



GUÍA RÁPIDA DE SEGUROS Y ASISTENCIA FINANCIERA

Una vez que haya tomado la decisión con su médico de comenzar la administración de Evrysdi, Genentech se dedicará a ayudarlo a comenzar y seguir con el tratamiento. **Esta guía proporciona información sobre:**



Cobertura del seguro



MySMA Support



Opciones de apoyo financiero

Visite www.evrysdi.com/asistencia para descargar la Guía rápida de seguros y asistencia financiera

¿Qué es Evrysdi?

Evrysdi es un medicamento de venta con receta utilizado para tratar la atrofia muscular espinal (SMA, por sus siglas en inglés) en niños y adultos.

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 planifica quedar embarazada, ya que Evrysdi puede dañar al bebé en gestación. Solicite asesoramiento a su proveedor de atención médica antes de tomar este medicamento.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de Evrysdi. Consulte la Información de prescripción completa y la Información de seguridad importante adicional en la página 6.

El equipo de MySMA Support está a su disposición

El equipo de MySMA Support está disponible para responder a sus preguntas y proporcionar educación sobre los medicamentos, incluido cómo tomar Evrysdi. También pueden ayudarle a comprender su cobertura de seguro y derivarlo a las opciones de asistencia financiera adecuadas para comenzar y permanecer con Evrysdi. MySMA Support no proporciona consejo 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.

Póngase en contacto con MySMA Support al 1-833-387-9734 (de lunes a viernes, de 9 A. M. a 8 P. M., hora del este).

Representante de colaboración y acceso (PAL, por sus siglas en inglés)



Un PAL es el punto de contacto principal local de Genentech, que apoya a las personas que viven con atrofia muscular espinal (SMA). Los PAL están aquí para responder preguntas sobre Evrysdi y derivarlo a recursos útiles. Los PAL también pueden ayudarle a comprender sus opciones de seguro y apoyo financiero. Un PAL no forma parte de su equipo médico y no sustituye a su proveedor de atención médica. Los PAL no brindan consejo médico. Su proveedor de atención médica debe ser siempre su principal recurso para cualquier pregunta sobre su salud y atención médica.

Hay un PAL disponible de manera presencial, por teléfono y en línea, y se pondrá en contacto con usted después de que se inscriba en MySMA Support. **Responda si recibe una llamada desde un número desconocido. Puede ser un PAL.**

Administrador de casos (CM, por sus siglas en inglés)



Un administrador de casos colabora estrechamente con los PAL y los proveedores de atención médica para ayudar a las personas que viven con SMA a comprender el proceso del seguro médico e identificar posibles opciones de apoyo financiero para los medicamentos aprobados de Genentech.

Un PAL será su contacto principal para Genentech, pero un CM puede responder al teléfono si llama a la línea de ayuda.

Farmacia especializada (SP, por sus siglas en inglés)



Una SP prepara y le envía Evrysdi directamente a usted todos los meses. Si bien la SP no forma parte de Genentech, es una parte importante del equipo de MySMA Support*

Póngase en contacto con MySMA Support para coordinar la preparación y entrega de su medicamento con la farmacia especializada.

Llame al 1-833-387-9734.

Los pacientes hospitalizados pueden, en algunos casos, recibir Evrysdi mientras están en el hospital a través de los servicios de Distribución especializada de CuraScript (CuraScript SD).

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

Consulte la [Información de prescripción](#) completa y la [Información de seguridad](#) importante adicional en la página 6.



Hay opciones de apoyo financiero disponibles para Evrysdi

Su cobertura de seguro influye en el tipo de ayuda para el que puede optar:



Seguro médico comercial/privado



Seguro médico financiado por el gobierno
(Medicaid/Medicare)



Ningún seguro o Evrysdi no está cubierto



Programa de copago de Evrysdi*

- Con el Programa de copago de Evrysdi, los pacientes elegibles con seguro comercial podrían pagar desde \$0 por cada suministro de 30 días de Evrysdi. El resto del copago o coseguro está cubierto, hasta un límite de \$25,000 de ayuda por año natural.

*El Programa de copago SOLO es válido para los pacientes con un seguro comercial (privado o no gubernamental) que tengan una receta válida para una indicación de un medicamento de Genentech aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés). Los pacientes que usan Medicare, Medicaid o cualquier otro programa financiado por el gobierno federal o estatal (de manera colectiva, "Programas gubernamentales") para pagar los medicamentos de Genentech no son elegibles. En virtud del Programa, el paciente puede pagar un copago. El importe final adeudado por un paciente puede ser desde \$0 por el medicamento de Genentech (consulte los detalles específicos del Programa disponibles en el sitio web del Programa). El costo de bolsillo total del paciente depende de su plan de seguro médico. El Programa solo cubre el costo del medicamento de Genentech. No cubre el costo de otros medicamentos, procedimientos o visitas al consultorio. Después de alcanzar el beneficio máximo anual del Programa, el paciente será responsable del resto de los gastos de bolsillo. El monto del beneficio del Programa no puede exceder los gastos de bolsillo del paciente para el costo asociado con el medicamento de Genentech. Todos los participantes son responsables de informar la recepción de todos los beneficios del Programa según lo requiera cualquier aseguradora o la ley. Este Programa solo es válido en Estados Unidos y los territorios de EE. UU., no es válido donde esté prohibido por la ley y deberá seguir las restricciones estatales en relación con los equivalentes genéricos de calificación AB (p. ej., MA, CA) donde corresponda. Ninguna de las partes puede solicitar un reembolso por la totalidad o parte del beneficio recibido a través del Programa. El Programa está destinado al paciente. El valor del Programa está destinado exclusivamente al beneficio del paciente. Los fondos puestos a disposición a través del Programa solo podrán utilizarse para reducir los costos de bolsillo del paciente inscrito en el Programa. El Programa no está destinado al beneficio de terceros, incluidos, entre otros, pagadores externos, administradores de beneficios farmacéuticos o sus agentes. Si Genentech determina que un tercero ha implementado un programa que ajusta las obligaciones de costos compartidos de los pacientes en función de la disponibilidad de apoyo en virtud del Programa y/o excluye la asistencia proporcionada bajo el Programa para contar entre las limitaciones de costos deducibles o de bolsillo del paciente, Genentech puede imponer un límite de asignación en la asistencia de costos compartidos disponible bajo el Programa. El envío de información veraz y precisa es un requisito de elegibilidad y Genentech se reserva el derecho de descalificar de los programas de Genentech a los pacientes que no cumplan con este requisito. Genentech se reserva el derecho a rescindir, revocar o modificar el Programa sin aviso en cualquier momento. Se aplican términos y condiciones adicionales. Visite el sitio web del Programa de copago para obtener la lista completa de Términos y condiciones.



Remisiones a fundaciones independientes de copagos†

- Si necesita ayuda con el copago de su Evrysdi, un administrador de casos puede remitirle a una fundación independiente de ayuda al copago.



†Las fundaciones independientes de asistencia al copago tienen sus propias normas de elegibilidad. Genentech no tiene participación ni influencia en la toma de decisiones de la fundación independiente ni en los criterios de elegibilidad y no sabe si una fundación podrá ayudarle. Solo podemos derivarle a una fundación que respalde el estado de su enfermedad. Genentech no respalda ni muestra preferencias por ninguna fundación en particular. Es posible que las fundaciones a las que lo derivamos no sean las únicas que podrían ayudarle.



Fundación de Pacientes de Genentech‡

- La Fundación de Pacientes de Genentech ofrece Evrysdi gratuito a personas que no tienen cobertura de seguro o que tienen problemas financieros y cumplen ciertos criterios de elegibilidad.



‡Si tiene seguro médico, debe intentar obtener otros tipos de asistencia financiera, si están disponibles. También deberá cumplir los requisitos de ingresos. Si no tiene seguro, o si su seguro no cubre su medicamento de Genentech, deberá cumplir una serie de requisitos de ingresos diferentes. Genentech se reserva el derecho de modificar o discontinuar el programa en cualquier momento y de verificar la exactitud de la información enviada.



Consulte la [Información de prescripción completa](#) y la [Información de seguridad importante](#) adicional en la página 6.



Una vía de acceso de Evrydsi de muestra

Esta es una vía de muestra para acceder a Evrydsi. Los caminos individuales pueden variar.

El médico receta Evrydsi

Inscríbase en MySMA Support con el Formulario de inscripción de Evrydsi*

La decisión de no inscribirse en este programa no afecta la capacidad del paciente para obtener acceso a Evrydsi de un proveedor de atención médica o un plan médico. Un médico puede trabajar directamente con una farmacia especializada (SP) para que un paciente comience a tomar Evrydsi.



MySMA Support lleva a cabo la investigación de los beneficios del seguro (BI, por sus siglas en inglés)

El plan de seguro médico niega la cobertura de Evrydsi

El plan de seguro médico cubre Evrydsi



Apelación

Rechazado



Preautorización (PA, por sus siglas en inglés)

Rechazado

Aprobado



Si se deniega la apelación, el consultorio del médico puede presentar más apelaciones. MySMA Support puede proporcionar recursos para ayudar al consultorio del médico a presentar una apelación.



Envíos mensuales de Evrydsi

Una SP llamará para coordinar la entrega cada mes. **Asegúrese de responder su llamada, por favor.**

Los PAL pueden ayudarle a conocer otras posibles opciones de asistencia financiera, que incluyen los programas de copago y de medicamentos gratuitos.



MySMA Support



Consultorio del médico



Farmacia especializada

*La inscripción en MySMA Support a través del Formulario de inscripción de Evrydsi es obligatoria para recibir asistencia a través del programa. La participación en MySMA Support no es necesaria para recibir tratamiento con Evrydsi.

Consulte la [Información de prescripción completa](#) y la [Información de seguridad importante adicional](#) en la página 6.



Desglosar los términos del seguro paso a paso

El equipo de MySMA Support puede ayudarle a comprender:

- Si su plan de seguro médico cubre Evrysdi.
 - Si se necesita más información antes de que su plan pague su medicamento. A esto se le denomina **preautorización (PA)**.
 - Los gastos de bolsillo previstos, incluidos los gastos deducibles y los copagos.
 - Usted y su médico son responsables de completar y enviar toda la documentación necesaria a su plan de seguro médico. Genentech no puede garantizar que su plan cubra ningún tratamiento.

Si se necesita una PA o apelación, MySMA Support puede ayudar a:

- Identificar el formulario de una PA requerido y los documentos para la presentación del plan de seguro médico.
- Proporcionar recursos generales para ayudarles a usted y a su médico a presentar una **apelación** o una PA.

Tenga en cuenta lo siguiente: Genentech no puede completar ni presentar una apelación para usted o el consultorio de su médico.

Si su plan de seguro médico no cubre Evrysdi, su médico puede apelar en su nombre

- El consultorio de su médico presenta una apelación. Si bien los planes de seguro médico varían, puede haber más de un nivel de apelación.
- MySMA Support puede proporcionar recursos generales para asistir al consultorio de su médico con una apelación.

Es posible que su plan de seguro médico requiera una nueva autorización

- Es posible que su plan de seguro médico solo cubra su medicamento de Genentech durante un cierto periodo (generalmente 6 a 12 meses). Si sigue necesitando el medicamento de Genentech después de este tiempo, el consultorio de su médico tendrá que realizar una **nueva autorización**. Una nueva autorización aprobada proporciona cobertura continua para su medicamento para que no se salte ninguna dosis.
- Registre su experiencia con la SMA. Puede ser útil tomar notas sobre cualquier cambio que pueda experimentar. Conservar este tipo de información puede ser útil en conversaciones con su médico y para la presentación de cualquier nueva autorización.

¿Qué es el Subsidio para Personas de Bajos Ingresos (LIS, por sus siglas en inglés)/ Ayuda Adicional?

- El programa LIS, comúnmente conocido como Ayuda Adicional, puede proporcionar asistencia financiera a beneficiarios aptos de la Parte D de Medicare de bajos ingresos para ayudar a cubrir los costos de los medicamentos recetados.

Para saber si es elegible, visite <https://www.cms.gov/files/document/lis-memo.pdf>.

- Los beneficiarios elegibles de Medicare pueden recibir un subsidio total o parcial en función de ciertos requisitos de ingresos y recursos. Los requisitos de ingresos se determinan de manera anual y se basan en el umbral de pobreza federal²
 - Para obtener más información sobre este programa, comuníquese con Medicare al 1-800-633-4227 o visite <https://www.medicare.gov>.

Consulte la **Información de prescripción completa** y la **Información de seguridad importante adicional** en la página 6.



Información de seguridad importante (continuación)

- **Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos (continuación):**
 - Es una mujer que puede quedar embarazada:
 - Antes de comenzar su tratamiento con Evrysdi, su proveedor de atención médica puede hacerle pruebas de embarazo.
 - 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 hasta al menos 1 mes después de dejar de tomar Evrysdi.
 - **Registro de embarazos.** Hay un registro de embarazos para mujeres que toman Evrysdi durante el embarazo. El propósito de este registro es recopilar información sobre la salud de la mujer embarazada y la salud de su bebé. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si está embarazada o queda embarazada mientras recibe Evrysdi. Hable con su proveedor de atención médica sobre cómo inscribirse en el Registro de embarazos de Evrysdi. Su proveedor de atención médica puede inscribirla en este registro o puede hacerlo usted misma llamando al 1-833-760-1098 o visitando www.evrysdipregnancyregistry.com.
 - Es un hombre adulto. Evrysdi puede afectar a la capacidad del hombre para tener hijos (fertilidad). Solicite asesoramiento a un proveedor de atención médica antes de tomar este medicamento.
 - Está en período de lactancia o tiene planes de amamantar. Se desconoce si Evrysdi pasa a la leche materna y podría dañar al bebé.
- **Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma.**
- Si le recetaron Evrysdi para solución oral, en la farmacia le entregarán Evrysdi en forma de líquido. 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 son 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 y dolor de garganta (infección de las vías respiratorias superiores)
 - infección pulmonar (infección de las vías respiratorias inferiores)
 - estreñimiento
 - vómitos
 - tos

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

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

Referencias: **1.** Evrysdi® (risdiplam) Prescribing Information. Genentech, Inc. **2.** Shapiro J. 2022 Resource and cost-sharing limits for Low-Income Subsidy (LIS). Centers for Medicare & Medicaid Services. Publicado el 25 de octubre de 2021. Consultado el 14 de junio de 2022. <https://www.cms.gov/files/document/lis-memo.pdf>

Genentech

A Member of the Roche Group

© 2025 Genentech USA, Inc. Todos los derechos reservados.
M-US-00017620(v4.0) 06/25



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

- Información de dosificación
- Instrucciones de administración importantes
- Dosis omitidas
- Preparación del polvo para solución oral por el proveedor de atención médica

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- Mujeres y hombres con capacidad de procrear
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- Farmacología o toxicología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- AME de inicio infantil
- AME de inicio tardío
- AME presintomática

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

- EVRYSDI para solución oral
- 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

EVERYSIDI 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

EVERYSIDI 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). EVRYSIDI 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 | EVERYSIDI 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 | EVERYSIDI para solución oral o EVERYSIDI 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 EVRYSIDI para solución oral e Información para el paciente*].

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

EVERYSIDI para solución oral

En bebés lactantes, EVRYSIDI para solución oral se puede administrar antes o después del amamantamiento. EVRYSIDI 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.

EVERYSIDI para solución oral se debe tomar inmediatamente después de que se extraiga en la jeringa oral. Si EVRYSIDI 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 EVRYSIDI 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, EVRYSIDI para solución oral se puede administrar por la sonda. La sonda se debe lavar con agua después de administrar EVRYSIDI para solución oral [*consulte Instrucciones de uso*].

EVERYSDI 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.

EVERYSDI 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 $\geq 5\%$ mayor que la del grupo tratado con el placebo en la Parte 2 del Estudio 2.

Tabla 2 Reacciones adversas informadas en el $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con EVRYSDI y con una incidencia $\geq 5\%$ 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 $\geq 10\%$ 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 espermatozoide, 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

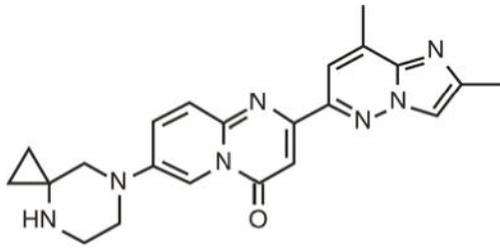
Los estudios clínicos de EVRYSDI no incluyeron a pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera distinta a la de los pacientes más jóvenes.

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-(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 pKa₁ de 3.78 (base) y un pKa₂ 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 ($C_{m\acute{a}x}$) 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 ($T_{m\acute{a}x}$) fue de 3.26 a 4 horas. El $T_{m\acute{a}x}$ 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 monooxigenasa 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 preucial 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 (espermatoцитos 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 electroretinografía (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 delección 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).

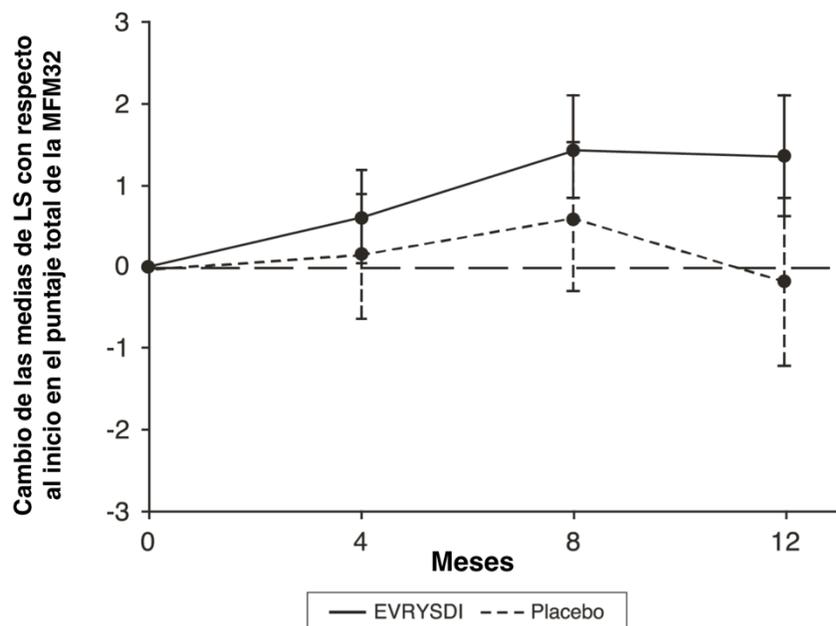
El análisis primario del cambio respecto del inicio en el puntaje total de la MFM32 al Mes 12 mostró una diferencia de importancia clínica y estadística entre los pacientes tratados con EVRYSDI y los tratados con placebo. Los resultados del análisis primario y los criterios de valoración secundarios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

EVERYSDI® [risdiplam]

Distribuido por:

Genentech, Inc.

Un miembro del Grupo Roche

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

EVERYSDI es una marca comercial registrada de

Genentech, Inc.

©2025 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.