Evrysdi®
risdiplam 60 mg powder for oral solution

Primeros pasos con **Evrysdi**

El primer y único medicamento domiciliario para tratar a bebés, niños y adultos con atrofia muscular espinal (SMA) en personas de 2 meses de edad y mayores

¿Qué es Evrysdi?

Evrysdi es un medicamento de venta con receta utilizado para tratar la atrofia muscular espinal (SMA) en adultos y niños de 2 meses de edad y mayores.

Se desconoce si Evrysdi es seguro y eficaz en niños menores de 2 meses.

Información de seguridad importante

- Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:
  - está embarazada o tiene planes de quedar embarazada. Si está embarazada o tiene planeado quedar embarazada, consulte a su proveedor de atención médica antes de tomar este medicamento. Evrysdi puede dañar al bebé en gestación.
  - es una mujer que puede quedar embarazada:
    - Antes de comenzar su tratamiento con Evrysdi, su proveedor de atención médica puede hacerle pruebas de embarazo. Dado que Evrysdi puede dañar al bebé en gestación, su proveedor de atención médica decidirá si tomar Evrysdi es adecuado para usted durante este tiempo.
    - Hable con su proveedor de atención médica sobre los métodos anticonceptivos que pueden ser adecuados para usted. Utilice un método anticonceptivo durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de dejar de tomar Evrysdi

Consulte la Información de seguridad importante adicional en las páginas 16 y 17.

Uso de esta guía

¡Bienvenido!

Esta guía está diseñada para ayudarle a empezar a usar Evrysdi. En el interior encontrará instrucciones sobre:



Obtención y almacenamiento de Evrysdi



Preparación de Evrysdi



Tomar o administrar Evrysdi

Otra información útil en las siguientes páginas incluye:

- Cómo contactar al apoyo personal a través del equipo de Apoyo de MySMA
- Respuestas a preguntas que pueda tener sobre tomar Evrysdi

Antes de preparar su primera dosis, asegúrese de familiarizarse con la Información para el paciente y las Instrucciones de uso que vienen con su receta.



Si tiene preguntas sobre el almacenamiento, la administración o la toma de Evrysdi antes de la primera dosis, asegúrese de ponerse en contacto con su proveedor de atención médica.

Información de seguridad importante

- Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:
  - es un hombre adulto que tiene planeado tener hijos: Evrysdi puede afectar a la capacidad del hombre para tener hijos (fertilidad). Si esto le preocupa, asegúrese de consultar a un proveedor de atención médica

Consulte la Información de seguridad importante adicional en las páginas 16 y 17.

Conozca Evrysdi

Evrysdi es el primer y único tratamiento oral domiciliario para bebés, niños y adultos con SMA

En personas de 2 meses de edad o mayores

Evrysdi es:



Entregado directamente a usted



Almacenado en el refrigerador



Se administra después de medir su dosis con las jeringas para uso oral proporcionadas



Se toma una vez al día por vía oral o por sonda de alimentación



Tome Evrysdi a la misma hora todos los días después de una comida. Programe una hora de administración regular que le sea conveniente. Puede ser útil configurar un recordatorio en su teléfono o calendario para recordar cuándo tomar su dosis y convertirla en parte de su rutina diaria



Su proveedor de atención médica determinará la dosis adecuada para usted. Las dosis recomendadas se basan en la edad y el peso; la dosis máxima recomendada de Evrysdi es de 5 mg una vez al día, que es un poco más de una cucharadita. Tome siempre la dosis exactamente como se le ha recetado

Antes de comenzar a tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica si usted o la persona que se encuentra a su cargo están tomando cualquier otro medicamento, vitaminas o suplementos dietéticos.

Evrysdi® risdiplam 60 mg polvo para solución

Información importante sobre Evrysdi

HACER:

- ✓ Pregunte a su proveedor de atención médica cómo usar la jeringa para uso oral reutilizable y cómo medir la dosis diaria recetada.
- ✓ Utilice siempre las jeringas para uso oral proporcionadas y póngase en contacto con su farmacia especializada inmediatamente si recibe jeringas para uso oral de un tamaño distinto
- ✓ Tome la dosis de Evrysdi que su proveedor de atención médica le haya recetado a usted o a la persona que lo cuida
- ✓ Tome la dosis a la misma hora todos los días después de una comida
- ✓ Almacene el medicamento en posición vertical en el frasco ámbar original y cierre el tapón del frasco completamente después de usarlo
- ✓ Mantenga Evrysdi frío (36 °F a 46 °F)
- ✓ Compruebe la fecha de caducidad para no utilizar medicamentos caducados (Evrysdi caduca 64 días después de ser preparado por un farmacéutico)
- ✓ Pregunte a su farmacia especializada la fecha de **“Desechar luego del”** si no está escrita en la etiqueta del frasco

NO HACER:

- ✗ No utilice Evrysdi si el adaptador del frasco no está en el frasco. Póngase en contacto con su farmacia especializada inmediatamente si recibe un frasco sin adaptador
- ✗ No utilice Evrysdi si está en polvo o si el frasco está dañado. Póngase en contacto con su farmacia especializada inmediatamente si recibe un frasco que contiene Evrysdi en polvo
- ✗ Evite el contacto de Evrysdi con la piel o los ojos. Si entra en contacto con la piel, lávese con agua y jabón. Si entra en contacto con los ojos, lávese con agua
- ✗ No mezcle Evrysdi en alimentos, líquidos, fórmula o leche
- ✗ No use Evrysdi si el frasco o las jeringas para uso oral están dañados
- ✗ No congele Evrysdi
- ✗ No ponga el medicamento en un envase diferente del que viene
- ✗ No tome una dosis parcial, incluso si es todo lo que le queda en un frasco

Mantenga siempre Evrysdi en el refrigerador (entre 36 °F y 46 °F)

Almacene siempre el medicamento en un lugar seguro fuera del alcance de los niños

Información de seguridad importante

- Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:
  - está en período de lactancia o tiene planes de amamantar. Se desconoce si Evrysdi pasa a la leche materna y podría dañar a su bebé. Si tienes planes de amamantar, hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé mientras recibe tratamiento con Evrysdi

Consulte la Información de seguridad importante adicional en las páginas 16 y 17.

Obtención y almacenamiento de Evrysdi

Evrysdi se entrega directamente en su puerta e incluye un suministro de 1 mes de medicamentos y materiales

Cada paquete del envío incluye:



Instrucciones de uso

Información de prescripción e información para el paciente

Una farmacia especializada preparará y le enviará Evrysdi directamente cada mes*

- Evrysdi no está disponible en farmacias minoristas
- Su farmacia especializada le llamará para darle la bienvenida al programa y para programar las horas de entrega que más le convengan. Es importante que responda a las llamadas de ellos para prevenir cualquier retraso en el tratamiento

Póngase en contacto con la farmacia especializada si tiene preguntas sobre el envío y el embalaje

*Las farmacias especializadas no forman parte de Genentech y mantienen la independencia en sus operaciones y en su rol como proveedores de atención médica.

Evrysdi® risdiplam 60 mg powder for oral solution

Preparación de Evrysdi

Para empezar, tome una jeringa para uso oral limpia



Su envase viene con jeringas para uso oral para tomar o administrar Evrysdi. **Tome o administre siempre la dosis exactamente como le haya indicado su proveedor de atención médica y administre con las jeringas que vienen con su receta (ayudan a proteger a Evrysdi de la luz).**

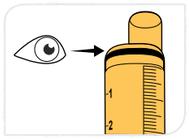
Consulte también las instrucciones de uso adjuntas antes de la administración.

A continuación, llene la jeringa para uso oral con medicamento



1

Quite el tapón de seguridad para niños empujándolo hacia abajo y girándolo hacia la izquierda. No tire el tapón.



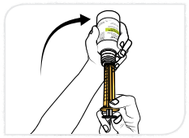
2

Empuje el émbolo de la jeringa hasta el fondo para eliminar el aire que pueda entrar.



3

Coloque el frasco en posición vertical sobre una superficie plana, como una mesa o un mostrador. Introduzca la punta de la jeringa en el adaptador del frasco.

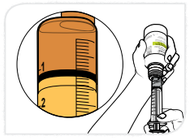


4

Con cuidado, ponga el frasco boca abajo, con la punta de la jeringa firmemente insertada en el adaptador del frasco.

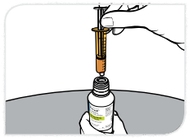
Si derrama Evrysdi

Seque la zona con una toalla de papel seca y, a continuación, límpiela con agua. Tire la toalla de papel a la basura y lávese bien las manos con agua y jabón. No necesita llevar guantes



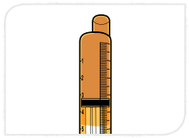
5

Tire lentamente del émbolo para retirar la dosis recetada. La parte superior del tapón negro debe alinearse con la marca de ml que corresponde al volumen de dosis recetado.



6

Después de extraer la dosis correcta, **sujete el émbolo en su sitio para evitar que se mueva.** Deje la jeringa en el adaptador del frasco y vuelva a poner el frasco en posición vertical. Vuelva a colocar el frasco en la superficie plana y retire suavemente la jeringa tirando de la jeringa hacia arriba mientras sujeta el émbolo en su sitio.



7

Sujete la jeringa con la punta apuntando hacia arriba. Compruebe la jeringa para asegurarse de que no haya burbujas de aire en el medicamento. Si ve burbujas (especialmente las más grandes), es posible que no tenga la cantidad correcta de medicamento. **Si se forman burbujas, coloque la punta de la jeringa firmemente en el adaptador del frasco y utilice el émbolo para volver a colocar el medicamento en el frasco y, a continuación, repita los pasos 4 a 7.**



8

Vuelva a colocar el tapón en el frasco. Gire el tapón hacia la derecha y asegúrese de que está bien apretado antes de volver a poner el frasco en el refrigerador.

Administrar o tomar Evrysdi inmediatamente después de extraerlo a la jeringa

Si no se toma en el plazo de **5 minutos**, no tome esa dosis, vacíe la jeringa y deseche el medicamento no utilizado en la basura doméstica (pero no tire la jeringa) y prepare una nueva dosis

Información de seguridad importante

- **Informe a su proveedor de atención médica todos los medicamentos que toma,** incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Mantenga una lista de ellos para mostrársela a su proveedor de atención médica y farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento

Consulte la Información de seguridad importante adicional en las páginas 16 y 17.

Evrysdi® risdiplam 60 mg powder for oral solution

Tomar o administrar Evrysdi

Por vía oral

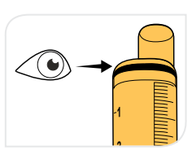
Usted o la persona que se encuentra en su cuidado debe permanecer sentado en posición vertical mientras toma Evrysdi.



1

Coloque la punta de la jeringa para uso oral dentro de la boca, tocando el interior de cualquiera de las mejillas. **Para evitar atragantamientos, no coloque la jeringa en la parte posterior de la boca.**

Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo hasta que se vacíe todo el medicamento de la jeringa. **Si empuja el émbolo demasiado rápido, puede atragantarse.**



2

Compruebe que no quede Evrysdi en el interior de la jeringa.



3

Usted o la persona que se encuentra en su cuidado deben beber algo de agua (aproximadamente 1 cucharada) después de tragar el medicamento para asegurarse de que se trague todo el medicamento.

Usted o la persona que se encuentra en su cuidado deben tomar Evrysdi a la misma hora todos los días.

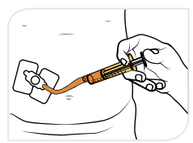
Evrysdi debe tomarse después de una comida.
No debe mezclarse directamente con alimentos u otros líquidos.

Información de seguridad importante

- Debe recibir Evrysdi de la farmacia como líquido que se puede administrar por vía oral o a través de una sonda de alimentación. La solución líquida la prepara su farmacéutico. Si el medicamento del frasco es en polvo, **no lo utilice**. Comuníquese con su farmacéutico para solicitar un reemplazo

Consulte la Información de seguridad importante adicional en las páginas 16 y 17.

Por sonda de alimentación

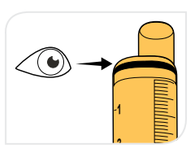




1

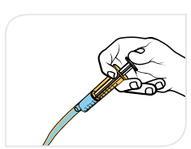
Coloque la punta de la jeringa en la sonda G o NG.

Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo hasta que se vacíe la jeringa.



2

Asegúrese de comprobar la jeringa para asegurarse de que se ha administrado todo Evrysdi.



3

Lave la sonda de alimentación con agua (aproximadamente de 2 a 4 cucharaditas) inmediatamente después de administrar la dosis recetada.

Recordatorios importantes

Si el medicamento se escupe o no se traga por completo

- No administre más medicamento ese día
- Espere hasta el día siguiente para administrar la siguiente dosis a la hora habitual de administración

Si se omite una dosis

- La dosis debe tomarse lo antes posible, pero no más de 6 horas después de la hora habitual de administración
- Si han pasado más de 6 horas, no tome la dosis omitida y tome o administre la próxima dosis al día siguiente

Sonda G significa sonda de gastrostomía; sonda NG significa sonda nasogástrica.

Evrysdi® risdiplam 60 mg powder for oral solution

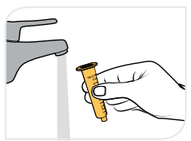
Después de tomar Evrysdi

Limpie la jeringa para uso oral para reutilizarla



1

Separe el émbolo de la jeringa tirando del émbolo hacia fuera de la punta de la jeringa hasta que salga completamente de la jeringa.



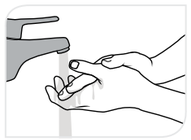
2

Enjuague bien ambas piezas con agua.



3

Una vez limpios, déjelos secar sobre una superficie limpia.



4

Asegúrese de lavarse las manos con agua y jabón después de limpiar la jeringa.

Luego de que el cilindro y el émbolo de la jeringa para uso oral estén secos, vuelva a colocar el émbolo en el cilindro de la jeringa para uso oral y guarde la jeringa con el medicamento.

Limpie siempre la jeringa y el émbolo a mano, y nunca en el lavavajillas

Cómo desechar Evrysdi

- Siga la guía local para desechar adecuadamente el medicamento. Visite **www.fda.gov/drugs/ensuring-safe-use-medicine/safe-disposal-medicines** o póngase en contacto con su proveedor de atención médica para obtener más información

Si hay algo incorrecto con su entrega

- Si recibe un pedido incompleto, un frasco roto o un medicamento en forma de polvo, no tome el medicamento que recibió y póngase en contacto con su farmacia especializada inmediatamente.
- Póngase en contacto con su farmacia especializada si tiene preguntas sobre el envío y el embalaje

Si observa fugas en algún frasco, seque el frasco con una toalla de papel seca y, a continuación, enjuague el frasco cerrado con agua. Guarde el frasco fuera de la vista y del alcance de los niños. Llame al número de reclamaciones sobre medicamentos de Genentech al 1-800-334-0290 para coordinar su sustitución gratuita y más instrucciones.

Si Evrysdi entra en contacto con la piel, lave la zona con agua y jabón. Si Evrysdi entra en contacto con los ojos, enjuáguese los ojos con agua.

Información de seguridad importante

- Evite el contacto de Evrysdi con la piel o los ojos. Si Evrysdi entra en contacto con la piel, lave la zona con agua y jabón. Si Evrysdi entra en contacto con los ojos, enjuáguese los ojos con agua

Consulte la Información de seguridad importante adicional en las páginas 16 y 17.

Evrysdi® risdiplam 60 mg powder for oral solution

El servicio de Apoyo de MySMA
está aquí para usted

El servicio de Apoyo de MySMA es un servicio de apoyo de Genentech que puede ayudar a proporcionar información sobre Evrysdi. El equipo de Apoyo de MySMA está disponible para responder a sus preguntas y proporcionar educación sobre los medicamentos, incluido cómo tomar Evrysdi. También pueden ayudar a explicar su cobertura de seguro y remitirlo a las opciones de asistencia financiera adecuadas para comenzar y permanecer con Evrysdi.



Educación sobre medicamentos



Seguro y asistencia financiera



Apoyo adicional

Preguntas generales, apoyo y orientación

Socio y contacto de acceso (Partnership and Access Liaison, PAL)

Un PAL es el punto de contacto principal local de Genentech, que ayuda a las personas con SMA y puede:

- Proporcionar apoyo en persona o virtual según su preferencia
- Responder a preguntas sobre Evrysdi, incluido cómo funciona, cómo tomarlo, qué resultados se observaron en los ensayos clínicos e información importante de seguridad
- Explicar la cobertura del seguro y las posibles opciones de apoyo financiero
- Remitirlo a recursos útiles



Contacte a un PAL local

Visite **www.Evrysdi.com/PAL**

Llame al **(833) 387-9734 (de lunes a viernes, de 9 A. M. a 8 P. M., hora del este)**

Consulte la Información de seguridad importante adicional en las páginas 16 y 17.

Seguro adicional y apoyo financiero

Gestor de casos

Aunque un PAL seguirá siendo el punto de contacto principal para el Apoyo de MySMA, los gestores de casos forman parte de nuestro equipo de apoyo virtual. Un gerente de caso colabora estrechamente con los PAL y los proveedores de atención médica para ayudarle a comprender el proceso del seguro médico e identificar posibles opciones de apoyo financiero para Evrysdi.

Un gerente de caso puede:

- Facilitar el proceso del seguro médico para ayudarle a comprender mejor su cobertura de Evrysdi.
- Identificar las opciones de apoyo financiero disponibles
- Colaborar con farmacias especializadas para ayudar a una correcta entrega

MySMA SUPPORT™ BY GENENTECH

El equipo de Apoyo de MySMA está disponible para responder preguntas sobre Evrysdi

Póngase en contacto con el servicio de Apoyo de MySMA al **(833) 387-9734 (de lunes a viernes, de 9 A. M. a 8 P. M. hora del este)** o visite **www.Evrysdi.com/PAL**

El Apoyo de MySMA, incluido el PAL, no proporciona asesoramiento médico y no sustituye a su equipo médico. Su proveedor de atención médica debe ser siempre su principal recurso para cualquier pregunta sobre su salud y atención médica.

Evrysdi® risdiplam 60 mg polvo para solución oral

Preguntas frecuentes

¿Durante cuánto tiempo se puede almacenar Evrysdi en el refrigerador?

El medicamento dura hasta 64 días después de ser preparado por un farmacéutico. En el frasco de Evrysdi se indicará la fecha de caducidad. Puede ser útil marcar esa fecha en su calendario. Si recibe un frasco sin la fecha de "Desechar después de" que aparece en la etiqueta del frasco, póngase en contacto con su farmacia especializada.

¿Qué debo hacer si Evrysdi se ha dejado a temperatura ambiente?

Debe almacenar Evrysdi en el refrigerador en todo momento. Póngase en contacto con su farmacia especializada si Evrysdi se ha dejado fuera a temperatura ambiente.

¿Cómo debo almacenar Evrysdi durante un viaje?

Si usted o la persona que se encuentra en su cuidado se encuentra lejos de casa, almacene Evrysdi en una hielera térmica (de 36 °F a 46 °F con bolsas de hielo), pero no lo congele. Si viaja en avión, su proveedor de atención médica puede proporcionarle una carta que lo autorice a volar con medicamentos líquidos. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de viajar con Evrysdi.

¿Puedo tomar Evrysdi con alimentos o mezclarlo con líquido fuera de la jeringa para uso oral?

Evrysdi debe tomarse después de una comida. No debe mezclarse directamente con ningún alimento o líquido (incluida la fórmula o la leche materna) y solo debe tomarse con la jeringa para uso oral aprobada, que se ha diseñado para proteger la solución de la luz.

¿Qué debo hacer si mi hijo/a escupe, vomita o no traga la dosis completa después de administrar el medicamento?

No administre más medicamento ese día. Espere hasta el día siguiente para administrar la siguiente dosis a la hora habitual de administración. Si su hijo sigue escupiendo o vomitando mientras toma Evrysdi, hable con su proveedor de atención médica.

¿Qué ocurre si se omite una dosis?

La dosis debe tomarse lo antes posible, pero no más de 6 horas después de la hora habitual de administración. Si han pasado más de 6 horas, no tome la dosis omitida y tome o administre la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual programada.

¿Qué debo hacer si hay un problema con mi pedido o si algún contenido de mi envío (frascos, jeringas para uso oral, etc.) está dañado?

Póngase en contacto con su representante de farmacia especializado inmediatamente.

¿Qué debo hacer si mi frasco de Evrysdi tiene una fuga?

Si observa fugas en algún frasco, seque el frasco con una toalla de papel seca y, a continuación, enjuague el frasco cerrado con agua. Guarde el frasco fuera de la vista y del alcance de los niños. Llame al número de reclamaciones sobre medicamentos de Genentech al **1-800-334-0290** para coordinar su sustitución gratuita y más instrucciones.

Si Evrysdi entra en contacto con la piel, lave la zona con agua y jabón. Si Evrysdi entra en contacto con los ojos, enjuáguese los ojos con agua.

¿Puedo obtener Evrysdi en una farmacia minorista?

Evrysdi no está disponible en farmacias minoristas.

¿A quién debo llamar si tengo otras preguntas sobre Evrysdi?

Su proveedor de atención médica debe ser siempre su principal recurso para cualquier pregunta sobre su salud y atención médica. También puede ponerse en contacto con el servicio de asistencia de MySMA para conectarse con un PAL, que puede responder preguntas sobre Evrysdi y remitirlo a recursos útiles. Los PAL también pueden ayudarlo a comprender sus opciones de seguro y apoyo financiero. Póngase en contacto con el servicio de Apoyo de MySMA al **(833) 387-9734 (de lunes a viernes, de 9 A. M. a 8 P. M. hora del este).**

Consulte la Información de seguridad importante adicional en las páginas 16 y 17.

Evrysdi® risdiplam 60 mg polvo para solución

Información de seguridad importante

¿Qué es Evrysdi?

Evrysdi es un medicamento de venta con receta utilizado para tratar la atrofia muscular espinal (SMA) en adultos y niños de 2 meses de edad y mayores.

Se desconoce si Evrysdi es seguro y eficaz en niños menores de 2 meses.

Información de seguridad importante

- Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:
  - está embarazada o tiene planes de quedar embarazada. Si está embarazada o tiene planeado quedar embarazada, consulte a su proveedor de atención médica antes de tomar este medicamento. Evrysdi puede dañar al bebé en gestación.
  - es una mujer que puede quedar embarazada:
    - Antes de comenzar su tratamiento con Evrysdi, su proveedor de atención médica puede hacerle pruebas de embarazo. Dado que Evrysdi puede dañar al bebé en gestación, su proveedor de atención médica decidirá si tomar Evrysdi es adecuado para usted durante este tiempo.
    - Hable con su proveedor de atención médica sobre los métodos anticonceptivos que pueden ser adecuados para usted. Utilice un método anticonceptivo durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de dejar de tomar Evrysdi.
  - es un hombre adulto que tiene planeado tener hijos: Evrysdi puede afectar a la capacidad del hombre para tener hijos (fertilidad). Si esto le preocupa, asegúrese de consultar a un proveedor de atención médica.
  - está en período de lactancia o tiene planes de amamantar. Se desconoce si Evrysdi pasa a la leche materna y podría dañar a su bebé. Si tienes planes de amamantar, hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé mientras recibe tratamiento con Evrysdi
- **Informe a su proveedor de atención médica todos los medicamentos que toma,** incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Mantenga una lista de ellos para mostrársela a su proveedor de atención médica y farmacéutico cuando obtenga un nuevo medicamento.
- Debe recibir Evrysdi de la farmacia como líquido que se puede administrar por vía oral o a través de una sonda de alimentación. La solución líquida la prepara su farmacéutico. Si el medicamento del frasco es en polvo, **no lo utilice**. Comuníquese con su farmacéutico para solicitar un reemplazo.
- Evite el contacto de Evrysdi con la piel o los ojos. Si Evrysdi entra en contacto con la piel, lave la zona con agua y jabón. Si Evrysdi entra en contacto con los ojos, enjuáguese los ojos con agua.
- Los efectos secundarios más frecuentes de Evrysdi incluyen los siguientes:
  - Para SMA de inicio tardío:
    - Fiebre
    - Diarrea
    - Erupción cutánea

  Para SMA de inicio en la infancia:
    - Fiebre
    - Diarrea
    - Erupción cutánea
    - Goteo nasal, estornudos, dolor de garganta y tos (infección de las vías respiratorias superiores)
    - Infección pulmonar
    - Estreñimiento
    - Vómitos

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de Evrysdi. Para obtener más información sobre el perfil de riesgos y beneficios de Evrysdi, pregunte a su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Puede informar efectos secundarios a la FDA al **1-800-FDA-1088** o en **www.fda.gov/medwatch**. También puede informarlos a Genentech al **1-888-835-2555**.

Consulte la Información de prescripción completa para obtener Información de seguridad importante adicional.

Evrysdi es el primer y único medicamento domiciliario para tratar la SMA

Antes de iniciar Evrysdi, debe:

- ☐ Comprenda el proceso para preparar y tomar Evrysdi
- ☐ Sepa cómo almacenar Evrysdi correctamente
- ☐ Sepa cómo medir la dosis utilizando las jeringas para uso oral suministradas
- ☐ Sepa cómo tomar o administrar Evrysdi
- ☐ Sepa con quién ponerse en contacto si hay algún problema con la entrega
- ☐ Tenga un plan para establecer una rutina diaria para que usted o la persona que usted cuida puedan seguir el tratamiento

Para contactarse con un PAL local para obtener más información, llame al (833) 387-9734 o visite www.Evrysdi.com/PAL

Consulte la Información de prescripción completa adjunta para obtener Información de seguridad importante adicional.

Genentech
A Member of the Roche Group

© 2021 Genentech USA, Inc. Todos los derechos reservados.
Impreso en los EE. UU. M-US-00008280(v2.0) 08/2021

Evrysdi® risdiplam 60 mg powder for oral solution

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar EVRYSDI de manera segura y eficaz. Consulte la Información de prescripción completa de EVRYSDI.

EVRYSDI® (risdiplam) para solución oral

EVRYSDI® (risdiplam) tabletas, para uso oral
Aprobación inicial en EE. UU.: 2020

---------- CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES ----------

Dosificación y administración (2.1, 2.2, 2.4) 2/2025

---------- INDICACIONES Y USO ----------

EVRYSDI es un modificador del empalme de la proteína de la neurona motor de supervivencia 2 (SMN2) indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) en pacientes pediátricos y adultos. (1)

---------- DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN ----------

- Se debe administrar una vez al día, con o sin alimentos, según la información de la tabla siguiente (2.1):

Edad y peso corporal	Dosificación diaria recomendada	Forma farmacéutica
Menos de 2 meses de edad	0.15 mg/kg	EVRYSDI para solución oral
De 2 meses a menos de 2 años de edad	0.2 mg/kg	
A partir de los 2 años con peso inferior a los 20 kg	0.25 mg/kg	
A partir de los 2 años con peso de 20 kg o más	5 mg	EVRYSDI para solución oral o EVRYSDI tabletas

- Tome la tableta completa de EVRYSDI con agua o disuelta en agua potable no clorada (p. ej., agua filtrada). (2.2)
- Administre EVRYSDI para solución oral con la jeringa oral proporcionada. (2.2)
- EVRYSDI para solución oral debe ser constituido por un proveedor de atención médica antes de administrarlo. (2.4)
- Consulte la Información de prescripción completa para leer las instrucciones de preparación y administración importantes. (2.2, 2.4)

--------- FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES --------

- Para solución oral: 60 mg de risdiplam como polvo para constitución, que proporciona 0.75 mg/ml de solución. (3)
- Tabletas: 5 mg

---------- CONTRAINDICACIONES ----------

Ninguna. (4)

---------- REACCIONES ADVERSAS ----------

Las reacciones adversas más frecuentes en la AME de inicio tardío (incidencia mínima del 10% de los pacientes tratados con EVRYSDI y con una frecuencia mayor que la del grupo de control) fueron fiebre, diarrea y erupción cutánea. (6.1)

Las reacciones adversas más frecuentes en la AME de inicio infantil fueron similares a las observadas en los pacientes con AME de inicio tardío. Además, las reacciones adversas con una incidencia mínima del 10% fueron infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías respiratorias inferiores, estreñimiento, vómito y tos. (6.1)

Para informar sobre PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Genentech al 1-888-835-2555 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

---------- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS ----------

Evite la administración simultánea de medicamentos que sean sustratos de transportadores de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE, por sus siglas en inglés). (7.1)

---------- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS ----------

Embarazo: a partir de datos en animales, puede causar daño al feto. (8.1)

Consulte el punto 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 2/2025

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO
2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
2.1 Información de dosificación
2.2 Instrucciones de administración importantes
2.3 Dosis omitidas
2.4 Preparación del polvo para solución oral por el proveedor de atención médica
3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos
7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
7.1 Efecto de EVRYSDI sobre los sustratos de los transportadores de proteínas de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE)
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.2 Lactancia
8.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear
8.4 Uso pediátrico
8.5 Uso geriátrico
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacocinética
13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
13.2 Farmacología o toxicología animal
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1 AME de inicio infantil
14.2 AME de inicio tardío
14.3 AME presintomática
16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO
16.1 EVRYSDI para solución oral
16.2 EVRYSDI tabletas
17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* No se enumeran las secciones o subsecciones que se omitieron de la Información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

EVRYSDI está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) en pacientes pediátricos y adultos.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información de dosificación

EVRYSDI se administra por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. La dosificación recomendada se determina según la edad y el peso corporal (consulte la Tabla 1). EVRYSDI tabletas está disponible para pacientes a quienes se les prescribe la dosis de 5 mg.

Tabla 1 Régimen de dosificación para pacientes adultos y pediátricos según edad y peso corporal

Edad y peso corporal	Dosificación diaria recomendada	Forma farmacéutica
Menos de 2 meses de edad	0.15 mg/kg	EVRYSDI para solución oral
De 2 meses a menos de 2 años de edad	0.2 mg/kg	
A partir de los 2 años con peso inferior a los 20 kg	0.25 mg/kg	
A partir de los 2 años con peso de 20 kg o más	5 mg	EVRYSDI para solución oral o EVRYSDI tabletas

2.2 Instrucciones de administración importantes

Se recomienda que un proveedor de atención médica hable con el paciente o el cuidador sobre el modo de preparar la dosis diaria recetada antes de la administración de la primera dosis *[consulte Instrucciones de uso de EVRYSDI para solución oral e Información para el paciente]*.

EVRYSDI se toma por vía oral una vez al día, con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora todos los días.

EVRYSDI para solución oral

En bebés lactantes, EVRYSDI para solución oral se puede administrar antes o después del amamantamiento. EVRYSDI no se puede mezclar con leche o fórmula láctea.

Instruya a los pacientes o cuidadores para que administren la dosis con la jeringa oral reutilizable que se proporciona.

EVRYSDI para solución oral se debe tomar inmediatamente después de que se extraiga en la jeringa oral. Si EVRYSDI no se toma dentro de un lapso de 5 minutos, se debe descartar de la jeringa oral y se debe preparar una dosis nueva.

Instruya a los pacientes a que beban agua después de tomar EVRYSDI para solución oral, para asegurarse de que el medicamento se haya tragado por completo.

Si el paciente no puede tragar y tiene una sonda nasogástrica o de gastrostomía, EVRYSDI para solución oral se puede administrar por la sonda. La sonda se debe lavar con agua después de administrar EVRYSDI para solución oral *[consulte Instrucciones de uso]*.

EVRYSDI tabletas

Tome las tabletas completas de EVRYSDI con agua. No las mastique, corte ni triture.

Las tabletas de EVRYSDI también pueden disolverse en una cucharadita (5 ml) de agua potable no clorada a temperatura (p. ej., agua filtrada). Las tabletas de EVRYSDI no deben disolverse en ningún otro líquido que no sea agua potable no clorada. No exponga la solución preparada a la luz solar. Revuelva el contenido del recipiente pequeño suavemente por hasta 3 minutos, hasta que esté totalmente mezclada (aunque pueden persistir algunas partículas). Administre la tableta disuelta inmediatamente. Para asegurarse de que no hayan quedado partículas en el recipiente pequeño, rellénelo con, al menos, una cucharada (15 ml) agua potable no clorada, revuelva y administre el contenido inmediatamente de nuevo.

EVRYSDI debe tomarse inmediatamente después de ser disuelto en agua potable no clorada. Deseche la solución preparada si no se usa dentro de los 10 minutos siguientes a la adición de agua potable no clorada.

No administre la solución preparada a través de una sonda nasogástrica o de gastrostomía. Si se requiere la administración a través de una sonda nasogástrica o de gastrostomía, debe usarse EVRYSDI para solución oral.

2.3 Dosis omitidas

Si se omite una dosis de EVRYSDI, se debe administrar EVRYSDI lo antes posible si han pasado menos de 6 horas de la dosis omitida; el cronograma de dosificación habitual se puede reanudar al día siguiente. En caso contrario, se debe saltar la administración de esa dosis, y la siguiente se debe tomar en el horario programado habitual al día siguiente.

Si una dosis no se tragó completamente o se produjo vómito después de tomar una dosis de EVRYSDI, no se debe administrar otra dosis para compensar la dosis perdida. El paciente debe esperar hasta el día siguiente para tomar la dosis siguiente en el horario programado habitual.

2.4 Preparación del polvo para solución oral por el proveedor de atención médica

El polvo de EVRYSDI debe ser constituido en una solución oral por un farmacéutico u otro proveedor de atención médica antes de dispensarlo al paciente.

Preparación de EVRYSDI para solución oral 0.75 mg/ml

El folleto “Instrucciones para la constitución” de EVRYSDI contiene instrucciones más detalladas sobre la preparación de la solución oral *[consulte Instrucciones para la constitución]*.

Se debe tener precaución al manejar EVRYSDI en polvo para solución oral. Evite la inhalación y el contacto directo del polvo seco y la solución constituida con la piel o las mucosas. Si se produce dicho contacto, lávese bien la zona con agua y jabón; enjuáguese los ojos con agua. Use guantes desechables durante el procedimiento de preparación y limpieza.

1. Golpee suavemente el fondo del frasco de vidrio cerrado para aflojar el polvo.
2. Quite la tapa. No deseche la tapa.
3. Vierta con cuidado 79 ml de agua purificada en el frasco de EVRYSDI para obtener la solución oral de 0.75 mg/ml. No mezcle EVRYSDI con leche ni fórmula láctea.
4. Para insertar el adaptador a presión del frasco en la abertura del frasco, empújelo contra el borde del frasco. Asegúrese de que esté presionado completamente en el borde del frasco.

5. Vuelva a apretar la tapar el frasco con firmeza y agítelo durante 15 segundos. Espere 10 minutos. Deberá obtener una solución transparente. De no ser así, vuelva a agitar bien durante otros 15 segundos o hasta que se logre la solución transparente.
6. Anote la fecha de vencimiento de la solución oral constituida (que se calcula como 64 días después de la constitución) y el número de lote en la etiqueta del frasco. Despegue la parte de la etiqueta del frasco que lleva la fecha de vencimiento del polvo.
7. Vuelva a colocar el frasco en la caja original.
8. Seleccione las jeringas orales apropiadas (1 ml, 6 ml o 12 ml) según la dosificación del paciente y retire las otras jeringas orales de la caja.
9. Administre según las "Instrucciones de uso" y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA. Advierta a los pacientes que lean la información importante de manejo descrita en las Instrucciones de uso.

Almacenamiento

Conserve la solución oral constituida de EVRYSDI en el frasco original de color ámbar para protegerla de la luz. Consérvela en refrigerador a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F). No la congele. Deseche cualquier porción no utilizada dentro de los 64 días después de la constitución. Conserve el frasco en posición vertical y herméticamente cerrado. Si no hay refrigeración disponible, EVRYSDI puede conservarse a una temperatura ambiente de hasta 40 °C (hasta 104 °F) por un total combinado de 5 días. EVRYSDI puede sacarse y volver a meterse en el refrigerador. El tiempo combinado total fuera de refrigeración no debe exceder de 5 días.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

EVRYSDI para solución oral: 60 mg en forma de polvo para constitución de color amarillo claro, amarillo pálido, amarillo, amarillo grisáceo, amarillo verdoso o verde claro. Después de la constitución, el volumen de la solución de color amarillo verdoso o amarillo es de 80 ml, lo que proporciona 60 mg/80 ml (0.75 mg/ml) de risdiplam.

EVRYSDI tabletas: 5 mg en forma de tableta de color amarillo pálido con recubrimiento de película, redonda y curvada, con las letras EVR grabadas en un lado.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

En los ensayos clínicos que incluyeron pacientes con AME de inicio infantil, AME de inicio tardío y AME presintomática, se expuso a un total de 491 pacientes (51% mujeres, 74% caucásicos) a EVRYSDI por una duración media de 48.1 meses (rango: de 0.6 a 63.4 meses), con 231 pacientes que recibieron tratamiento durante más de 24 meses. En el momento de la primera dosis de EVRYSDI, 90 (18%) pacientes tenían 18 años o más, 119 (24%) tenían entre 12 años y menos de 18 años, 189 (39%) tenían entre 2 años y menos de 12 años, 67 (14%) tenían entre 2 meses y menos de 2 años, y 26 (5%) tenían menos de 2 meses.

Ensayo clínico con AME de inicio tardío

La seguridad de EVRYSDI para la AME de inicio tardío se fundamentó en datos de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Parte 2 del Estudio 2) en pacientes con AME de Tipo 2 o 3 (n = 180) *[consulte Estudios clínicos (14.2)]*. La población de pacientes en la Parte 2 del Estudio 2 tenía entre 2 y 25 años al momento de la primera dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes (reportadas en un mínimo del 10% de los pacientes tratados con EVRYSDI y con una incidencia mayor que la del grupo tratado con el placebo) en la Parte 2 del Estudio 2 fueron fiebre, diarrea y erupción cutánea. En la Tabla 2, se incluyen las reacciones adversas que se produjeron en un mínimo del 5% de los pacientes tratados con EVRYSDI y con una incidencia ≥ 5% mayor que la del grupo tratado con el placebo en la Parte 2 del Estudio 2.

Tabla 2 Reacciones adversas informadas en el ≥ 5% de los pacientes tratados con EVRYSDI y con una incidencia ≥ 5% mayor que la del grupo tratado con el placebo en la Parte 2 del Estudio 2

Reacción adversa	EVRYSDI (N = 120) %	Placebo (N = 60) %
Fiebre[1]	22	17
Diarrea	17	8
Erupción cutánea[2]	17	2
Úlceras aftosas y en la boca	7	0
Artralgia	5	0
Infección urinaria[3]	5	0

[1] Incluye la pirexia y la hiperpirexia.

[2] Incluye erupción cutánea, eritema, erupción maculopapular, erupción eritematosa, exantema papular, dermatitis alérgica y foliculitis.

[3] Incluye infección de las vías urinarias y cistitis.

Ensayo clínico con AME de inicio infantil

La seguridad del tratamiento con EVRYSDI para la AME de inicio infantil se fundamenta en datos de un estudio abierto en 62 pacientes (Estudio 1) *[consulte Estudios clínicos (14.1)]*. La población de pacientes tenía entre 2 y 7 meses de edad al momento de la primera dosis de EVRYSDI (rango de peso: 4.1 a 10.6 kg).

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia en pacientes con AME de inicio infantil tratados con EVRYSDI en el Estudio 1 fueron similares a las observadas en los pacientes con AME de inicio tardío en el Estudio 2. Además, se reportaron las siguientes reacciones adversas en ≥ 10% de los pacientes: infección de las vías respiratorias superiores (que incluye nasofaringitis, rinitis), infección de las vías respiratorias inferiores (que incluye neumonía, bronquitis), estreñimiento, vómito y tos.

Ensayo clínico con AME presintomática

La seguridad del tratamiento con EVRYSDI para la AME presintomática se fundamentó en datos de un estudio abierto, de un solo grupo, en 26 pacientes (Estudio 3) *[consulte Estudios clínicos (14.3)]*. La población de pacientes tenía entre 16 a 41 días al momento de la primera dosis (rango de peso: 3.1 a 5.7 kg). El perfil de seguridad de EVRYSDI en pacientes presintomáticos en el Estudio 3 es coherente con el perfil de seguridad en los pacientes con AME sintomática tratados con EVRYSDI en ensayos clínicos.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de EVRYSDI sobre los sustratos de los transportadores de proteínas de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE)

A partir de datos in vitro, EVRYSDI puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos eliminados mediante MATE1 o MATE2-K *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*, como la metformina. Evite la administración simultánea de EVRYSDI con sustratos de MATE. Si no se puede evitar la administración simultánea, realice el monitoreo de toxicidades relacionadas con el fármaco y considere la reducción de la dosificación del medicamento administrado simultáneamente (a partir de lo que indique el prospecto de dicho medicamento) si es necesario.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

Mediante un registro de exposición durante el embarazo, se monitorean los resultados fetales/neonatales/de lactantes y del embarazo en mujeres expuestas a EVRYSDI durante el embarazo. Se recomienda que los médicos registren a las pacientes y se alienta a las mujeres embarazadas a que se registren llamando al 1-833-760-1098 o visitando https://www.evrysdipregnancyregistry.com.

Resumen de riesgos

No hay datos adecuados sobre el riesgo para el desarrollo asociado con la administración de EVRYSDI en mujeres embarazadas. En estudios en animales, la administración de risdiplam durante el embarazo o a lo largo del embarazo y la lactancia produjo efectos adversos en el desarrollo (mortalidad embriofetal, malformaciones, disminución del peso corporal fetal y deterioro reproductivo en las crías) en exposiciones al medicamento relevantes desde el punto de vista clínico o superiores a estas *[consulte Datos]*.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas graves y de aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas graves es del 2% al 4% y el de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 15% al 20%. A partir de datos en animales, se debe asesorar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Datos

Datos en animales

La administración oral de risdiplam (0, 1, 3 o 7.5 mg/kg/día) a ratas preñadas durante la organogénesis produjo disminución del peso corporal fetal y aumento de la incidencia de variaciones estructurales fetales en la dosis más alta analizada, que no se asoció con la toxicidad materna. El nivel sin efectos adversos observados sobre el desarrollo embriofetal (3 mg/kg/día) se asoció con la exposición plasmática materna (área bajo la curva, AUC por sus siglas en inglés) de aproximadamente 2 veces la de los seres humanos en la dosis máxima recomendada en seres humanos (Maximum Recommended Human Dose, MRHD) de 5 mg.

La administración oral de risdiplam (0, 1, 4 o 12 mg/kg/día) a conejas preñadas durante la organogénesis produjo mortalidad embriofetal, malformaciones fetales (hidrocefalia) y variaciones estructurales en la dosis más alta analizada, que se asoció con la toxicidad materna. La dosis sin efectos adversos observados en el desarrollo embriofetal (4 mg/kg/día) se asoció con la exposición plasmática materna (AUC) de aproximadamente 4 veces la de los seres humanos en la MRHD.

Cuando se administró el risdiplam (0, 0.75, 1.5 o 3 mg/kg/día) por vía oral a ratas durante la preñez y la lactancia, la gestación se prolongó en las madres, y se observó maduración sexual retardada (abertura vaginal) y deterioro de la función reproductiva (menor cantidad de cuerpos lúteos, sitios de implantación y embriones vivos) en las crías hembra en la dosis más alta. La dosis sin efectos adversos observados en el desarrollo prenatal y posnatal en ratas (1.5 mg/kg/día) se asoció con la exposición plasmática materna (AUC) similar a la de los seres humanos en la MRHD.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de risdiplam en la leche humana, los efectos en bebés lactantes ni los efectos sobre la producción de leche. El risdiplam se excretó en la leche de ratas lactantes que recibieron risdiplam por vía oral.

Se deben sopesar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de tomar EVRYSDI y cualquier efecto adverso posible sobre el bebé lactante originado por EVRYSDI o por la afección materna subyacente.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Los estudios del risdiplam en ratas jóvenes y adultas y en monos demostraron efectos adversos en los órganos reproductores, incluidas las células germinales, en animales de sexo masculino en exposiciones plasmáticas relevantes desde el punto de vista clínico *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.4) y Toxicología no clínica (13.1)]*.

Prueba de embarazo

Se recomienda realizar la prueba de embarazo en mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar la administración de EVRYSDI *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Anticoncepción

EVRYSDI puede causar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Pacientes de sexo femenino

Recomiende a las pacientes de sexo femenino con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con EVRYSDI y durante al menos 1 mes después de la última administración del medicamento.

Infertilidad

Pacientes de sexo masculino

La fertilidad masculina podría verse afectada por el tratamiento con EVRYSDI *[consulte Toxicología no clínica (13.1)]*.

Asesore a los pacientes de sexo masculino con capacidad reproductiva que reciban EVRYSDI acerca de los posibles efectos sobre la fertilidad. Los pacientes de sexo masculino pueden considerar la preservación del esperma antes del tratamiento.

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de EVRYSDI se han determinado en pacientes pediátricos (de recién nacidos en adelante). El uso de EVRYSDI para la AME está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados de EVRYSDI en pacientes con AME a partir de los 2 meses de edad. El uso de EVRYSDI para la AME en pacientes de menos de 2 meses está respaldado por datos farmacocinéticos y de seguridad de pacientes pediátricos a partir de los 16

días de edad y modelos y simulaciones farmacocinéticas para identificar el régimen de dosificación *[consulte Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14)].*

Datos de toxicología en animales jóvenes

La administración oral de risdiplam (0, 0.75, 1.5, 2.5 mg/kg/día) a ratas jóvenes desde el día posnatal (PND, por sus siglas en inglés) 4 al PND 31 produjo disminución del crecimiento (peso corporal, longitud de la tibia) y maduración sexual retardada en los machos con las dosis media y alta. Las deficiencias de peso esquelético y corporal persistieron después del cese de la dosificación. Con la dosis alta se observaron cambios oftálmicos consistentes en vacuolas en el humor vítreo anterior. Después del cese de la dosificación se observaron disminuciones en los recuentos absolutos de linfocitos B en todas las dosis. En las dosis media y alta se produjeron disminuciones en el peso de los testículos y el epidídimo, que se correlacionaron con la degeneración del epitelio seminífero en los testículos; los hallazgos de histopatología fueron reversibles, pero el peso de los órganos se mantuvo igual después del cese de la dosificación. En la dosis alta se observó deterioro de la función reproductiva femenina (disminución del índice de apareamiento, del índice de fertilidad y de la tasa de concepción). No se identificó un nivel de dosis sin efectos adversos observados en el desarrollo de ratas antes del destete. La dosis más baja analizada (0.75 mg/kg/día) se asoció con exposiciones plasmáticas (AUC) inferiores a las de los seres humanos en la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) de 5 mg/día.

La administración oral de risdiplam (0, 1, 3 o 7.5 mg/kg/día) a ratas jóvenes desde el PND 22 al PND 112 produjo un aumento pronunciado de micronúcleos en la médula ósea, histopatología de los órganos reproductores masculinos (degeneración/necrosis del epitelio de los túbulos seminíferos, oligospermia/aspermia en el epidídimo, granulomas espermáticos), y efectos adversos sobre los parámetros espermáticos (disminución de la concentración y la motilidad del esperma, aumento de las anomalías de la morfología espermática) en la dosis más alta analizada. Con las dosis media y alta, se observó un aumento de los linfocitos T (totales, cooperadores y citotóxicos). Los efectos reproductivos e inmunitarios persistieron después del cese de la dosificación. La dosis sin efectos (1 mg/kg/día) para efectos adversos observados en ratas jóvenes después del destete se asoció con exposiciones plasmáticas (AUC) inferiores a la de los seres humanos en la MRHD.

8.5 Uso geriátrico

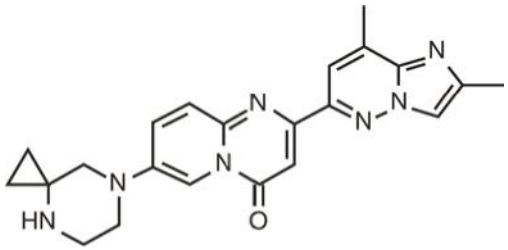
Los estudios clínicos de EVRYSDI no incluyeron a pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera distinta a la de los pacientes más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

EVRYSDI para solución oral y EVRYSDI tabletas para uso oral contienen risdiplam, que es un modificador del empalme de ARN dirigido por la proteína de supervivencia de la neurona motora 2 (SMN2).

El nombre químico del risdiplam es 7 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona. El risdiplam tiene un peso molecular de 401.46 g/mol. El risdiplam muestra solubilidad acuosa dependiente del pH; la mayor solubilidad ocurre con pH bajo y la solubilidad disminuye con el aumento del pH. El risdiplam tiene un pKa_1 de 3.78 (base) y un pKa_2 de 6.62 (base).

La fórmula molecular del risdiplam es $C_{22}H_{23}N_7O$, y la estructura química se muestra a continuación.



La presentación de EVRYSDI para solución oral es en polvo en un frasco de vidrio de color ámbar. Cada frasco contiene 60 mg de risdiplam. Los ingredientes inactivos de EVRYSDI son: ácido ascórbico, edetato disódico dihidrato, isomalt, manitol, polietilenglicol 6000, benzoato de sodio, saborizante de fresa, sucralosa y ácido tartárico.

El polvo se constituye con agua purificada hasta obtener 60 mg/80 ml (0.75 mg/ml) de risdiplam después de la constitución *[consulte Dosificación y administración (2.4)]*.

Cada tableta de EVRYSDI contiene 5 mg de risdiplam. Los ingredientes inactivos de EVRYSDI tabletas son dióxido de silicio coloidal, crospovidona, manitol, celulosa microcristalina, polietilenglicol 3350, alcohol polivinílico, estearil fumarato de sodio, saborizante de fresa, talco, ácido tartárico, dióxido de titanio y óxido de hierro amarillo.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El risdiplam es un modificador del empalme de la proteína de la neurona motor de supervivencia 2 (SMN2) diseñado para tratar a pacientes con atrofia muscular espinal (AME) causada por mutaciones en el cromosoma 5q que derivan en una deficiencia de proteínas de SMN. A través de ensayos in vitro y estudios en modelos de animales transgénicos de la AME, se demostró que el risdiplam aumenta la inclusión del exón 7 en transcripciones de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de SMN2 y la producción de la proteína de SMN de longitud completa en el cerebro.

Los datos in vitro e in vivo indican que el risdiplam puede ocasionar un empalme alternativo de genes adicionales, incluidos FOXM1 y MADD. Se considera que FOXM1 y MADD están implicados en la regulación del ciclo celular y la apoptosis, respectivamente, y se han identificado como posibles contribuyentes de los efectos adversos observados en animales.

12.2 Farmacodinámica

En ensayos clínicos para los pacientes con AME de inicio infantil y AME de inicio tardío, EVRYSDI derivó en un aumento de la proteína de SMN con un cambio mediano superior al doble desde el período inicial en un plazo de 4 semanas desde el inicio del tratamiento en todos los tipos de AME estudiados. El aumento se mantuvo a lo largo del período de tratamiento (de un mínimo de 24 meses).

Electrofisiología cardíaca

En la dosis máxima recomendada, no se observó una prolongación del intervalo QTc de importancia clínica.

12.3 Farmacocinética

Se ha caracterizado la farmacocinética de EVRYSDI en sujetos adultos sanos y en pacientes con AME.

Después de la administración de EVRYSDI como solución oral, la farmacocinética del risdiplam fue aproximadamente lineal entre 0.6 y 18 mg en un estudio de aumento de dosis única en sujetos adultos sanos, y entre 0.02 y 0.25 mg/kg una vez al día en un estudio de aumento de dosis múltiple en pacientes con AME. Después de la administración oral de risdiplam una vez al día en sujetos sanos se observó una acumulación de aproximadamente 3 veces la de las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) y del área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo (AUC_{0-24h}). Las exposiciones al risdiplam alcanzan el estado estacionario entre 7 y 14 días después de la administración una vez al día. EVRYSDI tabletas (tomadas completas o disueltas en agua) demostró una biodisponibilidad comparable con la de EVRYSDI para solución oral en voluntarios adultos saludables bajo condiciones de ayuno y con alimentos.

Absorción

Después de la administración oral de risdiplam en condiciones de ayuno, la mediana de tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{máx}$) fue de 3.26 a 4 horas. El $T_{máx}$ se demoró hasta 1 hora en la condición con alimentos, en comparación con la condición de ayuno.

Efecto de los alimentos

Los alimentos (desayuno alto en grasas y calorías) no tuvieron un efecto relevante en la exposición de risdiplam. En los estudios de eficacia clínica (Estudio 1 y Estudio 2), se administró risdiplam con el desayuno o después del amamantamiento.

Distribución

El volumen de distribución aparente en estado estacionario es de 190.4 l para un paciente de 31.3 kg.

El risdiplam se une predominantemente a la seroalbúmina, sin ningún tipo de unión a la glucoproteína alfa-1 ácida, con una fracción libre del 11%.

Eliminación

La depuración aparente (CL/F) del risdiplam es de 2.45 l/h para un paciente de 31.3 kg. La semivida de eliminación terminal del risdiplam fue de aproximadamente 50 horas en adultos sanos.

Metabolismo

El risdiplam se metaboliza principalmente por la flavina monoxigenasa 1 y 3 (FMO1 y FMO3) y además por los CYP 1A1, 2J2, 3A4 y 3A7.

El fármaco original fue el componente principal que se encontró en el plasma, que representó el 83% del material en circulación relacionado con el fármaco. El metabolito farmacológicamente inactivo M1 se identificó como el principal metabolito circulante.

Eliminación

Después de una dosis de 18 mg, aproximadamente el 53% de la dosis (14% de risdiplam inalterado) se excretó en las heces y el 28% en la orina (8% de risdiplam inalterado).

Poblaciones específicas

No hubo diferencias de importancia clínica en la farmacocinética de EVRYSDI en función de la raza o el género. No se espera que la insuficiencia renal altere las exposiciones al risdiplam.

No se ha estudiado el efecto de la edad avanzada en la farmacocinética de EVRYSDI.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética y la seguridad del risdiplam se estudiaron en sujetos con insuficiencia hepática de leve a moderada (según se define en las clases A y B de la escala de Child-Pugh, respectivamente; n = 8 en cada caso) en comparación con sujetos con función hepática normal (n = 10). Luego de la administración de 5 mg de EVRYSDI, el AUC_{inf} y la $C_{máx}$ del risdiplam fueron de aproximadamente el 20% y el 5% menos, respectivamente, en sujetos con insuficiencia hepática leve, y de aproximadamente el 8% y el 20% más, respectivamente, en sujetos con insuficiencia hepática moderada, en comparación con los sujetos sanos de control emparejados. La magnitud de estos cambios no se considera importante desde el punto de vista clínico. No se han estudiado la farmacocinética y la seguridad en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de la escala de Child-Pugh).

Pacientes pediátricos

Se halló que el peso corporal y la edad tienen un efecto significativo sobre la farmacocinética del risdiplam. La exposición estimada (media del AUC_{0-24h}) en lactantes presintomáticos de 1 a 2 meses de edad fue de 2090 ng.h/ml en la dosis recomendada de 0.15 mg/kg una vez al día. La exposición estimada para los pacientes con AME de inicio infantil (de 2 a 7 meses al momento de la inscripción) fue de 1930 ng.h/ml en la dosis recomendada de 0.2 mg/kg una vez al día. La exposición estimada para los pacientes con AME de inicio tardío (de 2 a 25 años al momento de la inscripción) fue de 2070 ng.h/ml en la dosis recomendada (0.25 mg/kg una vez al día para pacientes con peso corporal de < 20 kg y 5 mg una vez al día para pacientes con peso corporal de ≥ 20 kg).

No hay datos disponibles sobre la farmacocinética del risdiplam en pacientes de menos de 16 días de edad *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)]*.

Estudios de interacciones farmacológicas

Efecto de otros fármacos en EVRYSDI

La administración simultánea de 200 mg de itraconazol (un inhibidor potente de CYP3A) dos veces al día con una dosis oral única de 6 mg de risdiplam no tuvo un efecto relevante desde el punto de vista clínico sobre la farmacocinética del risdiplam (11% de aumento en el AUC y 9% de disminución en la $C_{máx}$).

El risdiplam es un sustrato débil de los transportadores de proteínas MDR-1 humana y de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) in vitro. No se espera que los inhibidores de MDR-1 humana o de BCRP causen un aumento de importancia clínica de las concentraciones de risdiplam.

Efecto de EVRYSDI en otros fármacos

El risdiplam y su principal metabolito circulante M1 no indujeron CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 3A4 in vitro. El risdiplam y M1 no inhibieron (inhibición reversible o dependiente del tiempo) ninguna de las enzimas CYP analizadas (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6), a excepción de CYP3A in vitro.

EVRYSDI es un inhibidor débil de CYP3A. En sujetos adultos sanos, la administración de EVRYSDI una vez al día durante 2 semanas aumentó ligeramente la exposición del midazolam, un sustrato sensible de CYP3A (AUC del 11%; $C_{máx}$ del 16%); este aumento no se considera relevante desde el punto de vista clínico. A partir del modelado farmacocinético de base fisiológica (PBPK, por sus siglas en inglés), se espera un aumento similar en niños y lactantes de tan solo 2 meses de edad.

Los estudios in vitro han demostrado que el risdiplam y su metabolito principal no son inhibidores significativos de la MDR1 humana, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP, por sus siglas en inglés) 1B1, OATP1B3, los transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT 1 y 3) y el transportador de cationes orgánicos humanos 2 (OCT2), en concentraciones relevantes desde el punto de vista clínico. No obstante, el risdiplam y su metabolito son inhibidores in vitro de los transportadores de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1 y MATE2-K *[consulte Interacciones farmacológicas (7.1)]*.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

El risdiplam no fue carcinógeno en ratones Tg.rasH2 cuando se administraron dosis orales de hasta 9 mg/kg/día durante 26 semanas.

En un estudio de carcinogénesis de 2 años en ratas, la administración oral de risdiplam (0, 0.3, 1 o 3 mg/kg/día) resultó en el aumento de incidencia de carcinomas de células escamosas en la glándula prepucial en machos, así como adenomas y carcinomas de células foliculares de tiroides combinados en hembras a la dosis más alta analizada. La dosis más alta no asociada con un aumento en los tumores (1 mg/kg/día) estuvo asociada con las exposiciones plasmáticas del fármaco (AUC) similares a las de los seres humanos en la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) de 5 mg/día.

Mutagénesis

El risdiplam fue negativo en un ensayo Ames in vitro. En un ensayo cometa y de micronúcleos de médula ósea combinado in vivo realizado en ratas, el risdiplam fue clastogénico, según lo evidencia el aumento de micronúcleos en la médula ósea, pero fue negativo en el ensayo cometa. Un aumento pronunciado de los micronúcleos de la médula ósea se observó también en estudios de toxicidad en ratas adultas y jóvenes *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)]*.

Deterioro de la fertilidad

La administración oral de risdiplam a ratas durante 4 semanas (0, 1, 3 o 9 mg/kg/día) o 26 semanas (0, 1, 3 o 7.5 mg/kg/día) produjo efectos histopatológicos en los testículos (espermatocitos degenerados, degeneración/atrofia de los túbulos seminíferos) y el epidídimo (degeneración/necrosis del epitelio ductal) con las dosis media o alta. En la dosis alta del estudio de 26 semanas, las lesiones testiculares persistieron hasta el final del período de recuperación, que en ratas corresponde a aproximadamente un ciclo de espermatogénesis. La dosis sin efectos adversos observados en el sistema reproductor de ratas macho adultas (1 mg/kg/día) se asoció con exposiciones plasmáticas del fármaco (AUC) similares a la de los seres humanos en la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) de 5 mg/día.

Los efectos adversos del risdiplam en los testículos no se pudieron evaluar por completo en monos, debido a que la mayoría de los monos analizados eran sexualmente inmaduros. Sin embargo, la administración oral de risdiplam (0, 2, 4 o 6 mg/kg/día) durante 2 semanas produjo cambios histopatológicos en los testículos (aumentos de las células multinucleadas, degeneración de las células germinales) en la dosis más alta. En la dosis sin efectos observados de toxicidad testicular en monos, las exposiciones plasmáticas fueron de aproximadamente 3 veces la de los seres humanos en la MRHD.

La administración oral de risdiplam en ratas jóvenes después del destete produjo toxicidad reproductiva masculina (degeneración/necrosis del epitelio seminífero testicular con oligospermia/aspermia asociada en el epidídimo y parámetros espermáticos anómalos). La dosis sin efectos adversos observados en el sistema reproductor en ratas macho jóvenes después del

destete se asoció con exposiciones plasmáticas de aproximadamente 4 veces la de los seres humanos en la MRHD *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)]*.

13.2 Farmacología o toxicología animal

Toxicidad retiniana

En estudios en animales se observaron anomalías funcionales y estructurales de la retina inducidas por el risdiplam. En un estudio de toxicidad de 39 semanas en monos, la administración oral de risdiplam (0, 1.5, 3 o 7.5/5 mg/kg/día; dosis alta reducida después de 4 semanas) produjo anomalías funcionales en la electrorretinografía (ERG) en todos los animales que recibieron dosis medias y altas en el primer punto de examen (Semana 20). Estos hallazgos se asociaron con degeneración retiniana, que se detectó mediante tomografía de coherencia óptica (TCO) en la Semana 22, el primer punto de examen. La degeneración retiniana, con pérdida de fotorreceptores periféricos, fue irreversible. La dosis sin efectos observados de los hallazgos retinianos (1.5 mg/kg/día) se asoció con exposiciones plasmáticas (AUC) similares a la de los seres humanos en la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) de 5 mg.

Efecto en los tejidos epiteliales

La administración oral de risdiplam a ratas y monos produjo cambios histopatológicos en el epitelio del tubo gastrointestinal (GI) [apoptosis/necrosis unicelular], la lámina propia (vacuolación), el páncreas exocrino (necrosis unicelular), la piel, la lengua y la laringe (paraqueratosis/hiperplasia/degeneración) con inflamación asociada. Los efectos en la piel y el epitelio gastrointestinal fueron reversibles. Las dosis sin efectos observados en los tejidos epiteliales en ratas y monos se asociaron con exposiciones plasmáticas (AUC) similares a la de los seres humanos en la MRHD.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de EVRYSDI para el tratamiento de los pacientes con AME de inicio infantil, inicio tardío y presintomática se evaluó en tres estudios clínicos, el Estudio 1 (NCT02913482), el Estudio 2 (NCT02908685) y el Estudio 3 (NCT03779334), respectivamente.

Los hallazgos generales de estos estudios respaldan la eficacia de EVRYSDI en pacientes pediátricos y adultos con AME, y parecen respaldar el inicio precoz del tratamiento con EVRYSDI.

14.1 AME de inicio infantil

El Estudio 1 fue un estudio abierto de 2 partes con el fin de investigar la eficacia, la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica de EVRYSDI para solución oral en pacientes con AME de Tipo 1 (aparición de los síntomas entre los 28 días y los 3 meses de edad). Todos los pacientes tenían confirmación genética de deleción homocigota o heterocigosis compuesta predictiva de la pérdida de la función del gen SMN1 y dos copias del gen SMN2.

La Parte 1 del Estudio 1 se diseñó como un estudio de determinación de dosis. En la Parte 2 del Estudio 1 se evaluó la seguridad y la eficacia de EVRYSDI en una dosis de 0.20 mg/kg, la dosis recomendada que se determinó en la Parte 1 *[consulte Dosificación y administración (2.4)]*. Los pacientes de la Parte 1 no participaron en la Parte 2.

Se inscribió a un total de 62 pacientes con AME de Tipo 1 sintomática en la Parte 1 (n = 21) y en la Parte 2 (n = 41) de FIREFISH; de ellos, 58 pacientes recibieron la dosis recomendada *[consulte Dosificación y administración (2.1)]*. La mediana de edad de la aparición de los signos y síntomas clínicos fue de 1.5 meses (rango: de 0.9 a 3.0 meses). La mediana de edad al momento de la inscripción fue de 5.6 meses (rango: de 2.2 a 6.9 meses) y la mediana del tiempo entre la aparición de los síntomas y la primera dosis fue de 3.7 meses (rango: de 1.0 a 6.0 meses). De estos pacientes, el 60% era de sexo femenino, el 57% era caucásico y el 29% era

asiático. Los datos demográficos y las características iniciales de la enfermedad fueron semejantes en la Parte 1 y la Parte 2 del estudio.

La eficacia se determinó basándose en la capacidad de sentarse sin apoyo durante un mínimo de 5 segundos (según lo medido por el ítem 22 de la escala de motricidad gruesa perteneciente a las Escalas Bayley de Desarrollo Infantil, Tercera Edición [BSID-III]) y a partir de la supervivencia sin ventilación permanente. La ventilación permanente se definió como la necesidad de una traqueotomía o más de 21 días consecutivos de ventilación no invasiva (≥ 16 horas al día) o intubación, en ausencia de un evento agudo reversible.

El criterio primario de valoración fue la proporción de pacientes con la capacidad de sentarse sin apoyo durante un mínimo de 5 segundos (escala de motricidad gruesa BSID-III, ítem 22) después de 12 meses de tratamiento en la Parte 2; 29% de los pacientes (n = 12/41) alcanzaron este hito.

Otros criterios de valoración de la eficacia en pacientes tratados con EVRYSDI en el Estudio 1 (Parte 1 y Parte 2 combinadas) se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3 Resultados clave de la eficacia en el mes 12 y en el mes 24 (Estudio 1, Parte 1 y Parte 2)

Criterios de valoración de la eficacia	Proporción de pacientes en las Partes 1 y 2 en el mes 12	Proporción de pacientes en las Partes 1 y 2 en el mes 24
Función motora e hitos del desarrollo	N = 58 [a]	
BSID-III, ítem 22: sentarse sin apoyo durante un mínimo de 5 segundos	32.8%	60.3%
Supervivencia y supervivencia sin eventos	N = 62 [b]	
Vivo sin ventilación permanente	87.1%	83.8%

[a] Se combinaron los resultados de todos los pacientes que recibieron la dosis recomendada de risdiplam (todos los pacientes de la Parte 2 y los de la cohorte de dosificación alta de la Parte 1; n = 58).

[b] Se combinaron los resultados de todos los pacientes que recibieron cualquier dosis de risdiplam en la Parte 1 y la Parte 2 (n = 62).

En el mes 24, el 40% (23/58) de los pacientes que recibieron la dosis recomendada lograron sentarse sin apoyo durante 30 segundos (BSID-III, ítem 26). Además, en el mes 24, los pacientes siguieron alcanzando más hitos del desarrollo motor]; el 28% (16/58) de los pacientes logró ponerse de pie (16% [9/58] soportando el peso y 12% [7/58] de pie con apoyo), según lo medido por la Sección 2 del Examen Neurológico Infantil de Hammersmith (HINE-2), que evalúa los hitos del desarrollo motor.

La proporción de pacientes vivos sin ventilación permanente (supervivencia sin eventos) fue del 84% para todos los pacientes en el Mes 24 (Tabla 3). De 62 pacientes, 6 lactantes fallecieron (4 en los primeros 3 meses posteriores a la inscripción en el estudio) y un paciente más se retiró del tratamiento y falleció 3.5 meses más tarde. Cuatro pacientes necesitaron ventilación permanente en el Mes 24. Estos resultados indican una desviación clínicamente significativa de la historia natural de la AME de inicio infantil sin tratar. Como se describe en la historia natural de la AME de inicio infantil sin tratar, no se esperaría que los pacientes adquirieran la capacidad de sentarse de forma independiente, y se esperaría que no más del 25% de estos pacientes sobrevivieran sin ventilación permanente después de los 14 meses de edad.

14.2 AME de inicio tardío

El Estudio 2 fue un ensayo multicéntrico de 2 partes con el fin de investigar la eficacia, la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica de EVRYSDI para solución oral en pacientes diagnosticados de AME de Tipo 2 o Tipo 3. La Parte 1 del Estudio 2 fue de determinación de la dosis y exploratoria en 51 pacientes (14% ambulatorios). La Parte 2 fue aleatorizada, doble ciego y controlada con placebo, y se describe a continuación.

El criterio primario de valoración en la Parte 2 del Estudio 2 fue el cambio desde el período inicial hasta el Mes 12 en el puntaje de la Escala de Medición de la Función Motora de 32 Ítems (MFM32, por sus siglas en inglés). Un criterio de valoración secundario clave fue la proporción de pacientes con un cambio de 3 puntos o más desde el período inicial hasta el Mes 12 en el puntaje total de la MFM32. La MFM32 mide las capacidades de la función motora que se relacionan con el funcionamiento diario. El puntaje total de la MFM32 se expresa como porcentaje (rango: 0 a 100) del puntaje máximo posible, donde los puntajes más altos indican una mejor función motora. Otro criterio de valoración secundario clave fue el Módulo Revisado de Extremidades Superiores (RULM). El RULM es un instrumento que se utiliza para valorar el desempeño motor de las extremidades superiores en pacientes con AME. Evalúa las funciones motoras distales y proximales del brazo. El puntaje total se encuentra entre 0 (ninguno de los ítems se puede realizar) y 37 (todas las actividades se logran hacer sin maniobras compensatorias de ningún tipo).

En la Parte 2 del Estudio 2 se inscribieron 180 pacientes no ambulatorios con AME de Tipo 2 (71%) o de Tipo 3 (29%). Los pacientes se aleatorizaron en proporción 2:1 para recibir EVRYSDI en la dosificación recomendada *[consulte Dosificación y administración (2.1)]* o placebo. La aleatorización se estratificó por grupo etario (2 a 5 años, 6 a 11 años, 12 a 17 años o 18 a 25 años de edad).

La mediana de la edad de los pacientes al inicio del tratamiento fue de 9.0 años (rango: de 2 a 25), y la mediana del tiempo entre la aparición de los síntomas iniciales de la AME y el primer tratamiento fue de 102.6 meses (rango: de 1 a 275). De los 180 pacientes incluidos en el ensayo, el 51% era de sexo femenino, el 67% era caucásico y el 19% era asiático. Al inicio, el 67% de los pacientes tenía escoliosis (32% de ellos con escoliosis grave). Los pacientes tenían un puntaje medio inicial de la MFM32 de 46.1 y un puntaje de RULM de 20.1. En general, las características demográficas iniciales fueron razonablemente equilibradas entre los grupos de tratamiento (EVRYSDI y placebo), con la excepción de la escoliosis (63% en el grupo que recibió EVRYSDI frente al 73% en el grupo que recibió placebo).

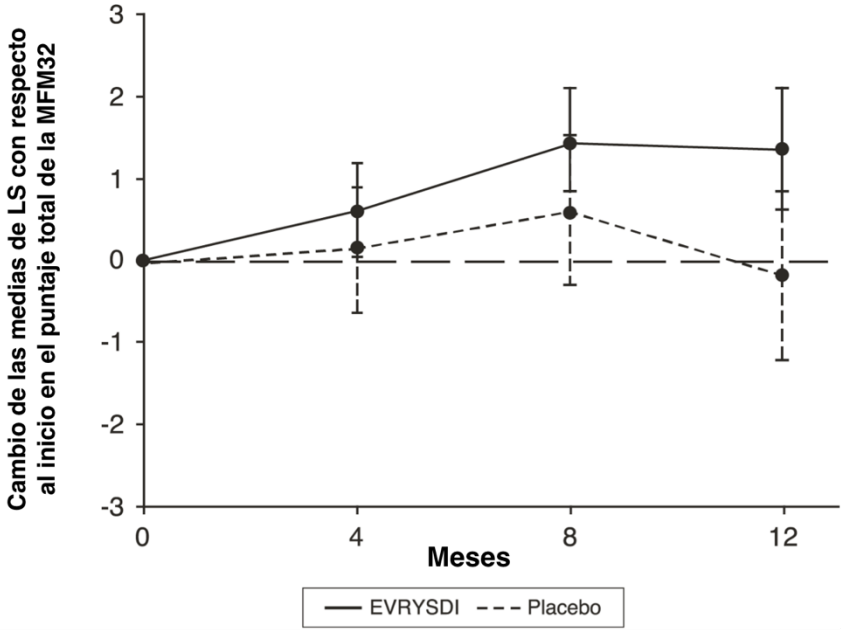
El análisis primario del cambio respecto del inicio en el puntaje total de la MFM32 al Mes 12 mostró una diferencia de importancia clínica y estadística entre los pacientes tratados con EVRYSDI y los tratados con placebo. Los resultados del análisis primario y los criterios de valoración secundarios clave se muestran en la Tabla 4 y la Figura 1.

Tabla 4 Resumen de la eficacia en pacientes con AME de inicio tardío en el Mes 12 del tratamiento (Parte 2 del Estudio 2)

Criterio de valoración	EVRYSDI (N = 120)	Placebo (N = 60)
Criterio primario de valoración:		
Cambio con respecto al inicio en el puntaje total de la MFM32 al Mes 12, medias de los mínimos cuadrados (LS, por sus siglas en inglés) [intervalo de confianza (IC) del 95%][1,2,3]	1.36 (0.61, 2.11)	-0.19 (-1.22, 0.84)
Diferencia con respecto al placebo, estimación (IC del 95%)[1]	1.55 (0.30, 2.81)	
valor de p	0.0156	
Criterios de valoración secundarios:		
Proporción de pacientes con cambio del puntaje total de la MFM32 con respecto al inicio de 3 o más en el Mes 12 (IC del 95%)[2,3]	38.3% (28.9, 47.6)	23.7% (12.0, 35.4)
Cociente de probabilidades de la respuesta general (IC del 95%)	2.35 (1.01, 5.44)	
valor de p ajustado[4] (no ajustado)[5]	0.0469 (0.0469)	
Cambio con respecto al inicio en el puntaje total de RULM al Mes 12, medias de LS (IC del 95%)[1,6]	1.61 (1.00, 2.22)	0.02 (-0.83, 0.87)
Diferencia con respecto al placebo, estimación (IC del 95%)	1.59 (0.55, 2.62)	
valor de p ajustado[4] (no ajustado)[1]	0.0469 (0.0028)	

1. El análisis de Modelo Mixto para Medidas Repetidas (MMRM, por sus siglas en inglés) incluyó el cambio con respecto al puntaje inicial total como la variable dependiente y, como variables independientes, el puntaje inicial total, el grupo de tratamiento, el tiempo, la interacción de tratamiento por tiempo y la variable de estratificación de aleatorización del grupo etario (2 a 5 años, 6 a 11 años, 12 a 17 años o 18 a 25 años).
2. El puntaje total de la MFM se calculó según el manual del usuario, expresado como porcentaje del puntaje máximo posible para la escala (es decir, la suma de los puntajes de los 32 ítems dividida entre 96 y multiplicada por 100).
3. Con base en la regla de datos faltantes para la MFM32, 6 pacientes fueron excluidos del análisis (EVRYSDI n = 115; control de placebo n = 59).
4. El valor de p ajustado se obtuvo para los criterios de valoración incluidos en el análisis jerárquico y se derivó a partir de todos los valores de p de los criterios de valoración en orden de jerarquía hasta el criterio de valoración actual.
5. El análisis de regresión logística incluyó el puntaje inicial total, el tratamiento y el grupo etario como variables independientes.
6. Con base en la regla de datos faltantes para el RULM, 3 pacientes fueron excluidos del análisis (EVRYSDI n = 119; control de placebo n = 58).

Figura 1 Cambio de la media con respecto al inicio en el puntaje total de la MFM32 durante 12 meses (Parte 2 del Estudio 2)[1,2]



[1] Las barras de error denotan el intervalo de confianza del 95%.

[2] El puntaje total de la MFM se calculó según el manual del usuario, expresado como porcentaje del puntaje máximo posible para la escala (es decir, la suma de los 32 puntajes de los ítems dividida entre 96 y multiplicada por 100).

14.3 AME presintomática

El Estudio 3 fue un estudio clínico abierto, de un solo grupo, multicéntrico, para investigar la eficacia, la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica de EVRYSDI en lactantes de hasta 6 semanas de edad (en la primera dosis) que han recibido un diagnóstico genético de AME, pero que aún no presentan síntomas.

La eficacia en pacientes con AME presintomática se evaluó en el Mes 12 en 26 pacientes tratados con EVRYSDI en el Estudio 3: 8 pacientes tenían 2 copias del gen *SMN2*, 13 pacientes tenían 3 copias y 5 pacientes tenían 4 o más copias. La mediana de edad de estos pacientes en la primera dosis fue de 25 días (rango: de 16 a 41), el 62% era de sexo femenino y el 85% era caucásico. La población de eficacia primaria (N = 5) incluyó pacientes con 2 copias de *SMN2* y una amplitud CMAP al inicio de ≥ 1.5 mV.

El criterio primario de valoración de eficacia fue la proporción de pacientes con la capacidad de sentarse sin apoyo durante un mínimo de 5 segundos (escala de motricidad gruesa BSID-III, ítem 22) en el Mes 12. Este hito lo alcanzaron el 80% (4/5) de los pacientes de la población de eficacia primaria. Este hito también lo alcanzaron el 87.5% (7/8) de todos los pacientes con 2 copias de *SMN2* y el 96.2% (25/26) de los pacientes de la población completa tratada.

En el Mes 12, el 80.8% (21/26) de los pacientes de la población completa tratada lograron sentarse sin apoyo durante 30 segundos (BSID-III, ítem 26). De los 26 pacientes tratados con EVRYSDI, 25 pacientes tuvieron hitos de desarrollo motor medidos por HINE-2 en el Mes 12. De estos, 24 (96%) pacientes pudieron sentarse (23 pacientes pudieron oscilar/rotar y 1 logró estar sentado de forma estable); 21 (84%) pudieron ponerse de pie (13 pacientes pudieron hacerlo sin ayuda y 8 pudieron hacerlo con apoyo); y 12 (48%) pacientes pudieron caminar de forma

independiente. A siete pacientes no se les evaluó la marcha al Mes 12. Los 26 pacientes estaban vivos a los 12 meses sin ventilación permanente.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 EVRYSDI para solución oral

Presentación

Cada frasco de vidrio de color ámbar de EVRYSDI para solución oral está envasado con un adaptador de frasco, dos jeringas orales reutilizables de 1 ml, dos jeringas orales reutilizables de 6 ml y una jeringa oral reutilizable de 12 ml. EVRYSDI para solución oral es un polvo de color amarillo claro, amarillo pálido, amarillo, amarillo grisáceo, amarillo verdoso o verde claro. Cada frasco contiene 60 mg de risdiplam (NDC 50242-175-07).

Almacenamiento y manejo

Conserve el polvo seco a una temperatura entre 20 °C y 25 °C (de 68 °F a 77 °F); se permiten fluctuaciones entre 15 °C y 30 °C (de 59 °F a 86 °F) *[consulte la temperatura ambiente controlada de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés)]*. Consérvelo en la caja original.

Conserve la solución oral constituida de EVRYSDI en el frasco original de color ámbar para protegerla de la luz. Consérvela en refrigerador a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F) **[consulte Dosificación y administración (2.4)]**.

16.2 EVRYSDI tabletas

Presentación

Tableta de color amarillo pálido con recubrimiento de película, redonda y curvada, con las letras EVR grabadas en un lado; disponible en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE, por sus siglas en inglés) de 30 tabletas con tapa a prueba de niños (NDC 50242-202-01).

Almacenamiento y manejo

Consérvelo a una temperatura entre 20 °C y 25 °C (de 68 °F a 77 °F); se permiten fluctuaciones entre 15 °C y 30 °C (de 59 °F a 86 °F) *[consulte la Temperatura Ambiente Controlada de la USP]*. Mantenga el frasco herméticamente cerrado para proteger el contenido de la humedad.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente e Instrucciones de uso).

Embarazo y riesgo para el feto

Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad reproductiva que, según estudios en animales, EVRYSDI puede causar daño al feto *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Analícelo con las mujeres en edad reproductiva si están embarazadas, podrían estarlo o están intentando quedar embarazadas.

Recomiende a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con EVRYSDI y durante al menos 1 mes después de suspender el uso de EVRYSDI.

Recomiende a las pacientes de sexo femenino que informen de inmediato al médico prescriptor si se encuentran embarazadas o planean quedar embarazadas *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)]*.

Registro de embarazo

Aliente a las pacientes a inscribirse en el Registro de embarazo de EVRYSDI si quedan embarazadas mientras toman EVRYSDI *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)]*.

Posibles efectos sobre la fertilidad masculina

Advierta a los pacientes de sexo masculino sobre la posibilidad de que la fertilidad sea vea comprometida mientras reciben tratamiento con EVRYSDI *[consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)]*.

Instrucciones para la preparación de la solución oral

Recuerde a los pacientes/cuidadores que deben asegurarse de que EVRYSDI esté en forma líquida cuando lo reciban de la farmacia.

Indique a los pacientes/cuidadores que tomen EVRYSDI para solución oral, con o sin alimentos o después del amamantamiento, aproximadamente a la misma hora cada día. Sin embargo, debe dar instrucciones a los cuidadores para que no mezclen EVRYSDI con leche ni fórmula láctea.

Instruya a los pacientes/cuidadores que tomen EVRYSDI para solución oral inmediatamente después de que se extraiga con la jeringa oral *[consulte Dosificación y administración (2.1)]*.

Instrucciones para EVRYSDI tabletas

Indique a los pacientes/cuidadores que tomen las tabletas completas de EVRYSDI con agua. No deben masticarlas, cortarlas ni triturarlas.

De manera alternativa, las tabletas pueden disolverse en una cucharadita (5 ml) de agua potable no clorada a temperatura ambiente (p. ej., agua filtrada) y tomarse inmediatamente. Las tabletas de EVRYSDI no deben disolverse en ningún líquido que no sea agua potable no clorada. Indique a los pacientes/cuidadores que la solución debe administrarse dentro de los 10 minutos siguientes a la adición de agua potable no clorada, de otro modo, debe descartarse.

Indique a los pacientes/cuidadores que la solución de tabletas de EVRYSDI es exclusivamente para administración por vía oral. Si se requiere la administración a través de una sonda nasogástrica o de gastrostomía, debe usarse EVRYSDI para solución oral.

Indique a los pacientes/cuidadores que deben lavarse las manos antes y después de preparar o tomar EVRYSDI tabletas.

Indique a los pacientes/cuidadores que deben evitar que la solución de la tableta toque la piel o los ojos. Indique a los pacientes/cuidadores que laven el área afectada con agua y jabón si la solución de la tableta llega a la piel. Indique a los pacientes/cuidadores que se enjuaguen los ojos con agua si la solución de la tableta llega a los ojos.

Indique a los pacientes/cuidadores que utilicen una toalla de papel seca para secar el área, en caso de que la solución se derrame, y después la laven con agua y jabón. Indique a los pacientes/cuidadores que tiren la toalla de papel en la basura y se laven las manos con agua y jabón.

EVRYSDI® [risdiplam]

Distribuido por:
Genentech, Inc.
Un miembro del Grupo Roche
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990

EVRYSDI es una marca comercial registrada de Genentech, Inc.
©2025 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.