortes similaires de patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition infantile d'évolution spontanée (définie en fonction de critères de performance), et sont décrits au tableau 9.

Tableau 9 Résumé des principaux résultats relatifs à l'efficacité chez les patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition infantile aux mois 12 et 24 du traitement (partie 2 de l'étude FIREFISH)

Paramètres d'évaluation de l'efficacité	Proportion des patients N = 41 (IC à 90 %)
<u>Paramètre d'évaluation principal à 12 mois</u>	
BSID-III : tenir la position assise sans soutien pendant au moins 5 secondes Valeur <i>p</i> basée sur le critère de performance de 5 % ^a	29,3 % (17,8 % à 43,1 %) < 0,0001
<u>Paramètres d'évaluation secondaires à 12 mois</u>	
CHOP-INTEND : score de 40 ou plus Valeur <i>p</i> basée sur le critère de performance de 17 % ^a	56,1 % (42,1 % à 69,4 %) < 0,0001
CHOP-INTEND : augmentation de ≥ 4 points par rapport au début de l'étude Valeur <i>p</i> basée sur le critère de performance de 17 % ^a	90,2 % (79,1 % à 96,6 %) < 0,0001
HINE-2 : répondeurs, étapes du développement moteur ^b Valeur <i>p</i> basée sur le critère de performance de 12 % ^a	78,0 % (64,8 % à 88,0 %) < 0,0001
Survie sans manifestation ^c Valeur <i>p</i> basée sur le critère de performance de 42 % ^a	85,4 % (73,4 % à 92,2 %) < 0,0001
<u>Paramètre d'évaluation secondaire à 24 mois</u>	
BSID-III : tenir la position assise sans soutien pendant au moins 30 secondes Valeur <i>p</i> basée sur le critère de performance de 5 % ^a	43,9 % (30,6 % à 57,9 %) < 0,0001

CHOP-INTEND = *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (évaluation des troubles neuromusculaires chez le nourrisson de l'Hôpital pour enfants de Philadelphie); HINE-2 = *Hammersmith Infant Neurological Examination, Module 2* (bilan neurologique du nourrisson de Hammersmith, module 2)

- ^a Les valeurs *p* pour la survie et la survie sans manifestation sont basées sur un test *z*; les valeurs *p* pour tous les autres paramètres d'évaluation (BSID-III, CHOP-INTEND et HINE-2) sont basées sur un test binomial exact. Les taux de survie ont été estimés à l'aide de la méthodologie de Kaplan-Meier.
- ^b Selon l'échelle HINE-2, la réponse est définie comme suit : augmentation ≥ 2 points (ou score maximal) du score évaluant la capacité à donner des coups de pied OU augmentation ≥ 1 point du score évaluant les étapes du développement moteur, à savoir le contrôle de la tête, la capacité à rouler sur soi-même, à s'asseoir, à ramper, à se mettre debout ou à marcher ET plus grand nombre de catégories liées aux étapes du développement moteur connaissant une amélioration plutôt qu'une détérioration.
- ^c Une manifestation se définit comme l'atteinte du paramètre d'évaluation correspondant au recours à une ventilation permanente, soit une trachéostomie ou une ventilation non effractive pendant ≥ 16 heures par jour ou une intubation pendant > 21 jours consécutifs, en l'absence ou à la suite de la résolution d'une manifestation réversible aiguë. Trois patients ont satisfait au critère de la ventilation permanente avant le mois 12. (Les trois patients ont connu une augmentation d'au moins 4 points du score CHOP-INTEND par rapport au début de l'étude.) Au mois 24, un patient additionnel a satisfait au critère de la ventilation permanente.

Ces résultats (tableau 9) témoignent d'une différence cliniquement significative par rapport à l'évolution spontanée de la maladie chez les sujets atteints d'amyotrophie spinale d'apparition infantile qui n'ont pas reçu de traitement. Ces derniers n'acquerraient jamais la capacité de se tenir assis sans soutien et on s'attendrait à ce que seuls 25 % d'entre eux survivent sans

ventilation permanente au-delà de l'âge de 14 mois. De plus, après 24 mois de traitement par EVRYSDI, 93 % des patients étaient toujours en vie, la proportion étant inchangée par rapport à ce qu'elle était au mois 12. Aucune donnée n'a laissé croire à une perte d'efficacité au mois 24 comparativement au mois 12. Pour deux autres principaux paramètres d'évaluation secondaires au mois 24 (proportion d'enfants « se tenant debout seuls » ou « marchant seuls » [échelle de la motricité globale BSID-III, items 40 et 42, respectivement]), le taux de répondeurs a été de 0 %, soit le même que chez les patients atteints d'amyotrophie spinale d'évolution spontanée.

Amyotrophie spinale d'apparition tardive

L'étude BP39055 (SUNFISH) est un essai multicentrique à 2 parties ayant évalué l'efficacité, l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de EVRYSDI chez des patients atteints d'amyotrophie spinale de type 2 ou 3 âgés entre 2 et 25 ans. La partie 1 était la partie exploratoire d'établissement de la dose et la partie 2, la partie confirmatoire avec contrôle placebo, à répartition aléatoire et à double insu. Les patients ayant participé à la partie 1 de l'étude n'ont pas participé à la partie 2.

Le paramètre d'évaluation principal de l'étude était la variation du score MFM-32 (mesure de la fonction motrice à 32 items) entre le début de l'étude et le mois 12. Le score MFM-32 permet d'évaluer toute une série de capacités fonctionnelles motrices chez tout un éventail de patients atteints d'amyotrophie spinale. Le score MFM-32 total est exprimé en pourcentage (plage : 0–100) du score maximal possible; plus le score est élevé et meilleure est la fonction motrice. Le score MFM-32 mesure les capacités fonctionnelles motrices associées à d'importantes activités de la vie quotidienne. Le moindre changement au niveau de la fonction motrice peut se traduire par une perte ou un gain significatif au niveau de l'accomplissement d'une ou plusieurs activités de la vie quotidienne.

Partie 2 de l'étude SUNFISH

La partie 2 de l'étude SUNFISH est la partie contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu, à laquelle ont participé 180 patients non ambulatoires atteints d'amyotrophie spinale de type 2 (71 %) ou de type 3 (29 %). Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 2:1 pour recevoir EVRYSDI à la dose thérapeutique (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique](#)) ou un placebo. La répartition aléatoire était stratifiée par groupe d'âge (2 à 5 ans, 6 à 11 ans, 12 à 17 ans et 18 à 25 ans).

L'âge médian des patients au début du traitement était de 9,0 ans (plage : 2–25 ans); le temps médian entre l'apparition des premiers symptômes d'amyotrophie spinale et le premier traitement était de 102,6 mois (1–275 mois). Parmi les 180 patients inscrits à l'essai, 51 % étaient de sexe féminin, 67 % étaient de race blanche et 19 %, de race asiatique. Au début de l'étude, 67 % des patients souffraient de scoliose (32 % d'entre eux de scoliose grave). Les patients avaient un score MFM-32 initial moyen de 46,1 et un score RULM (*Revised Upper Limb Module* – module révisé des membres supérieurs) de 20,1. Les caractéristiques démographiques initiales globales étaient relativement uniformes entre les groupes EVRYSDI et placebo, à l'exception du pourcentage de patients atteints de scoliose (63,3 % des patients du groupe EVRYSDI et 73,3 % des patients du groupe placebo).

Partie 2 de l'étude SUNFISH

L'analyse primaire de la partie 2 de l'étude SUNFISH, qui évaluait la variation du score MFM-32 total à 12 mois par rapport au début de l'étude, a mis en évidence une différence cliniquement importante et statistiquement significative entre les patients traités par EVRYSDI et ceux ayant reçu un placebo. Les résultats de l'analyse primaire et les paramètres d'évaluation secondaires clés sont indiqués au tableau 10 et à la figure 1.

Tableau 10 Résumé de l'efficacité chez les patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition tardive après 12 mois de traitement (étude SUNFISH, partie 2)

Paramètres d'évaluation	EVRYSDI (N = 120)	Placebo (N = 60)
Paramètre d'évaluation principal		
Variation du score MFM-32 total ¹ entre le début de l'étude et le mois 12 MMC (IC à 95 %)	1,36 (0,61 à 2,11)	-0,19 (-1,22 à 0,84)
Différence par rapport au placebo Estimation (IC à 95 %) Valeur p^2	1,55 (0,30 à 2,81) 0,0156	
Paramètres d'évaluation secondaires		
Pourcentage de patients dont le score MFM-32 total ¹ a varié de ≥ 3 points entre le début de l'étude et le mois 12 (IC à 95 %)	38,3 % (28,9 à 47,6)	23,7 % (12,0 à 35,4)
Risque relatif pour la réponse globale (IC à 95 %) Valeur p après ajustement ⁴ (sans ajustement) ^{3,4}	2,35 (1,01 à 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Variation du score RULM total ⁵ entre le début de l'étude et le mois 12 MMC (IC à 95 %)	1,61 (1,00 à 2,22)	0,02 (-0,83 à 0,87)
Différence par rapport au placebo Valeur p estimative (IC à 95 %) après ajustement ⁴ (sans ajustement) ^{2,4}	1,59 (0,55 à 2,62) 0,0469 (0,0028)	

IC = intervalle de confiance; MFM-32 = mesure de la fonction motrice à 32 items; MMC = moyenne des moindres carrés; RULM = *Revised Upper Limb Module* (module révisé des membres supérieurs)

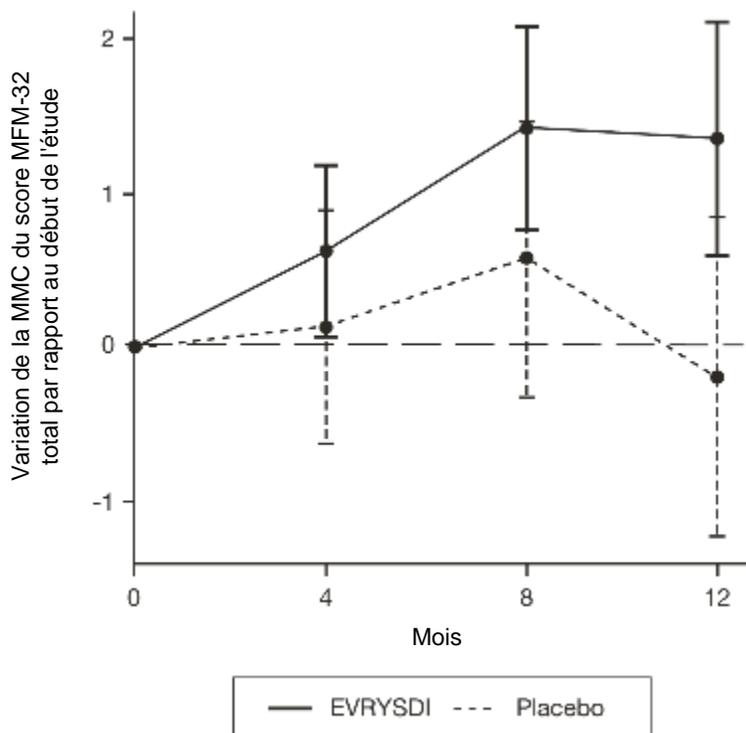
- Conformément à la règle des données manquantes appliquée au score MFM-32, six patients ont été exclus de l'analyse (EVRYSDI : n = 115; placebo : n = 59).
- Données analysées à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées prenant en considération le score total initial, le traitement, la visite, le groupe d'âge, le traitement par visite et le score initial par visite.
- Données analysées à l'aide d'une régression logistique prenant en considération le score total initial, le traitement et le groupe d'âge.
- La valeur p ajustée a été calculée pour les paramètres d'évaluation inclus dans le test hiérarchique, à partir de toutes les valeurs p associées aux paramètres d'évaluation dans l'ordre hiérarchique jusqu'au paramètre d'évaluation actuel. La valeur p non ajustée a été testée à un niveau de signification de 5 %.
- Conformément à la règle des données manquantes appliquée au score RULM, trois patients ont été exclus de l'analyse (EVRYSDI : n = 119; placebo : n = 58).

Comparativement au placebo, les patients traités par EVRYSDI ont bénéficié d'une amélioration significative de la fonction motrice, telle qu'évaluée à l'aide du score MFM-32 (différence moyenne de 1,55 point; $p = 0,0156$) après 12 mois de traitement. L'amélioration du score MFM-32 par rapport au début de l'étude a été uniforme chez les patients atteints d'amyotrophie spinale de type 2 ou 3 (1,54 point [IC à 95 % : 0,06 à 3,02] et 1,49 point [IC à 95 % : -0,94 à

3,93], respectivement) traités par EVRYSDI comparativement aux témoins ayant reçu un placebo.

Un paramètre d'évaluation secondaire indépendant de l'étude, le score RULM évaluant la fonction motrice, a également été atteint. Des améliorations cliniquement importantes et statistiquement significatives ont été observées au niveau de la fonction motrice telle qu'évaluée à l'aide du score RULM après 12 mois de traitement, par rapport au début de l'étude.

Figure 1 Variation moyenne du score MFM-32 total en l'espace de 12 mois, par rapport au début de l'étude, pendant la partie 2 de l'étude SUNFISH¹



¹ Différence exprimée en moyenne des moindres carrés (MMC) au niveau de la variation du score MFM-32 par rapport au début de l'étude (IC à 95 %)

Partie 1 de l'étude SUNFISH

L'efficacité de EVRYSDI chez les patients atteints d'amyotrophie spinale d'apparition tardive s'appuie également sur les résultats de la partie 1, soit celle d'établissement de la dose de l'étude SUNFISH. Cinquante-et-un patients atteints d'amyotrophie spinale de type 2 ou 3 (dont sept patients ambulatoires) âgés entre 2 et 25 ans ont été recrutés pour la partie 1 de l'étude. Après 1 an de traitement, une amélioration cliniquement importante de la fonction motrice telle que mesurée à l'aide du score MFM-32, soit une variation moyenne de 2,7 points (IC à 95 % : 1,5 à 3,8) par rapport au début de l'étude, a été observée. L'amélioration du score MFM-32 s'est maintenue pendant une période allant jusqu'à 2 ans avec le traitement par EVRYSDI (variation moyenne de 2,7 points [IC à 95 % : 1,2 à 4,2]).

Amyotrophie spinale présymptomatique

L'étude RAINBOWFISH est une étude clinique multicentrique menée en mode ouvert et avec un seul groupe visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de EVRYSDI chez des nourrissons, de la naissance à l'âge de 6 semaines (à la première dose), qui ont reçu un diagnostic génétique d'amyotrophie spinale, mais qui ne présentent pas encore de symptômes. Chez la majorité des patients (77 %; 20/26), l'amyotrophie spinale a été diagnostiquée par dépistage néonatal; dans les autres cas (23 %; 6/26), le diagnostic a été posé sur la base des antécédents familiaux.

L'efficacité du médicament chez les patients atteints d'amyotrophie spinale présymptomatique a été évaluée après 12 mois de traitement par EVRYSDI.

La population en intention de traiter comptait 26 patients; l'âge médian de ceux-ci à la première dose était de 25 jours (plage : 16 à 41 jours); 62 % des patients étaient de sexe féminin et 85 % étaient de race blanche. Huit patients, 13 patients et 5 patients étaient respectivement porteurs de 2 copies, de 3 copies et d'au moins 4 copies du gène *SMN2*. Initialement, le score CHOP-INTEND médian était de 51,5 (plage : 35,0 à 62,0); le score HINE-2 médian était de 2,5 (plage : 0 à 6,0) et l'amplitude médiane du potentiel d'action musculaire composé (CMAP, de l'anglais *compound muscle action potential*) pour le nerf ulnaire était de 3,6 mV (plage : 0,5 à 6,7 mV).

La population de l'analyse principale de l'efficacité (n = 5), un sous-groupe de la population en intention de traiter, était composée de patients porteurs de 2 copies du gène *SMN2* et présentant une amplitude initiale du CMAP égale ou supérieure à 1,5 mV. Chez ces patients, l'âge médian à la première dose était de 24 jours (plage de 22 à 35 jours), 60 % des patients étaient de sexe féminin et 100 % étaient de race blanche. Initialement, le score CHOP-INTEND médian était de 48,0 (plage : 36,0 à 52,0); le score HINE-2 médian était de 2,0 (plage : 1,0 à 3,0) et l'amplitude médiane du CMAP était 2,6 mV (plage : 1,6 à 3,8 mV).

Le paramètre d'évaluation principal était le pourcentage de patients capables de tenir la position assise sans soutien pendant au moins 5 secondes après 12 mois de traitement (échelle de la motricité globale BSID-III, item 22).

Le tableau 11 présente les résultats relatifs au paramètre d'évaluation principal pour les patients traités par EVRYSDI dans la population de l'analyse principale de l'efficacité et dans la population en intention de traiter. Une proportion de patients cliniquement significative a atteint ce seuil dans les deux populations et était statistiquement significative dans la population de l'analyse principale de l'efficacité comparativement au critère de performance prédéfini de 5 %.

Tableau 11 Capacité de tenir la position assise chez les patients atteints d'amyotrophie spinale présymptomatique au 12^e mois de traitement selon l'échelle BSID-III, item 22

Critère d'efficacité	Population	
	Analyse principale de l'efficacité (N = 5)	ITT (N = 26)
Proportion de patients pouvant tenir la position assise sans soutien pendant au moins 5 secondes (BSID-III, Item 22); (IC à 90 %)	80 % (4/5) (34,3 %; 99,0 %) $p < 0,0001^a$	96,2 % (25/26) (83,0 %; 99,8 %)

Abréviations : BSID-III = *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition* (échelle de développement du nourrisson et du jeune enfant de Bayley, troisième édition); IC = intervalle de confiance; ITT = intention de traiter

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

Au 12^e mois, 100 % (26/26) des patients de la population en intention de traiter étaient en vie sans ventilation permanente (« survie sans manifestation ») et 96,2 % (25/26) ont pu être nourris par voie orale (un patient n'a pas été évalué). La proportion de patients en intention de traiter qui a obtenu un score total égal ou supérieur à 50 à l'échelle CHOP-INTEND au 12^e mois était de 92 % (23/25).

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Pharmacologie de l'innocuité

Des études pharmacologiques sur l'innocuité effectuées *in vitro* et *in vivo* chez le rat et le singe ont montré que le risdiplam n'entraîne pas d'effets indésirables sur le fonctionnement des organes vitaux du système cardiovasculaire, du système nerveux central et de l'appareil respiratoire. Une étude clinique est en cours pour déterminer le risque d'allongement de l'intervalle QTc associé à l'administration de risdiplam par voie orale.

Toxicologie générale

Les marges d'innocuité ont été établies d'après l'exposition moyenne atteinte à la DSENO chez le singe ou les moyennes composées chez le rat par comparaison à l'exposition prévue (plage de la SSC thérapeutique : 1060 à 3800 ng·h/ml) (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). La moyenne arithmétique de la SSC ne refléterait pas exactement l'exposition atteinte chez les patients ni les marges d'innocuité associées puisque la dose est ajustée en fonction de l'âge et du poids.

Un programme de toxicité de doses répétées a été mis en œuvre pour évaluer le profil d'innocuité du risdiplam chez le rat et le singe (animaux juvéniles et adultes). Dans toutes les

études, le risdiplam a été administré par gavage oral sous la forme d'une solution similaire à la préparation servant aux essais cliniques. Sur le plan toxicologique, la prise quotidienne de risdiplam a principalement entraîné des effets significatifs sur les organes où le renouvellement cellulaire est rapide, chez la souris, le rat et le singe; ces effets, qui sont survenus moins de 14 jours après le début du traitement, étaient réversibles ou partiellement réversibles (en fonction de la période de réversibilité sélectionnée et de la vitesse du renouvellement cellulaire dans les organes respectifs) et comprenaient les suivants :

- Les effets sur l'épithélium gastro-intestinal (GI) (apoptose accrue/nécrose unicellulaire) étaient réversibles aux degrés d'exposition plus faibles, mais étaient associés à des décès chez les souris et les rats (en plus d'une réduction de la cellularité de la moelle osseuse). L'écart entre une exposition tolérable et une exposition mortelle était étroit chez les deux espèces (environ 2 à 5 fois l'exposition thérapeutique maximale prévue).
- Des effets sur les cellules de la peau, du larynx et des paupières ont été observés chez les souris, les rats et les singes traités par le risdiplam. Des changements à l'épithélium, y compris celui de la lamina propria, ou chorion, de l'appareil digestif (vacuolisation) et du pancréas exocrine (nécrose unicellulaire), chez la souris, le rat et/ou le singe ont été observés. Une parakératose, une hyperplasie et une dégénérescence des épithéliums de la peau, de la langue et du larynx, associées à une inflammation, ont été observées chez le singe.
- Les données sur le traitement prolongé par le risdiplam chez le singe indiquent un effet sur la rétine, plus précisément une dégénérescence des photorécepteurs débutant dans la périphérie de la rétine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Fonction visuelle). Dès l'arrêt du traitement, les effets visibles sur le rétinogramme ont été partiellement réversibles, mais la dégénérescence des photorécepteurs n'a pas rétrocedé. Une dégénérescence rétinienne multifocale périphérique au niveau de la couche de cellules photosensibles s'accompagnant d'une hypertrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien et de la formation de microcavités cystoïdes (vacuolisation) se produisant à la fois de façon périphérique et centrale dans les couches internes de la rétine a été observée chez le singe. Une surveillance des changements a été effectuée de la 20^e à la 38^e semaine de traitement à l'aide de la tomographie par cohérence optique (OCT) en domaine spectral et confirmé à l'examen histologique à l'issue des 39 semaines de traitement. Ce phénomène a été associé à une dépression de l'onde B scotopique (bâtonnets) et, dans une moindre mesure, de l'onde B photopique (cônes) visible sur l'électrorétinogramme (ERG). La dose sans effet observable (DSEO) correspondait à une SSC₀₋₂₄ de 1870/2060 ng·h/ml (mâles/femelles, respectivement) après 39 semaines de traitement; ces effets ont été observés à l'OCT en domaine spectral et à l'examen histologique chez tous les animaux traités, à une exposition correspondant à une SSC₀₋₂₄ ≥ 4880/4850 ng·h/ml (mâles/femelles, respectivement). La dépression et les microcavités cystoïdes dans la granuleuse interne observées à l'ERG ne concernaient que les animaux exposés à la dose élevée (SSC₀₋₂₄ : 5880/6470 ng·h/ml; mâles/femelles, respectivement). Au cours de la phase de récupération de 22 semaines, ces effets ont diminué partiellement sur le plan morphologique, selon les résultats de l'OCT en domaine spectral, et à l'ERG, les paramètres fonctionnels sont redevenus normaux chez 3 animaux sur 4. Sur le plan histologique, la dégénérescence rétinienne associée à une dépopulation des cellules photoréceptrices et à une hypertrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien était toujours présente, mais la vacuolisation observée dans la granuleuse interne s'était renversée. Certaines données expérimentales indiquent qu'ils pourraient être dus à une défaillance du recyclage des

photorécepteurs dans l'épithélium pigmentaire de la rétine. L'effet est associé à une DSENO précise à la dose clinique utilisée pour le risdiplam. Ces effets ont été observés à des expositions légèrement supérieures à celles chez l'être humain à la dose thérapeutique. Aucune observation de ce genre n'a été faite chez les rats albinos ou pigmentés ayant reçu un traitement prolongé par le risdiplam à des expositions supérieures à celles chez le singe.

On a observé une réduction de l'épididyme et du poids des testicules, accompagnée d'une dégénérescence de l'épithélium des tubes séminifères et d'une dégénérescence/atrophie des tubes séminifères chez les rats juvéniles et adultes. Cet effet était seulement partiellement réversible et a été observé à la dose la plus faible chez des rats juvéniles (SSC₀₋₂₄ : 744 ng·h/ml) administrée entre le 4^e et le 31^e jour suivant la naissance. Cet effet a également été observé chez les rats plus âgés au cours d'un traitement plus long et chez le singe à une exposition d'environ 6000 ng·h/ml (SSC₀₋₂₄). Les données générées avec les modificateurs d'épissage du gène *SMN2* montrent une interaction particulière au cours du stade pachytène de la différenciation des spermatozoïdes, et on s'attend à ce que les stades ultérieurs soient affectés par une exposition prolongée. La réversibilité de ces résultats n'a pas pu être complètement évaluée chez le singe.

- Des résultats hématologiques (globules rouges et globules blancs), sans altérations histopathologiques de la moelle osseuse, mais avec une réduction de la taille du thymus ou de la cellularité lymphoïde dans le thymus, ont été obtenus chez la souris, le rat et le singe. Chez la souris et chez le rat (animaux albinos et pigmentés), de fortes doses (SSC₀₋₂₄ : ≥ 15 000 ng·h/ml) ont entraîné une cellularité réduite de la moelle osseuse chez certains animaux décédés avant la fin de l'expérimentation ou sacrifiés de façon précoce.

Le test des micronoyaux de la moelle osseuse chez le rat a mis en évidence une réduction de plus de 50 % du ratio entre les érythrocytes polychromatiques (jeunes) et normochromatiques (adultes), laquelle indique une toxicité médullaire substantielle, lors de l'administration d'une dose élevée correspondant à une exposition de 9 à 30 fois l'exposition prévue chez l'être humain à la dose thérapeutique. Des décès prématurés et des sacrifices probablement basés sur les effets hématologiques ont été observés lors du traitement prolongé de rats pendant 26 semaines à la même exposition. La DSENO pour les effets hématologiques chez les rats traités pendant 26 semaines a été atteinte à une exposition environ 2 à 7 fois l'exposition atteinte chez l'être humain à la dose thérapeutique. Une induction de micronoyaux dans la moelle osseuse a été observée dans plusieurs études sur la toxicité, menées chez le rat (animaux adultes et juvéniles); la DSENO a été atteinte à une exposition environ 0,5 à 2 fois supérieure à l'exposition chez l'être humain à la dose thérapeutique.

Génotoxicité

Le risdiplam n'était pas mutagène lors du test de mutation bactérienne inverse. Dans des cellules mammaliennes *in vitro* et dans les érythrocytes de la moelle osseuse de rat, le risdiplam a augmenté la fréquence des cellules micronucléées, ce qui laisse entendre qu'il y a un potentiel d'effets clastogènes. L'induction de micronoyaux dans la moelle osseuse a été observée dans plusieurs études de toxicité chez le rat (animaux adultes et juvéniles). La dose sans effet nocif observé (DSENO) est associée dans toutes les études à une exposition

comparable ou inférieure à celle chez l'être humain à la dose thérapeutique. Les données indiquent que cet effet est indirect et secondaire à une interférence du risdiplam avec le cycle cellulaire de division des cellules. Dans le cadre d'un test des comètes réalisé *in vivo*, le risdiplam n'a pas été associé à des ruptures des brins d'ADN.

Carcinogénicité

Une étude de carcinogénicité sur le risdiplam chez des souris transgéniques rasH2 n'a révélé aucun potentiel tumorigène chez les animaux exposés à des doses jusqu'à 7 fois supérieures à la dose thérapeutique chez l'être humain.

Une étude de carcinogénicité d'une durée de 2 ans est actuellement en cours chez le rat; ses résultats, de même que ceux de l'étude menée chez la souris, permettront d'évaluer de façon exhaustive le potentiel tumorigène du risdiplam.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Les études sur des rates gravides traitées par le risdiplam ont mis en évidence une toxicité embryo-fœtale, caractérisée par un faible poids fœtal et un retard de développement. L'exposition associée à la DSENO pour cet effet a été d'environ 1 à 4 fois supérieure à l'exposition associée à l'intervalle de doses thérapeutiques du risdiplam chez les patients. Dans les études chez des lapines gravides, des décès embryo-fœtaux et des effets dysmorphiques ont été observés à des expositions également associées à une toxicité maternelle. Il s'agissait de quatre fœtus (4 %) de quatre portées (22 %) présentant une hydrocéphalie. L'exposition maternelle associée à la DSENO était de 2 à 7 fois supérieure à l'exposition à l'intervalle de doses thérapeutiques du risdiplam chez les patients.

Dans une étude sur le développement pré- et postnatal chez des rates gravides traitées quotidiennement par le risdiplam, ce dernier a provoqué un léger retard gestationnel. Aucun effet indésirable n'a été noté sur les plans de la survie, de la croissance ou de la performance comportementale de la progéniture. Un retard de la maturation sexuelle (ouverture de l'orifice vaginal) et l'altération de la capacité reproductive (réduction des corps jaunes, des sites d'implantation et des embryons vivants) ont été constatés chez la progéniture des animaux ayant reçu la dose la plus élevée. Les taux maternels d'exposition plasmatique étaient de 0,5 à 1,8 supérieurs à l'exposition associée à l'intervalle de doses thérapeutiques chez les patients. Aucun effet n'a été constaté sur les cellules germinales femelles, tel qu'évalué au comptage des follicules primordiaux et à l'histopathologie ovarienne.

Les études menées chez des rates gravides et en lactation ont montré que le risdiplam franchit la barrière placentaire et est excrété dans le lait (le ratio lait:plasma était de > 3 pendant au moins 24 heures après l'administration du risdiplam).

Altération de la fertilité

Le traitement par le risdiplam est associé à un arrêt du développement des cellules germinales mâles chez le rat et le singe. Ces effets se sont traduits par une dégénérescence des spermatocytes, par une dégénérescence/nécrose de l'épithélium des tubes séminifères et par une oligospermie/aspermie dans l'épididyme. Une diminution de la concentration et de la motilité des spermatozoïdes associée à un nombre accru d'anomalies morphologiques a également été observée. Chez le jeune rat, les effets ont été observés à des niveaux d'exposition correspondant à 0,4 à 1,9 fois l'exposition associée à l'intervalle de doses

thérapeutiques du risdiplam chez les patients. Toutefois, aucune déficience de la fertilité chez le mâle n'a été observée lors d'une étude complémentaire menée chez le rat (étude de 13 semaines chez des rats Wistar Hannover juvéniles). Les effets du risdiplam sur les spermatozoïdes sont probablement liés à l'interférence de ce médicament avec le cycle de division cellulaire; ils sont par ailleurs spécifiques au stade et devraient être réversibles. Aucun effet n'a été observé sur les organes reproducteurs chez les rates et les guenons traitées par le risdiplam.

Toxicité chez les jeunes animaux

La toxicité du risdiplam a été évaluée en cas d'administration prolongée à des rats et à des singes, notamment dans le cadre d'études menées sur des animaux juvéniles. Les études menées chez les animaux juvéniles n'ont mis en évidence aucun effet particulier du traitement par le risdiplam sur les appareils et systèmes de l'organisme en développement. Le traitement était toutefois associé à un retard de croissance (poids et os longs), ainsi qu'à un retard de la maturité sexuelle chez les mâles (avant le sevrage). S'agissant de la toxicité observée avec le risdiplam dans divers appareils et systèmes de l'organisme où le renouvellement cellulaire est élevé (peau, tractus gastro-intestinal, moelle osseuse), les études menées chez les animaux n'indiquent aucune différence de sensibilité entre les animaux juvéniles, adolescents et adultes, c'est-à-dire que les DSENO respectives étaient comparables à celles observées chez les animaux adultes. À des taux d'exposition comparables, la fréquence et la sévérité des effets indésirables n'étaient pas plus prononcés chez les animaux juvéniles que chez les animaux adultes.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.

PrEVRYSDI®

Poudre de risdiplam pour solution buvable

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **EVRYSDI** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **EVRYSDI** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on EVRYSDI?

- EVRYSDI est un médicament utilisé pour traiter l'amyotrophie spinale, une affection qui touche le système nerveux.
- EVRYSDI peut être utilisé chez les enfants et les adultes.

Comment EVRYSDI agit-il?

EVRYSDI agit en aidant l'organisme à fabriquer une plus grande quantité d'une protéine appelée « SMN ». EVRYSDI augmente la quantité de protéine SMN dans l'organisme, ce qui aide à traiter l'amyotrophie spinale.

Quels sont les ingrédients de EVRYSDI?

Ingrédient médicamenteux : risdiplam

Ingrédients non médicamenteux : acide ascorbique, acide tartrique, arôme de fraise, benzoate de sodium, édétate disodique dihydraté, isomalt, macrogol/polyéthylène glycol 6000, mannitol, saccharose

Sous quelles formes se présente EVRYSDI?

Poudre pour solution buvable, 60 mg/flacon (0,75 mg/ml après reconstitution). Le volume total après reconstitution est de 80 ml.

EVRYSDI ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique au risdiplam, à tout autre ingrédient de EVRYSDI ou à l'un ou l'autre des composants du contenant (voir « **Quels sont les ingrédients de EVRYSDI?** » pour une liste des ingrédients).

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre EVRYSDI. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez concevoir;
- allaitez ou prévoyez allaiter;
- êtes intolérant au fructose ou au sucre, car EVRYSDI contient de l'isomalt et du mannitol.

Autres mises en garde

Grossesse : EVRYSDI peut nuire à votre enfant à naître. Il est possible que votre médecin vous demande de faire un test de grossesse avant que vous commenciez à prendre EVRYSDI pour confirmer que vous n'êtes pas enceinte. Vous devez utiliser une méthode de contraception fiable pendant le traitement. Vous ne devez pas concevoir durant le traitement par EVRYSDI ni pendant au moins un mois après l'arrêt de ce dernier. Si vous concevez, dites-le à votre médecin sans tarder.

Utilisation chez l'homme : le traitement par EVRYSDI peut compromettre la fertilité chez l'homme, mais cet effet est réversible après l'arrêt du traitement. Si votre partenaire peut concevoir, assurez-vous d'utiliser des condoms au cours de vos rapports sexuels pendant le traitement par EVRYSDI. Utilisez des condoms pendant au moins 4 mois après la fin du traitement. Ne faites pas de don de sperme durant le traitement ni pendant au moins 4 mois après la prise de la dernière dose de EVRYSDI.

Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez fonder une famille.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Le produit ci-dessous pourrait interagir avec EVRYSDI :

- le nusinersen, un autre médicament utilisé pour traiter l'AS

Comment prendre EVRYSDI?

- Lisez attentivement et suivez les « Directives d'utilisation » avant de prendre ou d'administrer EVRYSDI.
- Prenez ou administrez toujours EVRYSDI exactement de la manière indiquée par votre professionnel de la santé. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- N'arrêtez pas de prendre EVRYSDI et ne modifiez pas la dose, sauf si votre médecin vous le demande.
- Utilisez uniquement les seringues orales fournies, car elles sont conçues pour protéger le médicament de la lumière.
- EVRYSDI peut être pris avec ou sans nourriture.
- Ne mélangez pas EVRYSDI avec une préparation lactée ou du lait.
- Prenez ou administrez EVRYSDI à la même heure chaque jour.

Dose habituelle

- **Adolescents et adultes** : la dose quotidienne de EVRYSDI est de 5 mg (6,6 ml de solution buvable à 0,75 mg/ml).
- **Nourrissons et enfants** : le médecin déterminera la dose quotidienne de EVRYSDI de votre enfant en fonction de l'âge et du poids de ce dernier.

Buvez ou faites boire à votre enfant 1 cuillerée à soupe (15 ml) d'eau immédiatement après avoir pris EVRYSDI.

Si vous ou votre enfant ne prenez pas la dose complète de EVRYSDI ou si vous vomissez après avoir pris une dose, ne prenez pas ou n'administrez pas de dose supplémentaire. Prenez ou administrez la dose suivante à l'heure habituelle, le lendemain.

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris une trop grande quantité de EVRYSDI, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

- Si vous avez moins de 6 heures de retard, prenez ou administrez la dose oubliée dès que vous vous rendez compte de votre oubli.
- Si vous avez plus de 6 heures de retard, ne prenez pas ou n'administrez pas la dose oubliée. Prenez ou administrez la dose suivante à l'heure habituelle.

Ne doublez pas une dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à EVRYSDI?

Lors du traitement par EVRYSDI, vous ou votre enfant pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Diarrhée
- Constipation
- Vomissements
- Fièvre
- Infection des voies urinaires
- Éruption cutanée
- Aphtes ou ulcères buccaux
- Douleur articulaire

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Vasculite cutanée (inflammation des vaisseaux sanguins de la peau). Les symptômes comprennent une éruption cutanée rouge ou violacée (allant de petits points à de plus gros bleus en		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
relief), qui peut être prurigineuse ou douloureuse, et qui se situe généralement sur la moitié inférieure du corps. La vasculite cutanée peut parfois aussi toucher d'autres parties du corps, comme les articulations ou les reins.			

Si vous ou votre enfant présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des réactions indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez la solution buvable au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C. Ne congelez pas le médicament.
 - Au besoin, votre proche aidant ou vous pouvez conserver la solution buvable à température ambiante (à moins de 40 °C) pendant un maximum de 5 jours en tout.
- Conservez la solution buvable dans son flacon d'origine de couleur ambre en position verticale.

- Prenez EVRYSDI immédiatement après que le médicament a été aspiré dans la seringue orale. Si le médicament n'est pas administré dans les 5 minutes, il faut jeter la dose et en préparer une nouvelle.
- Ne conservez pas la solution EVRYSDI dans la seringue.
- Nettoyez les seringues après utilisation en suivant les directives. Ne jetez pas les seringues orales.
- La solution buvable peut être utilisée au cours des 64 jours suivant sa reconstitution par votre professionnel de la santé lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Jetez le médicament une fois passée la date limite d'utilisation indiquée sur l'étiquette du flacon ou si le flacon a été conservé à température ambiante (à moins de 40 °C) pendant plus de 5 jours en tout. Jetez le médicament si le flacon a été conservé à plus de 40 °C.

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

Pour en savoir plus sur EVRYSDI :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), sur le site Web du fabricant (www.rochecanada.com) ou encore en composant le 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été rédigé par Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

EVRYSDI® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.
© 2024 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

Dernière révision : 16 octobre 2024

DIRECTIVES DE RECONSTITUTION

EVRYSDI®

Poudre de risdiplam pour solution buvable

(RÉSERVÉ AUX PROFESSIONNELLS DE LA SANTÉ)

Chaque boîte de EVRYSDI contient (voir la figure A) :

1. 1 capuchon
2. 1 flacon de EVRYSDI
3. 1 seringue orale réutilisable de 12 ml (dans son emballage)
4. 2 seringues orales réutilisables de 6 ml (dans leur emballage individuel)
5. 2 seringues orales réutilisables de 1 ml (dans leur emballage individuel)
6. 1 adaptateur pour flacon
7. 1 feuillet de renseignements destinés aux patients (non illustré), les directives de reconstitution (non illustrées) et les directives d'utilisation (non illustrées)

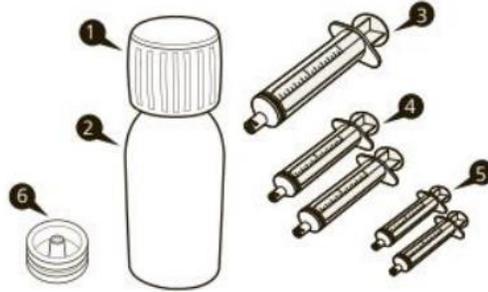


Figure A

Renseignements importants sur EVRYSDI

- **Évitez d'inhaler** la poudre.
- **Portez des gants.**
- **N'utilisez pas** la poudre au-delà de sa date de péremption. Cette date figure sur l'étiquette du flacon.
- **Ne remettez pas** la solution reconstituée au patient si la date limite d'utilisation de la solution dépasse la date de péremption originale de la poudre.
- **Évitez tout contact** avec la peau. Si le médicament entre en contact avec votre peau, lavez la zone à l'eau savonneuse.
- **N'utilisez pas** le médicament si une ou plusieurs fournitures manquent ou sont endommagées.
- Utilisez de l'eau purifiée ou de l'eau pour injection pour reconstituer le médicament.
- N'ajoutez pas de seringues orales à celles qui sont fournies dans la boîte.

Comment conserver EVRYSDI

- Conservez la poudre (médicament non reconstitué) à température ambiante (de 15 à 25 °C), dans sa boîte d'origine.
- Conservez la solution (médicament reconstitué) au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C.
- Laissez la solution buvable dans le flacon d'origine et conservez toujours ce dernier en position verticale, avec le capuchon bien serré.

Reconstitution

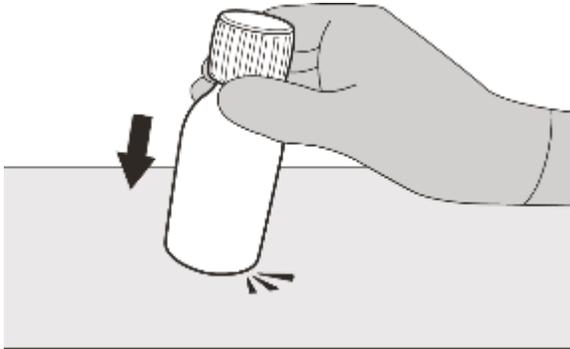


Figure B

Étape 1

Tapotez délicatement le fond du flacon pour disperser la poudre (voir la figure B).

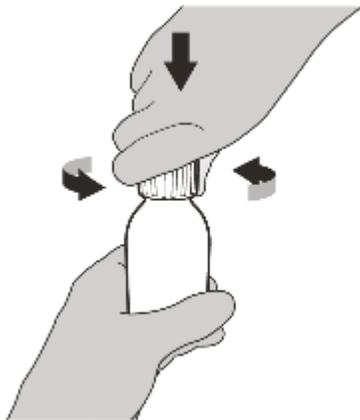


Figure C

Étape 2

Enlevez le capuchon en appuyant dessus et en le tournant vers la gauche (dans le sens antihoraire) (voir la figure C). Ne jetez pas le capuchon.

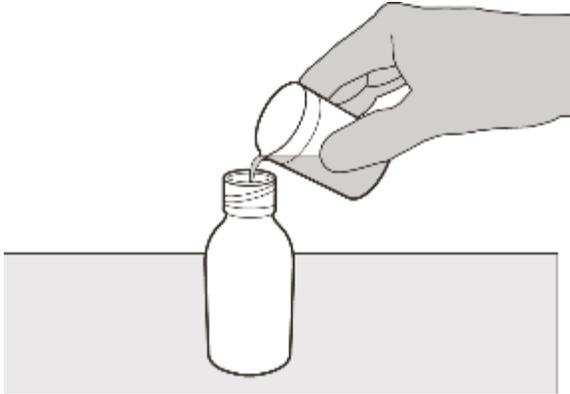


Figure D

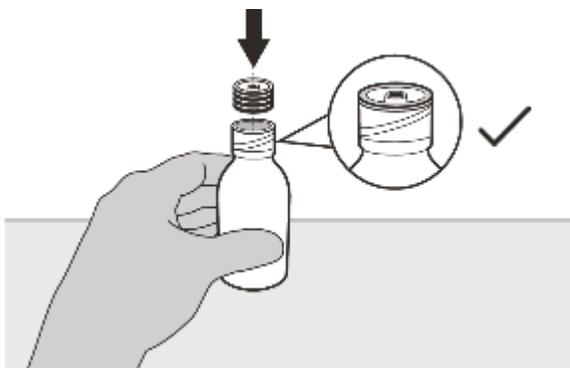


Figure E

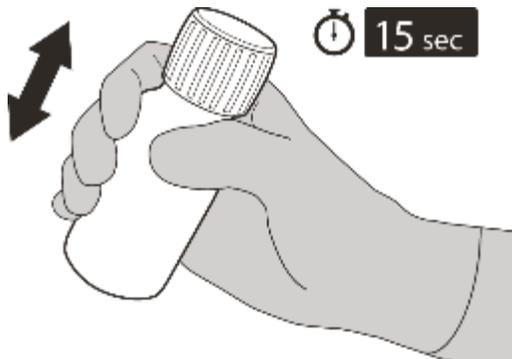


Figure F

Étape 3

Versez doucement 79 ml d'eau purifiée ou d'eau pour injection dans le flacon de médicament (voir la figure D).

Étape 4

D'une main, tenez le flacon sur une table.

De l'autre main, insérez l'adaptateur pour flacon dans l'orifice en l'enfonçant complètement. Assurez-vous qu'il épouse bien le rebord du flacon (voir la figure E).

Étape 5

Remettez le capuchon sur le flacon, puis tournez-le vers la droite (dans le sens horaire) pour refermer le flacon.

Assurez-vous que le flacon est bien fermé et secouez-le vigoureusement pendant 15 secondes (voir la figure F).

Attendez 10 minutes. La solution obtenue doit être **transparente**.

Si ce n'est pas le cas, secouez une nouvelle fois le flacon vigoureusement pendant 15 secondes.



Figure G

Étape 6

Calculez la date limite d'utilisation en comptant **64 jours** à partir de la reconstitution (Remarque : Le jour de la reconstitution correspond au jour 0. Par exemple, si le médicament est reconstitué le 1^{er} avril, la date limite d'utilisation sera le 4 juin).

Inscrivez la date limite d'utilisation de la solution sur l'étiquette du flacon (voir la figure G).

Rangez le flacon dans sa boîte d'origine avec les seringues (dans leur emballage individuel) et le feuillet. Mettez la boîte au réfrigérateur.

EVRYSDI® (poudre de risdiplam pour solution buvable)

EVRYSDI est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.

© 2024 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

Date de la version des directives de reconstitution : 16 octobre 2024

NEOCONNECT AT HOME ORAL/ENTERAL SYRINGE WITH ENFIT CONNECTOR, REUSABLE (NEO1-BA, NEO6-BA et NEO12-BA) sont fabriquées par AVANOS MEDICAL, INC., 5405 Windward Parkway, Alpharetta, Géorgie, États-Unis, 30004-3894.

L'adaptateur pour flacon est fabriqué par Miktell Ltd. High Wycombe, HP11 1JU, Royaume-Uni.

DIRECTIVES D'UTILISATION

EVRYSDI®

Poudre de risdiplam pour solution buvable

(DIRECTIVES À L'INTENTION DU PATIENT)

Assurez-vous de lire et de comprendre ces **directives d'utilisation** avant de commencer à utiliser EVRYSDI, afin de savoir comment préparer et administrer EVRYSDI à l'aide d'une seringue orale, d'une sonde de gastrostomie ou d'une sonde nasogastrique.

Si vous avez des questions sur le mode d'emploi de EVRYSDI, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Vous devez recevoir EVRYSDI sous forme liquide dans un flacon. Si le médicament dans le flacon se présente sous forme de poudre, **ne l'utilisez pas** et communiquez avec votre professionnel de la santé.

Chaque boîte de EVRYSDI contient (voir la figure A) :

- 1.** 1 capuchon
- 2.** 1 flacon de EVRYSDI
- 3.** 1 seringue orale réutilisable de 12 ml (dans son emballage)
- 4.** 2 seringues orales réutilisables de 6 ml (dans leur emballage individuel)
- 5.** 2 seringues orales réutilisables de 1 ml (dans leur emballage individuel)
- 6.** 1 adaptateur pour flacon
- 7.** 1 feuillet de renseignements destinés aux patients (non illustré), les directives de reconstitution (non illustrées) et les directives d'utilisation (non illustrées)

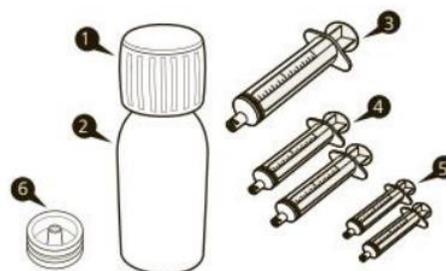


Figure A

Comment conserver EVRYSDI

Veillez lire la section « Conservation » des renseignements destinés aux patients pour obtenir les renseignements complets.

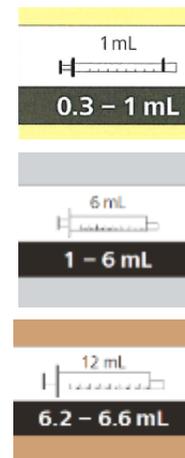
Renseignements importants sur EVRYSDI

- Demandez à votre professionnel de la santé de vous indiquer la seringue à utiliser et de vous montrer comment mesurer la dose quotidienne qui vous a été prescrite.
- Utilisez toujours les seringues orales réutilisables fournies dans la boîte pour mesurer la dose quotidienne qui vous a été prescrite. Les seringues orales protègent le médicament de la lumière.
- Cinq (5) seringues (1 seringue de 12 ml, 2 seringues de 6 ml et 2 seringues de 1 ml) sont fournies. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez égaré ou endommagé les seringues. Il vous dira comment continuer à prendre votre médicament.
- Voir « **Comment choisir la bonne seringue orale en fonction de la dose de EVRYSDI prescrite** » pour savoir quelle seringue utiliser. Si vous avez des questions au sujet de la seringue orale à utiliser, posez-les à votre pharmacien.
- Si l'adaptateur pour flacon ne se trouve pas sur le flacon, **n'utilisez pas** EVRYSDI et communiquez avec votre pharmacien.
- **N'utilisez pas** EVRYSDI après la **date limite d'utilisation** inscrite sur l'étiquette du flacon. Demandez à votre pharmacien quelle est la **date limite d'utilisation** si celle-ci ne figure pas sur l'étiquette du flacon.
- **Ne mélangez pas** EVRYSDI à de la nourriture ou à un liquide.
- **N'utilisez pas** EVRYSDI si le flacon ou les seringues orales sont endommagés.
- **Évitez** tout contact avec la peau. Si EVRYSDI entre en contact avec la peau, lavez la zone à l'eau savonneuse.
- Essuyez tout déversement de EVRYSDI à l'aide d'un essuie-tout, puis nettoyez à l'eau savonneuse. Jetez l'essuie-tout à la poubelle et lavez-vous les mains soigneusement à l'eau savonneuse.
- S'il ne reste pas assez de médicament dans le flacon pour la dose qui a été prescrite, jetez le flacon avec le reste du médicament et les seringues orales usagées en respectant les exigences de mise au rebut de votre région. Utilisez un nouveau flacon de EVRYSDI pour obtenir la dose prescrite. **Ne mélangez pas** la solution EVRYSDI contenue dans le nouveau flacon avec celle contenue dans le flacon en cours d'utilisation.

A) Préparation et extraction de la dose

Comment choisir la bonne seringue orale en fonction de la dose de EVRYSDI prescrite

- Si la dose prescrite de EVRYSDI est inférieure à 1 ml, utilisez une seringue orale de 1 ml (étiquette jaune)
- Si la dose de EVRYSDI qui a été prescrite se situe entre 1 et 6 ml, utilisez une seringue orale de 6 ml (étiquette grise).
- Si la dose quotidienne de EVRYSDI qui a été prescrite est égale ou supérieure à 6,2 ml, utilisez une seringue orale de 12 ml (étiquette brune).



Comment préparer la dose de EVRYSDI

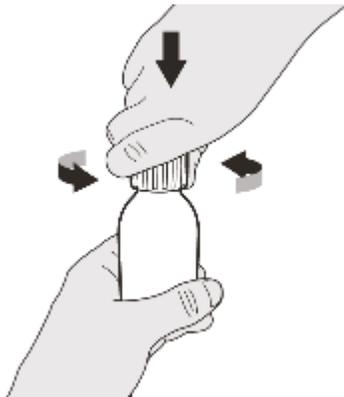


Figure B

Étape A1

Enlevez le capuchon en appuyant dessus et en le tournant vers la gauche (dans le sens antihoraire) (voir la figure B). Ne jetez pas le capuchon.

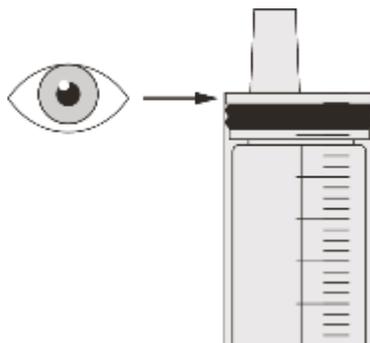


Figure C

Étape A2

Enfoncez à fond le piston de la seringue orale pour évacuer tout air qu'elle pourrait contenir (voir la figure C).

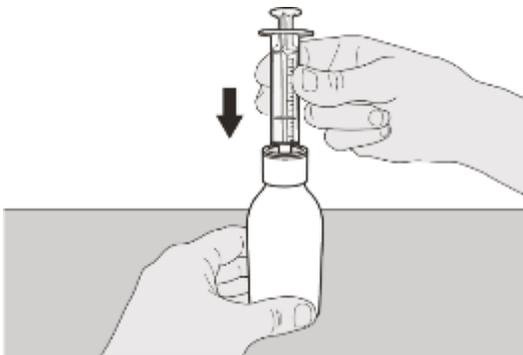


Figure D

Étape A3

En maintenant le flacon en position verticale, insérez l'embout de la seringue dans l'adaptateur pour flacon (voir la figure D).

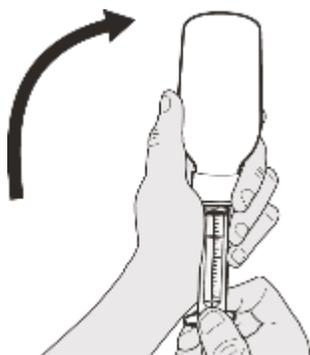


Figure E

Étape A4

Retournez doucement le flacon avec l'embout de la seringue fermement inséré dans l'adaptateur pour flacon (voir la figure E).

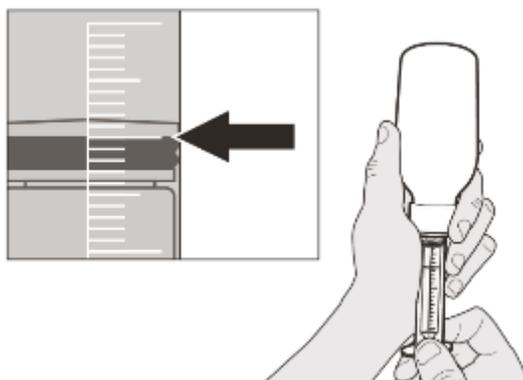


Figure F

Étape A5

Tirez lentement sur le piston pour extraire la dose de EVRYSDI qui a été prescrite. Le haut de la butée noire du piston doit être aligné avec la marque en millilitres correspondant à la dose quotidienne sur la seringue (voir la figure F).

Après avoir extrait la dose exacte, **maintenez le piston en place pour l'empêcher de bouger.**

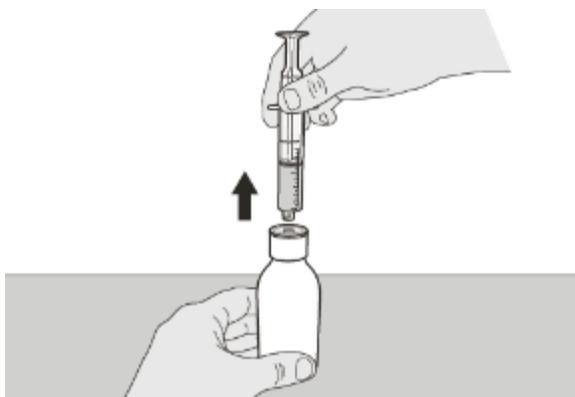


Figure G

Étape A6

Continuez de maintenir le piston en place pour l'empêcher de bouger. Laissez la seringue orale dans l'adaptateur du flacon et retournez le flacon en position verticale. Placez le flacon sur une surface plane. Enlevez la seringue orale de l'adaptateur pour flacon en tirant délicatement dessus, d'un mouvement vertical (voir la figure G).

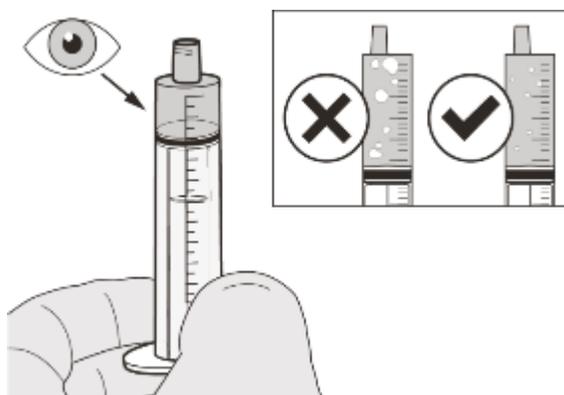


Figure H

Étape A7

Tenez la seringue orale avec l'embout pointant vers le haut. Inspectez le médicament dans la seringue orale. **S'il** y a de grosses bulles d'air dans la seringue orale (voir la figure H) **ou si** la dose de EVRYSDI aspirée n'est pas correcte, insérez fermement l'embout de la seringue dans l'adaptateur pour flacon. Poussez le piston à fond pour expulser tout le médicament dans le flacon et recommencez les étapes A4 à A7.

Prenez ou administrez EVRYSDI immédiatement après l'avoir aspiré dans la seringue orale.

Si la dose n'est pas prise **dans les 5 minutes**, jetez-la et préparez une nouvelle dose.

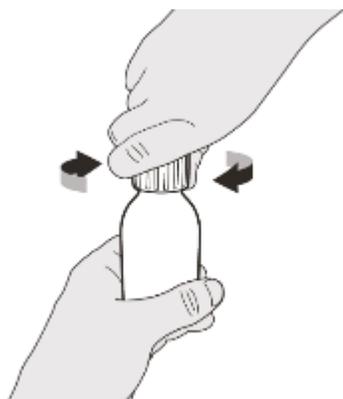


Figure I

Étape A8

Remettez le capuchon sur le flacon, puis tournez-le vers la droite (sens horaire) pour bien refermer le flacon (voir la figure I). N'enlevez pas l'adaptateur pour flacon.

Si la dose de EVRYSDI est prise ou administrée par la bouche, suivez les directives sous « **B) Comment prendre ou administrer une dose de EVRYSDI par la bouche** ».

Si la dose de EVRYSDI est administrée dans une sonde de gastrostomie, suivez les directives sous « **C) Comment administrer une dose de EVRYSDI dans une sonde de gastrostomie** ».

Si la dose de EVRYSDI est administrée dans une sonde nasogastrique, suivez les directives sous « **D) Comment administrer une dose de EVRYSDI dans une sonde nasogastrique** ».

B) Comment prendre ou administrer une dose de EVRYSDI par la bouche

Pour prendre ou administrer EVRYSDI par la bouche, assoyez-vous ou assoyez votre enfant, le dos droit.



Figure J

Étape B1

Placez la seringue orale dans la bouche, **l'embout le long de l'intérieur d'une joue.**

Enfoncez **lentement** le piston jusqu'au bout pour prendre ou administrer la dose complète de EVRYSDI (voir la figure J).

Administrer EVRYSDI dans la gorge ou trop rapidement comporte un risque d'étouffement.

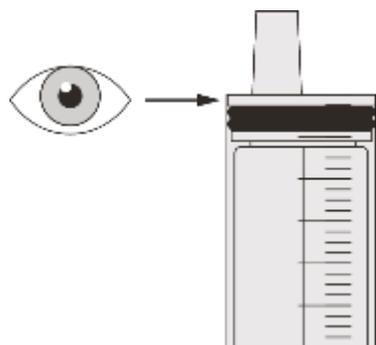


Figure K

Étape B2

Assurez-vous qu'il ne reste pas de médicament dans la seringue orale (voir la figure K).



Figure L

Étape B3

Buvez ou faites boire à votre enfant

1 cuillère à soupe (15 ml) d'eau immédiatement après avoir pris ou administré la dose prescrite de EVRYSDI (voir la figure L).

Ne mélangez pas EVRYSDI avec une préparation lactée ou du lait.

Allez à l'étape E pour savoir comment nettoyer la seringue.

C) Comment administrer une dose de EVRYSDI dans une sonde de gastrostomie

Si vous administrez EVRYSDI dans une sonde de gastrostomie, demandez à votre médecin de vous montrer comment inspecter la sonde avant d'administrer EVRYSDI.

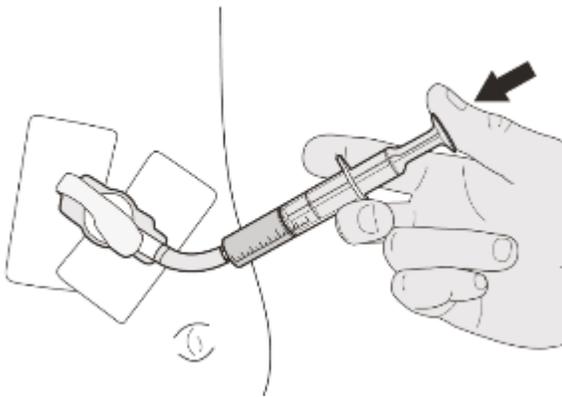


Figure M

Étape C1

Placez l'embout de la seringue orale dans la sonde de gastrostomie. Enfoncez lentement le piston jusqu'au bout pour administrer la dose complète de EVRYSDI (voir la figure M).

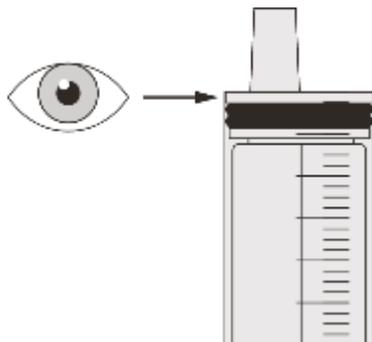


Figure N

Étape C2

Assurez-vous qu'il ne reste pas de médicament dans la seringue orale (voir la figure N).

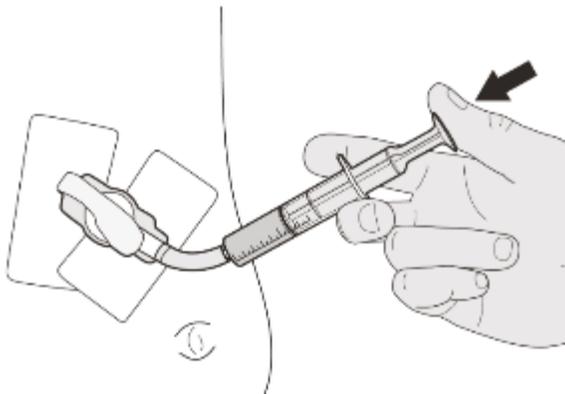


Figure O

Étape C3

Rincez la sonde de gastrostomie avec 10 à 20 ml d'eau immédiatement après avoir administré la dose prescrite de EVRYSDI (voir la figure O).

Allez à l'étape E pour savoir comment nettoyer la seringue.

D) Comment administrer une dose de EVRYSDI dans une sonde nasogastrique

Si vous administrez EVRYSDI dans une sonde nasogastrique, demandez à votre médecin de vous montrer comment inspecter la sonde avant d'administrer EVRYSDI.



Figure P

Étape D1

Placez l'embout de la seringue orale dans la sonde nasogastrique. Enfoncez lentement le piston jusqu'au bout pour administrer la dose complète de EVRYSDI (voir la figure P).

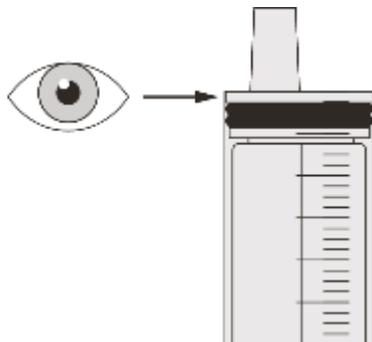


Figure Q

Étape D2

Assurez-vous qu'il ne reste pas de médicament dans la seringue orale (voir la figure Q).



Figure R

Étape D3

Rincez la sonde nasogastrique avec 10 à 20 ml d'eau immédiatement après avoir administré la dose prescrite de EVRYSDI (voir la figure R).

Allez à l'étape E pour savoir comment nettoyer la seringue.

E) Comment nettoyer la seringue orale après utilisation

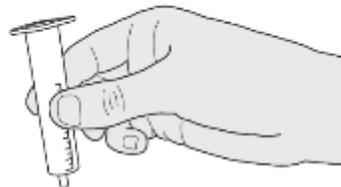
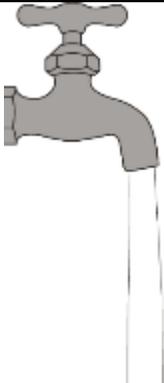


Figure S

Étape E1

Retirez le piston de la seringue orale.

Rincez bien le cylindre de la seringue orale sous l'eau courante (voir la figure S).

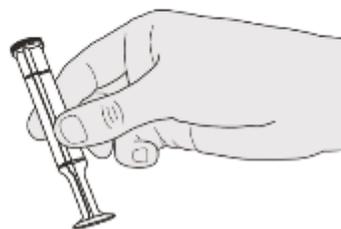


Figure T

Étape E2

Rincez bien le piston sous l'eau courante (voir la figure T).

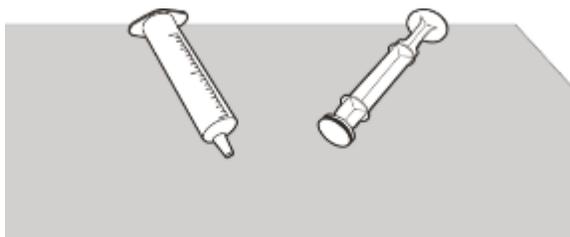


Figure U

Étape E3

Vérifiez si le piston et le cylindre de la seringue orale sont propres.

Placez-les sur une surface propre, dans un endroit sûr, et laissez-les sécher (voir la figure U).

Lavez-vous les mains.

Une fois qu'ils sont secs, remettez le piston dans le cylindre de la seringue orale et rangez la seringue avec le médicament.

EVRYSDI® (poudre de risdiplam pour solution buvable)

EVRYSDI est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.

©2024, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

Date de la version des directives d'utilisation : 16 octobre 2024

NEOCONNECT AT HOME ORAL/ENTERAL SYRINGE WITH ENFIT CONNECTOR, REUSABLE (NEO6-BA et NEO12-BA) sont fabriquées par AVANOS MEDICAL, INC., 5405 Windward Parkway, Alpharetta, Géorgie, États-Unis, 30004-3894.

L'adaptateur pour flacon est fabriqué par Miktell Ltd. High Wycombe, HP11 1JU, Royaume-Uni