

ATU NOMINATIVE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)

Novembre 2020 - Version 1

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>ATU</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>mail : atu@ansm.santé.fr</p>	<p>Coordonnées du laboratoire exploitant ROCHE</p> <p>4 Cours de l'Île Seguin 92650 Boulogne-Billancourt Cedex</p> <p>Coordonnées Cellule ATU risdiplam - Euraxi Pharma Tel : 0801 902 519 Fax : 02 46 99 03 51 Courriel : atu-risdiplam@euraxipharma.fr</p>
--	--

Table des matières

1	INTRODUCTION	3
1.1	Le médicament	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	3
1.2.1	Généralités	3
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	4
1.3	Information des patients	4
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS	5
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	5
2.1.1	Formalités avant tout traitement	5
2.1.2	Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative	5
2.1.3	Suivi médical des patients	5
2.1.4	Arrêt de traitement	9
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	9
2.3	Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)	10
2.4	Rôle du laboratoire Roche France SAS	10
3	PHARMACOVIGILANCE	11
3.1	Rôle des professionnels de santé	11
3.1.1	Qui déclare ?	11
3.1.2	Que déclarer ?	11
3.1.3	Quand déclarer ?	11
3.1.4	Comment déclarer ?	11
3.1.5	A qui déclarer ?	11
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	12
3.3	Rôle du laboratoire Roche France SAS	12
3.3.1	Transmission à l'ANSM des effets indésirables dont Roche France SAS a connaissance	12
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse	12
3.4	Rôle de l'ANSM	13
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	13
	ANNEXES	14
	Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur	15
	Annexe A1 : Manuel de pharmacie de risdiplam fourni dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)	16
	Annexe B : Note d'information destinée au patient	36
	Annexe B1 : Instructions d'utilisation destinées aux patients et aidants	39
	Annexes C : Fiches de suivi médical	52
	Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement	53
	Annexe C2 : Fiche d'initiation de traitement	61
	Annexe C3 : Fiche de visites de suivi	66
	Annexe C4 : Fiche d'arrêt de traitement	71
	Annexe C5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu	77
	Annexe C6 : Fiche de signalement de grossesse	81

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml) contient la substance active risdiplam.

Risdiplam est un modificateur d'épissage du pré-ARNm du gène de survie du motoneurone 2 (*SMN2*). Il corrige l'épissage du pré-ARNm du gène *SMN2* pour favoriser l'inclusion de l'exon 7 dans le transcrit ARNm. Il en résulte une augmentation de l'expression de la protéine SMN fonctionnelle à partir du gène *SMN2*. Le déficit en protéine SMN est le mécanisme physiopathologique de tous les types d'amyotrophie spinale (SMA). Ainsi, risdiplam traite la SMA en augmentant les niveaux de protéine SMN fonctionnelle.

Le programme de développement clinique de risdiplam a inclus une population hétérogène en termes de type de SMA, d'âge et d'utilisation de traitements antérieurs (naïfs ou prétraités) pour la SMA.

Deux études internationales ont été menées en France :

- FIREFISH (BP39056) est une étude multicentrique, en ouvert, en deux parties visant à étudier l'efficacité, la sécurité, la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) de risdiplam chez des patients âgés de 1 à 7 mois au moment de l'inclusion et chez qui a été diagnostiquée une SMA de type 1 (début des symptômes entre 28 jours et 3 mois). Les patients ont deux copies du gène *SMN2* et n'ont jamais été traités auparavant. Le critère principal d'efficacité a été établi sur l'étape motrice de la capacité à s'asseoir sans soutien pendant au moins 5 secondes, mesuré par l'item 22 de l'échelle de motricité globale Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (BSID-III).
- SUNFISH (BP39055) est une étude multicentrique, en deux parties, visant à étudier l'efficacité, la sécurité, la PK/PD de risdiplam chez des patients atteints de SMA de type 2 ou 3 âgés de 2 à 25 ans et naïfs de traitements préalables. La partie 1 est la phase exploratoire de détermination de dose et la partie 2 est la partie confirmatoire randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. Le critère principal d'évaluation a été établi sur le changement entre le score initial de l'échelle MFM32 (Motor Function Measure - 32 items) et celui au mois 12.
- Une troisième étude, BP39054 (JEWELFISH) a inclus des patients en France. Cette étude internationale, multicentrique, en ouvert, à bras unique, vise à étudier la sécurité, la tolérance, la PK/PD de risdiplam chez des patients atteints de SMA de type 1, 2 ou 3, âgés de 6 mois à 60 ans et ayant reçu un traitement préalable pour leur SMA.

Un dossier de demande d'AMM dans le cadre d'une procédure centralisée a été déposé à l'Agence Européenne du Médicament le 21 juillet 2020. Une AMM a été octroyée par la FDA aux Etats-Unis en date du 07 août 2020.

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle d'un médicament lorsqu'il répond aux critères de l'article L.5121-12. I-1° du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies:

- Il est destiné à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il est destiné à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'ANSM, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament mais bien de traiter des patients.

L'ATU peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'ANSM, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU nominative est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, proposé par le laboratoire Roche France SAS et revu par l'ANSM. Le protocole décrit :

1. Le suivi et la surveillance des patients traités : les prescripteurs sont tenus de suivre et surveiller tous les patients recevant le traitement dans le cadre de cette ATU selon les modalités décrites par le protocole. L'ensemble des données de surveillance collectées par les prescripteurs sont recueillies et analysées par le laboratoire Roche France SAS et transmises à l'ANSM selon une périodicité qu'elle fixe.

Roche France SAS a l'obligation de transmettre à l'ANSM, tous les 6 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- Les caractéristiques des patients traités ;
- Les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- Les données d'efficacité et de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'ANSM, est transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament, ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti Poison (CAP) pour information.

2. Toute information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer le bon usage, avec notamment la note d'information destinée aux prescripteurs et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU

3. Les modalités de dispensation du médicament et de surveillance des patients traités,

4. Le rôle de tous les acteurs du présent dispositif.

Un exemplaire de ce protocole est remis par Roche France SAS via la cellule dédiée ATU risdiplam – Société Euraxi Pharma à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux CRPV et aux CAP.

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition exceptionnelle et de déclaration des effets indésirables. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à la bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté.

2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

L'Autorisation Temporaire d'Utilisation implique le strict respect des mentions définies dans la note d'information prescripteur notamment indications et contre-indications ainsi que l'information et le suivi prospectif des patients traités.

Les contre-indications, mises en gardes et précautions particulières d'emploi sont détaillées dans la note d'information au prescripteur (Annexe A).

Dans le cadre de l'ATU nominative, risdiplam est soumis à prescription hospitalière et la prescription est réservée aux spécialistes en neurologie et/ou pédiatrie.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités avant tout traitement

Lorsque le prescripteur souhaite instaurer un traitement par risdiplam pour un patient donné, il doit :

- Prendre connaissance du PUT,
- Vérifier les critères d'octroi du référentiel ATU nominative,
- Recueillir l'avis d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) nationale (pédiatrique ou adulte) de la filière Filnemus,
- .

2.1.2 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire risdiplam dans le cadre d'une ATU nominative adresse la demande d'ATU nominative par télétransmission via l'application e-saturne (cf bonnes pratiques de demande d'ATU avec e-saturne : www.ansm.sante.fr rubrique ATU). Cette demande d'ATU s'accompagne de la fiche de demande d'accès au traitement (cf. Annexe C1).

Après évaluation par l'ANSM, un avis favorable est mis à disposition via l'application e-saturne du prescripteur et du pharmacien mentionnant notamment les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'ATU nominative et pour une durée déterminée, ou le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

2.1.3 Suivi médical des patients

Le calendrier des visites de suivi des patients atteints de SMA est établi comme suit:

**Patients de moins de 2 ans ou de plus de 2 ans et moins de 20kg
(Avec ajustement posologique nécessaire)**

Procédure	Demande d'accès	Visite d'initiation de traitement	Visite de suivi tous les deux mois ¹		Visite d'arrêt de traitement
			Patients n'ayant jamais reçu du risdiplam	Patients ayant déjà reçu du risdiplam	
Informations patient	x	NA	NA	NA	NA
Histoire de la maladie	x	NA	NA	NA	NA
Éligibilité/non éligibilité	x	NA	NA	NA	NA
Pesée patient	x	x	x	x	NA
Adaptation posologie ²	NA	x	x	x	NA
Test de grossesse ³	NA	NA	NA	NA	NA
Évaluation clinique ⁴	x	x	x	x	x
Traitements antérieurs SMA	x	NA	NA	NA	NA
Traitements concomitants	x	x	x	x	x
Bilan biologique sanguin ⁵⁻⁶	x	x	3^{ème} mois , 6^{ème} mois puis tous les 6 mois	tous les 6 mois	x
Analyse d'urines ⁷	x	x	3^{ème} mois , 6^{ème} mois puis tous les 6 mois	tous les 6 mois	x
Contraception ⁸⁻⁹	NA	NA	NA	NA	NA
Tolérance	NA	NA	x	x	x

NA= non applicable

¹ Visites de suivi avec recueil d'informations à effectuer tous les 2 mois. Si nécessaire, le médecin devra planifier une fréquence de visite sans recueil de données plus rapprochée selon l'âge du patient et le contexte clinique. Pour les patients n'ayant jamais reçu du risdiplam avant la date de la demande d'accès au traitement, un bilan biologique sanguin et une analyse d'urines devront être effectués au 3^{ème} mois de traitement, au 6^{ème} mois puis tous les 6 mois. Pour les patients ayant déjà reçu du risdiplam à la date de la demande d'accès, le bilan biologique sanguin et l'analyse d'urines devront être effectués tous les 6 mois au cours du suivi.

² La posologie de risdiplam conseillée est la suivante: 0,2 mg/kg/jour pour les patients de moins de 2 ans, et 0,25 mg/kg/jour pour les patients de plus de 2 ans et moins de 20kg.

³ Chez les patients en âge et en capacité de procréer.

⁴ Incluant motricité, respiration, alimentation.

⁵ Un bilan biologique sanguin (NFS, plaquettes, bilan hépatique, ionogramme) devra être effectué avant la demande d'accès au traitement. Ce bilan devra être répété tous les 6 mois au cours du suivi pour les patients ayant déjà reçu du risdiplam à la date de la demande d'accès. Pour les patients n'ayant jamais reçu du risdiplam avant la date de la demande d'accès au traitement, un bilan biologique sanguin devra être effectué au 3^{ème} mois de traitement, au 6^{ème} mois puis tous les 6 mois.

⁶ Un bilan de troponine-I et de coagulation sera obligatoire pour les patients prétraités par Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec). Ce bilan devra être effectué avant la demande d'accès au traitement. Un délai minimal de 6 mois après injection d'onasemnogene abeparvovec ou de 1 mois après sevrage en corticoïdes devra être appliqué, la date la plus récente étant retenue.

⁷ Une bandelette urinaire (pH, densité, glucose, protéines, cétones, sang) devra être effectuée avant la demande d'accès au traitement pour les patients de plus de 2 ans. Ce bilan devra être répété tous les 6 mois au cours du suivi pour les patients ayant déjà reçu du risdiplam à la date de la demande d'accès. Pour les patients n'ayant jamais reçu du risdiplam avant la date de la demande d'accès au traitement, une analyse d'urines devra être effectuée au 3^{ème} mois de traitement, au 6^{ème} mois puis tous les 6 mois.

⁸ Vérifier la mise en place d'une méthode contraceptive hautement efficace chez la patiente ou le patient en âge et en capacité de procréer, ainsi que chez leur partenaire.

⁹ Dans le cadre de la visite d'arrêt de traitement, s'assurer, si le patient est de sexe féminin, qu'elle utilise une contraception hautement efficace durant le mois qui suit l'arrêt du traitement. Si le patient est de sexe masculin et il a une partenaire de sexe

féminin en âge de procréer, s'assurer que tous les deux utilisent une contraception hautement efficace au cours des 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Patients de plus de 2 ans et plus de 20kg
(Pas d'ajustement posologique attendu car dose journalière fixe)

Procédure	Demande d'accès	Visite d'initiation de traitement	Visite de suivi tous les deux mois ¹		Visite d'arrêt de traitement
			Patients n'ayant jamais reçu du risdiplam	Patients ayant déjà reçu du risdiplam	
Informations patient	x	NA	NA	NA	NA
Histoire de la maladie	x	NA	NA	NA	NA
Éligibilité/non éligibilité	x	NA	NA	NA	NA
Pesée patient	x	x	NA	NA	NA
Adaptation posologie ²	NA	x	NA	NA	NA
Test de grossesse ³	x	x	x	x	x
Évaluation clinique ⁴	x	x	x	x	x
Traitements antérieurs SMA	x	NA	NA	NA	NA
Traitements concomitants	x	x	x	x	x
Bilan biologique sanguin ⁵⁻⁶	x	x	3^{ème} mois, 6^{ème} mois puis tous les 6 mois	Tous les 6 mois	x
Analyse d'urines ⁷	x	x	3^{ème} mois, 6^{ème} mois puis tous les 6 mois	Tous les 6 mois	x
Contraception ⁸⁻⁹	x	x	x	x	x
Tolérance	NA	NA	x	x	x

NA= non applicable

¹ Visites de suivi avec recueil d'informations à effectuer tous les 2 mois. Si nécessaire, le médecin devra planifier une fréquence de visite sans recueil de données plus rapprochée selon l'âge du patient et le contexte clinique. Pour les patients n'ayant jamais reçu du risdiplam avant la date de la demande d'accès au traitement, un bilan biologique sanguin et une analyse d'urines devront être effectués au 3^{ème} mois de traitement, au 6^{ème} mois puis tous les 6 mois. Pour les patients ayant déjà reçu du risdiplam à la date de la demande d'accès, le bilan biologique sanguin et l'analyse d'urines devront être effectués tous les 6 mois au cours du suivi.

² La posologie de risdiplam conseillée est la suivante: dose fixe de 5mg/jour pour les patients de plus de 2 ans et plus de 20kg.

³ Chez les patients en âge et en capacité de procréer.

⁴ Incluant motricité, respiration, alimentation.

⁵ Un bilan biologique sanguin (NFS, plaquettes, bilan hépatique, ionogramme) devra être effectué avant la demande d'accès au traitement. Ce bilan devra être répété tous les 6 mois au cours du suivi pour les patients ayant déjà reçu du risdiplam à la date de la demande d'accès. Pour les patients n'ayant jamais reçu du risdiplam avant la date de la demande d'accès au traitement, un bilan biologique sanguin devra être effectué au 3^{ème} mois de traitement, au 6^{ème} mois puis tous les 6 mois.

⁶ Un bilan de troponine-I et de coagulation sera obligatoire pour les patients prétraités par Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec). Ce bilan devra être effectué avant la demande d'accès au traitement. Un délai minimal de 6 mois après injection d'onasemnogene abeparvovec ou de 1 mois après sevrage en corticoïdes devra être appliqué, la date la plus récente étant retenue.

⁷ Une bandelette urinaire (pH, densité, glucose, protéines, cétones, sang) devra être effectuée avant la demande d'accès au traitement pour les patients de plus de 2 ans. Ce bilan devra être répété au cours du suivi tous les 6 mois pour les patients ayant déjà reçu du risdiplam à la date de la demande d'accès. Pour les patients n'ayant jamais reçu du risdiplam avant la date de la demande d'accès au traitement, une analyse d'urines devra être effectuée au 3^{ème} mois de traitement, au 6^{ème} mois puis tous les 6 mois.

⁸ Vérifier la mise en place d'une méthode contraceptive hautement efficace chez la patiente ou le patient en âge et en capacité de

procréer, ainsi que chez leur partenaire.

⁹ Dans le cadre de la visite d'arrêt de traitement, s'assurer, si le patient est de sexe féminin, qu'elle utilise une contraception hautement efficace durant le mois qui suit l'arrêt du traitement. Si le patient est de sexe masculin et il a une partenaire de sexe féminin en âge de procréer, s'assurer que tous les deux utilisent une contraception hautement efficace au cours des 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

2.1.3.1 Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'ANSM, le prescripteur planifie une visite d'initiation de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite d'initiation de traitement, le médecin :

- Réalise un examen clinique
- Vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement, prend connaissance des mises en garde et précautions d'emploi
- Vérifie l'absence de grossesse chez les femmes en âge et en capacité de procréer,
- Vérifie la mise en place d'une méthode contraceptive efficace chez la patiente ou le patient en âge et en capacité de procréer, ainsi que chez leur partenaire,
- Informe le patient et/ou son représentant légal et/ou la personne de confiance qu'il a désignée utilisant un vocabulaire adapté. Il remet la note d'information destinée au patient (cf. Annexe B),
- Explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- Etablit une ordonnance de risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75mg/ml) en fonction de l'âge et du poids du patient (adaptation posologique pour patients de moins de 2 ans ou de plus de 2 ans et jusqu'à 20 kg),
- Remplit la fiche d'initiation de traitement (cf. Annexe C2) qui sera envoyée au pharmacien qui la transmettra à la cellule ATU risdiplam – Société Euraxi Pharma.

Cellule ATU risdiplam – Société Euraxi Pharma

Tel : 0801 902 519

Fax : 02 46 99 03 51

Courriel : atu-risdiplam@euraxipharma.fr

2.1.3.2 Visites de suivi (tous les deux mois)

Au cours de chacune des visites de suivi, le prescripteur :

- Recherche l'apparition d'une éventuelle contre-indication à la poursuite du traitement,
- Recherche la survenue d'effets indésirables et remplit une fiche de déclaration d'effets indésirables (Annexe C5), le cas échéant,
- Vérifie l'absence de grossesse chez les femmes en âge et en capacité de procréer,
- Vérifie la poursuite de mise en place d'une méthode contraceptive hautement efficace chez la femme et l'homme en âge et en capacité de procréer, ainsi que chez leur partenaire,
- Remplit la fiche de signalement de grossesse (Annexe C6), le cas échéant,
- Etablit une ordonnance de risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml) en tenant compte d'éventuelles variations de posologie liées à l'âge et au poids du patient (adaptation posologique pour patients de moins de 2 ans ou de plus de 2 ans et jusqu'à 20 kg),
- Remplit la fiche de visite de suivi correspondante (Annexe C3), après chaque visite de suivi,
- Remplit la fiche d'arrêt de traitement (Annexe C4), le cas échéant.

Les fiches de suivi (Annexe C3) et d'arrêt de traitement (Annexe C4) devront être adressées à la cellule ATU risdiplam - Société Euraxi Pharma.

À échéance de validité de l'ATU nominative, si le médecin prescripteur désire poursuivre le traitement, il devra :

- se connecter à l'application [e-saturne](#) afin de demander le renouvellement de l'ATU selon les mêmes modalités que la demande initiale

- joindre la dernière fiche de suivi médical complétée (cf Annexe C3)

Après avoir pris connaissance de la demande, et comme pour la demande initiale, l'ANSM adressera via e-saturne au prescripteur et au pharmacien un avis favorable avec les initiales du patient ainsi qu'un nouveau numéro d'autorisation d'ATU nominative ou, le cas échéant, un avis défavorable de renouvellement dûment motivé.

2.1.4 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à Roche France SAS via la cellule dédiée ATU risdiplam – Société Euraxi Pharma à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe C4). Il y sera précisé la raison de l'arrêt. Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie.

Ces fiches sont adressées sans délai à :

Cellule ATU risdiplam – Société Euraxi Pharma

Tel : 0801 902 519

Fax : 02 46 99 03 51

Courriel : atu-risdiplam@euraxipharma.fr

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT de risdiplam, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'ANSM valide avant toute dispensation de risdiplam.

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

Pour la commande initiale de traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament à Roche France SAS via la cellule dédiée ATU risdiplam accompagnée d'une copie de l'ATU et d'une copie de la fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexe C1).

Le pharmacien assure une dispensation mensuelle de risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75mg/ml) sur prescription du médecin.

Pour tout renouvellement, le pharmacien hospitalier devra joindre à sa commande, la copie de l'ATU (renouvellement) et une copie de la fiche de suivi (cf. Annexes C).

L'expédition de risdiplam par Roche France SAS sera conditionnée à la réception de ces documents.

Toutes les commandes devront être adressées à :

Cellule ATU risdiplam – Société Euraxi Pharma

Tel : 0801 902 519

Fax : 02 46 99 03 51

Courriel : atu-risdiplam@euraxipharma.fr

2.3 Rôle de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé (ANSM)

L'ANSM a mis en place avec Roche France SAS ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le rôle de l'ANSM consiste en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives de risdiplam. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'ANSM évalue tous les 6 mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par Roche France SAS. Après validation par l'ANSM, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 6 mois par Roche France SAS aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information et sera diffusé sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr).

2.4 Rôle du laboratoire Roche France SAS

Roche France SAS fournit via la cellule ATU risdiplam de la société Euraxi Pharma un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins qui en font la demande et aux pharmaciens concernés exerçant dans un établissement de santé public ou privé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

Roche France SAS honore les commandes de risdiplam émanant des pharmaciens dans les conditions suivantes :

- 1- Pour une première commande pour tout nouveau patient, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée,
 - c. La copie de la fiche de demande initiale de traitement dûment complétée (cf. Annexes C).

- 2- Pour les éventuelles commandes intermédiaires dans le cas où la première commande est faite pour un mois de traitement alors que l'ATU est octroyée pour une durée supérieure, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU octroyée.

- 3- Pour une ATU renouvelée par l'ANSM, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - a. Le bon de commande,
 - b. La copie de l'ATU nouvellement octroyée,
 - c. La copie de la dernière fiche de suivi médical dûment complétée (cf. Annexes C).

La cellule ATU risdiplam :

- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Montpellier chargé du suivi national du risdiplam,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 6 mois, à l'ANSM ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- diffuse, tous les 6 mois, le résumé de ces rapports validé par l'ANSM aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament en ATU, doit en faire la déclaration.
Tout autre professionnel de santé peut également suivre cette procédure de notification.

3.1.2 Que déclarer ?

- Tous les effets indésirables, graves et non graves.
- Toutes les situations particulières : cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse incluant les erreurs de prescription, et d'exposition professionnelle avec ou sans effet indésirable associé.
- Toute grossesse survenant chez une femme exposée à risdiplam pendant son traitement ou dans le mois qui suit la dernière dose.
- Toute grossesse survenant chez une femme dont le partenaire est en cours de traitement avec risdiplam ou pendant les 4 mois qui suivent la dernière dose.
- Toute exposition au cours de l'allaitement

3.1.3 Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en a connaissance.

3.1.4 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexe C5).
En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexe C6).
En cas d'arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe C4).

3.1.5 A qui déclarer ?

En cas d'un effet indésirable, le formulaire de déclaration d'effet indésirable (cf. Annexe C5) sera renseigné et envoyé sans délai à la Direction de la Pharmacovigilance de Roche France SAS.

Roche France SAS – Direction de la Pharmacovigilance

Par e-mail : paris.pharmacovigilance@roche.com

En cas de difficultés en lien avec l'email
par fax au : 01.47.61.77.77

Dans l'éventualité d'une grossesse, le formulaire de signalement de grossesse (cf. Annexe C6) sera envoyé sans délai à la Direction de la Pharmacovigilance de Roche SAS.

Roche France SAS- Direction de la Pharmacovigilance

Par e-mail : paris.pharmacovigilance@roche.com

En cas de difficultés en lien avec l'email
par fax au : 01.47.61.77.77

En cas d'arrêt de traitement, remplir et transmettre également la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexe C4).

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables sur le site de l'ANSM www.ansm.santé.fr, rubrique Déclarer un effet indésirable ou directement sur le site signalement-sante.gouv.fr.

3.3 Rôle du laboratoire Roche France SAS

Roche France SAS collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

3.3.1 Transmission à l'ANSM des effets indésirables dont Roche France SAS a connaissance

Roche France SAS a l'obligation de transmettre à l'ANSM (via EudraVigilance module EVPM) :

- Tout effet indésirable grave suspecté, survenu dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen ou un pays tiers, dont il a eu connaissance, sans délai et au plus tard dans les 15 jours qui suivent la réception de l'information ;
- Tout effet indésirable non grave suspecté, survenu dans un Etat membre de l'Union européenne ou un Etat partie à l'accord sur l'Espace économique européen, dont il a eu connaissance, et ce, dans les 90 jours suivant la réception de l'information

Les modalités pratiques de transmission de ces cas au CRPV chargé du suivi national sont définies par le CRPV et transmises à Roche France SAS.

Ces modalités ne concernent pas la transmission d'observations d'effets indésirables suspects, inattendus et graves (SUSARs), survenus dans le cadre d'essais cliniques interventionnels.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), Roche France SAS contacte l'ANSM sans délai et lui transmet tout document utile.

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

Roche France SAS établit tous les 6 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation de risdiplam et une partie relative à la pharmacovigilance qui comprend l'ensemble des effets indésirables (graves et non graves) et toute information utile à l'évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l'emploi de risdiplam.

Ce rapport de synthèse accompagné d'un projet de résumé est transmis par Roche France SAS tous les 6 mois à l'ANSM par courrier et par mail (atu@ansm.santé.fr) et au CRPV en charge du suivi national. Après validation par l'ANSM, Roche France SAS transmet tous les 6 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

Ce résumé sera également diffusé sur le site Internet de l'ANSM.

3.4 Rôle de l'ANSM

L'ANSM :

- prend connaissance des informations qui lui sont transmises par Roche France SAS ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prendra toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament.
- informe Roche France SAS de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement,
- valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par Roche France SAS avant sa diffusion.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Montpellier a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec risdiplam.

Il est destinataire (via Roche France SAS) des effets indésirables graves transmis à l'ANSM, des rapports périodiques de synthèse et de leurs résumés et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents. Il peut demander à Roche France SAS de lui fournir toute information complémentaire nécessaire à l'évaluation.

ANNEXES

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

A1 : Manuel de pharmacie de risdiplam fourni dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

Annexe B : Note d'information destinée au patient

B1 : Instructions d'utilisation destinées aux patients et aidants

Annexes C : Fiches de suivi médical :

C1 : Fiche de demande d'accès au traitement

C2 : Fiche d'initiation de traitement

C3 : Fiche de visites de suivi

C4 : Fiche d'arrêt de traitement

C5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu

C6 : Fiche de signalement de grossesse

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

La « note d'information thérapeutique destinée au prescripteur » vous sera transmise par Roche ou par la cellule dédiée ATU risdiplam - Société Euraxi Pharma une fois l'autorisation de l'ANSM transmise à la cellule ATU.

Annexe A1 : Manuel de pharmacie de risdiplam fourni dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

Manuel de pharmacie de risdiplam fourni dans le cadre de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

Table de matières

1. Glossaire de terminologie	18
2. Aperçu du médicament et de la procédure de préparation	18
2.1 Médicament	18
2.2 Description détaillée du contenu du flacon	19
2.3 Fournitures de pharmacie	19
2.4 Conservation initiale du médicament (avant reconstitution)	20
2.5 Approvisionnement et réapprovisionnement du médicament au patient	20
2.6 Volumes et sélection du dosage de la solution	20
2.7 Seringues orales et instructions d'utilisation	20
2.8 Aperçu de la préparation	22
2.9 Manipulation sécurisée du médicament	23
2.10 Matériel et équipement utilisés pour la préparation	23
2.11 Préparation de risdiplam (60 mg) poudre pour solution buvable	24
2.12 Étiquettes	25
3. Conservation et transport après la reconstitution du risdiplam en poudre pour solution buvable	26
4. Retour/destruction	26
Annexe 1 : Formulaire de la pharmacie	27
Annexe 2 : Nombre de flacons à distribuer conformément à la période de temps	30
Annexe 3 : Spécifications et instructions pour la commande de fournitures de laboratoire	31
Annexe 4 : Tableau de doses	33

1. Glossaire de terminologie

Terme utilisé	Description
CRO (Cenetron)	Fournisseur sous contrat qui va acheter, entreposer, réassembler et distribuer les fournitures de laboratoire (adaptateurs pour flacon, seringues, et sacs isothermes) pour les centres participants.
Médicament	Terme qui fait référence à la préparation de risdiplam reconstitué.
Eau	<p>Il convient d'utiliser de l'eau purifiée ou de l'eau pour préparation injectable (ppi). Un produit commercial en flacon ou bouteille pour un usage par voie parentérale peut être utilisé à condition que ce produit ait une autorisation de mise sur le marché.</p> <p>La qualité de l'eau utilisée pour la voie parentérale est appropriée, car elle ne contient pas d'ions, mais il n'est pas nécessaire de maintenir sa stérilité durant la manipulation. Pour cette raison, l'eau purifiée pour administration par voie orale est également adaptée comme milieu alternatif. La manipulation habituelle de préparation des produits oraux est à appliquer.</p>
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
Adaptateur pour flacon	Les adaptateurs pour flacon permettent d'adapter une seringue orale au flacon pour une extraction sans contamination du volume de la dose. Des adaptateurs pour flacon spécifiquement adaptés pour le type de flacon utilisé seront fournis à la pharmacie par Cenetron.

2. Aperçu du médicament et de la procédure de préparation

Ce manuel de pharmacie s'adresse au pharmacien qualifié responsable de la préparation et de la dispensation du risdiplam fourni aux patients inclus dans le programme d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

2.1 Médicament

Risdiplam se présente sous forme de poudre pour solution buvable contenue dans un flacon en verre ambré de 100 ml avec un bouchon à vis avec bague d'inviolabilité équipé d'une sécurité enfant. Avant d'être dispensé aux patients, le flacon contenant la poudre de risdiplam nécessitera une reconstitution avec de l'eau, comme décrit dans les rubriques suivantes.

2.2 Description détaillée du contenu du flacon

Nom sur l'étiquette du flacon	Risdiplam 60 mg en poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)
Contenu lyophilisé	2 g de poudre
Contenu après reconstitution	80 ml de solution active
Aspect de la solution	Solution jaunâtre à jaune, arôme de fraise
Excipients	Mannitol, isomalt, acide tartrique, acide ascorbique, édétate disodique, benzoate de sodium, sucralose, macrogol 6000, arôme de fraise

2.3 Fournitures de pharmacie

Approvisionnement en médicament

L'approvisionnement initial et tous les réapprovisionnements de risdiplam seront gérés par l'équipe **ATU de Roche**. Le contact local chez Roche agira comme premier contact.

La concentration dans chaque flacon envoyé à la pharmacie est la suivante :

- Un flacon contenant 60 mg de risdiplam, ci-après appelé flacon de 60 mg (60 mg de risdiplam en poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml))
- **Le nombre de flacons envoyés par patient couvrira un approvisionnement de 2 mois basé sur le poids du patient, sauf pour le 1^{er} approvisionnement qui comprendra 6 flacons (quel que soit l'âge et le poids du patient).**

Fournitures de laboratoire

Les fournitures suivantes seront directement envoyées à la pharmacie par Cenetron (CRO sous contrat) : Il s'agit d'un « kit de démarrage » qui vise à procurer une quantité de fournitures de laboratoire pour environ trois patients. Les fournitures de laboratoire seront transmises en vrac (et non sous la forme d'emballage individuel destiné à un patient) :

- 15 seringues orales de 6 ml + bouchons
- 15 seringues orales de 12 ml + bouchons
- 25 adaptateurs pour flacon
- 3 sacs isothermes

Veillez noter :

Fournitures de laboratoire « kit de démarrage »

L'équipe ATU Roche déclenchera le premier envoi des fournitures de laboratoire du « kit de démarrage » pour chaque pharmacie, à l'adresse indiquée sur le bon de commande, une fois que l'ATU a été octroyée pour leur premier patient.

Nouvelles commandes des fournitures de laboratoire

Toute fourniture nécessaire, par exemple pour de nouveaux patients pour une même pharmacie ou pour un réapprovisionnement, est gérée par la pharmacie. Des kits supplémentaires doivent être commandés via le lien de réapprovisionnement de kits sur le site de Cenetron (consulter l'Annexe 3 pour de plus amples détails).

2.4 Conservation initiale du médicament (avant reconstitution)

La température de conservation et d'expédition est inférieure à 25 °C lors de la livraison à la pharmacie.

2.5 Approvisionnement et réapprovisionnement du médicament au patient

Le nombre de flacons de risdiplam fourni dépend du poids, de l'âge et de la dose du patient.

Un tableau présenté en Annexe 2 présente le nombre de flacons à dispenser conformément à la dose quotidienne et à la consultation suivante programmée.

La dose totale quotidienne en administration unique sera calculée de la manière suivante :

- Patient âgé de 2 mois à 2 ans : **0,2 mg/kg**
- Patient âgé de plus de 2 ans et pesant moins de 20 kg : **0,25 mg/kg**
- Patient âgé de plus de 2 ans et dont le poids est supérieur ou à égal à 20 kg : **dose fixe de 5 mg** qui correspondra à un volume de 6,6 ml selon la concentration de 0,75 mg/ml.

La procédure pour le calcul de la dose est décrite de manière plus détaillée dans la rubrique 2.6.

Après la reconstitution, le médicament peut être administré pendant 64 jours au maximum et doit être conservé entre +2 et +8 °C (stabilité du risdiplam en cours d'utilisation). Les patients recevront une quantité de médicament pour une période maximale de 2 mois afin de garantir un approvisionnement continu.

2.6 Volumes et sélection du dosage de la solution

La dose individuelle et le volume de médicament appropriés sont calculés et peuvent être documentés sur un Formulaire de pharmacie (voir exemple en Annexe 1).

Procédure :

- **La solution buvable de risdiplam peut être préparée jusqu'à 2 jours avant la venue du patient**
- Celle-ci est préparée conformément au poids relevé au cours de la dernière consultation
- **Le volume à prélever sera renseigné sur l'étiquette (espace libre dédié) une fois que le poids actualisé du patient sera recueilli** et fourni au pharmacien par le médecin prescripteur
- **Le volume correspondant à la dose quotidienne est calculé le jour de la consultation sur la base du nouveau poids du patient**

En cas de changement de poids nécessitant la préparation d'un ou de plusieurs flacons supplémentaires, le centre doit contacter le point de contact local chez Roche.

2.7 Seringues orales et instructions d'utilisation

Lors de la dispensation de la solution buvable de risdiplam, le patient/l'aidant doit également recevoir un ensemble de seringues orales (Neomed) de couleur ambrée, réutilisables, de taille adaptée à la dose. Les seringues orales réutilisables seront fournies en vrac à la pharmacie par une CRO (Cenetron) indépendamment de la fourniture des flacons de risdiplam. Une quantité suffisante de seringues orales réutilisables pour couvrir une période d'au moins deux mois doit être fournie au patient/à l'aidant (incluant des seringues de rechange en cas de dommage, de perte, ...).

Tous les patients présentant un **poids corporel de 20 kg ou plus** recevront **des seringues orales réutilisables de 12 ml**.

Pour les patients dont le **poids corporel est inférieur à 20 kg et les patients âgés de moins de 2 ans**, la taille adaptée des seringues doit être sélectionnée en fonction des volumes calculés correspondant à la dose quotidienne prescrite (voir le tableau ci-dessous).

Plage des volumes correspondant aux doses quotidiennes prescrites (ml)	Taille de la seringue orale	Paliers de graduation
1,0 à 6,0	6 ml	0,1 ml
6,2 à 6,6	12 ml	0,2 ml

L'Annexe 4 inclut un tableau de doses qui peut être utilisé pour aider au calcul du volume correspondant à la dose prescrite. Cependant pour les doses non mentionnées dans le tableau, le calcul de la dose et du volume correspondant doit être réalisé.

Les volumes correspondant à la dose quotidienne prescrite calculés avec une précision de deux décimales seront arrondis au palier de graduation le plus proche de la seringue orale sélectionnée. Ils seront arrondis à la baisse si le volume calculé est inférieur au milieu du palier de graduation, et arrondis à la hausse s'il est supérieur à la valeur du milieu. Si le volume calculé correspondant à la dose quotidienne prescrite est exactement au milieu, entre deux paliers de graduation, le volume correspondant à la dose quotidienne prescrite sera arrondi à la hausse jusqu'au palier de graduation supérieur suivant (par ex. 6,30 ml à 6,4 ml, 1,05 ml à 1,1 ml). Exemples :

Volume de dose calculé (deux chiffres après la virgule)	Seringue orale utilisée (palier de graduation)	Volume dispensé (décimale la plus proche)
1,05 ml	6 ml (0,1 ml)	1,1 ml
3,44 ml	6 ml (0,1 ml)	3,4 ml
3,49 ml	6 ml (0,1 ml)	3,5 ml
6,29 ml	12 ml (0,2 ml)	6,2 ml
6,30 ml	12 ml (0,2 ml)	6,4 ml

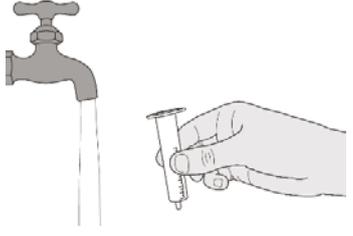
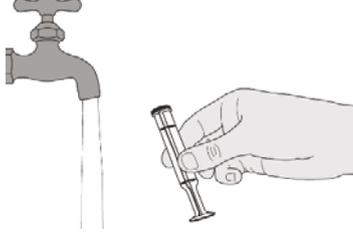
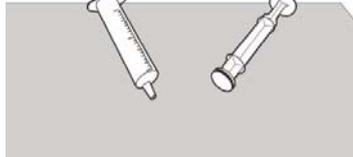
Les patients/les aidants doivent recevoir des « Instructions d'utilisation » sur la procédure d'administration à suivre (aide pour l'administration à domicile).

Les seringues orales fournies dans l'emballage de fournitures de laboratoire sont réutilisables.

L'administration de la solution buvable de risdiplam doit avoir lieu immédiatement après avoir extrait du flacon le volume approprié dans la seringue orale. Si le médicament reste dans la seringue orale pendant plus de 5 minutes, la solution de risdiplam ne doit pas être administrée mais jetée. La seringue orale réutilisable doit ensuite être soigneusement nettoyée (avec de l'eau du robinet) avant toute ré-administration (voir détails ci-dessous). La seringue orale réutilisable est à changer si elle est défectueuse

et/ou lors de l'utilisation d'un nouveau flacon de risdiplam (soit une nouvelle seringue orale au maximum 64 jours après ouverture d'un flacon).

Comment nettoyer la seringue orale réutilisable :

Etape	Illustration	Description
1)		<p>Retirer le piston de la seringue orale.</p> <p>Bien rincer le cylindre de la seringue orale à l'eau claire.</p>
2)		<p>Bien rincer le piston à l'eau claire.</p>
3)		<p>Vérifier que le cylindre de la seringue orale et le piston sont propres.</p> <p>Placer le cylindre de la seringue orale et le piston sur une surface propre en lieu sûr pour sécher.</p> <p>Laver vos mains avec du savon et de l'eau.</p> <p>Une fois séchés, remettre le piston dans le cylindre de la seringue orale et conserver la seringue avec le médicament.</p>

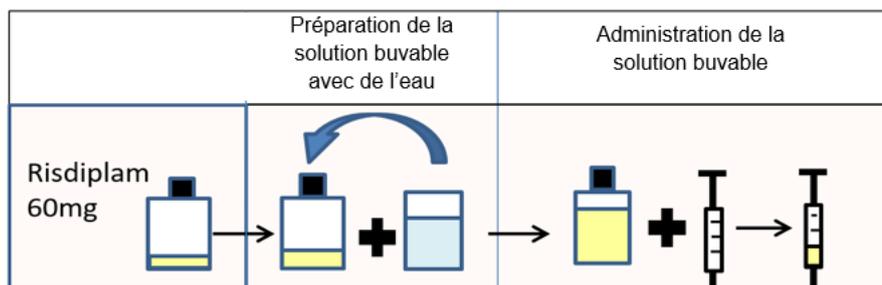
Le médicament peut également être administré via une sonde de gastrostomie ou une sonde nasogastrique. Le même type de seringue orale peut être utilisé pour ces voies, en se conformant au document « Instructions d'utilisation » destiné aux patients.

Le patient recevra le nombre approprié de flacons de médicament et de seringues orales pour chaque période d'administration (jusqu'à 2 mois).

2.8 Aperçu de la préparation

La préparation de la solution buvable se fait en une seule étape (voir Figure 1) :

Figure 1 : Schéma du processus de reconstitution du risdiplam à 60 mg en poudre pour solution buvable



2.9 Manipulation sécurisée du médicament

La préparation du médicament ne nécessite pas une manipulation aseptique.

- La reconstitution de risdiplam sera réalisée en pharmacie et par du personnel de pharmacie qualifié. Eviter l'exposition à la poudre de risdiplam en suspension dans l'air et suivre la ou les recommandations locales. Il est recommandé d'utiliser un équipement adéquat.
- Manipuler avec précaution les flacons remplis de poudre afin d'éviter l'exposition à la poudre en suspension dans l'air
- Porter des gants durant la préparation du médicament
- Si la poudre ou la solution reconstituée entre en contact avec la peau, laver immédiatement la zone de contact avec de l'eau savonneuse

Au cas où le médicament serait préparé avant la venue des patients, **il peut être préparé jusqu'à deux (2) jours avant qu'il ne soit délivré à la pharmacie.**

La date « Ne pas utiliser le traitement après » ne doit pas dépasser 64 jours à compter du jour de la préparation. Le personnel du centre doit informer les patients qu'ils ne doivent pas utiliser un médicament arrivé à expiration. Au-delà de 64 jours, les patients doivent être avisés de revenir à la pharmacie pour recevoir un nouvel approvisionnement.

La préparation du médicament doit par ailleurs être examinée pour confirmer qu'elle est conforme, et signée par le pharmacien ayant préparé le médicament et par un deuxième membre qualifié du personnel de la pharmacie.

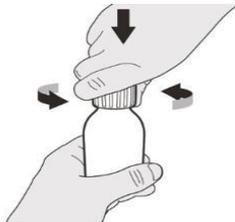
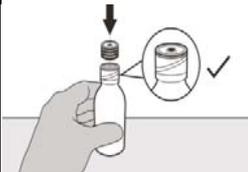
2.10 Matériel et équipement utilisés pour la préparation

- Médicament (nombre de flacons)
- Eau purifiée ou eau ppi. Si de l'eau ppi est utilisée à la place de l'eau purifiée, un produit commercialisé ayant reçu une autorisation de mise sur le marché doit être utilisé
- Une éprouvette graduée adaptée doit être utilisée
- Fournitures de laboratoire (adaptateur pour flacon, seringues orales réutilisables et sac isotherme)

Si, à la réception, un flacon présente de la poudre jaunâtre sur la partie extérieure, soit sur le côté extérieur du col du flacon, soit sur la partie filetée du bouchon, veuillez ne pas utiliser ce flacon pour préparer le médicament. Demander un nouveau flacon à votre point de contact local chez Roche.

Pour toute réclamation concernant un flacon de risdiplam ou des fournitures de laboratoire, veuillez contacter votre point de contact local chez Roche.

2.11 Préparation de risdiplam (60 mg) poudre pour solution buvable

Etape	Illustration	Description
1)		Tapoter doucement sur le fond du flacon afin de détacher la poudre des parois.
2)		Retirer le bouchon en l'enfonçant vers le bas puis en tournant vers la gauche (sens inverse des aiguilles d'une montre). Ne pas jeter le bouchon.
3)		Verser soigneusement 79 ml d'eau purifiée ou d'eau ppi dans le flacon de médicament.
4)		Tenir le flacon de médicament sur une table avec une main. Insérer l'adaptateur pour flacon dans le goulot du flacon en l'enfonçant avec l'autre main. Vérifier qu'il est complètement fixé contre les bords du flacon.

5)		<p>Remettre le bouchon sur le flacon. Tourner le bouchon vers la droite (sens des aiguilles d'une montre) pour fermer le flacon.</p> <p>S'assurer qu'il est complètement fermé, puis secouer vigoureusement pendant 15 secondes.</p> <p>Attendre 10 minutes. Vous devez obtenir une solution limpide.</p> <p>Secouer vigoureusement de nouveau pendant 15 secondes.</p>
6)		<p>Calculer la date limite d'utilisation en comptant 64 jours après le jour de la reconstitution (Remarque : le jour de la reconstitution est compté comme le jour 0. Par exemple, si la reconstitution a lieu le 1^{er} avril, la date limite d'utilisation sera le 4 juin).</p> <p>Remettre le flacon dans sa boîte d'origine. Le pharmacien doit compléter l'étiquette de la boîte (en mentionnant l'identité du patient, la date de reconstitution, la posologie, la date limite d'utilisation) avant de délivrer le médicament au patient.</p> <p>Conserver la boîte au réfrigérateur en position verticale.</p>

2.12 Étiquettes

Les flacons et les boîtes en carton seront étiquetés conformément à leur contenu :

Risdiplam 60 mg en poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)

Étiquettes sur les boîtes en carton :

L'emballage extérieur comporte un livret multilingue avec une page de garde conformément aux exigences du laboratoire et/ou réglementaires.

L'étiquette des boîtes de solutions buvables de risdiplam possède un espace pour la saisie du volume correspondant à la dose attribuée pour chaque patient. Le volume doit être consigné sur l'étiquette peu de temps avant la dispensation au patient, après que le poids actualisé a été confirmé par le médecin prescripteur (voir le formulaire en Annexe 1).

3. Conservation et transport après la reconstitution du risdiplam en poudre pour solution buvable

Le conditionnement secondaire des flacons comprendra des boîtes.

Après reconstitution de la solution du médicament, les flacons doivent être remis dans leur emballage extérieur d'origine. Le **médicament doit être protégé de la lumière**, et les flacons doivent donc être conservés dans les boîtes tout au long de la période d'utilisation. **Les flacons doivent être conservés au réfrigérateur entre +2 et +8 °C**, comme indiqué sur l'étiquette. **Les flacons sont transportés au domicile par le patient lui-même à l'aide d'un sac isotherme et des éléments réfrigérants fournis par la pharmacie.**

Des instructions sont à donner au patient et à sa famille/aidant de conserver les flacons de médicament toujours en position verticale dans leur boîte au réfrigérateur à domicile et hors de portée des enfants. L'extérieur du goulot du flacon et l'adaptateur pour flacon doivent être gardés secs et propres. Si l'adaptateur ou le goulot du flacon présentent des résidus de solution après l'extraction d'une dose, un chiffon sec doit être utilisé pour retirer la solution avant de refermer le flacon. Le sac isotherme et les éléments réfrigérants doivent être rapportés pour chaque réapprovisionnement.

4. Retour/destruction

Les patients/aidants doivent être avisés de garder et conserver les flacons et les seringues orales utilisés et de les rapporter en personne à la pharmacie à la consultation suivante, y compris les flacons vides, pour destruction.

Annexe 1 : Formulaire de la pharmacie

RUBRIQUE 1: Type de dispensation (Veuillez cocher l'élément qui s'applique)

Médicament préparé pour la distribution au patient lors d'une consultation

La préparation doit être réalisée en 2 étapes :

- Avant la consultation : préparation du nombre requis de flacons d'après le poids le plus récent du patient obtenu lors d'une précédente consultation

- Jour de la consultation : calcul du volume correspondant à la dose dispensée après avoir recueilli le poids actualisé du patient

- Cas particulier : médicament préparé avec le poids actualisé le jour de la consultation - la rubrique 4 ne s'applique pas

Médicament préparé pour le réapprovisionnement entre les consultations

La préparation doit s'effectuer en 1 étape, la rubrique 4 ne s'applique pas

RUBRIQUE 2 : Calcul de la dose (Veuillez cocher l'élément qui s'applique)

POIDS du patient, fourni par la confirmation écrite du médecin prescripteur : kg

PATIENTS ÂGÉS DE 2 MOIS à 2 ANS

Dose (mg) = 0,2 mg/kg * kg = mg

PATIENTS ÂGÉS DE 2 ANS ET PLUS, DONT LE POIDS EST < 20 KG

Dose (mg) = 0,25 mg/kg * kg = mg

PATIENTS ÂGÉS DE 2 ANS ET PLUS DONT LE POIDS EST ≥ 20 KG : veuillez attribuer la dose fixe de 5 mg, soit un volume de 6,6 ml correspondant à la dose dispensée

RUBRIQUE 3 : Préparation du médicament (Veuillez cocher l'élément qui s'applique)

Rubrique 3.1 :

Nombre de semaines prévues jusqu'à la prochaine distribution :

semaines (généralement 8 semaines ou 56 jours)

Nombre de flacons à préparer (Veuillez-vous référer à l'Annexe 2 du manuel de pharmacie) :

flacons

Rubrique 3.2 : REMPLIR L'ÉTIQUETTE

Veillez remplir l'étiquette avec : la date de reconstitution/dispensation / Ne pas utiliser le traitement après / Numéro d'identification du patient

Veillez laisser vide l'espace réservé au volume correspondant à la dose.

Si le médicament est préparé pour la dispensation au patient lors d'une consultation, veuillez conserver le médicament préparé conformément aux instructions et passer à la rubrique 4 une fois que le poids actualisé aura été recueilli

Si le médicament est préparé pour un réapprovisionnement entre des consultations, veuillez passer à la rubrique 5

RUBRIQUE 4 : Vérification supplémentaire du poids pour le médicament préparé en vue d'une consultation du patient

POIDS DU JOUR (poids enregistré le jour de la dispensation, fourni par la confirmation écrite du

médecin prescripteur) : , kg

PATIENTS ÂGÉS DE 2 MOIS à 2 ANS

Dose (mg) = 0,2 mg/kg * , kg = , mg

PATIENTS ÂGÉS DE 2 ANS ET PLUS, DONT LE POIDS EST < 20 KG

Dose (mg) = 0,25 mg/kg * , kg = , mg

PATIENTS ÂGÉS DE 2 ANS ET PLUS DONT LE POIDS EST ≥ 20 KG : veuillez attribuer la dose fixe de 5 mg, soit un volume de 6,6 ml correspondant à la dose dispensée

Veillez-vous assurer que le nombre de flacons préparés à la Rubrique 3.1 est toujours adéquat. Si nécessaire, préparez des flacons supplémentaires.

RUBRIQUE 5 : Calcul du volume correspondant à la dose dispensée – remplir les étiquettes

Rubrique 5.1 : Calcul du volume de la dose

Si le patient est âgé de 2 ans et plus et que son poids est ≥ 20 kg : **Dose = 5mg** et le **VOLUME CORRESPONDANT A LA DOSE** est de 6,6 ml. Passer à la rubrique 5.2

VOLUME CORRESPONDANT A LA DOSE (ml) = , mg / 0,75 mg/ml = , ml

Dose

(conformément à la rubrique 2 si la rubrique 4 ne s'applique pas)

Rubrique 5.2 : Calcul du volume arrondi de la dose dispensée

Le volume de la dose calculé sera arrondi à la graduation la plus proche des seringues orales sélectionnées (Voir le Manuel de pharmacie, Rubrique 2.7)

Plage des volumes de doses (ml)	1,00 à 6,00	à 6,20 à 6,60
Taille de la seringue orale	6 ml	12 ml
Paliers de graduation	0,1 ml	0,2 ml

- VOLUME ARRONDI DE DOSE à dispenser : , ml **Remplir les étiquettes en conséquence**
- Taille de la seringue : , ml

Annexe 2 : Nombre de flacons à distribuer conformément à la période de temps

*Nombre maximal de flacons à distribuer conformément à la période de temps

Dose en mg	Jours de traitement jusqu'à la consultation suivante du patient (généralement 56 jours)							
	7	14	21	28	35	42	49	56
1,1	1	1	1	1	1	1	1	2
1,2	1	1	1	1	1	1	2	2
1,3	1	1	1	1	1	1	2	2
1,4	1	1	1	1	1	2	2	2
1,5	1	1	1	1	1	2	2	2
1,6	1	1	1	1	1	2	2	2
1,7	1	1	1	1	2	2	2	2
1,8	1	1	1	1	2	2	2	2
1,9	1	1	1	1	2	2	2	2
2	1	1	1	2	2	2	2	2
2,1	1	1	1	2	2	2	2	3
2,2	1	1	1	2	2	2	2	3
2,3	1	1	1	2	2	2	3	3
2,4	1	1	1	2	2	2	3	3
2,5	1	1	1	2	2	2	3	3
2,6	1	1	1	2	2	2	3	3
2,7	1	1	2	2	2	3	3	3
2,8	1	1	2	2	2	3	3	3
2,9	1	1	2	2	2	3	3	3
3	1	1	2	2	2	3	3	4
3,1	1	1	2	2	2	3	3	4
3,2	1	1	2	2	3	3	3	4
3,3	1	1	2	2	3	3	3	4
3,4	1	1	2	2	3	3	3	4
3,5	1	1	2	2	3	3	4	4
3,6	1	1	2	2	3	3	4	4
3,7	1	1	2	2	3	3	4	4
3,8	1	2	2	2	3	3	4	4
3,9	1	2	2	3	3	3	4	4
4	1	2	2	3	3	4	4	5
4,1	1	2	2	3	3	4	4	5
4,2	1	2	2	3	3	4	4	5
4,3	1	2	2	3	3	4	4	5
4,4	1	2	2	3	3	4	4	5
4,5	1	2	2	3	3	4	4	5
4,6	1	2	2	3	3	4	5	5
4,7	1	2	2	3	4	4	5	5
4,8	1	2	2	3	4	4	5	5
4,9	1	2	2	3	4	4	5	5
5	1	2	2	3	4	4	5	6

Annexe 3 : Spécifications et instructions pour la commande de fournitures de laboratoire

Les fournitures de laboratoire (adaptateurs pour flacon, seringues et sacs isothermes) seront remises à la pharmacie directement par Cenetron (CRO sous contrat). **L'envoi du kit de démarrage à chaque nouvelle pharmacie sera déclenché par l'équipe ATU Roche** et comprendra :

- Des d'adaptateurs pour flacon (25 unités)
- Des seringues de 6 ml et bouchons (15 seringues et bouchons)
- Des seringues de 12 ml et bouchons(15 seringues et bouchons)
- 3 sacs isothermes

Description technique des fournitures de laboratoire

Fourniture	Fabricant	Référence	Quantité par kit
Adaptateur pour flacon compatible ENFIT	Miktell	8800E	25
Seringue orale réutilisable ENFIT ambrée de 6 ml	Neomed	BA-S6NC	15
Seringue orale réutilisable ENFIT ambrée de 12 ml	Neomed	BA-S12NC	15
Sac isotherme de 11,75x10,5x6 pouces (30x27x15 cm)	Distribué par 4Imprint	Sans objet	3

Toute quantité supplémentaire de fournitures de laboratoire requise pour les patients suivants ou pour un réapprovisionnement doit être commandée par la pharmacie.

Exemple : Si une nouvelle pharmacie a 5 patients pour lesquels une ATU a été octroyée de façon simultanée, l'équipe ATU Roche déclenchera l'envoi du kit de démarrage avec suffisamment de matériel pour 3 patients maximum. Il sera de la responsabilité de la pharmacie de commander un deuxième kit supplémentaire pour les 2 patients restants.

Instructions relatives aux nouvelles commandes

Cenetron ou sa filiale gérera le transport et prendra en charge les frais d'expédition pour les fournitures. Federal Express, le service de messagerie DHL ou une autre méthode de transport sera utilisée afin que les fournitures soient livrées dans les délais convenus.

Pour placer une nouvelle commande de fournitures, rendez-vous sur le formulaire en ligne de Cenetron spécifique à l'ATU de risdiplam (<https://www.cenetron.com/OnlineOrder/RisdiplamCUP/>). Le formulaire en ligne contient la liste des kits prédéfinis parmi lesquels choisir. Saisissez les coordonnées de la pharmacie et les kits à commander. En outre, veuillez-vous référer aux délais de livraison estimés du formulaire en ligne de Cenetron pour chaque pays. Le numéro d'identification de l'établissement de santé (champ obligatoire pour le réapprovisionnement) sera envoyé par email par Cenetron au destinataire des fournitures de laboratoire du site lorsque le premier kit aura été transmis au site (qui a été déclenché par l'équipe ATU Roche).

Il est de la responsabilité de chaque pharmacie de contrôler ses propres stocks et de veiller à ce que les commandes soient faites dans un délai suffisant pour permettre la livraison des fournitures sans compromettre le calendrier de traitement des patients. Lors de la commande, il convient de tenir compte des délais de préparation des fournitures par Cenetron d'une semaine en plus du délai de livraison estimé pour le pays.

Remarque : Cenetron ne fournira aucun élément réfrigérant

En cas de problèmes ou d'urgences d'approvisionnement, les pharmacies peuvent contacter Cenetron
Diagnostics directement au +1 512-439-5000

Annexe 4 : Tableau de doses

Age : de 2 mois à 2 ans

Dose : 0,2 mg/kg

Poids corporel (kg)	Dose à administrer (mg)	Volume correspondant à la dose (mL)	Taille de seringue orale à utiliser (mL)
2,5–2,8	0,53	0,7	6 mL
2,9–3,1	0,60	0,8	6 mL
3,2–3,5	0,68	0,9	6 mL
3,6–3,9	0,75	1,0	6 mL
4,0–4,3	0,83	1,1	6 mL
4,4–4,6	0,90	1,2	6 mL
4,7–5,0	0,98	1,3	6 mL
5,1–5,4	1,05	1,4	6 mL
5,5–5,8	1,13	1,5	6 mL
5,9–6,1	1,20	1,6	6 mL
6,2–6,5	1,28	1,7	6 mL
6,6–6,9	1,35	1,8	6 mL
7,0–7,3	1,43	1,9	6 mL
7,4–7,6	1,50	2,0	6 mL
7,7–8,0	1,58	2,1	6 mL
8,1–8,4	1,65	2,2	6 mL
8,5–8,8	1,73	2,3	6 mL
8,9–9,1	1,80	2,4	6 mL
9,2–9,5	1,88	2,5	6 mL
9,6–9,9	1,95	2,6	6 mL

10,0– 10,3	2,03	2,7	6 mL
10,4– 10,6	2,10	2,8	6 mL
10,7– 11,0	2,18	2,9	6 mL
11,1– 11,4	2,25	3,0	6 mL
11,5– 11,8	2,33	3,1	6 mL
11,9– 12,1	2,40	3,2	6 mL
12,2– 12,5	2,48	3,3	6 mL
12,6– 12,9	2,55	3,4	6 mL
13,0	2,63	3,5	6 mL

Age : plus de 2 ans

Dose : 0,25 mg/kg pour un poids corporel < 20 kg

Poids corporel (kg)	Dose à administrer (mg)	Volume correspondant à la dose (mL)	Taille de seringue orale à utiliser (mL)
8	2,03	2,7	6 mL
9	2,25	3,0	6 mL
10	2,48	3,3	6 mL
11	2,78	3,7	6 mL
12	3,00	4,0	6 mL
13	3,23	4,3	6 mL
14	3,53	4,7	6 mL
15	3,75	5,0	6 mL
16	3,98	5,3	6 mL
17	4,28	5,7	6 mL
18	4,50	6,0	6 mL
19	4,80	6,4	12 mL
≥20	4,95	6,6	12 mL

Pour les patients ≥ 20 kg:

Dose fixe de 5 mg

Volume correspondant à la dose : 6,6 mL

Taille de la seringue orale : 12 mL

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient avant toute prescription

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU)

Risdiplam* 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)

*N.B : A noter que Risdiplam correspond au nom de la substance active du médicament et sera mentionné dans l'ensemble des documents fournis. Ce médicament porte le nom de marque Evrysdi aux Etats-Unis, où une autorisation de mise sur le marché a été obtenue.

Votre médecin vous a proposé un traitement par risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml). Cette note a pour objectif de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Elle comprend :

- 1) Une information générale sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)
- 2) Une information sur le médicament (notice destinée au patient)
- 3) Les modalités de signalement des effets indésirables par le patient

1) Informations générales sur les Autorisations Temporaires d'Utilisation (ATU)

Risdiplam est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative accordée par l'ANSM.

Il s'agit d'un dispositif qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament ne disposant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM). La sécurité et l'efficacité de ce médicament dans la maladie dont vous souffrez sont seulement présumées.

Ce médicament n'ayant pas encore d'AMM en France, son utilisation dans le cadre de l'ATU est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'ANSM portant notamment sur les effets indésirables qu'il peut provoquer. L'utilisation du médicament et la surveillance de tous les patients traités se fait en conformité avec le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT) proposé par Roche France SAS et validé par l'ANSM. Des données concernant tous les patients traités seront collectées et transmises par Roche France SAS à l'ANSM tous les 6 mois. Un résumé de ces rapports est régulièrement publié par l'ANSM sur son site internet (www.ansm.sante.fr).

Risdiplam est en cours d'étude dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) et est actuellement évalué par les autorités de santé pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de la SMA.

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de risdiplam lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises à Roche France SAS et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom, ainsi que par votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'ANSM qui assurera une surveillance nationale de l'utilisation de risdiplam avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Montpellier en charge du suivi national.

En application de la loi N°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui. Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par risdiplam est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2) Informations sur risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml) (notice destinée au patient)

Vous trouverez ci-après le texte de la notice destinée au patient qui contient des informations importantes pour votre traitement. Vous devez la montrer à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter

3) Modalités de signalement des effets indésirables par le patient ou le représentant légal du patient

Le patient ou le représentant légal de l'enfant peut déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments.

Les cas d'abus, de mésusage, de pharmacodépendance, d'erreurs médicamenteuses et de surdosages font également l'objet d'une déclaration.

La déclaration doit-être faite le plus tôt possible après la survenue de l'évènement sur le site internet de l'ANSM, www.ansm.sante.fr, rubrique déclarer un effet indésirable.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie ou de la maladie de l'enfant/pupille dont vous êtes le représentant légal, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de la prise en charge de la maladie. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine ou examine l'enfant et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire.

La « notice destinée au patient » vous sera transmise par Roche ou par la cellule dédiée ATU risdiplam - Société Euraxi Pharma une fois l'autorisation de l'ANSM transmise à la cellule ATU.

Annexe B1 : Instructions d'utilisation destinées aux patients et aidants

Instructions d'utilisation destinées aux patients et aidants

Risdiplam fourni dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

Contenu

1.	Contexte	41
2.	Informations importantes sur votre médicament	42
	2.1 Transport et conservation	42
	2.2 Général	42
3.	Instructions d'utilisation	43
	3.1 Administration de la dose	43
	3.2 Après l'administration de la dose	43
	3.3 En cas de contact direct ou de déversement	43
	3.4 Doses retardées ou manquées	44
4.	Coordonnées	44
5.	Instructions schématiques	45

1. Contexte

Risdiplam est actuellement évalué par les autorités de santé pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA). Du risdiplam vous a été remis, pour vous ou votre enfant. Ce médicament a été mis à votre disposition car le médecin qui vous l'a prescrit pense que vous/votre enfant pourriez bénéficier de ce traitement dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Votre médecin prescripteur vous a informé des bénéfices et des risques de la prise de risdiplam dans le cadre de cette ATU. Ce produit n'a pas encore reçu d'autorisation de mise sur le marché en France, et toutes vos questions concernant ce traitement doivent être adressées à votre médecin prescripteur avant de continuer.

Pour la prise de risdiplam pour vous ou votre enfant, la pharmacie du centre hospitalier :

- vous fournira une quantité suffisante de risdiplam à prendre à domicile/en dehors du cadre hospitalier.
- vous fournira des instructions sur la façon dont les flacons doivent être transportés à votre domicile. Le transport du traitement nécessite l'utilisation d'un sac isotherme et d'éléments réfrigérants si nécessaire.
- vous fournira des instructions sur la façon de conserver et de prendre le médicament.
- vous remettra des seringues réutilisables afin de permettre une administration sécurisée du médicament.

Veillez lire ce document, conçu pour permettre un transport, une conservation et une administration sécurisés de risdiplam dans le cadre de cette ATU. Celui-ci doit être lu AVANT que vous (ou votre enfant) ne commenciez à utiliser le médicament. S'il vous manque tout élément listé dans les points ci-dessus et/ou si des seringues sont manquantes ou si vous avez des questions concernant l'administration de risdiplam ou sur l'ATU, veuillez-vous adresser à votre pharmacien ou à votre médecin prescripteur.

2. Informations importantes sur votre médicament

2.1 TRANSPORT ET CONSERVATION :

Note : « le médicament » fait référence au risdiplam.

- Le médicament reconstitué est à transporter dans un sac isotherme de la pharmacie à votre domicile, avec des éléments réfrigérants si nécessaire
- Conserver toujours le médicament au réfrigérateur (température : entre +2 et +8 °C)
- Conserver toujours le flacon du médicament en position verticale, et veiller à ce que le bouchon soit bien fermé
- Protéger le médicament de la lumière. Garder le flacon dans sa boîte d'origine
- Conserver les seringues orales réutilisables dans un endroit propre et sec à température ambiante
- Garder toujours le médicament et les seringues orales hors de portée des enfants

2.2 GENERAL

- Le médicament doit être reconstitué par un professionnel de santé avant d'être dispensé, c'est-à-dire qu'il doit être sous forme liquide dans le flacon lorsque vous le recevrez.
- **Ne pas utiliser si le médicament dans le flacon est une poudre.** Si c'est le cas, contacter immédiatement votre pharmacien ou votre médecin prescripteur.
- Ne pas utiliser le médicament si certains éléments associés au médicament (flacons ou seringues orales) sont endommagés ou manquants (ou n'ont pas été fournis du tout).
- **Ne pas utiliser le médicament après la date de « Ne pas utiliser le traitement après »** inscrite sur l'étiquette de la boîte.
- Si la date « Ne pas utiliser le traitement après » n'est pas inscrite sur l'étiquette de la boîte, contacter votre pharmacien et demandez-lui l'information (pour qu'elle soit ajoutée).
- Assurez-vous que votre médecin ou pharmacien vous ait montré quel type de seringue vous devez utiliser et comment mesurer votre dose quotidienne qui vous est prescrite (ml).
- **Utiliser uniquement les seringues orales réutilisables fournies par le médecin prescripteur/pharmacien pour administrer les doses.** Les seringues protègent le médicament de la lumière.
- Chaque seringue orale fournie est réutilisable lorsqu'elle est utilisée selon les instructions de nettoyage fournies, ou jusqu'à ce que les graduations de la seringue commencent à se détériorer et/ou lorsqu'il y a un problème avec le piston. Il est recommandé de changer de seringue orale lors de l'utilisation d'un nouveau flacon de risdiplam.

Une quantité suffisante de seringues orales réutilisables pour couvrir une période de 2 mois vous est fournie, incluant des seringues de rechange en cas de dommage ou perte par exemple.

- Ne pas mélanger le médicament avec des aliments ou des liquides.
- Se laver toujours soigneusement les mains avec du savon et de l'eau avant et après utilisation
- Pour avoir des informations sur la manière de préparer et d'administrer risdiplam avec une sonde de gastrostomie (G-tube) (se référer à la rubrique C) ou une sonde naso-gastrique (NG-tube) utilisant une seringue orale réutilisable (se référer à la rubrique D).

3. Instructions d'utilisation

3.1 ADMINISTRATION DE LA DOSE :

- Le médicament doit se présenter sous forme de liquide dans le flacon lorsque vous le recevrez.
- Se laver toujours soigneusement les mains avec du savon et de l'eau avant utilisation.
- Utiliser uniquement les seringues orales réutilisables fournies avec le médicament.
- Le médicament est administré quotidiennement par voie orale en utilisant une seringue orale réutilisable et selon les instructions du médecin prescripteur.
- Administrer la dose environ à la même heure chaque jour.
- La dose prescrite (ml) à administrer de façon quotidienne est indiquée sur le flacon et sur la boîte. Pour plus d'informations, veuillez consulter votre médecin prescripteur ou pharmacien AVANT de débiter le traitement.

Rappel :

Une seringue orale réutilisable de 6 ml est utilisée si le volume correspondant à la dose quotidienne de risdiplam qui vous est prescrite est compris entre 1 ml et 6 ml.

Une seringue orale réutilisable de 12 ml est utilisée si le volume correspondant à la dose quotidienne de risdiplam qui vous est prescrite est compris entre 6,2 ml et 6,6 ml.

• Une fois transféré du flacon à la seringue orale, le médicament est à utiliser immédiatement. Il ne doit pas être utilisé au-delà de 5 minutes. Ne pas conserver le médicament dans la seringue.

• S'il ne reste pas suffisamment de médicament dans le flacon pour la dose qui vous a été prescrite :

- utiliser un nouveau flacon de risdiplam pour obtenir le volume complet correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite.
- ne pas mélanger le risdiplam d'un nouveau flacon avec le flacon que vous êtes en train d'utiliser, même s'il reste une faible quantité dans celui-ci.

• Voir la rubrique 5 pour des instructions schématiques plus détaillées.

3.2 APRÈS L'ADMINISTRATION DE LA DOSE

• Les seringues orales sont réutilisables et peuvent être réutilisées (voir rubrique 2.2, point 8). Il est recommandé de prendre une nouvelle seringue orale réutilisable lors de l'utilisation d'un nouveau flacon de risdiplam.

• Pour pouvoir être réutilisées, les seringues orales doivent être nettoyées après utilisation (voir rubrique E, étapes E1-E3).

• Les seringues utilisées et les flacons vides (ou les flacons avec du liquide restant qui ne seront pas utilisés) doivent être retournés au pharmacien ou auprès de votre médecin prescripteur lors de la visite suivante, à des fins de destruction.

• Lavez-vous soigneusement les mains avec du savon et de l'eau après utilisation.

3.3 EN CAS DE CONTACT DIRECT OU DE DEVERSEMENT

• Éviter tout contact du médicament avec la peau ou les muqueuses (si vous ou votre enfant entrez en contact avec le médicament, laver immédiatement la peau avec de l'eau et du savon, rincer immédiatement les yeux avec de l'eau).

• Si vous renversez du médicament, sécher la zone avec un essuie-tout et nettoyer ensuite la zone avec de l'eau. Jeter l'essuie-tout à la poubelle et se laver soigneusement les mains avec du savon et de l'eau.

3.4 DOSES RETARDÉES OU MANQUÉES

- Risdiplam est pris une fois par jour approximativement à la même heure chaque jour. Si une dose du médicament est oubliée, l'administrer dès que possible dans les 6 heures suivant l'heure programmée de la dose. Si les 6 heures suivant l'heure programmée de la dose sont passées, sauter la dose oubliée et prendre la dose suivante à l'heure habituelle le jour suivant.
- Si une dose n'est pas totalement avalée ou en cas de vomissements après la prise d'une dose de risdiplam, ne pas administrer une autre dose pour compenser la dose incomplète. A la place, administrez la dose suivante le lendemain à l'heure habituelle. Pensez à signaler vos oublis à votre médecin prescripteur.

4. Coordonnées

Si vous avez d'autres questions ou si nécessaire, veuillez-vous adresser au :

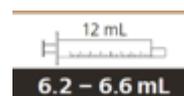
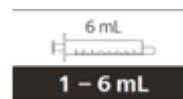
Médecin prescripteur		Téléphone : Email :
Pharmacien en charge		Téléphone : Email :

5. Instructions schématiques

A) Préparer et prélever votre volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite

Comment sélectionner correctement la seringue orale à utiliser pour votre dose quotidienne de risdiplam qui vous est prescrite

- Si le volume correspondant à la dose quotidienne de risdiplam qui vous est prescrite est compris entre 1 ml et 6 ml, utilisez une seringue orale de 6 ml.
- Si le volume correspondant à la dose quotidienne de risdiplam qui vous est prescrite est de 6,2 ml ou plus, utilisez une seringue orale de 12 ml.



A) Comment préparer votre volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam

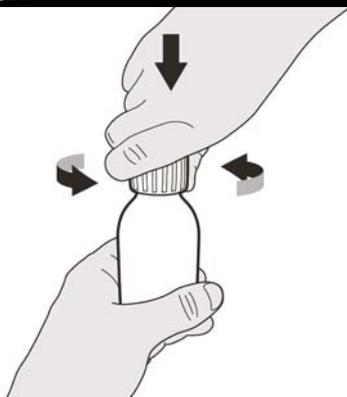


Figure A

Étape A1

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

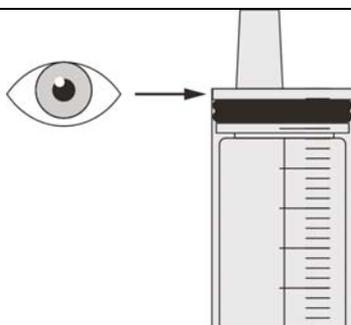


Figure B

Étape A2

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

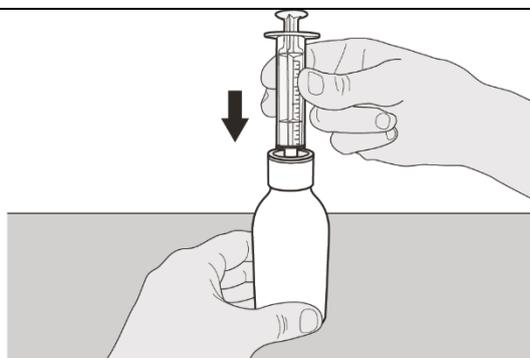


Figure C

Étape A3

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

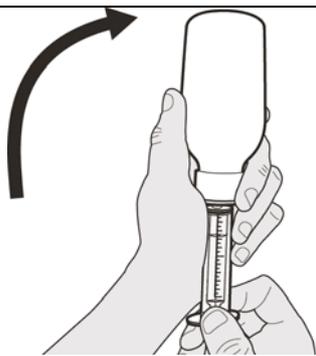


Figure D

Étape A4

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

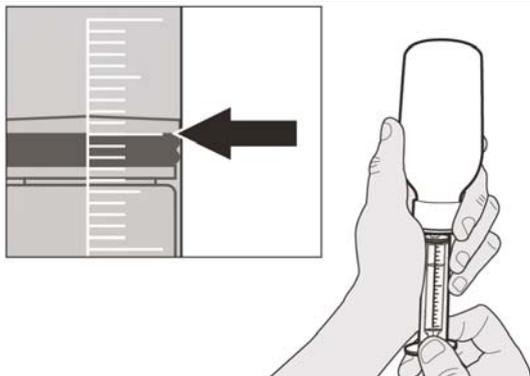


Figure E

Étape A5

Retirer doucement le piston pour prélever le volume correspondant à la dose quotidienne de risdiplam qui vous est prescrite. Le haut de la partie noire du piston doit être aligné avec la marque de mL figurant sur la seringue orale du volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite (voir Figure E).

Après le prélèvement de la dose adaptée, **maintenir le piston en place pour éviter qu'il ne bouge.**

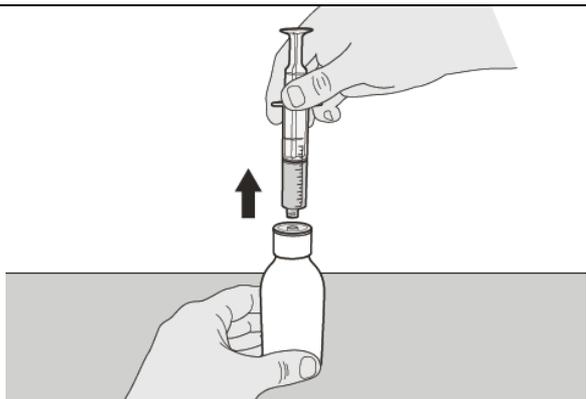
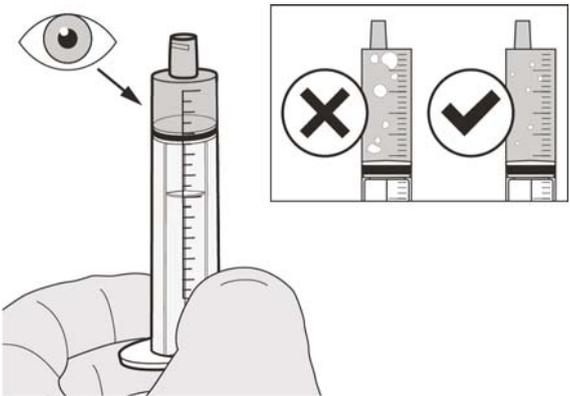
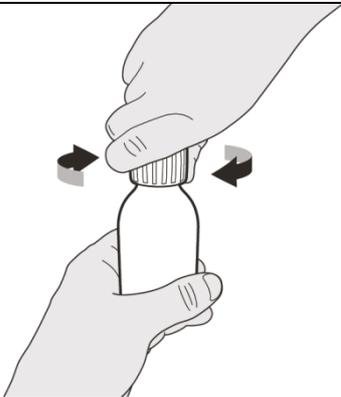


Figure F

Étape A6

Continuer à maintenir le piston en place pour éviter qu'il ne bouge. Laisser la seringue orale dans l'adaptateur pour flacon et retourner le flacon en position droite. Placer le flacon sur une surface plane. Retirer la seringue orale de l'adaptateur pour flacon en tirant doucement sur la seringue orale vers le haut (voir Figure F).

 <p>Figure G</p>	<p>Étape A7</p> <p>Tenir la seringue orale avec le bout de la seringue vers le haut. Inspecter le médicament contenu dans la seringue orale. S'il y a de grosses bulles d'air dans la seringue orale (voir Figure G) ou si vous avez prélevé le mauvais volume qui doit correspondre à la dose quotidienne de risdiplam qui vous est prescrite, insérer le bout de la seringue fermement dans l'adaptateur pour flacon. Pousser le piston jusqu'en bas afin que le médicament retourne dans le flacon et répéter les étapes A4 à A7.</p> <p>Prendre ou administrer risdiplam immédiatement après son prélèvement dans la seringue orale.</p> <p>S'il n'est pas pris dans les 5 minutes, jeter le contenu de la seringue orale et préparer une nouvelle dose.</p>
 <p>Figure H</p>	<p>Étape A8</p> <p>Remettre le bouchon sur le flacon. Tourner le bouchon vers la droite (sens des aiguilles d'une montre) pour fermer le flacon hermétiquement (voir Figure H). Ne pas retirer du flacon l'adaptateur pour flacon.</p> <p>Remplacer le flacon en position verticale au réfrigérateur.</p>
<p>Si vous ou votre enfant prenez le volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par voie orale, suivre les instructions dans « B) Comment prendre le volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par voie orale ».</p> <p>Si vous ou votre enfant prenez le volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par une sonde de gastrostomie, suivre les instructions dans « C) Comment administrer le volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par une sonde de gastrostomie ».</p> <p>Si vous ou votre enfant prenez le volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par une sonde naso-gastrique, suivre les instructions dans « D) Comment administrer le volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par une sonde naso-gastrique ».</p>	

B) Comment prendre le volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par voie orale

S'asseoir ou assoir votre enfant bien droit lors de la prise du volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par voie orale.



Figure I

Étape B1

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

Pousser **lentement** le piston jusqu'au bout pour administrer la dose complète de risdiplam (voir Figure I).

Attention : Administrer risdiplam directement dans la gorge ou trop rapidement pourrait entraîner un étouffement.

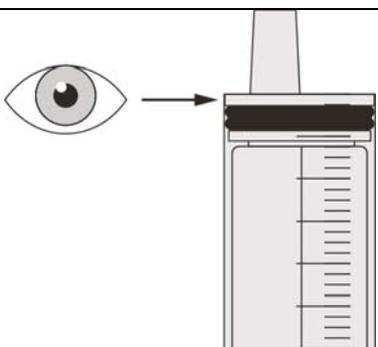


Figure J

Étape B2

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



Figure K

Étape B3

Boire de l'eau juste après avoir pris la dose prescrite de risdiplam (voir Figure K).

C) Comment administrer le volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par une sonde de gastrostomie

En cas d'administration de risdiplam par une sonde de gastrostomie, demander au médecin de vous montrer comment inspecter la sonde de gastrostomie avant d'administrer risdiplam.

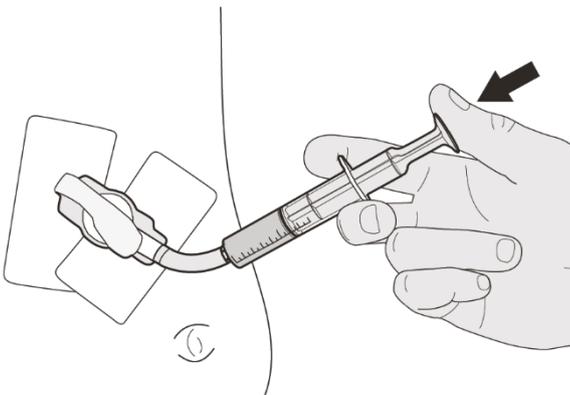


Figure L

Étape C1

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

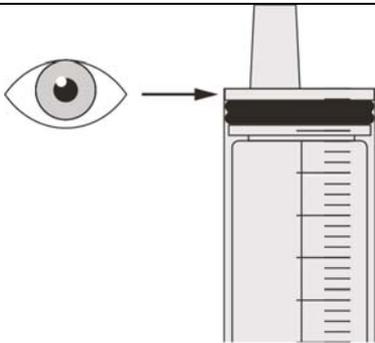


Figure M

Étape C2

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

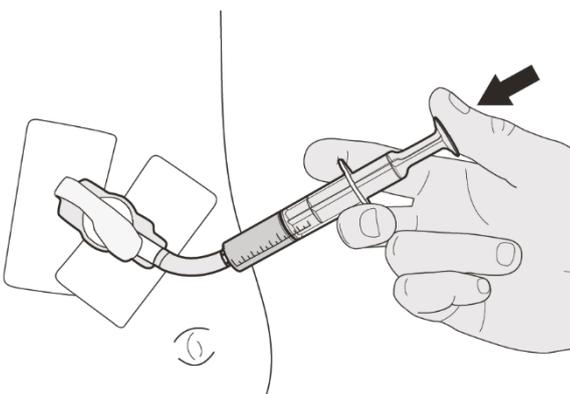


Figure N

Étape C3

Rincer la sonde de gastrostomie avec 10 à 20 ml d'eau juste après l'administration de la dose prescrite de risdiplam (voir Figure N).

D) Comment administrer le volume correspondant à la dose quotidienne qui vous est prescrite de risdiplam par une sonde naso-gastrique

En cas d'administration de risdiplam par une sonde naso-gastrique, demander au médecin de vous montrer comment inspecter la sonde naso-gastrique avant d'administrer risdiplam.

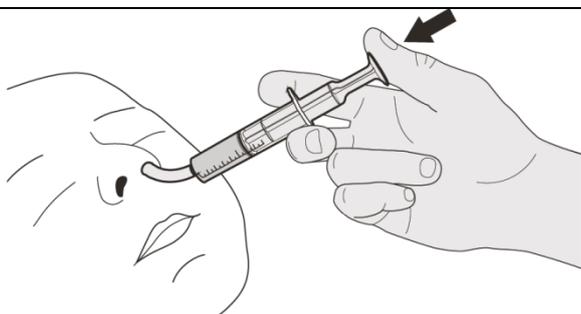


Figure O

Étape D1

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

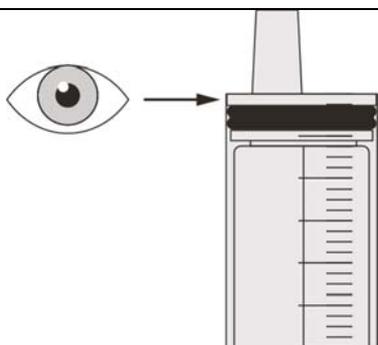


Figure P

Étape D2

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

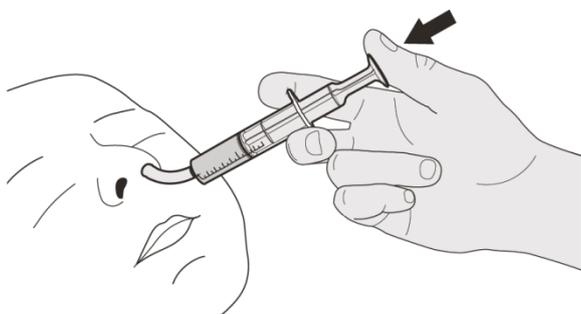


Figure Q

Étape D3

Rincer la sonde naso-gastrique avec 10 à 20 ml d'eau juste après l'administration de la dose prescrite de risdiplam (voir Figure Q).

E) Comment nettoyer la seringue orale après utilisation

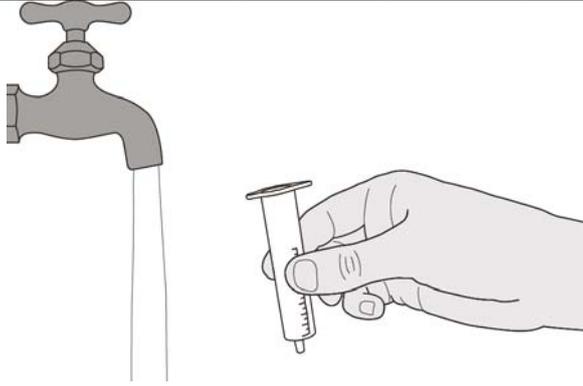


Figure R

Étape E1

Retirer le piston de la seringue orale.

Bien rincer le cylindre de la seringue orale à l'eau claire (voir Figure R).

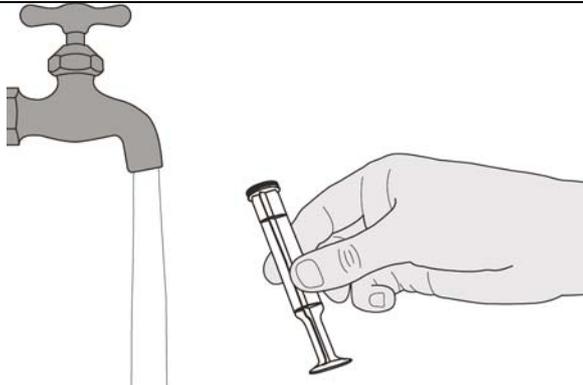


Figure S

Étape E2

Bien rincer le piston à l'eau claire (voir Figure S).

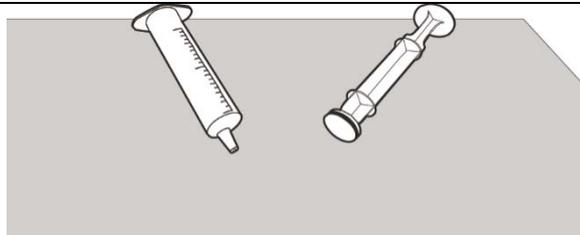


Figure T

Étape E3

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

Placer le cylindre de la seringue orale et le piston sur une surface propre en lieu sûr pour sécher (voir Figure T).

Lavez vos mains avec du savon et de l'eau.

Une fois séchés, remettre le piston dans le cylindre de la seringue orale et conserver la seringue avec la boîte de médicament.

Annexes C : Fiches de suivi médical

C1 : Fiche de demande d'accès au traitement

C2 : Fiche d'initiation de traitement

C3 : Fiche de visites de suivi

C4: Fiche d'arrêt de traitement

C5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu

C6 : Fiche de signalement de grossesse

Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement

Annexe C1 : Fiche de demande d'accès au traitement
Veillez-vous référer à l'Annexe A sections 4.2 "Posologie et mode d'administration" et section 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" pour plus d'informations.

Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml) Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative		
Initiales patient _ _ _ _ _ - _ _ _ _ _ <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	N° ATU attribué par Euraxi Pharma _ _ _ _ _ - _ _ _ _ _	Demande d'accès au traitement Page 1/7

Date de la demande d'accès au traitement dans le cadre de l'ATU nominative: _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)	
Nom du Médecin :	Nom du Pharmacien :
Adresse :	Adresse :
Téléphone :	Téléphone :
Courriel :	Courriel :
Fax :	Fax :
Tampon et signature :	Tampon et signature :

Renseignements patient
Date de naissance : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ (MM/AAAA)
Sexe : <input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin
Histoire de la maladie
Le (la) patient(e) a-t-il (elle) une amyotrophie spinale (SMA) prouvée sur le plan moléculaire? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Nombre de copie(s) du gène <i>SMN2</i> : _ _ _ _ _ copie(s) <input type="checkbox"/> Non déterminé
Date de confirmation génétique de diagnostic d'amyotrophie spinale : _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ (MM/AAAA)
Âge d'apparition des premiers symptômes cliniques de SMA: _ _ _ _ _ An(s) _ _ _ _ _ Mois
Préciser le type d'amyotrophie spinale: <input type="checkbox"/> Type 1 <input type="checkbox"/> Type 2
Grossesse
Si sujet de sexe féminin, test de grossesse : <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Négatif Date du test : _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _ _ _
<input type="checkbox"/> Non applicable
Traitement préalable avec risdiplam
Patient déjà traité par risdiplam : <input type="checkbox"/> Oui* <input type="checkbox"/> Non
*Si oui, date de début du traitement par risdiplam: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA)
Préciser dans quel cadre : <input type="checkbox"/> ATU <input type="checkbox"/> Essai clinique

**Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative**

Initiales patient

||_|_|_| - |_|_|_|_|_|
3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom

N° ATU attribué par Euraxi Pharma

||_|_|_| - |_|_|_|_|_|

Demande d'accès au traitement

Page 2/7

Critères d'éligibilité/non éligibilité

Votre patient participe-t-il à un essai clinique en cours en France dans le traitement de l'amyotrophie spinale?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Votre patient est-il éligible à un essai clinique en France dans le traitement de l'amyotrophie spinale?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Le patient a-t-il un âge minimal de 2 mois ou un âge corrigé minimal de 2 mois (pour les prématurés)?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
En cas de rétinopathie des prématurés, celle-ci est-elle stabilisée ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Si votre patient n'a jamais reçu de traitement pour l'amyotrophie spinale, est-il éligible au traitement par Spinraza® (nusinersen)? *si non préciser pourquoi: <input type="checkbox"/> Difficulté d'injection liée à une scoliose ou une arthrodèse <input type="checkbox"/> Risque lié à la procédure (sédation pour injection intrathécale) <input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*
Votre patient a-t-il reçu un traitement préalable avec Spinraza®* (nusinersen) ou d'autres thérapies ciblant SMN2 ? Si oui** préciser la raison de l'arrêt: <input type="checkbox"/> Échappement thérapeutique <input type="checkbox"/> Absence de bénéfices <input type="checkbox"/> Effets secondaires (liés à la procédure ou au produit) <input type="checkbox"/> Autre *pour Spinraza® (nusinersen) préciser si le patient est en : <input type="checkbox"/> période d'administration des doses de charge (J0, J14, J28, J63) † <input type="checkbox"/> période d'administration des doses de maintenance (au-delà de J63) † † préciser le nombre d'injections reçues : Date de la première prise du traitement _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA) Date de la dernière prise du traitement _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA) <i>N.B. Si patient éligible à un traitement par risdiplam, il ne pourra pas débuter dans les 120 jours suivant la dernière administration de traitement</i>	<input type="checkbox"/> Oui** <input type="checkbox"/> Non
Si votre patient n'a jamais reçu de traitement pour l'amyotrophie spinale, est-il éligible au traitement par Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)? *si non préciser pourquoi: <input type="checkbox"/> Âge <input type="checkbox"/> Poids <input type="checkbox"/> Immunité préexistante contre l'AAV9 <input type="checkbox"/> Autre.....	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*
Votre patient a-t-il reçu une injection préalable** du Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)? Si oui*, préciser la raison de demande d'accès à risdiplam <input type="checkbox"/> Échappement thérapeutique† <input type="checkbox"/> Absence de bénéfice† † merci de préciser..... ** préciser la date d'injection _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _ _ _ (JJ/MM/AAAA) <i>N.B. Si patient éligible à un traitement par risdiplam, il ne pourra pas débuter dans les 6 mois suivant l'administration de onasemnogene abeparvovec ou 1 mois après la fin du sevrage en corticoïdes, la date la plus tardive étant retenue</i>	<input type="checkbox"/> Oui* <input type="checkbox"/> Non
Présence d'une hypersensibilité connue au risdiplam et/ou à l'un de ses excipients?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
Présence d'une situation clinique qui, selon l'avis du médecin, empêcherait le patient de recevoir risdiplam en toute sécurité?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)**Autorisation Temporaire nominative****Initiales patient**

|_|_| |_|_| |_|_| - |_|_|_|_|_|

3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom

N° ATU attribué par Euraxi Pharma

|_|_|_|_|_| - |_|_|_|_|_|

Demande d'accès au traitement

Page 3/7

Etat clinique du patient**Modalité d'alimentation :**

- Alimentation normale pour l'âge
- Alimentation exclusive par la bouche avec adaptation des textures
- Alimentation mixte (orale et sonde ou gastrostomie)
- Alimentation entérale exclusive

Courbes de croissance

Poids à la date de la demande d'accès au traitement : |_|_|_| kg |_|_|_| g

Périmètre crânien (PC) (pour enfants < 2 ans) |_|_|_| cm

Périmètre thoracique (PT) en inspiration (pour enfants < 2 ans) |_|_|_| cm

Ratio PC/PT :

Etat respiratoire :

Capacité Vitale : % par rapport à l'âge

Nombre d'infections respiratoires ayant été traitées dans les 12 derniers mois:

Nombre d'hospitalisations pour décompensation respiratoire dans les 12 derniers mois:

Assistance respiratoire : Oui* Non*préciser VNI VI par trachéotomie*préciser < 12h entre 12h et 16h > 16h**Etat rachidien :**Scoliose: Oui NonArthrodèse: Oui Non

**Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative**

Initiales patient _ _ _ _ - _ _ _ _ _ <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	N° ATU attribué par Euraxi Pharma _ _ _ _ - _ _ _ _ _	Demande d'accès au traitement Page 5/7
--	---	--

Administration de traitements concomitants

Votre patient prend-il des traitements concomitants? Oui* Non

**Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous*

N.B. Merci de vous référer à l'Annexe A pour d'éventuelles interactions médicamenteuses

Nom médicament	Posologie	Période administration	Indication
		du _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _ au _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _	
		du _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _ au _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _	
		du _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _ au _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _	
		du _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _ au _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _	

**Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative**

Initiales patient _____ <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	N° ATU attribué par Euraxi Pharma _____	Demande d'accès au traitement Page 6/7
--	--	--

Examens biologiques

N.B. pour les patients ayant reçu Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec), ces examens devront être effectués au minimum 6 mois après l'administration du produit ou 1 mois après la fin du sevrage en corticoïdes, la date la plus tardive étant retenue.

N.B. La bandelette urinaire est obligatoire pour les patients âgés de 2 ans ou plus.

Type d'examen	Date (si différente de la visite)	Résultats normaux (Selon les valeurs du laboratoire local)	*Si anormal préciser
Bilan hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine)	_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*
Bilan hématologique (NFS, plaquettes)	_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*
Ionogramme sanguin	_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*
Bandelette urinaire (pH, densité, glucose, protéines, cétones, sang)	_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*

Examens complémentaires pour patients prétraités par Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)

N.B. Ces examens sont obligatoires et devront être effectués au minimum 6 mois après l'administration du produit ou 1 mois après la fin du sevrage en corticoïdes, la date la plus tardive étant retenue.

Type d'examen	Date (si différente de la visite)	Résultats normaux (Selon les valeurs du laboratoire local)	*Si anormal préciser
Bilan troponine-I :	_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*
Taux de prothrombine :	_ _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*

Avis de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) Nationale

- Favorable
- Défavorable à l'instauration d'un traitement par risdiplam

Nom du centre :

Si favorable, posologie recommandée : : mg/jour ;

Date (JJ/MM/AAAA) : /_/_/ _/_/ _/_/ _/_/ _/_/ _/_/ _/_/

Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml) Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative		
Initiales patient _ _ _ _ _ - _ _ _ _ _ <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	N° ATU attribué par Euraxi Pharma _ _ _ _ _ - _ _ _ _ _	Demande d'accès au traitement Page 7/7

TRAITEMENT PAR RISDIPLAM

- Date d'initiation prévue** : /_|_|/_|_|/_|_|_|_|_|/ (JJ/MM/AAAA)
- Posologie envisagée** : mg/jour

Je soussigné(e) Dr confirme :

- Avoir vérifié que le(a) patient(e) ne présentait pas de contre-indication au traitement par risdiplam
- Avoir vérifié que la patiente en âge de procréer n'était pas enceinte
- M'être assuré(e), si le patient est de **sexe féminin**, qu'elle utilisait **une contraception hautement efficace**, au cours du traitement par risdiplam et durant le **1 mois** suivant l'arrêt du traitement
- M'être assuré(e), si le patient est de **sexe masculin** et a une partenaire de sexe féminin en âge de procréer, **que tous les deux** utilisaient une **contraception hautement efficace**, au cours du traitement par risdiplam et durant **les 4 mois** suivant l'arrêt du traitement.

Date: (JJ/MM/AAAA) : |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Tampon du médecin et signature :

Merci d'envoyer la fiche de demande d'accès au traitement au pharmacien de l'établissement de santé qui la faxera à :

Cellule ATU risdiplam – Société Euraxi Pharma
Tel : 0801 902 519
Fax : 02 46 99 03 51
Courriel : atu-risdiplam@euraxipharma.fr

Annexe C2 : Fiche d'initiation de traitement

**Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative**

Initiales patient

||_|_|_| - |_|_|_|_|_|
3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom

N° ATU attribué par Euraxi Pharma

||_|_|_| - |_|_|_|_|_|

Fiche d'initiation de traitement

Page 1/4

Date de la première administration de risdiplam : |_|_|_|_|_||2|0|_|_|_| (JJ/MM/AAAA)

Nom du Médecin :

Nom du Pharmacien :

Adresse :

Adresse :

Téléphone :

Téléphone :

Courriel :

Courriel :

Fax :

Fax :

Tampon et signature :

Tampon et signature :

Renseignements patient

Âge à la date du début de traitement : |_|_|_| An(s) |_|_|_| Mois

Poids à la date du début de traitement: |_|_|_| kg |_|_|_| g

Posologie*

de 2 mois à 2 ans: 0.2 mg/kg/jour

à partir de 2 ans si moins de 20 kg: 0.25 mg/kg/jour

à partir de 2 ans si plus 20 kg: 5 mg/jour

* soit |_|_|. |_|_|_| mg/jour

Grossesse en cours : Oui* Non

**En cas de grossesse, merci de vouloir compléter le formulaire « Fiche d'arrêt de traitement » (Annexe C4) à adresser à la cellule ATU risdiplam – Société Euraxi Pharma.*

Vérifier l'absence de grossesse en cours et la mise en place d'une méthode contraceptive hautement efficace chez la femme ou l'homme en âge de procréer, ainsi que chez le/la partenaire

**Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative**

Initiales patient _ _ _ _ - _ _ _ _ <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	N° ATU attribué par Euraxi Pharma _ _ _ _ - _ _ _ _	Fiche d'initiation de traitement Page 2/4
--	---	---

Merci de compléter la partie suivante uniquement si de nouveaux examens ont été réalisés depuis la demande d'accès au traitement

Examens biologiques

Votre patient a-t-il réalisé de nouveaux examens biologiques depuis la demande d'accès au traitement?

Oui* Non

*Si oui merci de compléter le tableau ci-dessous

Type d'examen	Date (si différente de la visite)	Résultats normaux (selon les valeurs du laboratoire local)	*Si anormal préciser
Bilan hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine)	_ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*
Bilan hématologique (NFS, plaquettes)	_ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*
Ionogramme sanguin	_ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*
Bandelette urinaire (pH, densité, glucose, protéines, cétones, sang)	_ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*

**Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative**

Initiales patient _____ - _____ <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	N° ATU attribué par Euraxi Pharma _____-_____	Fiche d'initiation de traitement Page 3/4
--	--	---

Merci de compléter la partie suivante uniquement si de nouveaux tests fonctionnels ont été réalisés depuis la demande d'accès au traitement

Etat fonctionnel du patient			
Si de nouveaux tests fonctionnels ont été effectués merci de noter ce qui a été réalisé:			
<input type="checkbox"/> BSID-III	score/résultat	_____	(MM/AAAA)
<input type="checkbox"/> CHOP-INTEND	score/résultat	_____	(MM/AAAA)
<input type="checkbox"/> HINE-2	score/résultat	_____	(MM/AAAA)
<input type="checkbox"/> MFM 20	score/résultat	D1:	_____ (MM/AAAA)
		D2:	
		D3:	
		Tot:	
<input type="checkbox"/> MFM 32	score/résultat	D1:	_____ (MM/AAAA)
		D2:	
		D3:	
		Tot:	
<input type="checkbox"/> HFMSE	score/résultat	_____	(MM/AAAA)
<input type="checkbox"/> RULM	score/résultat	_____	(MM/AAAA)
<input type="checkbox"/> Non réalisable par le patient			

**Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative**

<p align="center">Initiales patient</p> <p align="center"> _ _ _ _ - _ _ _ _ _ <i>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</i></p>	<p align="center">N° ATU attribué par Euraxi Pharma</p> <p align="center"> _ _ _ _ - _ _ _ _ _ </p>	<p align="center">Fiche d'initiation de traitement</p> <p align="center">Page 4/4</p>
--	---	--

Traitements concomitants

Les traitements concomitants ont-ils été modifiés depuis la demande d'accès au traitement ? Oui* Non

**Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous*

N.B. Merci de vous référer à l'Annexe A pour d'éventuelles interactions médicamenteuses

Nom médicament	Posologie	Période administration	Indication
		du _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _ _ au _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _ _	
		du _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _ _ au _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _ _	

Annexe C3 : Fiche de visites de suivi

**Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative**

Initiales patient

||_|_|_|_| - |_|_|_|_|_|_|
3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom

N° ATU attribué

||_|_|_|_|-|_|_|_|_|_|_|

Fiche de suivi

Numéro |_|_|_|

Page 1/4

Nom du Médecin :

Adresse :

Téléphone :

Courriel :

Fax :

Tampon et signature :

Nom du Pharmacien :

Adresse :

Téléphone :

Courriel :

Fax :

Tampon et signature :

Renseignements patient et Traitement

Date de la visite: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| (JJ/MM/AAAA)

Date de première prise du traitement: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| (JJ/MM/AAAA)

Si le traitement par risdiplam a été interrompu ou la dose modifiée suite à un événement indésirable, veuillez déclarer l'effet indésirable selon les modalités ci-dessous

Age du patient |_|_|_| An(s) |_|_|_| Mois

Poids du patient au moment de la visite |_|_|_| kg |_|_|_| g

Posologie traitement

Dose de risdiplam* prescrite à l'issue de cette visite ? de 2 mois à 2 ans: 0.2 mg/kg/jour

à partir de 2 ans si moins de 20 kg: 0.25 mg/kg/jour

à partir de 2 ans si plus 20 kg: 5 mg/jour

*soit |_|_|. |_|_|_| mg/jour

Grossesse

Grossesse en cours: Oui* Non

**En cas de grossesse, merci de vouloir compléter le formulaire « Fiche d'arrêt de traitement » (Annexe C4) et de l'adresser à la cellule ATU risdiplam – Société Euraxi Pharma.*

**Merci de compléter le formulaire « Fiche de signalement de grossesse » (Annexe C6) et de l'adresser à la Direction de la Pharmacovigilance de Roche SAS.*

➤ **Vérifier l'absence de grossesse en cours et la mise en place d'une méthode contraceptive hautement efficace chez la femme ou l'homme en âge de procréer, ainsi que chez leur partenaire**

Si le traitement est arrêté définitivement, merci de bien vouloir compléter la fiche d'arrêt de traitement Annexe C4 et de l'adresser à la cellule ATU risdiplam – Société Euraxi Pharma

Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

Initiales patient _____ - _____ <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	N° ATU attribué _____-_____	Fiche de suivi Numéro _____ Page 2/4
--	---------------------------------------	--

Merci de compléter la partie suivante uniquement si de nouveaux examens ont été réalisés depuis la visite d'initiation du traitement/la dernière visite de suivi

Les visites de suivi ont lieu tous les deux mois. Le bilan biologique doit être répété tous les 6 mois pour les patients ayant déjà reçu du risdiplam avant la demande d'accès. Pour les patients n'ayant jamais reçu du risdiplam à la date de la demande d'accès au traitement, ces examens devront être effectués au 3^{ème} mois après le début du traitement par risdiplam, au 6^{ème} mois puis tous les 6 mois.

Bilan biologique

Votre patient a-t-il réalisé de nouveaux examens depuis le début du traitement par risdiplam/la visite de suivi précédente? Oui* Non

*Si oui merci de remplir le tableau ci-dessous:

Type d'examen	Date (A compléter si différente de la date de la visite de suivi)	Précisez la valeur	Résultats (Selon la valeur du laboratoire local)
ASAT	_ _ _ _ _ 2 0 _ _	_ _ _ _ , _ _ _ UI/l	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, préciser* * _____
ALAT	_ _ _ _ _ 2 0 _ _	_ _ _ _ , _ _ _ UI/l	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, préciser* * _____
Bilirubine totale	_ _ _ _ _ 2 0 _ _	_ _ _ _ , _ _ _ mg/dl	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, préciser* * _____

Type d'examen	Date (si différente de la visite)	Résultats normaux (Selon les valeurs du laboratoire local)	*Si anormal préciser
Bilan hématologique (NFS, plaquettes)	_ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*	_____ _____ _____
Ionogramme sanguin	_ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*	_____ _____ _____
Bandelette urinaire (pH, densité, glucose, protéines, cétones, sang)	_ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*	_____ _____ _____ _____

**Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative**

Initiales patient - <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	N° ATU attribué -	Fiche de suivi Numéro Page 4/4
--	---------------------------------------	--

Traitements concomitants

Les traitements concomitants ont-ils été modifiés depuis le début du traitement/la visite précédente ?

Oui* Non

*Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous :

N.B. Merci de vous référer à l'Annexe A pour d'éventuelles interactions médicamenteuses

Nom médicament	Posologie	Période administration	Indication
		du 2 0 au 2 0	
		du 2 0 au 2 0	

Y'a-t-il eu survenue d'effets indésirables ? Oui Non

Si le patient a présenté un effet indésirable ou une valeur biologique anormale depuis l'initiation du traitement, veuillez remplir une fiche de déclaration d'événement/effet indésirable (Annexe C5) et l'adresser préférentiellement par courriel à la Direction de la Pharmacovigilance de Roche SAS (paris.pharmacovigilance@roche.com), ou par fax le cas échéant (01 47 61 77 77).

**Merci de bien vouloir adresser la fiche de suivi au pharmacien de l'établissement
qui se chargera de l'envoyer par fax à :**

Cellule ATU risdiplam – Société Euraxi Pharma

Tel : 0801 902 519

Fax : 02 46 99 03 51

Courriel : atu-risdiplam@euraxipharma.fr

Annexe C4 : Fiche d'arrêt de traitement

**Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative**

Initiales patient _ _ _ _ - _ _ _ _ <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	N° ATU attribué _ _ _ _ - _ _ _ _	Fiche d'arrêt de traitement Page 1/5
--	--	--

Nom du Médecin :	Nom du Pharmacien :
Adresse :	Adresse :
Téléphone :	Téléphone :
Courriel :	Courriel :
Fax :	Fax :
Signature et tampon :	Signature et tampon :

**Merci de bien vouloir adresser la fiche d'arrêt de traitement au pharmacien de l'établissement
qui se chargera de l'envoyer par fax à :**

**Cellule ATU risdiplam – Société Euraxi Pharma
Tel : 0801 902 519
Fax : 02 46 99 03 51
Courriel : atu-risdiplam@euraxipharma.fr**

**Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative**

Initiales patient _ _ _ _ - _ _ _ _ _ <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	N° ATU attribué _ _ _ _ - _ _ _ _ _	Fiche d'arrêt de traitement Page 2/5
--	--	--

Date d'arrêt du traitement |_|_|_|_|_| |2|0|_|_|_| (JJ/MM/AAAA)

Le patient a-t-il débuté son traitement par risdiplam ? Oui* Non

*Si oui, date de la première administration : |_|_|_|_|_| |2|0|_|_|_| (JJ/MM/AAAA)

*Si oui, date de la dernière administration : |_|_|_|_|_| |2|0|_|_|_| (JJ/MM/AAAA)

Veuillez indiquer la dernière posologie de risdiplam* prescrite:

de 2 mois à 2 ans: 0.2 mg/kg/jour

à partir de 2 ans si moins de 20 kg: 0.25 mg/kg/jour

à partir de 2 ans si plus 20 kg: 5 mg/jour

*soit |_|_|_|_|_| mg/jour

Motif de l'arrêt définitif du traitement
(Raison principale – Une seule réponse attendue)

Effet indésirable avec décision d'interruption définitive du traitement (voir ci-dessous)

Décès → veuillez préciser la date du décès: |_|_|_|_|_| |2|0|_|_|_| (JJ/MM/AAAA)

lié à la progression de la maladie ? Oui Non

Grossesse (voir ci-dessous)

Décision médicale: progression de la maladie/absence de bénéfices

Souhait du patient, de ses parents ou du tuteur légal*

Autre*

*préciser

- Vérifier l'absence de grossesse en cours chez les patientes en âge de procréer.**
- S'assurer, si le patient est de sexe féminin, qu'elle utilise une contraception hautement efficace durant le mois qui suit l'arrêt du traitement.**
- S'assurer, si le patient est de sexe masculin et a une partenaire de sexe féminin en âge de procréer, que tous les deux utilisent une contraception hautement efficace au cours des 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement.**
- Pour tout effet indésirable, veuillez remplir une fiche de déclaration d'événement/effet indésirable (Annexe C5) et l'adresser préférentiellement par courriel à la Direction de la Pharmacovigilance de Roche SAS (paris.pharmacovigilance@roche.com), ou par fax le cas échéant (01 47 61 77 77).**
- En cas de grossesse, veuillez remplir la fiche de signalement de grossesse (Annexe C6) et l'adresser préférentiellement par courriel à la Direction de la Pharmacovigilance de Roche SAS (paris.pharmacovigilance@roche.com), ou par fax le cas échéant (01 47 61 77 77).**

**Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative**

Initiales patient _ _ _ _ _ - _ _ _ _ _ <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	N° ATU attribué _ _ _ _ _ - _ _ _ _ _	Fiche d'arrêt de traitement Page 3/5
--	--	--

Traitements concomitants

Les traitements concomitants ont-ils été modifiés depuis le début du traitement/la visite précédente ?

Oui* Non

*Si oui, merci de compléter le tableau ci-dessous :

N.B. Merci de vous référer à l'Annexe A pour d'éventuelles interactions médicamenteuses

Nom médicament	Posologie	Période administration	Indication
		du _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _ au _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _	
		du _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _ au _ _ _ _ _ _ 2 0 _ _ _	

Risdiplam 60 mg, poudre pour solution buvable (0,75 mg/ml)
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

Initiales patient _____ <small>3 premières lettres nom – 2 premières lettres prénom</small>	N° ATU attribué _____	Fiche d'arrêt de traitement Page 4/5
--	---------------------------------	--

Merci de compléter la partie suivante uniquement si de nouveaux examens ont été réalisés depuis la visite d'initiation du traitement/la dernière visite de suivi

Bilan biologique

Votre patient a-t-il réalisé de nouveaux examens? Oui* Non

*Si oui merci de remplir le tableau ci-dessous:

Type d'examen	Date <small>(Si différente de la date de la visite)</small>	Précisez la valeur	Résultats <small>(Selon la valeur du laboratoire local)</small>
ASAT	_ _ _ _ _ 2 0 _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ UI/l	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, préciser* * _____
ALAT	_ _ _ _ _ 2 0 _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ UI/l	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, préciser* * _____
Bilirubine totale	_ _ _ _ _ 2 0 _ _	_ _ _ _ _ _ _ _ _ mg/dl	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal, préciser* * _____

Type d'examen	Date <small>(si différente de la visite)</small>	Résultats normaux <small>(Selon les valeurs du laboratoire local)</small>	*Si anormal préciser
Bilan hématologique (NFS, plaquettes)	_ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*	_____ _____ _____ _____
Ionogramme sanguin	_ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*	_____ _____ _____ _____
Bandelette urinaire	_ _ _ _ _ 2 0 _ _	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non*	_____ _____ _____ _____

Si le patient a présenté un effet indésirable ou une valeur biologique anormale depuis l'initiation du traitement, veuillez remplir une fiche de déclaration d'événement/effet indésirable et l'adresser préférentiellement par courriel à la Direction de la Pharmacovigilance de Roche SAS (paris.pharmacovigilance@roche.com), ou par fax le cas échéant (01 47 61 77 77).

Annexe C5 : Fiche de déclaration d'effet indésirable grave ou inattendu

FORMULAIRE DE RECUEIL D'ÉVÉNEMENT/EFFET INDESIRABLE

Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)



Partie réservée à Roche

Date réception Roche ___ / ___ / 20___ AER _____ N° CTMS _____ N° Centre ___

N° Patient/ATU _____

Information initiale

Information complémentaire

1. NOTIFICATEUR

Médecin, Spécialité : _____ Pharmacien Infirmière Autre,

Préciser : _____

ou **TAMPON**

Nom: _____ (avec nom et coordonnées)

Prénom : _____

Adresse: _____

E-mail: _____

N° Téléphone: _____

N° Fax: _____

2. PATIENT

Nom (3 premières lettres) _____ /
Prénom (2 premières lettres) _____ /

Sexe Masculin
 Féminin

Date naissance
JJ-MM-AAAA _____ / _____ / _____

Âge au moment de
l'effet indésirable * _____ ans
_____ mois
_____ jours

* Si le patient a moins de 18 ans, merci de compléter l'annexe pédiatrique

Poids / Taille _____ kg
_____ cm

3. MÉDICAMENT de l'ATU

Nom du médicament	Indication	Posologie	Voie administration	Fréquence	Date de début JJ-MM-AAAA	Date de fin JJ-MM-AAAA ou en cours
					___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> en cours

Le médicament de l'ATU a-t-il été interrompu suite à l'événement/effet indésirable? Oui Non

Si oui, l'événement/effet s'est-il amélioré / a-t-il disparu? Oui Non Inconnu

Le médicament de l'ATU a-t-il été réintroduit? Oui Non → Si oui, l'événement/effet est-il réapparu? Oui Non Inconnu

4. MÉDICAMENTS CONCOMITANTS (si plus de 5, compléter la section "informations complémentaires")

Nom du médicament	Indication	Posologie / Forme	Voie administration	Fréquence	Date de début JJ-MM-AAAA	Date de fin JJ-MM-AAAA ou en cours
					___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> en cours
					___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> en cours
					___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> en cours
					___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> en cours

					__/__/____	<input type="checkbox"/> en cours
--	--	--	--	--	------------	-----------------------------------

5. EVENEMENTS/EFFETS INDESIRABLES (si nécessaire, compléter la section "informations complémentaires")

Evénement/Effet indésirable (diagnostic sinon signes/symptômes)	Date début JJ-MM-AAAA	Date fin / amélioration JJ-MM-AAAA	Evolution* (voir choix ci- dessous)	Gravité** (voir choix ci-dessous)	L'événement/effet est-il imputable	
					Au médicament de l'ATU ? O=Oui N=Non	A un autre médicament ? si oui précisez
	__/__/____	__/__/____ <input type="checkbox"/> en cours				

INTENSITE : légère modérée sévère ou grade 1 grade 2 grade 3 grade 4 grade 5

EVOLUTION* : 1. décès 2. résolu sans séquelles 3. résolu avec séquelles 4. amélioration 5. non rétabli 6. inconnu

CRITERES DE GRAVITE ** : 1. Décès Date du décès (JJ-MM-AAAA) : __/__/20__

2. Mise en jeu du pronostic vital (seulement s'il y a un risque immédiat de décès dû à l'événement/effet)
 3. Hospitalisation /Prolongation d'hospitalisation 4. Anomalie ou malformation congénitale 5. Incapacité/Invalidité important/durable
 6. Médicalement significatif (événement/effet important qui peut mettre en danger le patient et nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale)
 7. Événement/effet indésirable non grave d'intérêt particulier (non applicable dans le cadre de l'ATU) 8. Non grave

6. EXAMENS BIOLOGIQUES REALISES POUR EVALUER L'EVENEMENT/EFFET INDESIRABLE (si nécessaire, compléter la section "informations complémentaires")

Examen biologique	Date du test JJ-MM-AAAA	Résultat du test (unité)	Valeur de référence	En attente
	__/__/____			<input type="checkbox"/>
	__/__/____			<input type="checkbox"/>
	__/__/____			<input type="checkbox"/>

7. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES (et suite de page 1)

Compléter la description de l'événement/effet, pathologies associées, antécédents médico-chirurgicaux, examens complémentaires, traitement correcteur de l'événement/effet et évolution (si pertinent joindre compte-rendu d'hospitalisation ou d'examens complémentaires)

Pathologies associées / antécédents :

Description de l'événement/effet indésirable :

Examens complémentaires :

Traitement correcteur de l'événement/effet indésirable :

Date (JJ-MM-AAAA): __/__/____	Signature du notificateur :
A envoyer immédiatement à :	A envoyer immédiatement à : Roche France SAS Direction de Pharmacovigilance : Par e-mail : paris.pharmacovigilance@roche.com En cas de difficultés en lien avec l'e-mail Par fax : 01 47 61 77 77

Dans le cadre de ses obligations légales de vigilances sanitaires ainsi que pour des motifs d'intérêt public, Roche collecte et traite des données concernant notamment votre identité et celles des patients exposés à l'un de ses médicaments, en lien avec l'effet indésirable et/ou l'utilisation dans des situations particulières (exemple : lors d'une grossesse, pendant un surdosage...). Si vous êtes le patient exposé à un produit Roche, nous vous informons que le secret de votre identité ne sera pas préservé et que vos coordonnées seront collectées ou transmises à Roche qui pourra vous recontacter pour apporter des précisions sur cette notification si besoin. Vous disposez des droits d'accès, de rectification et de limitation au traitement de vos données (vous ne disposez pas des droits de suppression, d'opposition et de portabilité) que vous pouvez exercer auprès du Délégué à la Protection des Données (DPO) de Roche 4 Cours de l'Île Seguin 92650 Boulogne Billancourt, france.donneespersonnelles-pharma@roche.com (standard téléphonique : 01.47.61.40.00). Vous trouverez l'ensemble des informations concernant le traitement de vos données sur notre site : vosdonnees.roche.fr Il incombe au notificateur de l'événement indésirable et/ou la situation particulière de communiquer ces informations au patient ou proche concerné.

ANNEXE PEDIATRIQUE

INFORMATIONS PEDIATRIQUES

Age au moment de l'évènement :	<input type="checkbox"/> Prématuré ou né à terme de 0 à 27 jours <input type="checkbox"/> Nourrisson de 1 à 23 mois <input type="checkbox"/> Enfant de 2 à 11 ans <input type="checkbox"/> Adolescent de 12 à 18 ans	
Né à terme et nourrisson	Age gestationnel :	
Croissance du patient (en fonction de son âge)	Prématurité :	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, préciser : _____ _____ _____
	Puberté retardée	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, préciser : _____ _____ _____
	Courbe de croissance	<input type="checkbox"/> Au-dessus des normes <input type="checkbox"/> Dans les normes <input type="checkbox"/> En-dessous des normes
	Développement moteur et cognitif	Préciser : _____ _____ _____ _____

Dans le cadre de ses obligations légales de vigilances sanitaires ainsi que pour des motifs d'intérêt public, Roche collecte et traite des données concernant notamment votre identité et celles des patients exposés à l'un de ses médicaments, en lien avec l'effet indésirable et/ou l'utilisation dans des situations particulières (exemple : lors d'une grossesse, pendant un surdosage...). Si vous êtes le patient exposé à un produit Roche, nous vous informons que le secret de votre identité ne sera pas préservé et que vos coordonnées seront collectées ou transmises à Roche qui pourra vous recontacter pour apporter des précisions sur cette notification si besoin. Vous disposez des droits d'accès, de rectification et de limitation au traitement de vos données (vous ne disposez pas des droits de suppression, d'opposition et de portabilité) que vous pouvez exercer auprès du Délégué à la Protection des Données (DPO) de Roche 4 Cours de l'Île Seguin 92650 Boulogne Billancourt, france.donneespersonnelles-pharma@roche.com (standard téléphonique : 01.47.61.40.00). Vous trouverez l'ensemble des informations concernant le traitement de vos données sur notre site : vosdonnees.roche.fr Il incombe au notificateur de l'événement indésirable et/ou la situation particulière de communiquer ces informations au patient ou proche concerné.

Annexe C6 : Fiche de signalement de grossesse

FORMULAIRE DE SUIVI DE GROSSESSE

Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)



Partie réservée à Roche

Date réception Roche ___ / ___ / 20___ AER _____ N° CTMS _____
 N° Centre _____

N° Patient/ATU _____	<input type="checkbox"/> Information initiale	<input type="checkbox"/> Information complémentaire	<input type="checkbox"/> Fin grossesse
----------------------	---	---	--

1. NOTIFICATEUR

Médecin, Spécialité : _____ Pharmacien Infirmière Autre, Préciser : _____

Nom, Prénom : _____

ou TAMPON
(Avec nom et coordonnées)

Adresse: _____

E-mail: _____

N° Téléphone: ___/___/___/___/___/___ N° Fax: ___/___/___/___/___/___

2. PATIENT EXPOSE AU PRODUIT ROCHE

Parent exposé : Mère Père

PERE (remplir si père exposé au produit Roche) :

Nom (3 premières lettres) Prénom (2 premières lettres)	_ _ _ _ _ _ _ _ _	Date de naissance: (JJ/MM/AAAA)	___/___/___
Poids:	___ kg	Taille:	___ cm

Traitements reçus au cours des 3 mois précédant la conception, y compris le médicament de l'ATU (si plus de 4, compléter la section "informations complémentaires")

Nom du traitement	Suspect O/N	Voie d'administration	Posologie / Forme	Date de début (JJ/MM/AAAA)	Date de fin (JJ/MM/AAAA) ou en cours	Indication
Médicament de l'ATU				___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> en cours	
				___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> en cours	
				___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> en cours	
				___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/> en cours	

Historique médical et facteurs de risque

<input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Exposition professionnelle	<input type="checkbox"/> Maladie psychiatrique	<input type="checkbox"/> Autre (préciser) : _____
<input type="checkbox"/> Alcool	<input type="checkbox"/> Infection	<input type="checkbox"/> Hypertension (HTA)	_____
<input type="checkbox"/> Tabac	<input type="checkbox"/> Epilepsie	<input type="checkbox"/> Allergie	_____
<input type="checkbox"/> Toxicomanie	<input type="checkbox"/> Diabète		

MERE (remplir même si père exposé au produit Roche) :

Nom (3 premières lettres) Prénom (2 premières lettres)	_ _ _ _ _ _ _ _ _	Date de naissance: (JJ/MM/AAAA)	___/___/___	Age à la conception : _ _ ans
Poids:	___ kg	Taille:	___ cm	
Date dernières règles (JJ/MM/AAAA) :	___/___/___	Date de conception estimée (JJ/MM/AAAA) :	___/___/___	Date d'accouchement estimée (JJ/MM/AAAA) :
	___/___/___		___/___/___	___/___/___

• Contraception : Oui Non

Contraceptif oral	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Stérilet	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Préservatif	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Autres	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non

Si oui, préciser : _____

• **Traitement pour stérilité (procréation médicalement assistée)** Oui Non

Si oui, préciser : _____

3. ANTECEDENTS GYNÉCO-OBSTÉTRIQUES DE LA MÈRE

Pathologies gynécologiques : Oui Non Si oui, préciser : _____

Nombre grossesses antérieures	__	Nombre IVG antérieures	__
Nombre grossesses ectopiques	__	Nombre ITG antérieures	__
Nombre accouchements antérieurs	__	Nombre fausses couches spontanées	__
Nombre enfants vivants sans anomalie	__	Nombre enfants décédés	__
Nombre enfants vivants avec anomalie congénitale / malformation	__	<i>préciser :</i>	
<i>préciser :</i>		<i>Autres (préciser) :</i>	

4. HISTORIQUE MÉDICAL & FACTEURS DE RISQUE DE LA MÈRE

<input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Exposition professionnelle	<input type="checkbox"/> Maladie psychiatrique	<input type="checkbox"/> Autre (préciser) : _____
<input type="checkbox"/> Alcool	<input type="checkbox"/> Infection	<input type="checkbox"/> Hypertension (HTA)	_____
<input type="checkbox"/> Tabac	<input type="checkbox"/> Épilepsie	<input type="checkbox"/> Allergie	_____
<input type="checkbox"/> Toxicomanie	<input type="checkbox"/> Diabète		

5. TRAITEMENT DE LA MÈRE

Traitements administrés pendant ou au cours des 3 mois précédant la grossesse et au cours de l'accouchement, y compris le médicament de l'ATU (si plus de 7, compléter la section "informations complémentaires")

Nom du traitement	Suspect O/N	Voie admin	Posologie / Forme	Date de début (JJ/MM/AAA A)	Date de fin (JJ/MM/AAAA) ou en cours	Exposition* (cocher)					Indication
						Pré C	T 1	T 2	T 3	Acc	
Médicament de l'ATU				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours						
				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours						
				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours						
				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours						
				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours						
				--/--/----	--/--/---- <input type="checkbox"/> en cours						

					-- / -- / --	-- / -- / -- <input type="checkbox"/> en cours				
--	--	--	--	--	--------------	---	--	--	--	--

Exposition*: Pré-C = pré-conception ; T1 = premier trimestre ; T2 = deuxième trimestre ; T3 = troisième trimestre ; Acc = accouchement

6. EVOLUTION DE LA GROSSESSE

Inconnue Date dernière information (JJ/MM/AAAA) : __ / __ / ____

Grossesse interrompue :

Avortement spontanée
 IVG Interruption Thérapeutique de Grossesse (ITG) cause : _____
 Grossesse extra-utérine
 Mort-né Date (JJ/MM/AAAA) : __ / __ / ____ Age gestationnel : ____ semaines

Grossesse non interrompue :

Grossesse en cours
 Naissance vivante Date (JJ/MM/AAAA) : __ / __ / ____

Accouchement par voie basse : A terme Avant terme Extraction instrumentale (forceps, ventouse)

Césarienne Programmée En urgence

Anomalies au cours de la grossesse et/ou de l'accouchement/fin de grossesse ? Oui Non
Si oui, détailler :

Résultats de laboratoire / tests réalisés chez la mère pendant la grossesse :

Tests sanguins (biochimiques, hormonaux, etc), tests urinaires, échographie, amniocentèse, etc

Examens	Résultats (unités et valeurs normales si applicable)	Dates (JJ/MM/AAAA)
		_ / _ / ____
		_ / _ / ____
		_ / _ / ____
		_ / _ / ____
		_ / _ / ____
		_ / _ / ____

7. FOETUS / NOUVEAU-NE

Nombre de foetus / nouveau-nés : | ___ | (si >1, compléter cette section sur une fiche supplémentaire séparée)

Initiales Nom-Prénom : | _ | - | _ | Sexe : M F

Poids de naissance : _____ g Périmètre crânien de naissance : _____ cm

Taille de naissance : _____ cm

Prématuro Retard de croissance intra-utérin Age gestationnel à la naissance : _____ semaines / jour d'aménorrhée

APGAR à 1 min : _____ à 5 min : _____ à 10 min : _____ Réanimation Oui Non

Foetus / Nouveau-né : normal anomalie(s) Si anomalie(s), préciser :

Type d'anomalie(s) :	Age lors de la détection de l'anomalie :
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Par quel spécialiste :

Médecin généraliste Obstétricien/ Gynécologue Cardiologue Autres : _____
 Pédiatre Sage-femme Radiologue _____

Décès du nouveau-né / foetus : Oui Non

Si oui, date du décès (JJ/MM/AAAA) : __ / __ / ____

Cause du décès : _____

Résultat d'autopsie : _____
