

Product Name	Risdiplam (RO7034067) 60mg powder for oral solution (0.75mg/mL)
Active substance	Risdiplam

Indication and conditions of use

Indication:

The aim of this Compassionate use program is to make risdiplam available to a group of patients who suffer from Type 1 SMA and, in the opinion and the clinical judgement of the treating physician, would benefit from a treatment with the product which is not yet reimbursed

Dosing

Risdiplam (oral solution) is administered orally once daily after a meal For patients ≥ 2 months of age, the dosing regimen is age and weight based until they reach 20kg, thereafter continuing on flat dose of 5mg daily.

Weight-based dosing scheme :

- Patient between 2 months and 2 years of age : 0.2mg/kg
- Patient over 2 years of age and less than 20kg : 0.25mg/kg
- Patient over 2 years of age and equal to or greater than 20kg : 5mg flat dose

Treatment with a daily dose above 5 mg has not been studied.

Delayed or missed doses

If a planned dose is missed, it should be administered as soon as possible if still within 6 hours of the scheduled dose. Otherwise, the missed dose should be skipped and the next dose should be administered at the regularly scheduled time the next day.

If a dose is not fully swallowed or vomiting occurs after taking a dose of Evrysdi, another dose should not be administered to make up for the incomplete dose. The next dose should be administered at the regularly scheduled time.

Elderly

No dose adjustment is required in elderly patients based on limited data in subjects aged 65 years and older (see section 5.2).

Renal impairment

Risdiplam has not been studied in this population. No dose adjustment is expected to be required in patients with renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment. Patients with severe hepatic impairment have not been studied and may have increased risdiplam exposure (see sections 5.1 and 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of risdiplam in paediatric patients < 2 months of age have not yet been established (see section 5.1). No data are available.

Method of administration

Oral use.

Evrysdi must be constituted by a healthcare professional (HCP) prior to being dispensed.

It is recommended a HCP discuss with the patient or caregiver how to prepare the prescribed daily dose prior to administration of the first dose.

Evrysdi is taken orally once a day after a meal at approximately the same time each day, using the re-usable oral syringe provided. In infants who are breastfed, Evrysdi should be administered after breastfeeding. Evrysdi should not be mixed with milk or formula milk.

Evrysdi should be taken immediately after it is drawn up into the oral syringe. If it is not taken within 5 minutes, it should be discarded from the oral syringe and a new dose be prepared. If Evrysdi spills or gets on the skin, the area should be washed with soap and water.

The patient should drink water after taking Evrysdi to ensure the medicinal product has been completely swallowed. If the patient is unable to swallow and has a nasogastric or gastrostomy tube in situ, Evrysdi can be administered via the tube. The tube should be flushed with water after delivering Evrysdi.

Selection of the oral syringe for the prescribed daily dose:

<i>Syringe size</i>	<i>Dosing volume</i>	<i>Syringe increments</i>
6 mL	1 mL to 5 mL	0.1 mL
12 mL	6.2 mL to 6.6 mL	0.2 mL

For the calculation of dosing volume, the syringe increments need to be considered. The dose volume should be rounded to the closest increment marked on the selected oral syringe.

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p><u>Inclusion criteria</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Infants aged ≥ 2 months at enrolment. - Confirmed diagnosis of 5q autosomal recessive SMA including genetic confirmation of homozygous deletion or compound heterozygosity predictive of loss of function of the SMN1 gene. - Clinical history, signs or symptoms attributable to type 1 SMA. - Patients with retinopathy of prematurity should have evidence of stable disease and minimum age 2 months (for preterm infants this is the corrected age). - Patient is not eligible or cannot continue treatment with nusinersen as documented by the treating physician, either due to 1) a medical condition that precludes intrathecal administration (e.g. severe scoliosis, high sedation risk) including lack of eligibility due to the COVID-19 pandemic, or 2) the patient is at risk of loss of efficacy in the treating clinicians opinion, including reasons due to interruption of IT administration of nusinersen because of the COVID-19 pandemic <ul style="list-style-type: none"> o * In the case of interruption of administration of IT nusinersen because of the COVID-19 pandemic, mitigation strategies related to IT administration should be explored first. If such strategies are not possible or adequate, risdiplam could be considered. The final decision to include a patient should this situation arise, as with other PAA/CUP decisions, rests with the treating physician. - Patient is not eligible for treatment with Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) as documented by the treating physician due to a medical condition that precludes gene therapy, including lack of eligibility due to the COVID-19 pandemic <p>OR</p> <p>The patient has received Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) treatment and shows no signs of clinical improvement according to the treating physician after at least three months of clinical follow-up post treatment. Patients should have been tapered off steroids prior to receiving risdiplam. In addition, patients should have normal levels of liver function tests, coagulatory parameters, platelets and troponin-I at 3 months (12 weeks) after administration of Zolgensma or at least 1 month after tapering off corticosteroids whichever comes last.</p> <p>* Determination of ineligibility to treatment with nusinersen or Zolgensma due to the COVID-19 pandemic is the responsibility of the treating physician and must be in line with the Hospital's Emergency Planning of which the requirements were published in the Belgian Official Gazette (25/10/2016)</p>
---	---

- The patient does not qualify for and has no access to risdiplam or any other SMA treatment in the context of an ongoing clinical trial.
- Request for participation to the CUP should come from a qualified (pediatric) neurologist who exercises in one of the specialized centers for neuromuscular diseases (NMD) recognized by RIZIV/INAMI under the code number 7892.

Exclusion criteria

- Confirmed or suspected hypersensitivity (e.g. anaphylactic reaction) to risdiplam or to the constituents of its formulation.
- Any serious medical condition or treatment that, in the treating physician's judgement, precludes the patient's safe participation in the program.
- Administration of maintenance dose Spinraza (nusinersen) or other SMN-2 targeting therapy within 120 days before starting risdiplam therapy.

Contra-indications : hypersensitivity to risdiplam or one of the excipients listed in the section hereunder.

Warnings and precautions

- There is no experience with overdosage of risdiplam in clinical trials. Doses higher than the recommended dosing regimen have not been studied. There is no known antidote for overdosage of risdiplam. In case of overdosage, the patient should be closely supervised and supportive care instituted.
- Potential embryo-foetal toxicity : Embryo-foetal toxicity has been observed in animal studies (see section 5.3). Patients of reproductive potential should be informed of the risks and must use highly effective contraception during treatment and until at least 1 month after the last dose in female patients, and 4 months after the last dose in male patients. The pregnancy status of female patients of reproductive potential should be verified prior to initiating Evrysdi therapy.
- Potential effects on male fertility : Based on observations from animal studies, male patients should not donate sperm while on treatment and for 4 months after the last dose of Evrysdi. Prior to initiating treatment, fertility preservation strategies should be discussed with male patients of reproductive potential (see sections 4.6 and 5.3). The effects of Evrysdi on male fertility have not been investigated in humans.
- Retinal toxicity :The effects of Evrysdi on retinal structure observed in the non-clinical safety studies have not been observed in clinical studies with SMA patients. However, long-term data are still limited. The

clinical relevance of these nonclinical findings in the long-term has therefore not been established (see section 5.3).

- Use with SMA gene therapy : Efficacy data of Evrysdi treatment when used in patients that previously received SMN1 gene therapy is not available
- Excipients : Isomalt. Evrysdi contains isomalt (2.97 mg per mL). Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance should not take this medicine. Sodium. Evrysdi contains 0.375 mg of sodium benzoate per mL. Sodium benzoate may increase jaundice (yellowing of the skin and eyes) in newborn babies (up to 4 weeks old).
- Evrysdi contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 5 mg dose, i.e. is essentially 'sodium-free'.

Risdiplam is primarily metabolized by hepatic enzymes flavin monooxygenase 1 and 3 (FMO1 and 3), and also by cytochrome P450 enzymes (CYPs) 1A1, 2J2, 3A4, and 3A7. Risdiplam is not a substrate of human multidrug resistance protein 1 (MDR1).

Effects of other medicinal products on risdiplam

Co-administration of 200 mg itraconazole twice daily, a strong CYP3A inhibitor, with a single oral dose of 6 mg risdiplam did not exhibit a clinically relevant effect on the PK parameters of risdiplam (11% increase in AUC, 9% decrease in Cmax). No dose adjustments are required when Evrysdi is co-administered with a CYP3A inhibitor.

No drug-drug interactions are expected via the FMO1 and FMO3 pathway.

Effects of risdiplam on other medicinal products

Risdiplam is a weak inhibitor of CYP3A. In healthy adult subjects, administration of risdiplam once daily for 2 weeks slightly increased the exposure of midazolam, a sensitive CYP3A substrate (AUC 11%; Cmax 16%). Based on physiologically based pharmacokinetics (PBPK) modeling a similar magnitude of the effect is expected in children and infants as young as 2 months old, with a worst-case prediction of a 32% increase. According to the approved smPC of risdiplam, the extent of the interaction is not considered clinically relevant and no dose adjustment is required for CYP3A substrates.

- In vitro studies have shown that risdiplam and its major human metabolite M1 are not significant inhibitors of human MDR1, organic anion-transporting polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, organic anion transporter 1 and 3 (OAT 1 and 3). However, risdiplam and its metabolite are in vitro

inhibitors of the human organic cation transporter 2 (OCT2) and the multidrug and toxin extrusion (MATE)1 and MATE2-K transporters. At therapeutic drug concentrations, no interaction is expected with OCT2 substrates. The effect of co-administration of risdiplam on the pharmacokinetics of MATE1 and MATE2-K substrates in humans is unknown. Based on in vitro data, risdiplam may increase plasma concentrations of medicinal products eliminated via MATE1 or MATE2-K, such as metformin. If co-administration cannot be avoided, drug-related toxicities should be monitored and dosage reduction of the co-administered medicinal product should be considered if needed.

There is no efficacy/safety data to support the concomitant use of risdiplam and nusinesen.

The potential for synergistic effect of concomitant administration of risdiplam with retinotoxic drugs has not been studied. Therefore, caution in using concomitant medications with known or suspected retinal toxicity is recommended.

- There is no efficacy, safety or PK data in infants below 2 months of age.

Fertility, pregnancy and lactation

- Patients of reproductive potential : Contraception in male and female patients : Male and female patients of reproductive potential should adhere to the following contraception requirements: Female patients of childbearing potential should use highly effective contraception during treatment and for at least 1 month after the last dose. Male patients, with female partners of childbearing potential, should both use highly effective contraception during treatment and for at least 4 months after his last dose.
- Pregnancy testing :The pregnancy status of female patients of reproductive potential should be verified prior to initiating Evrysdi therapy. Pregnant women should be clearly advised of the potential risk to the foetus.
- There are no data from the use of Evrysdi in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).
- Evrysdi is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception
- Breast-feeding : It is not known whether risdiplam is excreted in human breast milk. Studies in rats show that risdiplam is excreted into milk (see section 5.3). As the potential for harm to the breastfed infant is unknown, it is recommended not to breastfeed during treatment.
- Fertility :

- Male fertility may be compromised while on treatment, based on nonclinical findings. In rat and monkey reproductive organs, sperm degeneration and reduced sperm numbers were observed (see section 5.3). Based on observations from animal studies, the effects on sperm cells are expected to be reversible upon discontinuation of risdiplam. Male patients may consider sperm preservation prior to treatment initiation or after a treatment-free period of at least 4 months. Male patients who wish to father a child should stop treatment for a minimum of 4 months. Treatment may be re-started after conception.
- Female patients : Based on nonclinical data an impact of risdiplam on female fertility is not expected.

<p>Duration of the program</p>	<p>Risdiplam will be provided free of charge by nv Roche sa on an individual patient basis following the criteria stated in this program from the set-up of the Compassionate Use Program until the decision on the reimbursement of the drug in the envisaged indication is taken or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner.</p> <p>Treatment with risdiplam should be discontinued in the following conditions:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Any medical condition that the treating physician determines may jeopardize the patient’s safety if the patient continues treatment - Patient/caregiver request - Unacceptable toxicity with risdiplam therapy - Nv Roche sa terminates the program <p>The applicant commits itself to let the famhp know if the product has got the (partial) Marketing Authorization or if the Marketing Authorization has been rejected.</p> <p>New findings with regard to the benefit and risk assessment can lead to termination of this program. Roche reserves the right to modify the program criteria or terminate the program. If no reimbursement is granted by RIZIV/INAMI, the company agrees to continue to provide risdiplam free of charge until 3 years after registration.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>The drug will be distributed to the patient under the following conditions: After the physician has submitted a request in the Roche ProPatient application (cfr. Quick reference guide for HCPs):</p> <ul style="list-style-type: none"> - The Roche responsible Medical physician evaluates the submission: <p>If it is not valid, the physician will be contacted by the Roche responsible medical physician within 48 hours.</p> <p>If it is valid, the responsible Roche physician gives a positive advice on the admissibility of the patient within 48 hours. Risdiplam will be delivered to the pharmacy of the hospital within 5 working days (covering a treatment period of 2 months).</p> <ul style="list-style-type: none"> o After the pharmacy of the hospital has received the medication, the pharmacist will follow the hospital specific procedures to deliver the medications to the physician as per the Pharmacy Manual Instructions for Risdiplam.” <p>Risdiplam will be administered free of charge to the patient</p>

<p>Responsible of the program</p>	<p> nv Roche sa Dantestraat 75 Rue Dante B - Brussels 1070 Bruxelles Phone: +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66 Dr Nizar Sebti nizar.sebti@roche.com 0499/61.24.36 Contact person: Dr Bénédicte Mast Benedicte.mast@roche.com tel :0497 05 92 93 </p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused medication needs to be destroyed in an appropriate facility as soon as possible after the patient's discontinuation from the CUP. The medication delivered for an individual patient request in the context of an CUP can only be used for that particular patient.</p>

The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions

The collection of Adverse Events and the expedited reporting of serious adverse events (SAEs) will start following receipt of the informed consent and will continue to 30 days after last administration of medicinal product.

Reporting of side effects

If your child gets any side effects, talk to your doctor or nurse. Tell his/her doctor immediately if your infant/child get any side effects. Do not try to treat his/her symptoms with other medicines on your own.

Adverse events profile risdiplam

A list of expected adverse reactions is provided below.

Summary of the safety profile

In infantile-onset SMA patients, the most common adverse reactions observed in risdiplam clinical studies were pyrexia (48.4%), rash (27.4%) and diarrhoea (16.1%).

In later-onset SMA patients, the most common adverse reactions observed in risdiplam clinical studies were pyrexia (21.7%), headache (20.0%), diarrhoea (16.7%), and rash (16.7%).

The adverse reactions listed above occurred without an identifiable clinical or time pattern and generally resolved despite ongoing treatment in infantile-onset and later-onset SMA patients.

Tabulated list of adverse reactions

The corresponding frequency category for each adverse drug reaction is based on the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$). Adverse drug reactions from clinical studies (Table 2) are listed by MedDRA system organ class.

Table 2. Adverse drug reactions occurring in patients with infantile-onset and later-onset SMA based on risdiplam clinical studies

System Organ Class	Infantile-onset SMA (Type 1)	Later-onset SMA (Type 2 and 3)
Gastrointestinal disorders		
Diarrhoea	Very common	Very common
Nausea	Not applicable	Common
Mouth ulcerations and aphthous ulcers	Common	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash*	Very common	Very common
Nervous system disorders		
Headache	Not applicable	Very common
General disorders and administration site conditions		
Pyrexia (including hyperpyrexia)	Very common	Very common
Infections and infestations		
Urinary tract infection (including cystitis)	Common	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Arthralgia	Not applicable	Common

*Includes rash, rash maculo-papular, rash erythematous, erythema, dermatitis, dermatitis allergic, rash papular, folliculitis

Preclinical safety data

Impairment of fertility : Treatment with risdiplam was associated with male germ cell arrest in rats and monkeys without safety margins based on systemic exposures at the no observed adverse effect level (NOAEL). These effects led to degenerated spermatocytes, degeneration/necrosis of the seminiferous epithelium, and oligo/aspermia in the epididymis. Sperm cell effects of risdiplam are likely related to an interference of risdiplam with the cell cycle of dividing cells, which is stage specific and expected to be reversible. No effects were seen on female reproductive organs in rats and monkeys after treatment with risdiplam.

No fertility and early embryonic development studies were conducted with concomitant administration of risdiplam, as sperm cell arrest and embryotoxic potential under treatment was already identified with treatment of rats and monkeys in other toxicity studies. No impairment on male fertility or female fertility was observed in two studies in which rats were mated, either following completion of a 13-week treatment period starting at weaning, or 8 weeks after completion of a 4-week treatment period starting at 4 days of age.

Effect on retinal structure :Chronic treatment of monkeys with risdiplam yielded evidence for an effect on the retina in terms of photoreceptor degeneration starting in the periphery of the retina. Upon cessation of treatment, the effects on the retinogram were partially reversible but the photoreceptor degeneration did not reverse. The effects were monitored by optical coherence tomography (OCT) and by electroretinography (ERG). Effects were seen with exposures in excess of 2-fold the exposure in humans at the therapeutic dose without safety margin based on systemic exposures at the NOAEL. No such findings were observed in albino or pigmented rats when dosed chronically with risdiplam at exposures exceeding those in the monkey.

Effect on epithelial tissues : Effects on skin, larynx and eyelid histology and the gastro intestinal tract were evident in rats and monkeys treated with risdiplam. Changes started to be seen at high doses with treatment of 2 weeks and longer. With chronic treatment for 39 weeks in monkeys, the NOAEL was at an exposure in excess of 2-fold the average exposure in humans at the therapeutic dose.

Effect on haematological parameters

In the acute bone marrow micronucleus test in rats, a reduction of more than 50% in the ratio of polychromatic (young) to normochromatic (adult)

erythrocytes, indicative of substantial bone marrow toxicity, was observed at the high dose level with exposure in excess of 15-times the average exposure in humans at the therapeutic dose. With longer treatment of rats for 26 weeks, the exposure margins to the NOAEL were approximately 4-fold the average exposure in humans at the therapeutic dose.

Genotoxicity : Risdiplam is not mutagenic in a bacterial reverse mutation assay. In mammalian cells in vitro and in bone marrow of rats, risdiplam increases the frequency of micronucleated cells. Micronucleus induction in bone marrow was observed in several toxicity studies in rats (adult and juvenile animals). The NOAEL across the studies is associated with an exposure of approximately 1.5-fold the exposure in humans at the therapeutic dose. Data indicated that this effect is indirect and secondary to an interference of risdiplam with the cell cycle of dividing cells. Risdiplam does not possess a potential to damage DNA directly.

Reproductive toxicity : In studies in pregnant rats treated with risdiplam, embryofetal toxicity with lower fetal weight and delayed development was evident. The NOAEL for this effect was approximately 2-fold above the exposure levels reached at the therapeutic dose of risdiplam in patients. In studies with pregnant rabbits, dysmorphic effects were observed at exposures also associated with maternal toxicity. These consisted of four fetuses (4%) from 4 litters (22%) with hydrocephaly. The NOAEL was approximately 4-fold the exposure levels reached at the therapeutic dose of risdiplam in patients.

In a pre- and post-natal development study in rats treated daily with risdiplam, risdiplam caused a slight delay in gestation length. Studies in pregnant and lactating rats showed that risdiplam crosses the placental barrier and is excreted into milk.

Carcinogenicity : A 2-year carcinogenicity study in rat is ongoing. A study using rasH2 transgenic mice with 6 months duration of treatment did not generate any evidence for a tumorigenic potential.

Juvenile animal studies : Juvenile animal data reveal no special hazard for humans.

Nom du médicament	Risdiplam (RO7034067) 60mg poudre pour solution orale (0.75mg/mL)	
Nom de la substance active	Risdiplam	

<p>Indication et conditions d'utilisation</p>	<p>Indication : Ce programme d'usage compassionnel vise à rendre disponible risdiplam à un groupe de patients qui souffrent de amyotrophie spinale (AMS) de Type 1, et qui selon l'avis du médecin traitant, bénéficieraient d'un traitement par le produit qui n'est pas encore disponible sur le marché</p> <p>Dosage : Risdiplam (solution orale) est administré par voie orale une fois par jour après le repas. Pour les patients âgés de plus de 2 mois, le régime posologique est basé sur l'âge et le poids jusqu'à ce qu'ils atteignent 20 kg, puis se poursuit avec une dose fixe de 5 mg par jour.</p> <p>Dosage basé sur le poids :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient âgé de 2 mois et 2ans : 0.2mg/kg - Patient âgé de plus de 2 ans et pesant moins de 20kg : 0.25mg/kg - Patient de plus de 2 ans et avec un poids ≥ 20kg : dose fixe de 5mg/jour <p>Une dose quotidienne du traitement supérieure à 5 mg n'a pas été étudiée.</p> <p>Doses retardées ou oubliées</p> <p>En cas d'oubli d'une dose prévue, celle-ci doit être administrée le plus tôt possible dans les 6 heures suivant la dose initialement prévue. Si ce délai est dépassé, la dose oubliée ne doit pas être prise et reportée à l'horaire prévu le jour suivant.</p> <p>Si la totalité de la dose n'est pas avalée ou si des vomissements surviennent après la prise, il ne faut pas administrer une nouvelle dose pour compenser. La dose suivante doit être administrée à l'horaire prévu le lendemain.</p> <p>Personnes âgées : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés sur la base de données limitées chez des sujets de 65 ans et plus.</p> <p>Insuffisance rénale : Risdiplam n'a pas été étudié dans cette population. Aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.</p> <p>Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'ont pas été étudiés et ils peuvent présenter une augmentation de l'exposition au risdiplam.</p> <p>Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de risdiplam chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 mois n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.</p> <p>Mode d'administration : Voie orale.</p> <p>Evrysdi doit être reconstitué par un professionnel de santé avant d'être dispensé.</p>
---	--

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

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

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

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

Choix de la seringue orale pour la dose quotidienne prescrite :

<i>Taille de la seringue</i>	<i>Volume correspondant à la dose</i>	<i>Incréments de seringue</i>
6 mL	1 mL à 6 mL	0,1 mL
12 mL	6,2 mL à 6,6 mL	0,2 mL

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

Conditions, délais et modalités selon lesquels les patients sont admis dans le programme

Critères d'inclusion

- L'enfant doit avoir 2 mois ou plus lors de l'inclusion dans ce programme.
- Diagnostic confirmé de AMS 5q autosomale récessive ; diagnostic confirmé génétiquement (délétion homozygote ou hétérozygote composite menant à la perte de fonction du gène SMN1).
- Présence de signes ou symptômes attribuables à l'AMS de Type 1
- Chez les patients qui présentent une rétinopathie du prématuré, la stabilisation de celle-ci doit être documentée. L'âge corrigé des enfants prématurés est ≥ 2 mois.
- L'enfant ne peut pas/plus être traité par nusinersen et ceci est documenté par le médecin traitant, soit 1) parce que l'état médical de l'enfant ne permet pas une administration intrathécale (par exemple suite à une scoliose importante, ou risque sédatif élevé) et ceci inclut les cas où le traitement ne peut être instauré suite à la pandémie Covid-19, soit 2) parce que d'après le jugement du médecin traitant l'enfant est à risque de perte d'efficacité de ces traitements, notamment suite à l'interruption du traitement intrathécal par nusinersen à cause de la pandémie Covid-19.
 - o Dans le cas d'une interruption de l'administration intrathécale de nusinersen suite à la pandémie Covid-19, des stratégies d'adaptation relatives à l'administration intrathécale doivent être explorées préalablement. Si celles-ci ne sont pas possibles ou adéquates, risdiplam peut être considéré. La décision d'inclure un patient dans ce cas particulier, appartient, comme toute décision relative aux programmes d'usage compassionnel, au médecin traitant.
- Le patient n'est pas éligible pour un traitement par Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) comme documenté par le médecin traitant suite à un état médical qui ne permet pas une thérapie génique, et ceci inclut un manque d'éligibilité liée à la pandémie COVID-19,
 OU
 le patient a reçu un traitement par Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) mais ne montre pas de signes d'amélioration clinique d'après le jugement du médecin traitant après au moins trois mois de suivi clinique après le traitement. Les corticostéroïdes doivent avoir été arrêtés graduellement avant de recevoir risdiplam. Les patients doivent présenter des taux normaux des tests fonctionnels hépatiques, des paramètres de coagulation, des plaquettes, et de troponine-I à 3 mois (12 semaines) après l'administration de Zolgensma ou au moins 1 mois après l'arrêt graduel des corticostéroïdes, selon la dernière de ces éventualités.
 - La détermination de l'inéligibilité au traitement par nusinersen ou Zolgensma liée à la pandémie COVID-19 revient à la responsabilité du médecin traitant et doit être en accord avec

le « Plan d'Urgence de l'Hôpital » dont les exigences sont publiées dans la Gazette Belge Officielle (25/10/2016)

- L'enfant ne remplit pas les conditions requises pour participer aux essais cliniques en cours dans l'indication envisagée de ce programme.
- La demande de la participation au programme d'usage compassionnel doit être issue d'un(e) neurologue (pédiatrique) qualifié(e) qui exerce dans un des centres de référence pour les maladies neuromusculaires reconnues par l'INAMI sous le code 7892

Critères d'exclusion

- Présence d'une hypersensibilité confirmée ou soupçonnée (p. ex., réaction anaphylactique) au risdiplam ou aux constituants de sa formulation.
- Présence de tout état ou traitement médical grave qui, de l'avis du médecin traitant, empêche le patient de participer en toute sécurité au programme.
- Administration de dosage de maintenance Spinraza (nusinersen) ou d'un autre traitement ciblant le SMN-2 dans les 120 jours précédant le début du traitement par risdiplam.

Contre-indications : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients cités ci-dessous

Précautions d'utilisation :

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

Effets potentiels sur la fertilité masculine

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

Toxicité rétinienne

Les effets d'Evrysdi sur la structure rétinienne observés dans les études de sécurité non-cliniques n'ont pas été observés dans les études cliniques avec des patients atteints de SMA. Cependant, les données à long terme restent limitées. La

pertinence clinique à long terme de ces observations non cliniques n'a donc pas été établie (voir rubrique 5.3).

Utilisation avec une thérapie génique pour la SMA :Aucune donnée d'efficacité d'un traitement par Evrysdi chez les patients ayant reçu précédemment une thérapie génique SMN1 n'est disponible.

Excipients

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

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

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

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

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

Effets d'autres médicaments sur risdiplam

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

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

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

Des études in vitro ont montré que risdiplam et son principal métabolite humain M1 ne sont pas des inhibiteurs significatifs des transporteurs MDR1 humains, des polypeptides de transport d'anions organiques (OATP)1B1, OATP1B3, ni des

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

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

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

Fertilité, grossesse et allaitement

Patients en âge ou en capacité de procréer : Contraception chez les patients de sexe masculin et de sexe féminin :

- Les patients de sexe féminin en âge de procréer doivent utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant au moins 1 mois après la dernière dose.
- Les patients de sexe masculin, et leur partenaire de sexe féminin en âge ou en capacité de procréer, doivent tous les deux utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après leur dernière dose.

Tests de grossesse

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

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

<p>Durée</p>	<p>Risdiplam sera fourni gratuitement par nv Roche sa pour un patient individuel et selon les critères définis dans ce programme, et ceci à partir de la mise en place du programme et jusqu'à ce que la décision liée au remboursement du médicament soit prise dans l'indication concernée ou jusqu'à ce que le médecin traitant juge que le patient ne bénéficie plus du traitement, selon la première de ces éventualités.</p> <p>Le traitement par risdiplam doit être arrêté dans les conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tout état médical qui selon l'avis du médecin traitant met en jeu la sécurité du patient s'il poursuit le traitement - Demande du patient/parent - Toxicité inacceptable du traitement par risdiplam - Nv Roche sa termine le programme - <p>De nouvelles données relatives au profil bénéfice-risque de risdiplam peut mener à l'arrêt du programme. Roche se réserve le droit de modifier les critères du programme ou d'y mettre fin. Le programme sera arrêté si risdiplam n'est pas approuvé par les autorités réglementaires ou si le programme de développement clinique est interrompu. Si l'INAMI/RIZIV n'accorde pas le remboursement de risdiplam, Roche s'engage à continuer de fournir gratuitement risdiplam jusqu'à 3 ans après l'enregistrement du médicament.</p>
<p>Conditions de distribution</p>	<p>Le produit sera distribué au patient sous les conditions suivantes :</p> <p style="text-align: center;">Après la soumission de la demande par le médecin traitant dans l'application Roche ProPatient (cfr. Quick reference guide for HCPs):</p> <ul style="list-style-type: none"> o Le médecin responsable chez Roche évaluera la demande. <p style="text-align: center;">§ Si celle-ci n'est pas valide, le médecin sera contacté par le médecin responsable chez Roche dans les 48 h.</p> <p>Si la demande est valide, le médecin responsable chez Roche, donnera une avis positif quant à l'éligibilité du patient dans les 48 heures. Risdiplam sera livré à la pharmacie de l'hôpital dans les 5 jours ouvrables (couvrant une période de traitement de deux mois)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lorsque la pharmacie de l'hôpital recevra le médicament, le pharmacien suivra les procédures spécifiques à l'hôpital afin de livrer le médicament au médecin selon les instructions décrites dans le manuel destiné au pharmacien (Pharmacy Manual Instructions for Risdiplam). - <p>Risdiplam sera donné gratuitement au patient.</p>

<p>Responsable</p>	<p> nv Roche sa Dantestraat 75 Rue Dante B - Brussels 1070 Bruxelles Tel : +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66 </p> <p> Dr Nizar Sebti nizar.sebti@roche.com 0499/61.24.36 </p> <p> Contact person : Dr Bénédicte Mast, benedicte.mast@roche.com Tel 0497 05 92 93 § </p>
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Tout médicament non utilisé doit être détruit dans un établissement approprié dès que possible après l'arrêt du patient dans le CUP. Les médicaments délivrés pour une demande individuelle d'un patient dans le cadre d'un PUC ne peuvent être utilisés que pour ce patient particulier.</p>

<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>La collecte des événements indésirables et la déclaration accélérée des effets indésirables graves (EIG) commenceront après avoir reçu le consentement éclairé et continueront pendant 30 jours après la dernière administration du produit médical.</p> <p>Déclaration des effets secondaires Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à son médecin ou son infirmière. N'essayez pas de traiter ses symptômes avec d'autres médicaments par vous-même.</p> <p>Résumé du profil de sécurité</p> <p>Chez les patients atteints de SMA infantile, les effets indésirables les plus fréquents observés dans les études cliniques avec Evrysdi étaient la fièvre (48,4%), les éruptions cutanées (27,4%) et de la diarrhée (16,1%).</p> <p>Chez les patients atteints de SMA d'apparition tardive, les effets indésirables les plus fréquents observés dans les études cliniques avec Evrysdi étaient la fièvre (21,7%), les maux de tête (20,0%), de la diarrhée (16,7%) et les éruptions cutanées (16,7%).</p> <p>Les effets indésirables listés ci-dessus sont survenus sans profil clinique ou temporel identifiable et se sont généralement résolus malgré la poursuite du traitement chez les patients atteints de SMA infantile et d'apparition tardive.</p> <p>Voir également rubrique 5.3 pour les effets d'Evrysdi observés dans les études non-cliniques.</p> <p>Liste des effets indésirables sous forme de tableau</p> <p>La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est basée sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$). Les effets indésirables issus des études cliniques (Tableau 2) sont listés par classe de systèmes d'organes MedDRA.</p> <p style="text-align: center;">Effets indésirables survenant chez des patients atteints de SMA infantile et d'apparition tardive sur la base des études cliniques avec Evrysdi</p>
--	---

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

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

Données de sécurité préclinique

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

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

Effet sur la structure de la rétine

Le traitement chronique des singes par risdiplam a mis en évidence un effet sur la rétine en termes de dégénérescence des photorécepteurs à partir de la périphérie

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

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

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

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

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

de 4 portées (22 %) avec hydrocéphalie. La NOAEL était environ 4 fois supérieure aux niveaux d'exposition atteints à la dose thérapeutique de risdiplam chez les patients.

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

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

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

Naam geneesmiddel	Risdiplam (RO7034067) 60 mg poeder voor orale oplossing (0.75mg/mL)	
Naam actieve substantie	Risdiplam	

Indicatie en
gebruiksvoorwaarden

Indicatie :

Het doel van dit compassionate use programma is om risdiplam beschikbaar te stellen aan een groep patiënten dat lijdt aan spinale musculaire atrofie (SMA) type 1 en die volgens het klinisch oordeel van de behandelende arts, baat zouden hebben van een behandeling met het product dat nog niet terugbetaald is.

Dosering :

Risdiplam (orale oplossing) wordt eenmaal daags na een maaltijd oraal toegediend. Voor patiënten >2 maanden is het dosisregime gebaseerd op leeftijd en gewicht, tot het gewicht van 20 kg wordt bereikt; daarna wordt doorgegaan met een vaste dosis van 5 mg per dag.

Gewichtsafhankelijke dosering :

- Patiënt tussen 2 maanden en 2 jaar oud : 0.2mg/kg
- Patiënt ouder dan 2 jaar en weegt minder dan 20 kg : 0.25mg/kg
- Patiënt ouder dan 2 jaar en gewicht gelijk aan of groter dan 20kg : 5 mg vaste dosis.

Behandeling met een dagelijkse dosis hoger dan 5 mg is niet onderzocht.

Uitgestelde of gemiste doses: Als een geplande dosis wordt gemist, moet deze zo snel mogelijk worden toegediend als dit nog binnen 6 uur is van het geplande tijdstip van de dosis. Anders moet de gemiste dosis worden overgeslagen en moet de volgende dosis de volgende dag worden toegediend op het reguliere geplande tijdstip.

Als een dosis niet volledig wordt doorgeslikt of in geval van braken na het innemen van een dosis Evrysdi, mag er geen extra dosis worden toegediend om de onvolledige dosis in te halen. De volgende dosis moet worden toegediend op het reguliere geplande tijdstip.

Ouderen : Op basis van beperkte gegevens bij proefpersonen van 65 jaar en ouder is er geen dosisaanpassing nodig bij ouderen (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie : Risdiplam is niet onderzocht bij deze populatie. Het wordt niet verwacht dat een dosisaanpassing nodig is bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie : Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie. Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie zijn niet onderzocht en zouden een verhoogde blootstelling aan risdiplam kunnen hebben (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Pediatrische patiënten : De veiligheid en werkzaamheid van Evrysdi bij kinderen <2 maanden zijn nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Evrysdi moet worden klaargemaakt door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, voordat het wordt verstrekt. Het wordt aanbevolen dat een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met de patiënt of verzorger bespreekt hoe de voorgeschreven dagelijkse dosis bereid moet worden voorafgaand aan de toediening van de eerste dosis.

Evrysdi wordt eenmaal per dag na een maaltijd oraal ingenomen, telkens op ongeveer hetzelfde tijdstip, met gebruik van de meegeleverde herbruikbare doseerspuit voor orale toediening. Bij zuigelingen die borstvoeding krijgen moet Evrysdi worden toegediend na de borstvoeding. Evrysdi mag niet worden gemengd met melk of flesvoeding.

Evrysdi moet direct nadat het in de doseerspuit is opgetrokken worden ingenomen. Als het niet binnen 5 minuten wordt ingenomen moet de inhoud worden verwijderd uit de spuit en moet een nieuwe dosis worden klaargemaakt. Bij knoeien of contact met de huid moet het betrokken gebied met water en zeep worden gewassen.

De patiënt moet water drinken nadat Evrysdi is ingenomen om zeker te zijn dat het geneesmiddel volledig is ingeslikt. Als de patiënt niet kan slikken en een neussonde of maagsonde heeft, kan Evrysdi via de sonde worden toegediend. Na toediening van Evrysdi moet de sonde worden doorgespoeld met water.

Keuze van de doseerspuit voor orale toediening bij de voorgeschreven dagelijkse dosis:

<i>Grootte van de doseerspuit</i>	<i>Toedieningsvolume</i>	<i>Maatverdeling op de doseerspuit</i>
6 ml	1 ml tot 6 ml	0,1 ml
12 ml	6,2 ml tot 6,6 ml	0,2 ml

Voor de berekening van het toe te dienen volume moet rekening worden gehouden met de maatverdeling op de doseerspuit. Het dosisvolume moet worden afgerond naar de dichtstbijzijnde maatstreep op de geselecteerde doseerspuit voor orale toediening.

<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p>Inclusiecriteria</p> <ul style="list-style-type: none"> - Het kind moet ≥ 2 maanden oud zijn bij de aanvang van zijn/haar deelname aan het programma. - Bevestigde diagnose van of 5q autosomaal recessieve SMA die genetisch bevestigd werd op basis van een homozygote deletie of compound heterozygositeit leidend tot functieverlies van het SMN1 gen. - Voorgeschiedenis van en vertoont symptomen van Type 1 SMA. - Bij kinderen die een prematurenretinopathie vertonen moet deze gedocumenteerd stabiel zijn. De gecorrigeerde leeftijd van prematuur geboren kinderen is ≥ 2 maanden. - Het kind kan niet (verder) behandeld worden met nusinersen en dit werd gedocumenteerd door de behandelende arts, tenzij omdat het kind 1) een medische toestand vertoont die toediening in het ruggenmerg (bvb door ernstige scoliose, hoog risico voor sedatie) onmogelijk maakt waarbij ook situaties worden gerekend waarbij geen toegang tot deze behandelingen mogelijk is tgv de Covid-19 pandemie of 2) het kind vertoont een risico op verlies van doeltreffendheid van dit geneesmiddel volgens de behandelende arts, gevallen waarbij de intrathecale behandeling met nusinersen onderbroken wordt tgv de COVID-19 pandemie inbegrepen. <ul style="list-style-type: none"> o In het geval van een onderbreking van de intrathecale administratie van nusinersen tgv de COVID-19 pandemie, moeten eerst mitigatiestrategieën ivm intrathecale administratie worden overwogen. Indien dergelijke strategieën ontoereikend of onmogelijk worden beschouwd, kan risdiplom worden overwogen. De uiteindelijke beslissing om een patiënt die in dergelijke situatie verkeert op te nemen in het programma, ligt, zoals steeds bij CU programma's, bij de behandelende arts. - Patiënt komt niet in aanmerking voor een behandeling met Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) zoals gedocumenteerd door de behandelende arts ten gevolge van een medische aandoening die genterapie tegenaangewezen maakt, met in begrip van niet in aanmerking komen tgv van de COVID-19 pandemie <p>OF</p> <p>de patiënt werd behandeld met Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) maar toont geen tekenen van klinische verbetering in het oordeel van de behandelende arts na minstens 3 maanden klinische follow-up. De corticosteroïden moeten progressief worden afgebouwd alvorens risdiplom te krijgen. Patient moet normale waarden tonen voor leverfunctietests, coagulatieparameters, bloedplaatjes, en troponine-I 3 maanden (12 weken) na</p>
---	---

de toediening van Zolgensma of minstens 1 maand na het afbouwen van de corticosteroiden, naargelang wat het laatste optreedt.

Besluit tot niet in aanmerking komen voor een behandeling met nusinersen of Zolgensma tgv COVID-19 pandemie ligt in de verantwoordelijkheid van de behandelende arts en moet in lijn zijn met het “Noodplan van het Ziekenhuis” waarvan de vereisten gepubliceerd werden in de Belgische Officiële Gazette (25/10/2016)

- Het kind komt niet in aanmerking voor en heeft geen toegang tot risdiplam of eender welke andere SMA behandeling in het kader van een klinische studie.
- De aanvraag voor deelname aan het CUP moet afkomstig zijn van een gekwalificeerde neurolo(o)g(e) of neuropediater, die uitoefent in 1 van de door het RIZIV erkende (onder code 7892) neuromusculaire referentiecentra.

Exclusiecriteria

- Bevestigde of vermoede overgevoeligheid aan risdiplam of de bestanddelen ervan (bv anafylaxie)
- Het kind lijdt aan een ernstige medische aandoening of een behandeling krijgt die in het oordeel van de behandelende arts, een veilige deelname aan dit programma onmogelijk maakt
- Onderhoudsdosis Spinraza (nusinersen) of andere SMN-2 gerichte behandeling toegediend binnen de 120 dagen voor het opstarten van de behandeling met risdiplam.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mogelijke embryo-foetale toxiciteit : Embryo-foetale toxiciteit is waargenomen tijdens dieronderzoeken . Patiënten die zwanger kunnen worden/kinderen kunnen verwekken dienen geïnformeerd te worden over de risico's en moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en tot ten minste 1 maand na de laatste dosis bij vrouwelijke patiënten en 4 maanden na de laatste dosis bij mannelijke patiënten. De zwangerschapsstatus van vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moet worden gecontroleerd voordat gestart wordt met de behandeling met Evrysdi .

Mogelijke effecten op de vruchtbaarheid : Op basis van waarnemingen tijdens dieronderzoek, mogen mannelijke patiënten geen sperma doneren tijdens de behandeling en gedurende 4 maanden na de laatste dosis Evrysdi. Voorafgaand aan de start van de behandeling moeten strategieën ter behoud van de

vruchtbaarheid worden besproken met mannelijke patiënten die kinderen kunnen verwekken. De effecten van Evrysdi op de vruchtbaarheid van de man zijn niet onderzocht.

Retinale toxiciteit : De effecten van Evrysdi op de netvliesstructuur die waargenomen zijn in niet-klinische veiligheidsonderzoeken zijn niet waargenomen in klinische onderzoeken bij SMA-patiënten. De hoeveelheid langetermijngegevens is echter nog beperkt. De klinische relevantie van deze niet-klinische gegevens op lange termijn is daarom niet vastgesteld .

Gebruik met SMN1-gentherapie :Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van Evrysdi bij patiënten die eerder werden behandeld met SMN1-gentherapie.

Hulpstoffen

Isomalt : Evrysdi bevat isomalt (2,97 mg/ml). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium : Evrysdi bevat 0,375 mg natriumbenzoaat per ml. Natriumbenzoaat kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren.

Evrysdi bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 5 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie : Risdiplam wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de leverenzymen flavine-mono-oxygenase 1 en 3 (FMO1 en 3) en door cytochroom-P450-enzymen (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 en 3A7. Risdiplam is geen substraat van het humane multidrug-resistentie-eiwit 1 (MDR1).

Effecten van andere geneesmiddelen op risdiplam : Gelijktijdige toediening van 200 mg itraconazol tweemaal daags, een krachtige CYP3A-remmer, met een enkelvoudige orale dosis van 6 mg risdiplam had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetische parameters van risdiplam (toename van AUC 11%, afname van Cmax 9%). Er zijn geen dosisaanpassingen nodig als Evrysdi gelijktijdig met een CYP3A-remmer wordt toegediend.

Er worden geen geneesmiddelinteracties verwacht via de FMO1- en FMO3-route.

Effecten van risdiplam op andere geneesmiddelen : Risdiplam is een zwakke CYP3A-remmer. Bij gezonde volwassen proefpersonen verhoogde de eenmaal daagse orale toediening van risdiplam gedurende 2 weken enigszins de blootstelling aan midazolam, een gevoelig CYP3A-substraat (AUC 11%; Cmax 16%). De mate van interactie wordt niet als klinisch relevant beschouwd. Daarom is er geen dosisaanpassing nodig voor CYP3A-substraten.

In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat risdiplam en zijn belangrijkste humane metaboliet M1 geen significante remmers zijn van humaan MDR1, organisch anion-transporterend polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, organische anion-transporters 1 en 3 (OAT 1 en 3). Risdiplam en zijn metaboliet zijn echter in vitro wel remmers van de humane organische kation-transporter 2 (OCT2) en de multidrug- en extrusie-toxine (MATE)1- en MATE2-K-transporters. Bij therapeutische geneesmiddelconcentraties wordt geen interactie verwacht met OCT2-substraten. Het effect van gelijktijdige toediening van risdiplam op de farmacokinetiek van MATE1- en MATE2-K-substraten bij de mens is niet bekend. Op basis van in-vitro-gegevens kan risdiplam de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen die worden geëlimineerd via MATE1 of MATE2-K, zoals metformine. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet er worden gecontroleerd op geneesmiddelgerelateerde toxiciteit en moet verlaging van de dosering van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel worden overwogen indien nodig.

Er zijn geen werkzaamheids- of veiligheidsgegevens ter ondersteuning van gelijktijdig gebruik van risdiplam en nusinersen.

Het potentieel voor een synergistisch effect bij gelijktijdige toediening van risdiplam met geneesmiddelen die een toxisch effect hebben op het netvlies is niet onderzocht. Daarom wordt voorzichtigheid aanbevolen bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan een toxisch effect op het netvlies bekend is of vermoed wordt.

Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Patiënten die kinderen kunnen verwekken/zwanger kunnen worden

Anticonceptie bij mannelijke en vrouwelijke patiënten

Mannelijke en vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen verwekken/zwanger kunnen worden moeten zich houden aan de volgende vereisten op het gebied van anticonceptie:

- Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis.
- Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten beiden zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis van de mannelijke patiënt.

Zwangerschapstests

De zwangerschapsstatus van vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moet worden gecontroleerd voordat gestart wordt met de behandeling met Evrysdi. Vrouwelijke patiënten moeten duidelijk worden voorgelicht over het mogelijke risico voor de foetus.

Zwangerschap : Er zijn geen gegevens over het gebruik van Evrysdi bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft reproductietoxiciteit aangetoond. Evrysdi wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding : Het is niet bekend of risdiplam bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit onderzoek met ratten blijkt dat risdiplam wordt uitgescheiden in de moedermelk (zie rubriek 5.3). Omdat de mogelijke schade voor kinderen die borstvoeding krijgen niet bekend is, wordt aanbevolen tijdens de behandeling geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

Uit niet-klinische gegevens blijkt dat de vruchtbaarheid van de man tijdens de behandeling kan zijn aangetast. In voortplantingsorganen van ratten en apen werden spermadegeneratie en een verminderd aantal spermatozoiden gezien (zie rubriek 5.3). Op basis van waarnemingen in dieronderzoek wordt verwacht dat de effecten op spermacellen omkeerbaar zullen zijn bij staking van risdiplam.

Mannelijke patiënten kunnen overwegen hun sperma te laten invriezen voordat zij beginnen met de behandeling of na een behandelvrije periode van ten minste 4 maanden. Mannelijke patiënten die een kind willen verwekken, moeten gedurende minimaal 4 maanden stoppen met de behandeling. Na de conceptie kan de behandeling opnieuw worden gestart.

Op basis van niet-klinische gegevens (zie rubriek 5.3) wordt niet verwacht dat risdiplam de vruchtbaarheid van de vrouw beïnvloedt.

Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Evrysdi heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

<p>Looptijd</p>	<p>Risdiplom zal gratis worden geleverd door nv Roche sa op een individuele patiëntenbasis volgens de criteria van dit programma, vanaf de opzet van het programma totdat de beslissing aangaande de terugbetaling van het geneesmiddel bekend is in de betreffende indicatiestelling of tot, in het oordeel van de behandelende arts, de patiënt niet langer voordeel ondervindt van het voortzetten van de behandeling, naargelang welke van deze 2 situaties zich het eerst voordoet.</p> <p>Behandeling met risdiplom moet worden stopgezet in de volgende omstandigheden :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elke medische toestand waarbij voortzetting van de behandeling volgens de behandelende arts de veiligheid van de patiënt in het gedrang kan brengen - Op vraag van de patiënt of de zorgverstreker - Onaanvaardbare toxiciteit van de behandeling met risdiplom - Nv Roche sa beëindigt het programma <p>De aanvrager verbindt er zicht toe om het famhp te informeren wanneer het product (partiële) marketingautorisatie verkregen heeft of indien deze werd verworpen.</p> <p>Nieuwe bevindingen ivm het risico-baten profiel kunnen leiden tot het stopzetten van het programma. Roche behoudt het recht om de criteria van het programma te wijzigen of om het programma te beëindigen. Het Compassionate Use programma zal worden stopgezet indien risdiplom niet wordt goedgekeurd door de regelgevende autoriteiten of indien het klinische ontwikkelingsprogramma wordt stopgezet. Indien geen terugbetaling wordt verleend door RIZIV/INAMI, verbindt Roche zich ertoe om risdiplom verder gratis te leveren tot 3 jaar na de registratie van het geneesmiddel</p>

<p>Distributievooraarden</p>	<p>Het geneesmiddel zal onder de volgende omstandigheden aan de patiënt worden gedistribueerd:</p> <p style="padding-left: 40px;">Nadat de arts zijn aanvraag in de Roche applicatie ProPatient heeft ingediend (cfr Quick reference guide for HCPs) zal de verantwoordelijke arts van Roche de aanvraag evalueren:</p> <p style="padding-left: 80px;">§ Indien deze niet valied is, zal de arts worden gecontacteerd door de verantwoordelijke arts bij Roche binnen de 48 uur.</p> <p>Indien de aanvraag valied is, zal de verantwoordelijke arts bij Roche een positief advies geven aangaande de eligibiliteit van de patiënt voor het programma binnen de 48 u. Risdiplam zal geleverd worden aan de ziekenhuisapothek binnen de 5 werkdagen (voor een behandelingsperiode van 2 maanden).</p> <p style="padding-left: 40px;">o Nadat de ziekenhuisapothek de medicatie ontvangt, zal de apotheker de specifieke procedures van het ziekenhuis volgen teneinde de medicatie aan de arts te bezorgen zoals beschreven staat in de gebruiksaanwijzing bestemd voor de apotheker (Pharmacy Manual Instructions for Risdiplam).</p> <p>Risdiplam wordt gratis aan de patiënt toegediend.</p>
<p>Verantwoordelijke</p>	<p>nv Roche sa Dantestraat 75 Rue Dante B - Brussels 1070 Bruxelles Tel : +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Dr Nizar Sebti nizar.sebti@roche.com</p> <p>0499/61.24.36</p> <p>Contact person : Dr Bénédicte Mast, benedicte.mast@roche.com Tel 0497 05 92 93</p> <p>§</p>
<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Ongebruikt medicijn moet zo snel mogelijk na het uittreden van de patiënt uit het programma, worden vernietigd in een geschikte faciliteit. De medicatie die wordt afgeleverd voor een individueel patiëntverzoek in het kader van een CUP kan alleen voor die specifieke patiënt worden gebruikt.</p>

<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>Het verzamelen van bijwerkingen en de versnelde melding van ernstige bijwerkingen (SAE's) begint na ontvangst van de geïnformeerde toestemming en wordt tot 30 dagen na de laatste toediening van het geneesmiddel verdergezet.</p> <p>Het melden van bijwerkingen Informeer uw kinds arts of verpleegkundige onmiddellijk als hij/zij last krijgt van bijwerkingen. Probeer zijn/haar symptomen niet eigenhandig met andere geneesmiddelen te behandelen.</p> <p>Samenvatting van het veiligheidsprofiel</p> <p>Bij patiënten met eerste SMA-symptomen op zuigelingenleeftijd waren pyrexie (48,4%), huiduitslag (27,4%) en diarree (16,1%) de vaakst voorkomende bijwerkingen tijdens klinische onderzoeken met Evrysdi.</p> <p>Bij patiënten die SMA op latere leeftijd kregen waren pyrexie (21,7%), hoofdpijn (20,0%), diarree (16,7%) en huiduitslag (16,7%) de vaakst voorkomende bijwerkingen tijdens klinische onderzoeken met Evrysdi.</p> <p>De bovengenoemde bijwerkingen traden op zonder identificeerbaar klinisch of tijdspatroom en herstelden over het algemeen ondanks dat de behandeling werd voortgezet bij zowel patiënten met eerste SMA-symptomen op zuigelingenleeftijd als patiënten die SMA op latere leeftijd kregen.</p> <p>Lijst van bijwerkingen in tabelvorm</p> <p>Bij elke bijwerking is de indeling in frequentiecategorieën gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Bijwerkingen uit klinische onderzoeken in tabel 2 zijn weergegeven per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA.</p>
---	---

Bijwerkingen die optraden in klinische onderzoeken met Evrysdi bij patiënten met eerste SMA-symptomen op zuigelingenleeftijd en SMA op latere leeftijd

Systeem/orgaanklasse	Eerste SMA-symptomen op zuigelingenleeftijd (type 1)	SMA op latere leeftijd (type 2 en 3)
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Diarree	Zeer vaak	Zeer vaak
Misselijkheid	Niet van toepassing	Vaak
Mondulceraties en aften	Vaak	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Huiduitslag*	Zeer vaak	Zeer vaak
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn	Niet van toepassing	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Pyrexie (waaronder hyperpyrexie)	Zeer vaak	Zeer vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Urineweginfectie (waaronder cystitis)	Vaak	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Artralgie	Niet van toepassing	Vaak

*Omvat huiduitslag, maculopapuleuze uitslag, erythematuze uitslag, erytheem, dermatitis, allergische dermatitis, papuleuze uitslag, folliculitis

Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Verminderde vruchtbaarheid : De behandeling met risdiplam werd geassocieerd met stopzetting van de spermatogenese bij ratten en apen, zonder veiligheidsmarges op basis van systemische blootstellingen bij het no observed adverse effect level (NOAEL). Deze effecten leidden tot gedegenererde spermatoocyten, degeneratie/necrose van het seminifere epitheel en oligo-/aspermie van de epididymis. De effecten van risdiplam op spermacellen houden waarschijnlijk verband met een interferentie van risdiplam met de celcyclus van delende cellen, die stadiumspecifiek is en naar verwachting omkeerbaar. Er werden geen effecten gezien op de vrouwelijke geslachtsorganen van ratten en apen na behandeling met risdiplam.

Er werd geen onderzoek naar fertiliteit en vroege embryonale ontwikkeling uitgevoerd met risdiplam omdat stopzetting van de spermatogenese en embryotoxisch potentieel al gesignaleerd waren bij ratten en apen in andere toxiciteitsonderzoeken. Er werd geen vermindering van de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid gezien in twee onderzoeken waarbij ratten werden bevrucht ofwel na een behandelduur van 13 weken vanaf het moment van spenen ofwel 8 weken na een behandelduur van 4 weken vanaf de leeftijd van 4 dagen.

Effect op netvliesstructuur : Langdurige behandeling van apen met risdiplam leverde bewijs op voor een effect op de retina met betrekking tot fotoreceptordegeneratie die begint in de periferie van het netvlies. Bij staking van de behandeling waren de effecten op het retinogram gedeeltelijk omkeerbaar, maar fotoreceptordegeneratie herstelde zich niet. De effecten

werden gecontroleerd met optische coherentietomografie (OCT) en elektroretinografie (ERG). De effecten werden gezien bij blootstellingen die hoger waren dan 2 keer de blootstelling bij mensen bij de therapeutische dosis zonder veiligheidsmarge op basis van systemische blootstellingen bij het NOAEL. Dergelijke bevindingen werden niet gezien bij albino- of gepigmenteerde ratten wanneer die langdurig risdiplam kregen toegediend met blootstellingen die hoger waren dan die bij apen.

Effect op epitheelweefsels Er was duidelijk sprake van effecten op de histologie van huid, strottenhoofd en ooglid en het spijsverteringskanaal bij ratten en apen die behandeld werden met risdiplam. Veranderingen werden voor het eerst waargenomen bij hoge doses met een behandeling van 2 weken of langer. Bij een langdurige behandeling van 39 weken bij apen lag het NOAEL bij een blootstelling die meer dan 2 keer hoger was dan de gemiddelde blootstelling bij mensen bij de therapeutische dosis.

Effect op hematologische parameters : In de acute micronucleustest met rattenbeenmerg werd bij het hoogste dosisniveau met een blootstelling die meer dan 15 keer hoger was dan de gemiddelde blootstellingen bij mensen bij de therapeutische dosis een verlaging van meer dan 50% gezien in de ratio van polychromatische (jonge) ten opzichte van normochromatische (volwassen) erythrocyten, wat wijst op aanzienlijke beenmergtoxiciteit. Wanneer ratten 26 weken lang behandeld werden, waren de blootstellingsmarges bij het NOAEL ongeveer 4 keer de gemiddelde blootstelling bij mensen bij de therapeutische dosis.

Genotoxiciteit : Risdiplam is niet mutageen in een bacteriële terugmutatietest. In zoogdiercellen in vitro en in het beenmerg van ratten verhoogt risdiplam de frequentie van micronucleaire cellen. Micronucleusinductie in beenmerg werd waargenomen tijdens verschillende toxiciteitsonderzoeken bij ratten (volwassen en jonge dieren). Het NOAEL in alle onderzoeken gaat gepaard met een blootstelling van ongeveer 1,5 keer de blootstelling bij mensen bij de therapeutische dosis. Uit gegevens bleek dat dit effect indirect is en secundair aan een interferentie van risdiplam met de celcyclus van zich delende cellen. Risdiplam kan het DNA niet direct beschadigen.

Reproductietoxiciteit : In onderzoeken met drachtige ratten die behandeld werden met risdiplam was duidelijk sprake van embryo-foetale toxiciteit met een lager foetaal gewicht en vertraagde ontwikkeling. Het NOAEL voor dit effect lag

ongeveer 2 keer hoger dan de blootstellingsniveaus die bereikt werden bij de therapeutische dosis risdiplam bij patiënten. Tijdens onderzoeken met drachtige konijnen werden dysmorfogene effecten gezien bij blootstellingen die ook gepaard gaan met maternale toxiciteit. Dit waren vier foetussen (4%) uit 4 worpen (22%) met hydrocefalie. Het NOAEL lag ongeveer 4 keer hoger dan de blootstellingsniveaus die bereikt werden bij de therapeutische dosis risdiplam bij patiënten. Tijdens een pre- en postnataal ontwikkelingsonderzoek met ratten die dagelijks met risdiplam werden behandeld, zorgde risdiplam voor een lichte verlenging van de zwangerschapsduur. Onderzoeken met drachtige en zogende ratten toonden aan dat risdiplam de placentabarrière passeert en wordt uitgescheiden in moedermelk.

Carcinogeniteit : Er loopt momenteel een twee jaar durend onderzoek naar carcinogeniteit bij ratten. Een onderzoek bij transgene rasH2-muizen met een behandelduur van 6 maanden liet geen bewijs zien van tumorverwekkend potentieel.

Onderzoek met jonge dieren : Gegevens uit dieronderzoek met jonge dieren leverden geen bewijs op voor een speciaal risico voor de mens.