

Instrucciones para los pacientes

Al completar este formulario, usted puede:



Conocer la cobertura de su seguro médico y las opciones de asistencia financiera a través de Genentech MySMA Support™



Inscribirse para recibir educación **opcional** sobre la enfermedad y otros materiales, incluidos los servicios **opcionales** de Genentech MySMA Support

Puede optar por no firmar este formulario. Sin embargo, Genentech no puede proporcionarle sus beneficios de investigación del seguro médico y otras opciones de asistencia financiera sin su autorización firmada en la página 4. La inscripción en este programa no afecta su capacidad para obtener acceso a Evrysdi por parte de su proveedor de atención médica o su plan de seguro médico.

 **Siga estos pasos para comenzar:**

- 1** Lea la “Autorización para usar y divulgar información personal” en la página 3.
- 2** Firme y feche en la página 4. Tenga en cuenta que debe firmar el formulario para obtener apoyo para su tratamiento.
- 3** Envíe el formulario completado mediante una de las siguientes opciones.

Genentech puede empezar a apoyarlo cuando usted o el consultorio de su médico envíen la **página 4** de este formulario de una de las siguientes maneras:



Completarla en línea
escaneando este
código QR o visitando
www.evrysdi.com/forms



Imprimirla,
completarla, tomarle
una foto y enviarla por
mensaje de texto a
(650) 877-1111.



Imprimirla,
completarla
y enviarla por
fax a
(833) 387-9700.

Escriba de forma legible y complete todos los **campos obligatorios (*)** en el formulario de inicio de Evrysdi para evitar retrasos.

Tenga en cuenta lo siguiente: Su médico debe completar el Formulario de servicio de médico prescriptor de Evrysdi antes de que podamos comenzar a ayudarlo.

Si tiene alguna pregunta, hable con su proveedor de atención médica o llame al (833) 387-9734.

Terminología útil

Genentech: El fabricante del medicamento que su médico quiere recetarle. Genentech se compromete a ayudar a los pacientes a obtener el medicamento que les recetó su médico. Cuando se utiliza en este formulario, “Genentech” hace referencia a Genentech, a la Fundación de Pacientes de Genentech y a sus respectivos socios, filiales, subcontratistas y representantes.

MySMA Support™: El equipo de apoyo de Genentech que trabaja con su médico y su plan de seguro médico para ayudarle a comprender su cobertura de seguro y a obtener su medicamento Evrysdi recetado. El equipo de MySMA de Genentech incluye un administrador de casos (CM, por sus siglas en inglés), una farmacia especializada (SP, por sus siglas en inglés) y un representante de colaboración y acceso (PAL, por sus siglas en inglés).

Apoyo adicional del representante de colaboración y acceso

(PAL): Un representante local de Genentech que ofrece educación **opcional** sobre la enfermedad y apoyo con los productos para los pacientes sin costo alguno. Esto puede incluir elementos o materiales que explican la dosificación y administración del producto para su uso cuando se viaja y también puede incluir materiales de comercialización e información sobre los productos, servicios y programas de Genentech. Tenga en cuenta que los PAL no forman parte de su equipo médico, no proporcionan consejo médico y no sustituyen a su proveedor de atención médica. Su proveedor de atención médica debe ser siempre su principal recurso para cualquier pregunta sobre su salud y atención médica.

Administrador de casos (CM): El representante de Genentech que colabora estrechamente con su proveedor de atención médica y otros miembros del equipo de MySMA Support para ayudarle a comprender la cobertura de su seguro médico y las posibles opciones de ayuda financiera para Evrysdi.

Farmacia especializada (SP): Una SP suministra determinados medicamentos a los pacientes. Algunos planes requieren el uso de una determinada SP para recibir su

medicamento. Las SP envían su medicamento al consultorio de su médico o a su hogar. También pueden ofrecer otros servicios, como derivaciones a asistencia financiera.

Fundación de Pacientes de Genentech: Un programa que proporciona medicamentos gratuitos de Genentech a las personas que no tienen cobertura de seguro médico o que tienen problemas financieros y cumplen determinados criterios de elegibilidad.

Tamaño del hogar: Cantidad de personas que viven en su hogar, incluido usted.

Ingresos netos del hogar: Cuánto ganan usted y los miembros de su hogar actualmente por año, menos deducciones específicas. Esto también se conoce con frecuencia como su ingreso bruto ajustado (AGI, por sus siglas en inglés). Esta información es necesaria para determinar la elegibilidad para la Fundación de Pacientes de Genentech.

Deducible: El monto que paga de su bolsillo por los servicios de atención médica o los medicamentos antes de que su plan de seguro médico comience a pagar.

Gastos de bolsillo: El monto que el plan de seguro médico no paga y que usted debe pagar por su tratamiento. Esto incluye primas, deducibles, copagos y coseguro.

Asistencia con el copago: Programas disponibles para ayudar a los pacientes elegibles a pagar por sus medicamentos.

Contacto alternativo: Alguien a quien usted escoge como persona de contacto si el equipo de Genentech MySMA Support no puede ponerse en contacto con usted. Un contacto alternativo no puede ser una persona asociada o un representante de su compañía de seguros, empleador o socio comercial de su compañía de seguros o empleador.

Representante legalmente autorizado: Una persona física o un organismo judicial u otro organismo autorizado en virtud de la ley aplicable para otorgar el consentimiento en nombre de un paciente (p. ej., el progenitor o tutor legal de un menor).

Términos y condiciones de la Fundación de Pacientes de Genentech

- Si recibo un medicamento gratuito de la Fundación de Pacientes de Genentech, no venderé ni cederé el medicamento porque es ilegal hacerlo. Soy responsable de asegurarme de que el medicamento se envíe a una dirección segura cuando me lo envíen, y debo mantener bajo control cualquier medicamento que reciba.
- Comprendo que, para los fines de una auditoría, la Fundación de Pacientes de Genentech podría pedirme una copia de mi formulario 1040 del Servicio de Impuestos Internos (IRS, por sus siglas en inglés) u otro comprobante de ingresos.
- Algunos planes de seguro y/o empleadores se asocian con organizaciones conocidas como programas de financiamiento alternativos. Tales arreglos requieren que los pacientes presenten una solicitud a la Fundación de Pacientes de Genentech como condición o requisito previo para la cobertura de los productos pertinentes de Genentech. Estos programas de financiamiento alternativos incluyen SHARx, Paydhealth y Payer Matrix, entre otros. Los pacientes cuyos planes de seguro y/o empleadores usan un programa de financiamiento alternativo no son elegibles para recibir apoyo de la Fundación de Pacientes de Genentech.
- Reconozco que, a mi leal saber y entender, ni mi plan de seguro ni mi empleador (1) me exigieron presentar una solicitud a la Fundación de Pacientes de Genentech ni (2) ocultaron o modificaron mi cobertura de seguro para mi medicamento de Genentech para que pareciera que no estoy asegurado y que soy elegible para recibir apoyo de la Fundación de Pacientes de Genentech. No presento una solicitud a la Fundación de Pacientes de Genentech en nombre de una persona cuyo plan de seguro y/o empleador está asociado con un programa de financiamiento alternativo. El contacto alternativo indicado en mi solicitud (si lo hubiera) no está asociado ni es un representante de mi compañía de seguros, empleador o un socio comercial de mi compañía de seguros o empleador. Si posteriormente me doy cuenta de que mi plan de seguro y/o empleador utilizan un programa de financiamiento alternativo, acepto informar a la Fundación de Pacientes de Genentech de inmediato y comprendo que ya no seré elegible para recibir apoyo.

Autorización para usar y divulgar información personal

Autorizo a mis médicos y a su personal, farmacias y plan de seguro médico (mis “proveedores de atención médica”) a compartir mi información personal, que puede incluir información de contacto, información demográfica, información financiera e información relacionada con mi afección médica, tratamientos y mi seguro médico y beneficios, con Genentech, la Fundación de Pacientes de Genentech y sus respectivos socios, filiales, subcontratistas y representantes (en conjunto, “Genentech”). Autorizo a Genentech a recibir, usar y compartir mi información personal para proporcionarme acceso a los productos, servicios y programas descritos en este formulario, que puede incluir lo siguiente:

- Trabajar con mi plan de seguro médico para comprender o verificar la cobertura de los productos de Genentech.
- Presentar una solicitud a la Fundación de Pacientes de Genentech.
- Determinar mi elegibilidad y facilitar la inscripción en los servicios de asistencia financiera si soy elegible, incluida la asistencia de copago.
- Coordinar mi receta a través de una farmacia, un lugar de infusión o el consultorio del proveedor de atención médica. Esto incluye ponerse en contacto conmigo para analizar mi cobertura, los costos y la elegibilidad para recibir asistencia y otros fines de la administración del programa.
- Facilitar mi acceso a los productos de Genentech.
- Garantizar la calidad y seguridad, y mejorar nuestros productos y servicios.
- Ponerse en contacto conmigo por correo postal, correo electrónico, llamadas telefónicas y mensajes de texto a los números y direcciones proporcionados con fines no comerciales.
- Si acepto el Consentimiento **opcional** para recursos e información para el paciente, proporcionarme información **opcional** sobre la enfermedad y materiales de comercialización sobre productos, servicios y programas ofrecidos por Genentech, sus socios y sus respectivas filiales. Esto incluye servicios **opcionales** o la interacción con Genentech MySMA Support, que pueden incluir la participación de un PAL. Esto no es requerido para recibir ayuda de Genentech MySMA Support para comprender la cobertura del seguro médico y los posibles programas de ayuda financiera.
- Si acepto recibir comunicaciones de comercialización mediante llamadas automáticas y mensajes de texto, ponerse en contacto conmigo con fines comerciales a los números de teléfono que proporcioné mediante llamadas o mensajes de texto automáticos, incluso por parte de un PAL. Esto no es requerido para recibir ayuda de Genentech MySMA Support para comprender la cobertura del seguro médico y los posibles programas de ayuda financiera.

Comprendo que esto incluirá compartir y usar información sobre mí que podría considerarse información personal confidencial, como afecciones médicas, pero que el uso de esta información por parte de Genentech es necesario para determinar si califico y para administrar los beneficios y servicios que estoy solicitando. Comprendo que Genentech también puede compartir mi información personal, incluida la información personal confidencial, para los fines descritos en esta autorización con mis proveedores de atención médica, proveedores de servicios y cualquier persona que pueda designar como contacto alternativo. Comprendo que mi farmacia puede recibir un pago u otra remuneración por divulgar mi información personal de conformidad con esta autorización. Puedo decidir no firmar esta autorización, pero Genentech no podrá proporcionarme los servicios sin ella. Sin embargo, mis proveedores de atención médica no pueden condicionar mi tratamiento ni mi pago, inscripción o elegibilidad para recibir beneficios a la firma de esta autorización.

También comprendo y acepto lo siguiente:

- Esta autorización es válida por 6 años a partir de la fecha en que firmo o la fecha en la que me inscribí por última vez, lo que ocurra primero, a menos que la ley exija un período más corto o que la revoque antes.
- Mi información personal divulgada en virtud de esta autorización puede ya no estar protegida por las leyes estatales y federales, incluida la Ley de Portabilidad y Responsabilidad de los Seguros Médicos (HIPAA, por sus siglas en inglés). Sin embargo, Genentech solo usará y compartirá mi información personal para los fines establecidos en esta autorización o según lo permita la ley.
- Tengo derecho a revocar (cancelar) esta autorización en cualquier momento mediante la presentación de una notificación por escrito a: Genentech Access Solutions, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990 o llamando a **(866) 422-2377**. Si revoco esta autorización, ya no seré elegible para los servicios descritos. Si un proveedor de atención médica divulga mi información personal a Genentech de forma autorizada y continua, mi revocación entrará en vigor con respecto a dicho proveedor de atención médica cuando reciba la notificación de mi revocación. Mi revocación no afectará los usos y las divulgaciones de mi información personal que ya se hayan realizado con base en esta autorización.
- Se puede encontrar más información sobre sus derechos de privacidad, incluidos los derechos específicos que puede tener como residente de determinados estados, en la **Política de privacidad de Genentech** (<https://www.gene.com/es/politica-de-privacidad>).
- Tengo derecho a recibir una copia de esta autorización.

Información del paciente (para ser completada por el paciente o su representante legalmente autorizado)

*Nombre: _____ *Apellido: _____
 Teléfono particular: (_____) - _____ Teléfono celular: (_____) - _____
 ¿Está bien dejar un mensaje detallado? Fecha de nacimiento (MM/DD/AAAA): _____ / _____ / _____
 Correo electrónico: _____ Idioma preferido: Inglés Español Otro: _____
 Contacto alternativo (opcional) Nombre completo: _____
 Relación: _____ Teléfono: (_____) - _____

1 Elegibilidad financiera: Completar **solo** si presenta una solicitud a la Fundación de Pacientes de Genentech
 Al completar esta sección, acepto los Términos y condiciones de la Fundación de Pacientes de Genentech descritos en la página 2.
 Tamaño del hogar (incluido usted): _____
 Ingresos anuales del hogar: _____

2 **Consentimiento para recursos e información para el paciente (OPCIONAL)**
 Genentech ofrece educación sobre la enfermedad y ayuda con el producto para los pacientes, incluidos artículos o materiales de comercialización que explican el producto y su administración, su uso cuando viaja con el producto y otra información sobre productos, servicios y programas de Genentech. No es necesario inscribirse en estos recursos y apoyo para recibir ayuda con su cobertura de seguro o para informarse sobre las opciones de asistencia financiera. Inscribirse aquí permite que nos pongamos en contacto con usted utilizando la información que proporciona en este formulario. Estos materiales de comercialización y apoyo son **opcionales** y gratuitos, y pueden ser proporcionados por un PAL, los socios de Genentech y sus respectivas filiales. 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.
 Al marcar esta casilla, acepto recibir materiales de educación sobre la enfermedad y servicios de apoyo para el producto, incluida la participación de un PAL. Comprendo que no es obligatorio participar en esta oferta y que mi decisión no afecta mi recepción del medicamento ni de la información de ayuda financiera. Puede ser necesario utilizar mi información personal confidencial para proporcionarme el material relevante. También comprendo que puedo optar por no recibir esta información en cualquier momento llamando al **(877) 436-3683**.
 Al marcar esta casilla, acepto recibir llamadas y mensajes de texto automáticos, que pueden incluir comunicaciones de comercialización sobre Evrysdi por parte y en nombre de Genentech, incluso por parte de un PAL, a los números de teléfono proporcionados. Comprendo que la elección de recibir estos mensajes es voluntaria y no es un requisito para ninguna compra o inscripción en el programa. La frecuencia de los mensajes puede variar. Pueden aplicarse tarifas por mensajes y uso de datos. Puedo cancelar mi participación en cualquier momento enviando un mensaje de texto con la palabra "STOP" (ALTO) o llamando al **(877) GENENTECH/(877) 436-3683**. También acepto la **Política de privacidad** (<https://www.gene.com/es/politica-de-privacidad>) y los **Términos y condiciones de SMS** (www.gene.com/terms-conditions/sms-text-message-program-terms-conditions).

3 Al firmar este formulario, reconozco que he proporcionado información precisa y completa, y que comprendo y acepto los términos de este formulario. Mi firma certifica que he leído, comprendo y acepto la divulgación y el uso de mi información personal, incluida información personal confidencial, de conformidad con la Autorización para usar y divulgar información personal y según lo indicado en este formulario.

OBLIGATORIO	Firme y feche aquí		/	/	
		*Firma del paciente/representante legalmente autorizado (un progenitor o tutor debe firmar para los pacientes menores de 18 años)			*Fecha de la firma (MM/DD/AAAA)
	Persona que firma (si no es el paciente)				
		Nombre en letra de imprenta	Apellido en letra de imprenta	Relación con el paciente	

Una vez que se haya completado esta página (4/6), envíe por mensaje de texto una fotografía de la página al **(650) 877-1111** o por fax al **(833) 387-9700**. También puede completar este formulario en línea en **www.evrysdi.com/forms**.
 Si este es un consentimiento electrónico, usted comprende que, al escribir su nombre y la fecha arriba y enviarlo, o al tomar una fotografía y enviárnosla, está otorgando su consentimiento de forma electrónica, y que esto tiene la misma validez y efecto que si lo firmara en persona en papel. Genentech se reserva el derecho de rescindir, revocar o enmendar el programa en cualquier momento, sin previo aviso.

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) 2/2026

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

EVRYSDI es un modificador del empalme de la proteína de la neurona motor de supervivencia 2 (SMN2, por sus siglas en inglés) indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (SMA, por sus siglas en inglés) 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	
De 2 años de edad y mayores con peso inferior a los 20 kg	0.25 mg/kg	EVRYSDI para solución oral o EVRYSDI tabletas
De 2 años de edad y mayores con peso de 20 kg o más	5 mg	

- 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 SMA 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 SMA de inicio infantil fueron similares a las observadas en los pacientes con SMA 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, vómitos y tos. (6.1)

Para informar sobre PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Genentech al 1-888-835-2555 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

----- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS -----

Evite la administración simultánea de fármacos 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 fetal. (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: 2/2026

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Información de dosificación
- Instrucciones de administración importantes
- Dosis perdida
- 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 FARMACOLÓGICAS

- 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 reproductiva
- 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

- SMA de inicio infantil
- SMA de inicio tardío
- SMA 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

EVERYSDI está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (SMA, por sus siglas en inglés) en pacientes pediátricos y adultos.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información de dosificación

EVERYSDI se administra por vía oral una vez al día, con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. La dosificación recomendada se determina según la edad y el peso corporal (consulte la Tabla 1).

EVERYSDI 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	EVERYSDI para solución oral
De 2 meses a menos de 2 años de edad	0.2 mg/kg	
De 2 años de edad y mayores con peso inferior a los 20 kg	0.25 mg/kg	
De 2 años de edad y mayores con peso de 20 kg o más	5 mg	EVERYSDI para solución oral o EVERYSDI 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 EVERYSDI para solución oral, EVERYSDI tabletas e Información para el paciente*].

EVERYSDI para solución oral

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

EVERYSDI para solución oral se debe tomar inmediatamente después de que se extraiga en la jeringa oral. Si EVERYSDI 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 que beban agua después de tomar EVERYSDI para solución oral, para asegurarse de que el medicamento se haya tragado por completo.

EVERYSDI para solución oral se puede administrar mediante una sonda nasogástrica o de gastrostomía. La sonda se debe lavar con agua después de administrar EVERYSDI para solución oral [*consulte Instrucciones de uso*].

EVERYSDI tabletas

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

De manera alternativa, la tableta de EVRYSDI también puede disolverse en una cucharadita (5 ml) de agua potable no clorada a temperatura ambiente (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 mezclado (aunque pueden persistir algunas partículas). Administre la tableta disuelta inmediatamente. Para asegurarse de que no hayan quedado partículas en el recipiente pequeño, recárguelo 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.

La tableta disuelta de EVRYSDI se puede administrar mediante una sonda nasogástrica o de gastrostomía de 8 French o superior. Lave la sonda con el agua potable no clorada [al menos una cucharada (15 ml)] que usó para enjuagar el recipiente de la solución [*consulte Instrucciones de uso*].

2.3 Dosis perdida

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

Si una dosis no se tragó completamente o se produjeron vómitos 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 caducidad 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 SMA de inicio infantil, SMA de inicio tardío y SMA presintomática, se expuso a un total de 491 pacientes (51 % mujeres, 74 % caucásicos) a EVRYSDI por una mediana de duración 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 de edad y mayores, 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 SMA de inicio tardío

La seguridad de EVRYSDI para la SMA 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 SMA 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 cutánea maculopapular, erupción cutánea eritematosa, exantema papular, dermatitis alérgica y foliculitis.

³ Incluye infección de las vías urinarias y cistitis.

Ensayo clínico con SMA de inicio infantil

La seguridad de la terapia con EVRYSDI para la SMA de inicio infantil se fundamenta en datos de un estudio de etiqueta abierta 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 SMA de inicio infantil tratados con EVRYSDI en el Estudio 1 fueron similares a las observadas en los pacientes con SMA 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 SMA presintomática

La seguridad de la terapia con EVRYSDI para la SMA presintomática se fundamentó en datos de un estudio de etiqueta abierta, 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 SMA 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 fármaco 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 (MRHD, por sus siglas en inglés) 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 el embarazo 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 SMA está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados de EVRYSDI en pacientes con SMA de los 2 meses de edad y mayores. El uso de EVRYSDI para la SMA en pacientes de menos de 2 meses está respaldado por datos farmacocinéticos y de seguridad de pacientes pediátricos de los 16 días de

edad y mayores, 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, por sus siglas en inglés) 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

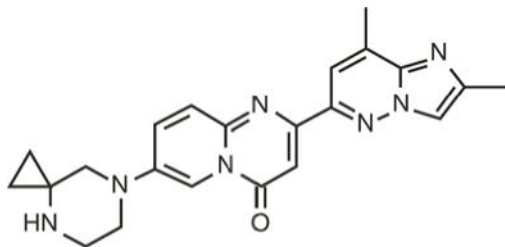
Los estudios clínicos de EVRYSDI no incluyeron a pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si responden de manera distinta a la de los pacientes más jóvenes.

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, por sus siglas en inglés).

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 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, por sus siglas en inglés) diseñado para tratar a pacientes con atrofia muscular espinal (SMA, por sus siglas en inglés) 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 SMA, se demostró que el risdiplam aumenta la inclusión del exón 7 en transcripciones de ácido ribonucleico mensajero (mRNA, por sus siglas en inglés) 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 SMA de inicio infantil y SMA 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 SMA 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 SMA.

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 SMA. 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 severa (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 SMA 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 SMA 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.

El efecto del omeprazol (un agente reductor de la acidez/inhibidor de la bomba de protones) en la farmacocinética del risdiplam se investigó en sujetos sanos. No se observó una diferencia de importancia clínica en la farmacocinética del risdiplam administrado como tableta cuando se usó concomitantemente con omeprazol. A partir de estos resultados, no se esperan diferencias de importancia clínica con otros agentes reductores de la acidez, incluidos los antagonistas de los receptores H₂ y los antiácidos.

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, por sus siglas en inglés), 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, por sus siglas en inglés) 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 preputial 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, por sus siglas en inglés) 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, por sus siglas en inglés) 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, por sus siglas en inglés) 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 (OCT, por sus siglas en inglés) 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, por sus siglas en inglés) 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 SMA 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 SMA, y parecen respaldar el inicio precoz del tratamiento con EVRYSDI.

14.1 SMA de inicio infantil

El Estudio 1 fue un estudio de etiqueta abierta 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 SMA 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 SMA 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, por sus siglas en inglés]) 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 SMA de inicio infantil sin tratar. Como se describe en la historia natural de la SMA 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 SMA 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 SMA 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, por sus siglas en inglés). El RULM es un instrumento que se utiliza para valorar el desempeño motor de las extremidades superiores en pacientes con SMA. 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 SMA 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 SMA 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 severa). 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 a 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 SMA 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 (CI) del 95 %] ^{1,2,3}	1.36 (0.61, 2.11)	-0.19 (-1.22, 0.84)
Diferencia con respecto al placebo, estimación (CI 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 (CI del 95 %) ^{2,3}	38.3 % (28.9, 47.6)	23.7 % (12.0, 35.4)
Cociente de probabilidades de la respuesta global (CI 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 (CI del 95 %) ^{1,6}	1.61 (1.00, 2.22)	0.02 (-0.83, 0.87)
Diferencia con respecto al placebo, estimación (CI 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).

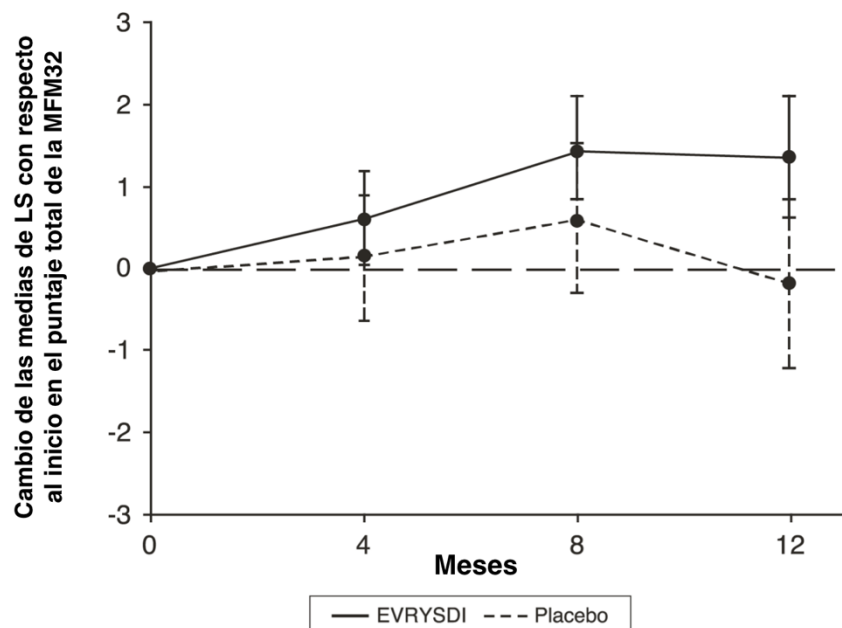
3. Con base en la regla de datos faltantes para la MFM32, 6 pacientes fueron excluidos del análisis (EVRYSDI n = 115; control de placebo n = 59).

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 SMA presintomática

El Estudio 3 fue un estudio clínico de etiqueta abierta, 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 SMA, pero que aún no presentan síntomas.

La eficacia en pacientes con SMA 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*]. Consérvelo en el frasco original. 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 fetal [*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 embarazos

Aliente a las pacientes a inscribirse en el Registro de embarazos 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 (2.2)*].

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 [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].

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 USA, Inc.

Un miembro del grupo Roche

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

EVERYSDI es una marca comercial registrada de

Genentech, Inc.

©2026 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.

Información para el paciente

**EVRYSDI® [ev-RIZ-dee]
(risdiplam)
para solución oral**

**EVRYSDI® [ev-RIZ-dee]
(risdiplam)
tabletas, para uso oral**

¿Qué es EVRYSDI?

- EVRYSDI es un medicamento recetado que se utiliza para tratar la atrofia muscular espinal (SMA, por sus siglas en inglés) en niños y adultos.

Antes de tomar EVRYSDI, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluyendo si:

- está embarazada o planea quedar embarazada. Si está embarazada o planea quedar embarazada, pida recomendaciones al proveedor de atención médica antes de tomar este medicamento. EVRYSDI puede dañar al bebé en gestación.
- usted es una mujer que puede quedar embarazada:
 - Antes de comenzar el tratamiento con EVRYSDI, el proveedor de atención médica le puede hacer una prueba de embarazo. Debido a que EVRYSDI puede dañar al bebé en gestación, usted y su proveedor de atención médica deberán decidir si tomar EVRYSDI es lo mejor para usted durante este tiempo.
 - Hable con el proveedor de atención médica sobre los métodos anticonceptivos que pueden ser adecuados para usted. Use métodos anticonceptivos mientras se encuentre en tratamiento y durante al menos 1 mes después de suspender el uso de EVRYSDI.
 - **Registro de embarazos.** Hay un registro de embarazos para las mujeres que toman EVRYSDI durante el embarazo. La finalidad de este registro es recopilar información sobre la salud de las mujeres embarazadas y los bebés. Si está embarazada o queda embarazada mientras recibe EVRYSDI, informe a su proveedor de atención médica de inmediato. Hable con su proveedor de atención médica sobre cómo registrarse en el Registro de embarazos de EVRYSDI. Su proveedor de atención médica puede inscribirla en este registro llamando al 1-833-760-1098 o visitando <https://www.evrysdipregnancyregistry.com>.
- usted es un hombre adulto que tiene pensado engendrar hijos: EVRYSDI puede afectar la capacidad del hombre para tener hijos (fertilidad). Si esto le preocupa, asegúrese de pedir recomendaciones a un proveedor de atención médica.
- está amamantando o tiene pensado amamantar. No se sabe si EVRYSDI pasa a la leche materna y pueda dañar al bebé. Si tiene pensado amamantar, hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar al bebé mientras usted esté en tratamiento con EVRYSDI.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios. Mantenga una lista de ellos para mostrarla a su proveedor de atención médica, incluido su farmacéutico, cuando obtenga un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar EVRYSDI?

- En el caso de bebés y niños, el proveedor de atención médica decidirá la dosis diaria de EVRYSDI que se necesita, según la edad y el peso del niño. En el caso de los adultos, debe tomar 5 mg de EVRYSDI todos los días.
- El proveedor de atención médica prescribirá:
 - EVRYSDI para solución oral
 - EVRYSDI tabletas
- El proveedor de atención médica le dirá por cuánto tiempo usted o su hijo deberá tomar EVRYSDI. No suspenda el tratamiento con EVRYSDI, a menos que el proveedor de atención médica lo indique.
 - Tome EVRYSDI exactamente como se lo indique el proveedor de atención médica. No cambie la dosis sin consultarlo con el proveedor de atención médica.
- Evite que EVRYSDI toque la piel o los ojos. Si entra en contacto con la piel, lave la zona afectada con agua y jabón. Si entra en contacto con los ojos, enjuáguelos con agua.

Si está tomando EVRYSDI para solución oral:

- **Consulte las Instrucciones de uso detalladas que vienen con EVRYSDI para saber cómo tomar o administrar EVRYSDI para solución oral.**
- Debe recibir EVRYSDI de la farmacia como un líquido que se puede administrar por la boca o mediante una sonda de alimentación. Su farmacéutico u otro proveedor de atención médica preparan la solución líquida. Si el medicamento del frasco es un polvo, **no lo use**. Comuníquese con el farmacéutico para recibir un reemplazo.

- Tome EVRYSDI una vez al día, con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. Beba agua después para asegurarse de haber tragado por completo el medicamento.
- En bebés lactantes, EVRYSDI puede administrarse antes o después del amamantamiento.
- **No** mezcle EVRYSDI con leche ni fórmula láctea.
- Si no puede tragar y tiene una sonda nasogástrica (sonda NG) o de gastrostomía (sonda G), EVRYSDI para solución oral se puede administrar por la sonda.

Jeringas orales reutilizables para EVRYSDI para solución oral

- El farmacéutico le dará las jeringas orales reutilizables que necesita para tomar el medicamento y le explicará cómo usarlas. Debe recibir 1 o 2 jeringas orales idénticas, según la dosis diaria recetada.
- Extraiga (mida) la dosis de EVRYSDI del frasco con estas jeringas, ya que están fabricadas para proteger el medicamento de la luz.
- Una vez transferido a la jeringa oral, tome EVRYSDI de inmediato. **No** conserve la solución de EVRYSDI en la jeringa. Si EVRYSDI no se toma dentro de los 5 minutos siguientes a la extracción, deseche la solución presionando el émbolo y prepare una dosis nueva en la misma jeringa.
- **No** deseche las jeringas, ya que son reutilizables.
- Lave las jeringas después de usarlas, según las instrucciones.
- Comuníquese con el proveedor de atención médica o el farmacéutico si pierde las jeringas orales o si se dañan.

Si está tomando EVRYSDI tabletas:

- **Consulte las Instrucciones de uso detalladas que vienen con el producto para saber cómo tomar o administrar EVRYSDI tabletas.**
- **Lávese las manos antes y después de preparar o tomar EVRYSDI tabletas.**
- Tome EVRYSDI una vez al día, con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día.
- **No** mastique, corte ni triture la tableta.
- Tome la tableta de EVRYSDI entera con un poco de agua.
- Si no puede tragar las tabletas enteras o si tiene una sonda nasogástrica (sonda NG) o de gastrostomía (sonda G), consulte las Instrucciones de uso detalladas que vienen con el producto para ver cómo tomar o administrar EVRYSDI tabletas.

Si omite una dosis de EVRYSDI:

- Si recordó la dosis perdida en menos de 6 horas después de la hora en la que habitualmente tomaría EVRYSDI, tome la dosis. Continúe la administración de EVRYSDI a la hora habitual al día siguiente.
- Si recordó la dosis perdida más de 6 horas después de la hora en la que habitualmente toma EVRYSDI, debe saltar la dosis perdida. Tome la próxima dosis a la hora habitual al día siguiente.
- Si no traga por completo la dosis, o si vomita después de consumir la dosis, **no tome** otra dosis de EVRYSDI para compensarla. Espere hasta el día siguiente para tomar la siguiente dosis en el horario habitual.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de EVRYSDI?

Los efectos secundarios más frecuentes de EVRYSDI incluyen los siguientes:

- **Para la SMA de inicio tardío:**
 - fiebre
 - diarrea
 - erupción cutánea
- **Para la SMA de inicio infantil:**
 - fiebre
 - goteo nasal, estornudos y dolor de garganta (infección de las vías respiratorias superiores)
 - estreñimiento
 - diarrea
 - infección de los pulmones (infección de las vías respiratorias inferiores)
 - vómitos
 - erupción cutánea
 - tos

Esta no es una lista completa de los posibles efectos secundarios de EVRYSDI. Para obtener más información, consulte con su proveedor de atención médica o su farmacéutico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar sobre efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo conservar EVRYSDI?

EVRYSDI para solución oral:

- Conserve EVRYSDI en refrigerador a una temperatura entre 36 °F y 46 °F (de 2 °C a 8 °C). No lo congele.
- De ser necesario, EVRYSDI puede conservarse a una temperatura ambiente de hasta 104 °F (hasta 40 °C) por un período combinado de 5 días. EVRYSDI puede sacarse y volverse a meter en el refrigerador. El tiempo combinado total fuera de refrigeración no debe exceder de 5 días.
- Conserve EVRYSDI en el frasco original de color ámbar en posición vertical para protegerlo de la luz.
- Arroje a la basura (deseche) cualquier porción de EVRYSDI no utilizada 64 días después de que el farmacéutico lo haya mezclado (constituido) o si EVRYSDI estuvo a temperatura ambiente (por debajo de 104 °F [40 °C]) por un total de tiempo combinado de más de 5 días. Deseche EVRYSDI si ha estado a una temperatura superior a 104 °F (40 °C). Consulte la fecha de vencimiento (“Discard After”) que aparece en la etiqueta del frasco. (Consulte las **Instrucciones de uso** que vienen con EVRYSDI para solución oral).

EVRYSDI tabletas:

- Consérvelo a una temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (de 20 °C a 25 °C).
- Conserve las tabletas en su frasco original y mantenga el frasco herméticamente cerrado para proteger el contenido de la humedad.

Mantenga EVRYSDI y todos los medicamentos y jeringas fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de EVRYSDI.

A veces, los medicamentos se recetan con fines diferentes de los indicados en la hoja de Información para el paciente. No use EVRYSDI para tratar una afección para la cual no se recetó. No proporcione EVRYSDI a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Esto puede ocasionarles daño. Puede pedirle a su farmacéutico o a su proveedor de atención médica información sobre EVRYSDI que está dirigida a profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de EVRYSDI?

Ingrediente activo: risdiplam

Ingredientes inactivos:

EVRYSDI para solución oral: ácido ascórbico, edetato disódico dihidrato, isomalt, manitol, polietilenglicol 6000, benzoato de sodio, saborizante de fresa, sucralosa y ácido tartárico.

EVRYSDI tabletas: 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.

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

EVRYSDI es una marca comercial registrada de Genentech, Inc.

©2026 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.

Para obtener más información, vaya a www.EVRYSDI.com o llame al 1-833-387-9734.

Esta Información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Publicación: 2/2026



We bring your Message to the World...

February 18, 2026

Certificate of Translation and Formatting:

This is to certify that the attached translations from English into Spanish of the following Project: Evrysdi Spanish Digital 8.5 x 11 PI/PPI

English Code: M-US-00008855(v17.0)

Spanish Code: M-US-00016357(v11.0)

(Project #16452), including any additional elements checked here: cultural competency adaptations layout matches the layout of the source file, were rendered by a qualified translator fluent in both of the above-mentioned languages, and that, to the best of our knowledge, the attached document is an accurate and complete translation faithful to the corresponding original. In addition, Agnew certifies that Agnew Multilingual's deliverables are print-ready and are validated in both content and formatting to be an accurate replica of the original English or other language source document.

Agnew Multilingual is a California corporation located in Westlake Village, CA. The company is classified as a Women's Business Enterprise, DBE, SBE, and EDWOSB, and certified in SAM, ISO, and WBENC.

I do so declare and sign as an executive officer of Agnew Multilingual,

Nicholas Sabbatella

Nicholas Sabbatella
President
Agnew Multilingual

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use EVRYSDI safely and effectively. See full prescribing information for EVRYSDI.

EVRYSDI® (risdiplam) for oral solution

EVRYSDI® (risdiplam) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2020

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2.1, 2.2)

2/2026

INDICATIONS AND USAGE

EVRYSDI is a survival of motor neuron 2 (SMN2) splicing modifier indicated for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in pediatric and adult patients. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Administer once daily with or without food per the table below (2.1):

Age and Body Weight	Recommended Daily Dosage	Dosage Form
Less than 2 months of age	0.15 mg/kg	EVRYSDI for Oral Solution
2 months to less than 2 years of age	0.2 mg/kg	
2 years of age and older weighing less than 20 kg	0.25 mg/kg	
2 years of age and older weighing 20 kg or more	5 mg	EVRYSDI for Oral Solution or EVRYSDI Tablet

- Swallow EVRYSDI tablet whole with water or dispersed in non-chlorinated drinking water (e.g., filtered water). (2.2)
- Administer EVRYSDI for oral solution with the provided oral syringe. (2.2)

- EVRYSDI for oral solution must be constituted by a healthcare provider prior to dispensing. (2.4)

- See Full Prescribing Information for important preparation and administration instructions. (2.2, 2.4)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- For Oral Solution: 60 mg of risdiplam as a powder for constitution to provide 0.75 mg/mL solution. (3)
- Tablets: 5 mg

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions in later-onset SMA (incidence at least 10% of patients treated with EVRYSDI and more frequent than control) were fever, diarrhea, and rash. (6.1)

The most common adverse reactions in infantile-onset SMA were similar to those observed in later-onset SMA patients. Additionally, adverse reactions with an incidence of at least 10% were upper respiratory tract infection, lower respiratory tract infection, constipation, vomiting, and cough. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Genentech at 1-888-835-2555 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Avoid coadministration with drugs that are substrates of multidrug and toxin extrusion (MATE) transporters. (7.1)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 2/2026

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dosing Information
- 2.2 Important Administration Instructions
- 2.3 Missed Dose
- 2.4 Preparation of Powder for Oral Solution by Healthcare Provider

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Effect of EVRYSDI on Substrates of Multidrug and Toxin Extrusion (MATE) Protein Transporters

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Infantile-Onset SMA
- 14.2 Later-Onset SMA
- 14.3 Pre-Symptomatic SMA

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 EVRYSDI for Oral Solution
- 16.2 EVRYSDI Tablets

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

EVERYSDI is indicated for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in pediatric and adult patients.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosing Information

EVERYSDI is administered orally once daily with or without food at approximately the same time each day. The recommended dosage is determined by age and body weight (see Table 1).

EVERYSDI tablets are available for patients prescribed the 5 mg dose.

Table 1 Adult and Pediatric Dosing Regimen by Age and Body Weight

Age and Body Weight	Recommended Daily Dosage	Dosage Form
Less than 2 months of age	0.15 mg/kg	EVERYSDI for Oral Solution
2 months to less than 2 years of age	0.2 mg/kg	
2 years of age and older weighing less than 20 kg	0.25 mg/kg	
2 years of age and older weighing 20 kg or more	5 mg	EVERYSDI for Oral Solution or EVERYSDI Tablet

2.2 Important Administration Instructions

It is recommended that a healthcare provider discuss with the patient or caregiver how to prepare the prescribed daily dose prior to administration of the first dose [see *Instructions for Use for EVERYSDI for Oral Solution and EVERYSDI Tablets and Patient Information*].

EVERYSDI for Oral Solution

In infants who are breastfed, EVERYSDI for oral solution can be administered before or after breastfeeding. EVERYSDI cannot be mixed with formula or milk.

Instruct patients or caregivers to administer the dose using the reusable oral syringe provided.

EVERYSDI for oral solution must be taken immediately after it is drawn up into the oral syringe. If EVERYSDI is not taken within 5 minutes, EVERYSDI should be discarded from the oral syringe, and a new dose should be prepared.

Instruct patients to drink water after taking EVERYSDI for oral solution to ensure the drug has been completely swallowed.

EVERYSDI for oral solution can be administered via a nasogastric or gastrostomy tube. The tube should be flushed with water after delivering EVERYSDI for oral solution [see *Instructions for Use*].

EVERYSDI Tablets

Swallow EVERYSDI tablets whole with water. Do not chew, cut, or crush the tablets.

Alternatively, the EVERYSDI tablet can also be dispersed in one teaspoon (5 mL) of room temperature non-chlorinated drinking water (e.g., filtered water). EVERYSDI tablets must not be dispersed in any liquid other than non-chlorinated drinking water. Do not expose the prepared dispersion to sunlight. Swirl the small cup gently for up to 3 minutes until fully mixed (though some particles will remain). Administer the dispersed tablet immediately. To ensure no particles

are left in the small cup, refill it with at least one tablespoon (15 mL) of non-chlorinated drinking water, swirl, and administer immediately again.

EVERYSOI must be taken immediately after it is dispersed in non-chlorinated drinking water. Discard the prepared dispersion if it is not used within 10 minutes of adding non-chlorinated drinking water.

The dispersed EVRYSDI tablet can be administered via a nasogastric or gastrostomy tube that is 8 French or higher. Flush the tube with the non-chlorinated drinking water [at least one tablespoon (15 mL)] used to rinse the dispersion cup [*see Instructions for Use*].

2.3 Missed Dose

If a dose of EVRYSDI is missed, EVRYSDI should be administered as soon as possible if still within 6 hours of the missed dose, and the usual dosing schedule can be resumed on the next day. Otherwise, the missed dose should be skipped, and the next dose should be taken at the regularly scheduled time on the next day.

If a dose is not fully swallowed or vomiting occurs after taking a dose of EVRYSDI, another dose should not be administered to make up for the lost dose. The patient should wait until the next day to take the next dose at the regularly scheduled time.

2.4 Preparation of Powder for Oral Solution by Healthcare Provider

EVRYSDI powder must be constituted to the oral solution by a pharmacist or other healthcare provider prior to dispensing to the patient.

Preparation of the EVRYSDI Oral Solution 0.75 mg/mL

The EVRYSDI “Instructions for Constitution” booklet contains more detailed instructions on the preparation of the oral solution [*see Instructions for Constitution*].

Caution should be exercised when handling EVRYSDI powder for oral solution. Avoid inhalation and direct contact with skin or mucous membranes with the dry powder and the constituted solution. If such contact occurs, wash thoroughly with soap and water; rinse eyes with water. Wear disposable gloves during the preparation and cleanup procedure.

1. Gently tap the bottom of the closed glass bottle to loosen the powder.
2. Remove the cap. Do not throw away the cap.
3. Carefully pour 79 mL of purified water into the EVRYSDI bottle to yield the 0.75 mg/mL oral solution. Do not mix EVRYSDI with formula or milk.
4. Insert the press-in bottle adapter into the bottle opening by pushing it down against the bottle lip. Ensure it is completely pressed against the bottle lip.
5. Re-cap the bottle tightly and shake well for 15 seconds. Wait for 10 minutes. You should have obtained a clear solution. If not, shake well again for another 15 seconds or until you have obtained a clear solution.
6. Write the date of expiration of the constituted oral solution (calculated as 64 days after constitution) and the lot number on the bottle label. Peel off the part of the bottle label that has the expiration date of the powder.
7. Put the bottle back in its original carton.
8. Select the appropriate oral syringes (1 mL, 6 mL, or 12 mL) based on the patient’s dosage and remove the other oral syringes from the carton.
9. Dispense with the “Instructions for Use” and FDA-approved patient labeling. Alert patients to read the important handling information described in the Instructions for Use.

Storage

Keep the constituted oral solution of EVRYSDI in the original amber bottle to protect from light. Store in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze. Discard any unused portion 64 days after constitution. Keep the bottle in an upright position with the cap tightly closed. If refrigeration is not available, EVRYSDI can be kept at room temperature up to 40°C (up to 104°F) for a combined total of 5 days. EVRYSDI can be removed from, and returned to, a refrigerator. The total combined time out of refrigeration should not exceed 5 days.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

EVRYSDI for oral solution: 60 mg as a light yellow, pale yellow, yellow, greyish yellow, greenish yellow, or light green powder for constitution. Following constitution, the volume of the greenish yellow to yellow solution is 80 mL, providing 60 mg/80 mL (0.75 mg/mL) risdiplam.

EVRYSDI tablet: 5 mg as a pale yellow film-coated tablet, round and curved, with EVR debossed on one side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

In clinical trials including patients with infantile-onset SMA, later-onset SMA, and pre-symptomatic SMA, a total of 491 patients (51% female, 74% Caucasian) were exposed to EVRYSDI for up to a median duration of 48.1 months (range: 0.6 to 63.4 months), with 231 patients receiving treatment for more than 24 months. At the time of first EVRYSDI dose, 90 (18%) patients were 18 years and older, 119 (24%) were 12 years to less than 18 years, 189 (39%) were 2 years to less than 12 years, 67 (14%) 2 months to less than 2 years, and 26 (5%) were less than 2 months.

Clinical Trial in Later-Onset SMA

The safety of EVRYSDI for later-onset SMA is based on data from a randomized, double-blinded, placebo-controlled study (Study 2 Part 2) in patients with SMA Type 2 or 3 (n = 180) [see *Clinical Studies (14.2)*]. The patient population in Study 2 Part 2 ranged in age from 2 to 25 years at the time of the first dose.

The most common adverse reactions (reported in at least 10% of patients treated with EVRYSDI and at an incidence greater than on placebo) in Study 2 Part 2 were fever, diarrhea, and rash. Table 2 lists the adverse reactions that occurred in at least 5% of patients treated with EVRYSDI and at an incidence \geq 5% greater than on placebo in Study 2 Part 2.

Table 2 Adverse Reactions Reported in $\geq 5\%$ of Patients Treated with EVRYSDI and with an Incidence $\geq 5\%$ Greater Than on Placebo in Study 2 Part 2

Adverse Reaction	EVRYSDI (N = 120) %	Placebo (N = 60) %
Fever ¹	22	17
Diarrhea	17	8
Rash ²	17	2
Mouth and aphthous ulcers	7	0
Arthralgia	5	0
Urinary tract infection ³	5	0

¹ Includes pyrexia and hyperpyrexia.

² Includes rash, erythema, rash maculo-papular, rash erythematous, rash papular, dermatitis allergic, and folliculitis.

³ Includes urinary tract infection and cystitis.

Clinical Trial in Infantile-Onset SMA

The safety of EVRYSDI therapy for infantile-onset SMA is based on data from an open-label study in 62 patients (Study 1) [see *Clinical Studies (14.1)*]. The patient population ranged in age from 2 to 7 months at the time of the first EVRYSDI dose (weight range: 4.1 to 10.6 kg).

The most frequent adverse reactions reported in infantile-onset SMA patients treated with EVRYSDI in Study 1 were similar to those observed in later-onset SMA patients in Study 2. Additionally, the following adverse reactions reported in $\geq 10\%$ of patients were: upper respiratory tract infection (including nasopharyngitis, rhinitis), lower respiratory tract infection (including pneumonia, bronchitis), constipation, vomiting, and cough.

Clinical Trial in Pre-Symptomatic SMA

The safety of EVRYSDI therapy for pre-symptomatic SMA is based on data from an open-label, single-arm study in 26 patients (Study 3) [see *Clinical Studies (14.3)*]. The patient population ranged in age from 16 to 41 days at the time of the first dose (weight range: 3.1 to 5.7 kg). The safety profile of EVRYSDI in pre-symptomatic patients in Study 3 is consistent with the safety profile for symptomatic SMA patients treated with EVRYSDI in clinical trials.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of EVRYSDI on Substrates of Multidrug and Toxin Extrusion (MATE) Protein Transporters

Based on in vitro data, EVRYSDI may increase plasma concentrations of drugs eliminated via MATE1 or MATE2-K [see *Clinical Pharmacology (12.3)*], such as metformin. Avoid coadministration of EVRYSDI with MATE substrates. If coadministration cannot be avoided, monitor for drug-related toxicities and consider dosage reduction of the coadministered drug (based on the labeling of that drug) if needed.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy and fetal/neonatal/infant outcomes in women exposed to EVRYSDI during pregnancy. Physicians are encouraged to

register patients and pregnant women are encouraged to register themselves by calling 1-833-760-1098 or visiting <https://www.evrysdipregnancyregistry.com>.

Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risk associated with the use of EVRYSDI in pregnant women. In animal studies, administration of risdiplam during pregnancy or throughout pregnancy and lactation resulted in adverse effects on development (embryofetal mortality, malformations, decreased fetal body weights, and reproductive impairment in offspring) at or above clinically relevant drug exposures [see *Data*].

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defect and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. Based on animal data, advise pregnant women of the potential risk to the fetus.

Data

Animal Data

Oral administration of risdiplam (0, 1, 3, or 7.5 mg/kg/day) to pregnant rats throughout organogenesis resulted in decreased fetal body weights and increased incidences of fetal structural variations at the highest dose tested, which was not associated with maternal toxicity. The no-effect level for adverse effects on embryofetal development (3 mg/kg/day) was associated with maternal plasma exposure (AUC) approximately 2 times that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 5 mg.

Oral administration of risdiplam (0, 1, 4, or 12 mg/kg/day) to pregnant rabbits throughout organogenesis resulted in embryofetal mortality, fetal malformations (hydrocephaly), and structural variations at the highest dose tested, which was associated with maternal toxicity. The no-effect dose for adverse effects on embryofetal development (4 mg/kg/day) was associated with maternal plasma exposure (AUC) approximately 4 times that in humans at the MRHD.

When risdiplam (0, 0.75, 1.5, or 3 mg/kg/day) was orally administered to rats throughout pregnancy and lactation, gestation was prolonged in the dams, and delayed sexual maturation (vaginal opening) and impaired reproductive function (decreased numbers of corpora lutea, implantation sites, and live embryos) were observed in female offspring at the highest dose. The no-effect dose for adverse effects on pre- and postnatal development in rats (1.5 mg/kg/day) was associated with maternal plasma exposure (AUC) similar to that in humans at the MRHD.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of risdiplam in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. Risdiplam was excreted in the milk of lactating rats orally administered risdiplam.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for EVRYSDI and any potential adverse effects on the breastfed infant from EVRYSDI or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Studies of risdiplam in juvenile and adult rats and in monkeys demonstrated adverse effects on the reproductive organs, including germ cells, in males at clinically relevant plasma exposures [see *Use in Specific Populations (8.4) and Nonclinical Toxicology (13.1)*].

Pregnancy Testing

Pregnancy testing is recommended for females of reproductive potential prior to initiating EVRYSDI [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Contraception

EVRYSDI may cause embryofetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Female Patients

Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with EVRYSDI and for at least 1 month after her last dose.

Infertility

Male Patients

Male fertility may be compromised by treatment with EVRYSDI [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

Counsel male patients of reproductive potential receiving EVRYSDI about the potential effects on fertility. Male patients may consider sperm preservation prior to treatment.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of EVRYSDI in pediatric patients (neonates and older) have been established. Use of EVRYSDI for SMA is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of EVRYSDI in patients 2 months of age and older with SMA. Use of EVRYSDI for SMA in patients 2 months of age and younger is supported by pharmacokinetic and safety data from pediatric patients 16 days and older, and pharmacokinetic modeling and simulation to identify the dosing regimen [see *Clinical Pharmacology (12.3) and Clinical Studies (14)*].

Juvenile Animal Toxicity Data

Oral administration of risdiplam (0, 0.75, 1.5, 2.5 mg/kg/day) to young rats from postnatal day (PND) 4 through PND 31 resulted in decreased growth (body weight, tibia length) and delayed sexual maturation in males at the mid and high dose. The skeletal and body weight deficits persisted after cessation of dosing. Ophthalmic changes consisting of vacuoles in the anterior vitreous were seen at the high dose. Decreases in absolute B lymphocyte counts were observed at all doses after cessation of dosing. Decreases in testis and epididymis weights, which correlated with degeneration of the seminiferous epithelium in the testis, occurred at the mid and high doses; the histopathology findings were reversible, but organ weight persisted after cessation of dosing. Impaired female reproductive performance (decreased mating index, fertility index, and conception rate) was observed at the high dose. A no-effect dose for adverse developmental effects on preweaning rats was not identified. The lowest dose tested (0.75 mg/kg/day) was associated with plasma exposures (AUC) lower than that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 5 mg/day.

Oral administration of risdiplam (0, 1, 3, or 7.5 mg/kg/day) to young rats from PND 22 through PND 112 produced a marked increase in micronuclei in the bone marrow, male reproductive organ histopathology (degeneration/necrosis of the seminiferous tubule epithelium,

oligo/azpermia in the epididymis, spermatic granulomas), and adverse effects on sperm parameters (decreased sperm concentration and motility, increased sperm morphology abnormalities) at the highest dose tested. Increases in T lymphocytes (total, helper, and cytotoxic) were observed at the mid and high doses. The reproductive and immune effects persisted after cessation of dosing. The no-effect dose (1 mg/kg/day) for adverse effects on postweaning juvenile rats was associated with plasma exposures (AUC) lower than that in humans at the MRHD.

8.5 Geriatric Use

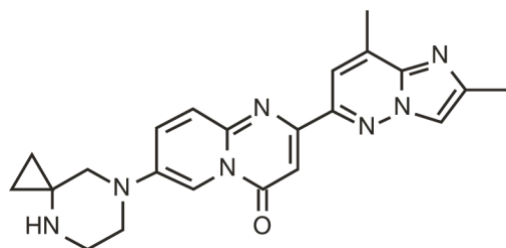
Clinical studies of EVRYSDI did not include patients aged 65 years and older to determine whether they respond differently from younger adult patients.

11 DESCRIPTION

EVRYSDI for oral solution and EVRYSDI tablets for oral use contain risdiplam, which is a survival of motor neuron 2 (SMN2)-directed RNA splicing modifier.

The chemical name of risdiplam is 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8-dimethylimidazo[1,2-b]pyridazin-6-yl)pyrido-4H-[1,2-a]pyrimidin-4-one. Risdiplam has a molecular weight of 401.46 g/mol. Risdiplam demonstrates pH-dependent aqueous solubility; the greatest solubility is at low pH, and solubility decreases with increasing pH. Risdiplam has a pKa₁ of 3.78 (base) and pKa₂ of 6.62 (base).

The molecular formula of risdiplam is C₂₂H₂₃N₇O and the chemical structure is shown below.



EVRYSDI for oral solution is supplied as a powder in an amber glass bottle. Each bottle contains 60 mg of risdiplam. The inactive ingredients of EVRYSDI are: ascorbic acid, disodium edetate dihydrate, isomalt, mannitol, polyethylene glycol 6000, sodium benzoate, strawberry flavor, sucralose, and tartaric acid.

The powder is constituted with purified water to yield 60 mg/80 mL (0.75 mg/mL) of risdiplam after constitution [*see Dosage and Administration (2.4)*].

Each EVRYSDI tablet contains 5 mg of risdiplam. The inactive ingredients of EVRYSDI tablet are colloidal silicon dioxide, crospovidone, mannitol, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol 3350, polyvinyl alcohol, sodium stearyl fumarate, strawberry flavor, talc, tartaric acid, titanium dioxide, and yellow iron oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Risdiplam is a survival of motor neuron 2 (SMN2) splicing modifier designed to treat patients with spinal muscular atrophy (SMA) caused by mutations in chromosome 5q that lead to SMN protein deficiency. Using in vitro assays and studies in transgenic animal models of SMA, risdiplam was shown to increase exon 7 inclusion in SMN2 messenger ribonucleic acid (mRNA) transcripts and production of full-length SMN protein in the brain.

In vitro and in vivo data indicate that risdiplam may cause alternative splicing of additional genes, including FOXM1 and MADD. FOXM1 and MADD are thought to be involved in cell

cycle regulation and apoptosis, respectively, and have been identified as possible contributors to adverse effects seen in animals.

12.2 Pharmacodynamics

In clinical trials for infantile-onset SMA and later-onset SMA patients, EVRYSDI led to an increase in SMN protein with a greater than 2-fold median change from baseline within 4 weeks of treatment initiation across all SMA types studied. The increase was sustained throughout the treatment period (of at least 24 months).

Cardiac Electrophysiology

At the maximum recommended dose, clinically significant QTc interval prolongation was not observed.

12.3 Pharmacokinetics

Pharmacokinetics of EVRYSDI have been characterized in healthy adult subjects and in patients with SMA.

After administration of EVRYSDI as an oral solution, pharmacokinetics of risdiplam were approximately linear between 0.6 and 18 mg in a single-ascending-dose study in healthy adult subjects, and between 0.02 and 0.25 mg/kg once daily in a multiple-ascending-dose study in patients with SMA. Following once-daily oral administration of risdiplam in healthy subjects, approximately 3-fold accumulation of peak plasma concentrations (C_{max}) and area under the plasma concentration-time curve (AUC_{0-24h}) was observed. Risdiplam exposures reach steady state 7 to 14 days after once daily administration. EVRYSDI tablet (swallowed whole or dispersed in water) demonstrated comparable bioavailability to EVRYSDI for oral solution in adult healthy volunteers under fasted and fed states.

Absorption

Following oral administration of risdiplam in fasted state, the median time to reach maximum plasma concentration (T_{max}) was 3.26 to 4 hours. The T_{max} was delayed by up to 1 hour in fed state compared to that under fasted state.

Effect of Food

Food (high-fat, high calorie breakfast) had no relevant effect on the exposure of risdiplam. In the clinical efficacy studies (Study 1 and Study 2), risdiplam was administered with a morning meal or after breastfeeding.

Distribution

The apparent volume of distribution at steady state is 190.4 L for a 31.3 kg patient.

Risdiplam is predominantly bound to serum albumin, without any binding to alpha-1 acid glycoprotein, with a free fraction of 11%.

Elimination

The apparent clearance (CL/F) of risdiplam is 2.45 L/h for a 31.3 kg patient. The terminal elimination half-life of risdiplam was approximately 50 hours in healthy adults.

Metabolism

Risdiplam is primarily metabolized by flavin monooxygenase 1 and 3 (FMO1 and FMO3) and also by CYPs 1A1, 2J2, 3A4, and 3A7.

Parent drug was the major component found in plasma, accounting for 83% of drug-related material in circulation. The pharmacologically-inactive metabolite M1 was identified as the major circulating metabolite.

Excretion

Following a dose of 18 mg, approximately 53% of the dose (14% unchanged risdiplam) was excreted in the feces and 28% in urine (8% unchanged risdiplam).

Specific Populations

There were no clinically significant differences in the pharmacokinetics of EVRYSDI based on race or gender. Renal impairment is not expected to alter the exposures to risdiplam.

The impact of geriatric age on the pharmacokinetics of EVRYSDI has not been studied.

Hepatic Impairment

The pharmacokinetics and safety of risdiplam have been studied in subjects with mild or moderate hepatic impairment (as defined by Child-Pugh class A and B, respectively, n = 8 each) compared to subjects with normal hepatic function (n = 10). Following the administration of 5 mg EVRYSDI, the AUC_{inf} and C_{max} of risdiplam were approximately 20% and 5% lower, respectively, in subjects with mild hepatic impairment and were approximately 8% and 20% higher, respectively, in subjects with moderate hepatic impairment, versus matched healthy control subjects. The magnitude of these changes is not considered to be clinically meaningful. The pharmacokinetics and safety in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) have not been studied.

Pediatric Patients

Body weight and age were found to have significant effect on the pharmacokinetics of risdiplam. The estimated exposure (mean AUC_{0-24h}) in pre-symptomatic infants at the age of 1 to 2 months was 2090 ng.h/mL at the recommended dose of 0.15 mg/kg once daily. The estimated exposure for infantile-onset SMA patients (age 2 to 7 months at enrollment) at the recommended dose of 0.2 mg/kg once daily was 1930 ng.h/mL. The estimated exposure for later-onset SMA patients (2 to 25 years old at enrollment) at the recommended dose was 2070 ng.h/mL (0.25 mg/kg once daily for patients with a body weight < 20 kg and 5 mg once daily for patients with a body weight ≥ 20 kg).

No data on risdiplam pharmacokinetics are available in patients less than 16 days of age [*see Use in Specific Populations (8.4)*].

Drug Interaction Studies

Effect of Other Drugs on EVRYSDI

Coadministration of 200 mg itraconazole (a strong CYP3A inhibitor) twice daily with a single 6 mg oral dose of risdiplam did not have a clinically relevant effect on the pharmacokinetics of risdiplam (11% increase in AUC and 9% decrease in C_{max}).

Risdiplam is a weak substrate of human MDR-1 and breast cancer resistant protein (BCRP) transporters in vitro. Human MDR-1 or BCRP inhibitors are not expected to result in a clinically significant increase of risdiplam concentrations.

The effect of omeprazole (an acid-reducing agent/proton pump inhibitor) on risdiplam pharmacokinetics was investigated in healthy subjects. No clinically significant difference was observed in the pharmacokinetics of risdiplam administered as a tablet when used concomitantly with omeprazole. Based on these results, no clinically significant differences are expected with other acid-reducing agents, including H₂-receptor antagonists and antacids.

Effect of EVRYSDI on Other Drugs

Risdiplam and its major circulating metabolite M1 did not induce CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, or 3A4 in vitro. Risdiplam and M1 did not inhibit (reversible or time-dependent

inhibition) any of the CYP enzymes tested (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6), with the exception of CYP3A *in vitro*.

EVRYSDI is a weak inhibitor of CYP3A. In healthy adult subjects, administration of EVRYSDI once daily for 2 weeks slightly increased the exposure of midazolam, a sensitive CYP3A substrate (AUC 11%; C_{max} 16%); this increase is not considered clinically relevant. Based on physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling, a similar increase is expected in children and infants as young as 2 months of age.

In vitro studies have shown that risdiplam and its major metabolite are not significant inhibitors of human MDR1, organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1, OATP1B3, organic anion transporter 1 and 3 (OAT 1 and 3) transporters, and human organic cation transporter 2 (OCT2), at clinically relevant concentrations. Risdiplam and its metabolite are, however, *in vitro* inhibitors of the multidrug and toxin extrusion (MATE) 1 and MATE2-K transporters [*see Drug Interactions (7.1)*].

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Risdiplam was not carcinogenic in Tg.rasH2 mice when administered at oral doses of up to 9 mg/kg/day for 26 weeks.

In a 2-year carcinogenicity study in rats, oral administration of risdiplam (0, 0.3, 1, or 3 mg/kg/day) resulted in increased incidences of preputial gland squamous cell carcinomas in males and combined thyroid follicular cell adenomas and carcinomas in females at the highest dose tested. The higher dose not associated with an increase in tumors (1 mg/kg/day) was associated with plasma drug exposures (AUC) similar to that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 5 mg/day.

Mutagenesis

Risdiplam was negative in an *in vitro* Ames assay. In an *in vivo* combined bone marrow micronucleus and comet assay in rat, risdiplam was clastogenic, as evidenced by an increase in micronuclei in bone marrow, but was negative in the comet assay. A pronounced increase in bone marrow micronuclei was also observed in toxicity studies in adult and juvenile rats [*see Use in Specific Populations (8.4)*].

Impairment of Fertility

Oral administration of risdiplam to rats for 4 (0, 1, 3, or 9 mg/kg/day) or 26 (0, 1, 3, or 7.5 mg/kg/day) weeks resulted in histopathological effects in the testis (degenerated spermatocytes, degeneration/atrophy of the seminiferous tubules) and epididymis (degeneration/necrosis of ductular epithelium) at the mid and/or high doses. At the high dose in the 26-week study, the testicular lesions persisted to the end of the recovery period, which corresponds, in rat, to approximately one spermatogenic cycle. The no-effect dose for adverse reproductive system effects in adult male rats (1 mg/kg/day) was associated with plasma drug exposures (AUC) similar to that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 5 mg/day.

Adverse effects of risdiplam on the testis could not be fully evaluated in the monkey because the majority of monkeys tested were sexually immature. However, oral administration of risdiplam (0, 2, 4, or 6 mg/kg/day) for 2 weeks resulted in histopathological changes in the testis (increases in multinucleate cells, germ cell degeneration) at the highest dose. At the no-effect dose for testicular toxicity in monkeys, plasma exposures were approximately 3 times that in humans at the MRHD.

Oral administration of risdiplam to postweaning juvenile rats resulted in male reproductive toxicity (degeneration/necrosis of the testis seminiferous epithelium with associated oligo/aspermia in the epididymis and abnormal sperm parameters). The no-effect dose for adverse reproductive effects in postweaning male juvenile rats was associated with plasma exposures approximately 4 times that in humans at the MRHD [*see Use in Specific Populations (8.4)*].

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Retinal toxicity

Risdiplam-induced functional and structural retinal abnormalities were seen in animal studies. In a 39-week toxicity study in monkeys, oral administration of risdiplam (0, 1.5, 3, or 7.5/5 mg/kg/day; high dose lowered after 4 weeks) produced functional abnormalities on the electroretinogram (ERG) in all mid- and high-dose animals at the earliest examination time (Week 20). These findings were associated with retinal degeneration, detected by optical coherence tomography (OCT), on Week 22, the first examination time. The retinal degeneration, with peripheral photoreceptor loss, was irreversible. A no-effect dose for the retinal findings (1.5 mg/kg/day) was associated with plasma exposures (AUC) similar to that in humans at the maximum recommended human dose (MRHD) of 5 mg.

Effect on Epithelial Tissues

Oral administration of risdiplam to rats and monkeys resulted in histopathological changes in epithelium of the gastrointestinal (GI) tract (apoptosis/single cell necrosis), lamina propria (vacuolation), the exocrine pancreas (single cell necrosis), the skin, tongue, and larynx (parakeratosis/hyperplasia/degeneration) with associated inflammation. The skin and GI epithelial effects were reversible. The no-effect doses for effects on epithelial tissues in rats and monkeys were associated with plasma exposures (AUC) similar to that in humans at the MRHD.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of EVRYSDI for the treatment of patients with infantile-onset, later-onset, and pre-symptomatic SMA was evaluated in three clinical studies, Study 1 (NCT02913482) and Study 2 (NCT02908685), and Study 3 (NCT03779334), respectively.

The overall findings of these studies support the effectiveness of EVRYSDI in SMA pediatric and adult patients and appear to support the early initiation of treatment with EVRYSDI.

14.1 Infantile-Onset SMA

Study 1 was an open-label, 2-part study to investigate the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of EVRYSDI for oral solution in patients with Type 1 SMA (symptom onset between 28 days and 3 months of age). All patients had genetic confirmation of homozygous deletion or compound heterozygosity predictive of loss of function of the SMN1 gene, and two SMN2 gene copies.

Part 1 of Study 1 was designed as a dose-finding study. Part 2 of Study 1 assessed the safety and efficacy of EVRYSDI at 0.20 mg/kg, the recommended dose determined in Part 1 [*see Dosage and Administration (2.4)*]. Patients from Part 1 did not take part in Part 2.

A total of 62 patients with symptomatic Type 1 SMA were enrolled in FIREFISH Part 1 (n = 21) and Part 2 (n = 41), of which 58 patients received the recommended dosage [*see Dosage and Administration (2.1)*]. The median age of onset of clinical signs and symptoms was 1.5 months (range: 0.9 to 3.0 months). The median age at enrollment was 5.6 months (range: 2.2 to 6.9 months), and the median time between onset of symptoms and the first dose was 3.7 months (range 1.0 to 6.0 months). Of these patients, 60% were female, 57% were Caucasian, and 29%

were Asian. The demographics and baseline disease characteristics were comparable between Part 1 and Part 2 of the study.

Effectiveness was established based on the ability to sit without support for at least 5 seconds (as measured by Item 22 of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (BSID-III) gross motor scale) and on the basis of survival without permanent ventilation. Permanent ventilation was defined as requiring a tracheostomy or more than 21 consecutive days of either non-invasive ventilation (≥ 16 hours per day) or intubation, in the absence of an acute reversible event.

The primary endpoint was the proportion of patients with the ability to sit without support for at least 5 seconds (BSID-III gross motor scale, Item 22) after 12 months of treatment in Part 2; 29% of patients (n = 12/41) achieved this milestone.

Other efficacy endpoints of EVRYSDI-treated patients in Study 1 (pooled Part 1 and Part 2) are shown in Table 3.

Table 3 Key Efficacy Results at Month 12 and Month 24 (Study 1, Parts 1 and Part 2)

Efficacy Endpoints	Proportion of Patients Parts 1 & 2 at Month 12	Proportion of Patients Parts 1 & 2 at Month 24
Motor Function and Development Milestones	N = 58 ^a	
BSID-III, Item 22: sitting without support for at least 5 seconds	32.8%	60.3%
Survival and Event-Free Survival	N = 62 ^b	
Alive without Permanent Ventilation	87.1%	83.8%

^a Results were pooled from all patients who received the recommended dose of risdiplam (all patients in Part 2 and those in the high-dose cohort of Part 1; n = 58).

^b Results were pooled from all patients who received any dose of risdiplam in Part 1 and Part 2 (n = 62).

At Month 24, 40% (23/58) of patients who received the recommended dose achieved sitting without support for 30 seconds (BSID-III, Item 26). In addition at Month 24, patients continued to achieve additional motor milestones; 28% (16/58) of patients achieved a standing measure (16% [9/58] supporting weight and 12% [7/58] standing with support), as measured by Section 2 of the Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE-2) which assesses motor milestones.

The proportion of patients alive without permanent ventilation (event-free survival) was 84% for all patients at Month 24 (Table 3). Out of 62 patients, 6 infants died (4 within the first 3 months following study enrollment) and one additional patient withdrew from treatment and died 3.5 months later. Four patients required permanent ventilation by Month 24. These results indicate a clinically meaningful deviation from the natural history of untreated infantile-onset SMA. As described in the natural history of untreated infantile-onset SMA, patients would not be expected to attain the ability to sit independently, and no more than 25% of these patients would be expected to survive without permanent ventilation beyond 14 months of age.

14.2 Later-Onset SMA

Study 2 was a 2-part, multicenter trial to investigate the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of EVRYSDI for oral solution in patients diagnosed with SMA Type 2 or Type 3. Part 1 of Study 2 was dose-finding and exploratory in 51 patients (14% ambulatory). Part 2 was randomized, double-blind, placebo-controlled, and is described below.

The primary endpoint in Study 2 Part 2 was the change from baseline to Month 12 in the Motor Function Measure 32 (MFM32) score. A key secondary endpoint was the proportion of patients with a 3-point or greater change from baseline to Month 12 in the MFM32 total score. The MFM32 measures motor function abilities that relate to daily functions. The total MFM32 score is expressed as a percentage (range: 0 to 100) of the maximum possible score, with higher scores indicating greater motor function. Another key secondary endpoint was the Revised Upper Limb Module (RULM). The RULM is a tool used to assess motor performance of the upper limb in SMA patients. It tests proximal and distal motor functions of the arm. The total score ranges from 0 (all the items cannot be performed) to 37 (all the activities are achieved fully without any compensatory maneuvers).

Study 2 Part 2 enrolled 180 non-ambulatory patients with Type 2 (71%) or Type 3 (29%) SMA. Patients were randomized 2:1 to receive EVRYSDI at the recommended dosage [*see Dosage and Administration (2.1)*] or placebo. Randomization was stratified by age group (2 to 5, 6 to 11, 12 to 17, or 18 to 25 years of age).

The median age of patients at the start of treatment was 9.0 years (range: 2 to 25), and the median time between onset of initial SMA symptoms and first treatment was 102.6 months (range: 1 to 275). Of the 180 patients included in the trial, 51% were female, 67% were Caucasian, and 19% were Asian. At baseline, 67% of patients had scoliosis (32% of them with severe scoliosis). Patients had a mean baseline MFM32 score of 46.1, and RULM score of 20.1. Overall baseline demographic characteristics were reasonably balanced between the treatment groups (EVRYSDI and placebo), with the exception of scoliosis (63% in the EVRYSDI arm vs. 73% in the placebo group).

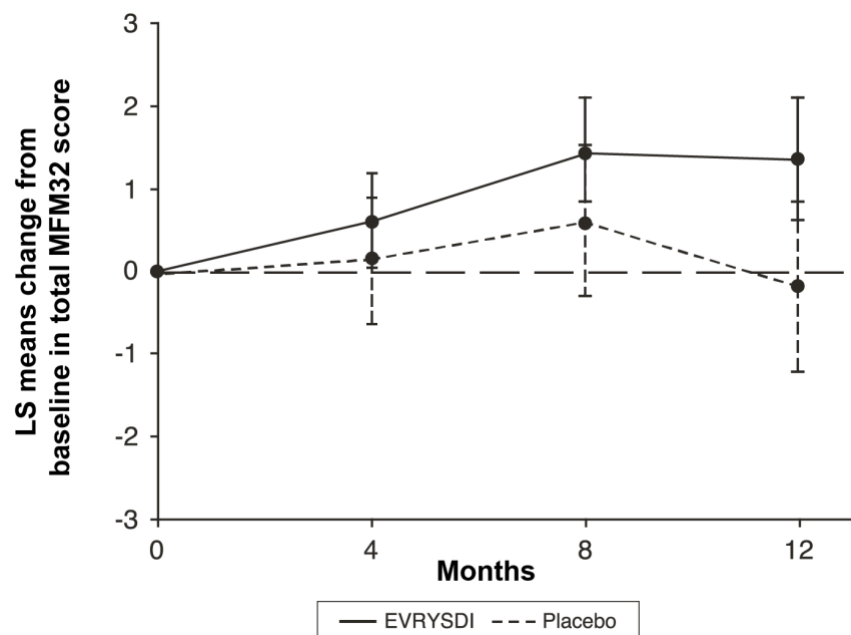
The primary analysis on the change from baseline in MFM32 total score at Month 12 showed a clinically meaningful and statistically significant difference between patients treated with EVRYSDI and placebo. The results of the primary analysis and key secondary endpoints are shown in Table 4 and Figure 1.

Table 4 Summary of Efficacy in Patients with Later-Onset SMA at Month 12 of Treatment (Study 2 Part 2)

Endpoint	EVRYSDI (N = 120)	Placebo (N = 60)
Primary Endpoint:		
Change from baseline in total MFM32 score at Month 12, LS means (95% CI) ^{1,2,3}	1.36 (0.61, 2.11)	-0.19 (-1.22, 0.84)
Difference from Placebo, Estimate (95% CI) ¹ p-value	1.55 (0.30, 2.81) 0.0156	
Secondary Endpoints:		
Proportion of patients with a change from baseline MFM32 total score of 3 or more at Month 12 (95% CI) ^{2,3}	38.3% (28.9, 47.6)	23.7% (12.0, 35.4)
Odds ratio for overall response (95% CI) adjusted ⁴ (unadjusted) p-value ⁵	2.35 (1.01, 5.44) 0.0469 (0.0469)	
Change from baseline in total score of RULM at Month 12, LS means (95% CI) ^{1, 6}	1.61 (1.00, 2.22)	0.02 (-0.83, 0.87)
Difference from Placebo, Estimate (95% CI) adjusted ⁴ (unadjusted) p-value ¹	1.59 (0.55, 2.62) 0.0469 (0.0028)	

- ¹. The Mixed Model Repeated Measure (MMRM) analysis included the change from baseline total score as the dependent variable and as independent variables the baseline total score, treatment group, time, treatment-by-time interaction, and the randomization stratification variable of age group (2 to 5, 6 to 11, 12 to 17, 18 to 25).
- ². The MFM total score was calculated according to the user manual, expressed as a percentage of the maximum score possible for the scale (i.e., sum of the 32 item scores divided by 96 and multiplied by 100).
- ³. Based on the missing data rule for MFM32, 6 patients were excluded from the analysis (EVRYSDI n = 115; placebo control n = 59).
- ⁴. The adjusted p-value was obtained for the endpoints included in the hierarchical testing and was derived based on all the p-values from endpoints in order of the hierarchy up to the current endpoint.
- ⁵. The logistic regression analysis included the baseline total score, treatment and age group as independent variables.
- ⁶. Based on the missing data rule for RULM, 3 patients were excluded from the analysis (EVRYSDI n = 119; placebo control n = 58).

Figure 1 Mean Change from Baseline in Total MFM32 Score Over 12 Months (Study 2 Part 2)^{1,2}



¹ Error bars denote the 95% confidence interval.

² The MFM total score was calculated according to the user manual, expressed as a percentage of the maximum score possible for the scale (i.e., sum of the 32 item scores divided by 96 and multiplied by 100).

14.3 Pre-Symptomatic SMA

Study 3 was an open-label, single-arm, multicenter clinical study to investigate the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of EVRYSDI in infants up to 6 weeks of age (at first dose) who have been genetically diagnosed with SMA but do not yet present with symptoms.

The efficacy in pre-symptomatic SMA patients was evaluated at Month 12 in 26 patients treated with EVRYSDI in Study 3: 8 patients had 2 copies of the *SMN2* gene, 13 patients had 3 copies, and 5 patients had 4 or more copies. The median age of these patients at first dose was 25 days (range: 16 to 41), 62% were female, and 85% were Caucasian. The primary efficacy population (N = 5) included patients with 2 *SMN2* copies and a baseline CMAP amplitude ≥ 1.5 mV.

The primary efficacy endpoint was the proportion of patients with the ability to sit without support for at least 5 seconds (BSID-III gross motor scale, Item 22) at Month 12. This milestone was achieved by 80% (4/5) of patients in the primary efficacy population. This milestone was also achieved by 87.5% (7/8) of all patients with 2 copies of *SMN2* and 96.2% (25/26) of patients in the full treated population.

At Month 12, 80.8% (21/26) of patients in the full treated population achieved sitting without support for 30 seconds (BSID-III, Item 26). Of the 26 patients treated with EVRYSDI, 25 patients had motor milestones measured by the HINE-2 at Month 12. Of these, 24 (96%) achieved sitting (23 patients could pivot/rotate and 1 achieved stable sit); 21 (84%) could stand (13 patients could stand unaided and 8 could stand with support); and 12 (48%) could walk independently. Seven patients were not tested for walking at Month 12. All 26 patients were alive at 12 months without permanent ventilation.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 EVRYSDI for Oral Solution

How Supplied

Each amber glass bottle of EVRYSDI for oral solution is packaged with a bottle adapter, two 1 mL reusable oral syringes, two 6 mL reusable oral syringes, and one 12 mL reusable oral syringe. EVRYSDI for oral solution is a light yellow, pale yellow, yellow, greyish yellow, greenish yellow, or light green powder. Each bottle contains 60 mg of risdiplam (NDC 50242-175-07).

Storage and Handling

Store the dry powder at 20°C to 25°C (68°F to 77°F), excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [*see USP controlled room temperature*]. Keep in the original carton.

Keep the constituted oral solution of EVRYSDI in the original amber bottle to protect from light. Store in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) [*see Dosage and Administration (2.4)*].

16.2 EVRYSDI Tablets

How Supplied

Pale yellow film-coated tablet, round and curved, with EVR debossed on one side; available in HDPE bottles of 30 tablets with a child-resistant cap (NDC 50242-202-01).

Storage and Handling

Store at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [*see USP Controlled Room Temperature*]. Keep in the original bottle. Keep the bottle tightly closed in order to protect from moisture.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Pregnancy and Fetal Risk

Inform pregnant women and women of reproductive potential that, based on animal studies, EVRYSDI may cause fetal harm [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Discuss with women of childbearing age whether they are pregnant, might be pregnant, or are trying to become pregnant.

Advise women of childbearing potential to use effective contraception during treatment with EVRYSDI and for at least 1 month after stopping EVRYSDI.

Advise a female patient to immediately inform the prescriber if she is pregnant or planning to become pregnant [*see Use in Specific Populations (8.3)*].

Pregnancy Registry

Encourage patients to enroll in the EVRYSDI Pregnancy Registry if they become pregnant while taking EVRYSDI [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Potential Effects on Male Fertility

Advise male patients that their fertility may be compromised while on treatment with EVRYSDI [*see Use in Specific Populations (8.3)*].

Instructions for Preparation of Oral Solution

Advise patients/caregivers to ensure that EVRYSDI oral solution is in liquid form when received from the pharmacy.

Instruct patients/caregivers to take EVRYSDI oral solution with or without food or before or after breastfeeding at approximately the same time each day. However, instruct caregivers not to mix EVRYSDI with formula or milk.

Instruct patients/caregivers to take EVRYSDI oral solution immediately after it is drawn up into the reusable oral syringe [see *Dosage and Administration (2.2)*].

Instructions for EVRYSDI Tablets

Advise patients/caregivers to swallow EVRYSDI tablets whole with water. Do not chew, cut, or crush the tablets.

Alternatively, the tablet can be dispersed in one teaspoon (5 mL) of room temperature non-chlorinated drinking water (e.g., filtered water) and taken immediately. EVRYSDI tablets must not be dispersed in any liquid other than non-chlorinated drinking water. Instruct the patient/caregivers that the dispersion must be administered within 10 minutes of adding non-chlorinated drinking water, or it must be discarded [see *Dosage and Administration (2.2)*].

Advise patients/caregivers to wash their hands before and after preparing or taking EVRYSDI tablets.

Advise patients/caregivers to avoid getting the dispersed tablet on their skin or in their eyes. Advise patients/caregivers to wash the area with soap and water if the dispersed tablet gets on the skin. Advise patients/caregivers to rinse their eyes with water if the dispersed tablet gets in the eyes.

Advise patients/caregivers to use a dry paper towel to dry the area if the dispersion is spilled and then clean with soap and water. Advise patients/caregivers to throw the paper towel away in the trash and wash their hands with soap and water.

EVRYSDI® [risdiplam]

Distributed by:

Genentech USA, Inc.

A Member of the Roche Group

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

EVRYSDI is a registered trademark of Genentech, Inc.

©2026 Genentech, Inc. All rights reserved.

Patient Information

**EVERYSID[®] [ev-RIZ-dee]
(risdiplam)
for oral solution**

**EVERYSID[®] [ev-RIZ-dee]
(risdiplam)
tablets, for oral use**

What is EVRYSDI?

- EVRYSDI is a prescription medicine used to treat spinal muscular atrophy (SMA) in children and adults.

Before taking EVRYSDI, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- are pregnant or plan to become pregnant. If you are pregnant, or are planning to become pregnant, ask your healthcare provider for advice before taking this medicine. EVRYSDI may harm your unborn baby.
- are a woman who can become pregnant:
 - Before you start your treatment with EVRYSDI, your healthcare provider may test you for pregnancy. Because EVRYSDI may harm your unborn baby, you and your healthcare provider will decide if taking EVRYSDI is right for you during this time.
 - Talk to your healthcare provider about birth control methods that may be right for you. Use birth control while on treatment and for at least 1 month after stopping EVRYSDI.
 - **Pregnancy Registry.** There is a pregnancy registry for women who take EVRYSDI during pregnancy. The purpose of this registry is to collect information about the health of the pregnant woman and her baby. If you are pregnant or become pregnant while receiving EVRYSDI, tell your healthcare provider right away. Talk to your healthcare provider about registering with the EVRYSDI Pregnancy Registry. Your healthcare provider can enroll you in this registry or you can enroll by calling 1-833-760-1098 or visiting <https://www.evrysidpregnancyregistry.com>.
- are an adult male planning to have children: EVRYSDI may affect a man's ability to have children (fertility). If this is of concern to you, make sure to ask a healthcare provider for advice.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if EVRYSDI passes into breast milk and may harm your baby. If you plan to breastfeed, discuss with your healthcare provider about the best way to feed your baby while on treatment with EVRYSDI.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Keep a list of them to show your healthcare provider, including your pharmacist, when you get a new medicine.

How should I take EVRYSDI?

- For infants and children, your healthcare provider will determine the daily dose of EVRYSDI needed based on your child's age and weight. For adults, take 5 mg of EVRYSDI daily.
- Your healthcare provider will either prescribe:
 - EVERYSID[®] for oral solution
 - Or**
 - EVERYSID[®] tablet
- Your healthcare provider will tell you how long you or your child needs to take EVRYSDI. Do not stop treatment with EVRYSDI unless your healthcare provider tells you to.
 - Take EVRYSDI exactly as your healthcare provider tells you to take it. Do not change the dose without talking to your healthcare provider.
- Avoid getting EVRYSDI on your skin or in your eyes. If it gets on your skin, wash the area with soap and water. If it gets in your eyes, rinse your eyes with water.

If you are taking EVRYSDI for oral solution:

- **See the detailed Instructions for Use that comes with it for information on how to take or give EVRYSDI for oral solution.**
- You should receive EVRYSDI from the pharmacy as a liquid that can be given by mouth or through a feeding tube. The liquid solution is prepared by your pharmacist or other healthcare provider. If the medicine in the bottle is a powder, **do not use it**. Contact your pharmacist for a replacement.
- Take EVRYSDI one time daily with or without a meal at about the same time each day. Drink water afterwards to make sure EVRYSDI has been completely swallowed.

- In infants who are breastfed, EVRYSDI can be given before or after breastfeeding.
- **Do not** mix EVRYSDI with formula or milk.
- If you are unable to swallow and have a nasogastric (NG-tube) or gastrostomy tube (G-tube), EVRYSDI for oral solution can be given through the tube.

Reusable Oral Syringes for EVRYSDI for Oral Solution

- Your pharmacist will provide you with the reusable oral syringes that are needed for taking your medicine and explain how to use them. You should receive 1 or 2 identical oral syringes depending on your prescribed daily dose.
- From the bottle, draw up (measure) the dose of EVRYSDI with these syringes, as they are made to protect the medicine from light.
- Take EVRYSDI right away after it has been drawn into the syringe. **Do not** store the EVRYSDI solution in the syringe. If EVRYSDI is not taken within 5 minutes of when it is drawn up, throw away the solution by pressing the plunger and prepare a new dose with the same syringe.
- **Do not** throw the syringes away because they are reusable.
- Wash the syringes per instructions after use.
- Contact your healthcare provider or pharmacist if your oral syringes are lost or damaged.

If you are taking EVRYSDI Tablets:

- **See the detailed Instructions for Use that comes with it for information on how to take or give EVRYSDI tablets.**
- **Wash your hands before and after preparing or taking EVRYSDI tablets.**
- Take EVRYSDI one time daily with or without a meal at about the same time each day.
- **Do not** chew, cut, or crush the tablet.
- Swallow the EVRYSDI tablet whole with some water.
- If you cannot swallow tablets whole or if you have a nasogastric (NG-tube) or gastrostomy (G-tube), see the detailed Instructions for Use that comes with it for information on how to take or give EVRYSDI tablets.

If you miss a dose of EVRYSDI:

- If you remember the missed dose within 6 hours of when you normally take EVRYSDI, then take the dose. Continue taking EVRYSDI at your usual time the next day.
- If you remember the missed dose more than 6 hours after you normally take EVRYSDI, skip the missed dose. Take your next dose at your usual time the next day.
- If you do not fully swallow the dose, or you vomit after taking a dose, **do not take** another dose of EVRYSDI to make up for that dose. Wait until the next day to take the next dose at your usual time.

What are the possible side effects of EVRYSDI?

The most common side effects of EVRYSDI include:

- **For later-onset SMA:**
 - fever
 - diarrhea
 - rash
- **For infantile-onset SMA:**
 - fever
 - runny nose, sneezing, and sore throat (upper respiratory infection)
 - constipation
 - diarrhea
 - lung infection (lower respiratory infection)
 - vomiting
 - rash
 - cough

These are not all of the possible side effects of EVRYSDI. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store EVRYSDI?

EVRYSDI for Oral Solution:

- Store EVRYSDI in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C). Do not freeze.

- If necessary, EVRYSDI can be kept at room temperature up to 104°F (up to 40°C) for a combined total of 5 days. EVRYSDI can be removed from, and returned to, a refrigerator. The total combined time out of refrigeration should not be more than 5 days.
- Keep EVRYSDI in an upright position in the original amber bottle to protect from light.
- Throw away (discard) any unused portion of EVRYSDI 64 days after it is mixed by the pharmacist (constitution) or if EVRYSDI has been kept at room temperature (below 104°F [40°C]) for more than a total combined time of 5 days. Discard EVRYSDI if it has been kept above 104°F (40°C). Please see the Discard After date written on the bottle label. (See the **Instructions for Use** that comes with EVRYSDI for oral solution).

EVRYSDI Tablets:

- Store at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Keep the tablets in their original bottle with the cap tightly closed to protect from moisture.

Keep EVRYSDI, all medicines and syringes out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of EVRYSDI.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use EVRYSDI for a condition for which it was not prescribed. Do not give EVRYSDI to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about EVRYSDI that is written for health professionals.

What are the ingredients in EVRYSDI?

Active ingredient: risdiplam

Inactive ingredients:

EVRYSDI for Oral Solution: ascorbic acid, disodium edetate dihydrate, isomalt, mannitol, polyethylene glycol 6000, sodium benzoate, strawberry flavor, sucralose, and tartaric acid.

EVRYSDI Tablets: colloidal silicon dioxide, crospovidone, mannitol, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol 3350, polyvinyl alcohol, sodium stearyl fumarate, strawberry flavor, talc, tartaric acid, titanium dioxide, and yellow iron oxide.

Distributed by: **Genentech USA, Inc.**, A Member of the Roche Group, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080-4990

EVRYSDI is a registered trademark of Genentech, Inc.

©2026 Genentech, Inc. All rights reserved.

For more information, go to www.EVRYSDI.com or call 1-833-387-9734.