

Algunas cosas llegan a todas partes

En el tratamiento de la atrofia muscular espinal (SMA),
eso es lo que se quiere



Evrysdi es un tratamiento oral no invasivo diseñado para producir proteína SMN en todo el organismo.*

*Esto se observó cuando se estudió Evrysdi en animales.

Disponible en forma líquida y en tabletas

Solo para fines ilustrativos.

¿Qué es Evrysdi?

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

Información de seguridad importante

- **Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:**
 - Está embarazada o planifica quedar embarazada, ya que Evrysdi puede dañar al bebé en gestación. Solicite asesoramiento a su proveedor de atención médica antes de tomar este medicamento.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.



ADONDEQUIERA

El primer y único tratamiento oral para la SMA

Evrysdi es una pequeña molécula diseñada para llegar a zonas del organismo que necesitan la proteína SMN, como el cerebro y la médula espinal, los músculos, la laringe, el aparato digestivo y el corazón*.

*Esto se observó cuando se estudió Evrysdi en animales.

Evrysdi se adapta a su estilo de vida: no es invasivo, por lo que puede planificar su día con flexibilidad

- ✓ Entrega en su puerta
- ✓ No se requieren agujas, sedación ni estadías en el hospital.
- ✓ No se requieren monitorización ni análisis de laboratorio

“ Me encanta que Evrysdi sea un tratamiento oral que puedo tomar en casa. Vivir con una discapacidad ya es difícil y quería encontrar **una opción con resultados probados.**

—Janelle, vive con SMA de tipo 2



Dos opciones orales que puede tomar en cualquier lugar†

Las tabletas de Evrysdi tienen los mismos resultados demostrados y la misma seguridad que la forma líquida.

Líquido



†Si no se dispone de refrigeración, Evrysdi líquido se puede mantener a una temperatura ambiente de hasta 104 °F durante un total combinado de 5 días. Consulte las Instrucciones de uso para obtener información adicional sobre la conservación y la administración.

Tableta†



†Las tabletas de Evrysdi de 5 mg han sido aprobadas para personas a partir de los 2 años que pesen al menos 44 lb (20 kg). Las tabletas no se pueden tomar con sondas de alimentación.

“ Me encanta salir con mi familia y mis amigos, cocinar, ver una película o salir a comer. Evrysdi funciona en mi vida porque **no me limita a tomar mi medicamento en un solo lugar.**

—Shaniqua, vive con SMA de tipo 3



Información de seguridad importante (continuación)

- Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:
 - Es una mujer que puede quedar embarazada:
 - Antes de comenzar su tratamiento con Evrysdi, su proveedor de atención médica puede hacerle pruebas de embarazo.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.



ADONDEQUIERA

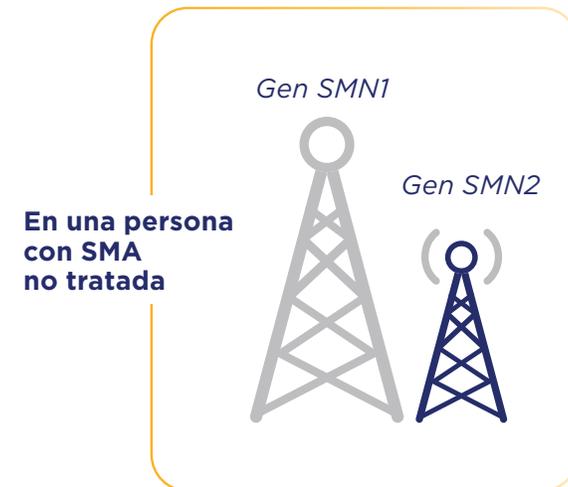
Comprender la SMA

La SMA es un trastorno genético que provoca una escasez de la proteína SMN, que los músculos necesitan para funcionar.

Hay 2 genes que participan en la creación de la proteína SMN: *SMN1* y *SMN2*. Piense en el gen *SMN1* como la principal torre celular y en el gen *SMN2* como la torre celular de reserva, ambos trabajando juntos para producir la proteína SMN.

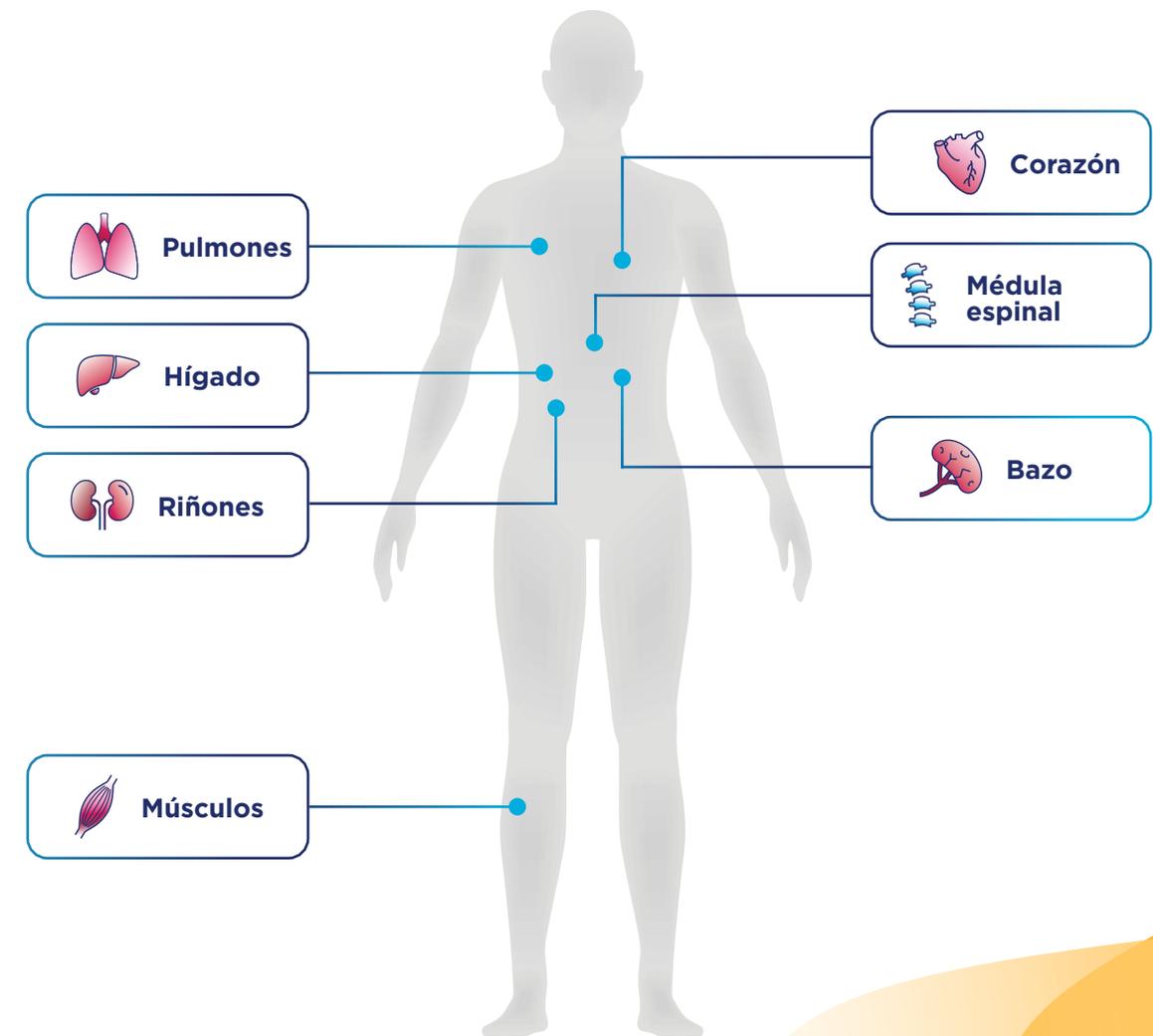
- En la SMA, la torre celular principal no funciona correctamente y la torre celular de reserva no puede enviar señales adecuadas suficientes como para compensar la falta de producción de proteína SMN.
- La cantidad de torres celulares de reserva varía en función de cada persona, pero cuantas menos tenga, más grave puede ser la SMA.

Algunos tratamientos para la SMA modificadores de la enfermedad, como Evrysdi, pueden ayudar a la torre celular de reserva a enviar las señales adecuadas para producir más proteína SMN.



La proteína SMN se puede encontrar casi en cualquier lugar del organismo

Esta proteína desempeña un papel importante en el correcto funcionamiento de partes de nuestro organismo como:



Diseñado para ir a todas partes

Evrysdi es una pequeña molécula que se toma por vía oral y está diseñada para llegar a zonas del organismo que necesitan la proteína SMN, como*:

Cerebro
y médula
espinal

Músculos

Laringe

Aparato
digestivo

Corazón

*Esto se observó cuando se estudió Evrysdi en animales.



“ Elegimos Evrysdi para Etta porque **está diseñado para recorrer todo el cuerpo.**
—Natalie, mamá de Etta,
que vive con SMA de tipo 1 “

Información de seguridad importante (continuación)

- Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:
 - Es una mujer que puede quedar embarazada:
 - Hable con su proveedor de atención médica sobre los métodos anticonceptivos que pueden ser adecuados para usted. Utilice un método anticonceptivo durante el tratamiento y hasta al menos 1 mes después de dejar de tomar Evrysdi.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.

SMN: proteína de supervivencia de las neuronas motoras.



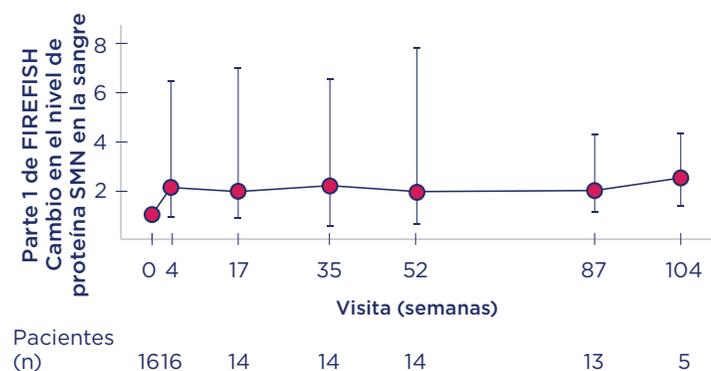
ADONDEQUIERA

Evrysdi actúa diariamente para lograr un efecto constante en los niveles de proteína SMN

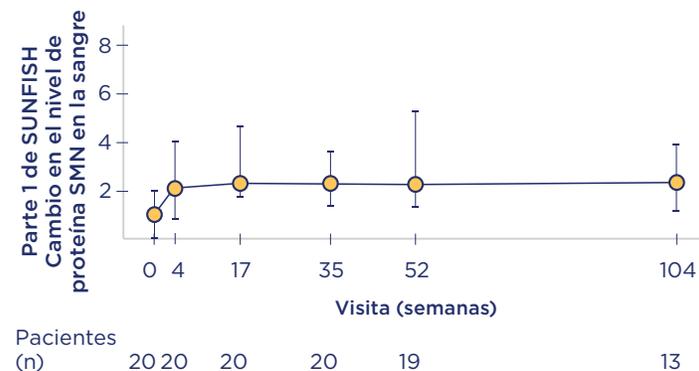
A las 4 semanas de tratamiento con Evrysdi, los niveles de proteína SMN en la sangre **aproximadamente se duplicaron**

Los resultados se mantuvieron durante 2 años en todos los tipos de SMA estudiados.*

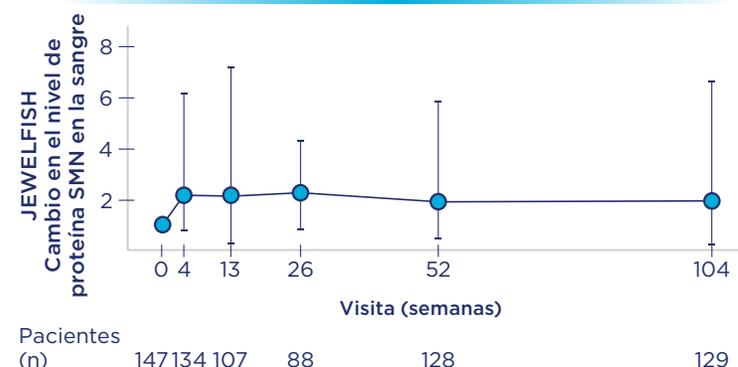
Bebés con SMA de tipo 1†



Adultos y niños con SMA de tipo 2 o 3†



Adultos, niños y bebés con SMA de tipos 1, 2 o 3 tratados previamente†



*SMA de tipos 1, 2 y 3. No hay datos disponibles sobre la SMA presintomática (menores de 2 meses).

†Dosis recomendada de Evrysdi.

SMN: proteína de supervivencia de las neuronas motoras.

No importa en qué punto del recorrido de la SMA esté, Evrysdi puede marcar la diferencia

Como la SMA es progresiva, cuanto más tiempo pase sin tratamiento, más débil se volverá. **Cada día cuenta.**

—Tanner, entrenador de básquetbol, que vive con SMA de tipo 2

Ya que Evrysdi actúa en el cuerpo todos los días para producir la proteína SMN, **ella tiene la oportunidad de prosperar de una manera que nunca creíamos posible.**

—Amber, mamá de Payton, que vive con SMA de tipo 1



Información de seguridad importante (continuación)

- Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:
 - Es una mujer que puede quedar embarazada:
 - **Registro de embarazos.** Hay un registro de embarazos para mujeres que toman Evrysdi durante el embarazo. El propósito de este registro es recopilar información sobre la salud de la mujer embarazada y la salud de su bebé. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si está embarazada o queda embarazada mientras recibe Evrysdi. Hable con su proveedor de atención médica sobre cómo inscribirse en el Registro de embarazos de Evrysdi. Su proveedor de atención médica puede inscribirla en este registro o puede hacerlo usted misma llamando al 1-833-760-1098 o visitando <https://www.evrysdipregnancyregistry.com>.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.



ADONDEQUIERA

Evrysdi ha sido estudiado en profundidad y ha demostrado ser seguro y eficaz para todos los tipos de SMA*

— APROBADO POR LA FDA DESDE 2020 —

Estudiado en 4 ensayos clínicos	que incluyeron +490 personas	personas de 16 — 60 días años	con SMA presintomática y de tipos 1, 2 y 3 [†]
--	---	--	---

Estudiado en el programa de ensayos clínicos más inclusivo sobre SMA

Los participantes inscritos de todos los estudios incluían una serie de atributos:

- ✓ Amplio rango de capacidad física
- ✓ Capacidad de caminar[‡]
- ✓ Escoliosis grave
- ✓ Tratamiento previo con medicamentos para la SMA aprobados o en investigación
- ✓ Incapacidad de caminar
- ✓ Contracturas articulares

// **Me encanta la comunidad de Evrysdi porque es muy diversa.** Es estupendo ver las diferentes perspectivas y orígenes culturales, y todo el mundo intenta obtener la información que necesitamos para tener éxito.

—Jose, vive con SMA de tipo 3 //



[‡]En la Parte 1 del estudio SUNFISH, 9 personas podían caminar; en el estudio JEWELFISH, podían caminar 15.

Información de seguridad importante (continuación)

- **Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:**
 - Es un hombre adulto. Evrysdi puede afectar a la capacidad del hombre para tener hijos (fertilidad). Solicite asesoramiento a un proveedor de atención médica antes de tomar este medicamento.
 - Está en período de lactancia o tiene planes de amamantar. Se desconoce si Evrysdi pasa a la leche materna y podría dañar al bebé.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.

*SMA de tipos 1, 2, 3 y SMA presintomática.

[†]RAINBOWFISH es un estudio abierto realizado en 26 recién nacidos menores de 6 semanas (en la primera dosis). A estos recién nacidos, que aún no habían presentado síntomas (SMA presintomática), se les diagnosticó SMA mediante análisis genéticos. FIREFISH es un estudio abierto que consta de 2 partes, realizado en 62 bebés de 2 a 7 meses de edad con SMA de tipo 1. SUNFISH es un estudio controlado con placebo que consta de 2 partes, realizado en 231 adultos y niños de 2 a 25 años con SMA de tipo 2 o 3. JEWELFISH es un estudio abierto de seguridad, realizado en 174 personas de 1 a 60 años con SMA de tipo 1, 2 o 3 tratadas previamente con medicamentos para la SMA aprobados o en investigación.



ADONDEQUIERA



PARTE 2 DE SUNFISH

Potentes resultados para la vida diaria

Estudio en adultos y niños con SMA de inicio tardío



Actuar contra la SMA de inicio tardío

Es importante recordar que la SMA es una enfermedad progresiva que **debilita lentamente los músculos con el paso del tiempo**. Si bien es posible que no note estos cambios sutiles a diario, pueden impedirle realizar las tareas cotidianas por su cuenta.

Ya sea que usted o alguien a su cuidado haya iniciado y suspendido el tratamiento o aún no haya comenzado a tratar la SMA de inicio tardío, **Evrysdi puede ayudar a preservar o mejorar la fuerza y la función motora**.

“ El avance de la SMA puede ser lento. No te das cuenta de que algo te está pasando hasta que intentas hacer algo que solías hacer y dices “oh, ya no puedo hacer eso”.
—Angela, vive con SMA de tipo 2 ”

“ En lo que más apoyaría a otros adultos con SMA es a **buscar tratamiento**.

—Jim, vive con SMA de tipo 3 ”



Información de seguridad importante (continuación)

- Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma.
- Si le recetaron Evrysdi para solución oral, en la farmacia le entregarán Evrysdi en forma de líquido. Si el medicamento del frasco es en polvo, **no lo utilice**. Comuníquese con su farmacéutico para solicitar un reemplazo.
- Evite el contacto de Evrysdi con la piel o los ojos. Si Evrysdi entra en contacto con la piel, lave la zona con agua y jabón. Si Evrysdi entra en contacto con los ojos, enjuáguese los ojos con agua.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.

Información de seguridad importante (continuación)

- Los efectos secundarios más frecuentes de Evrysdi son los siguientes:
 - Para la SMA de inicio tardío: fiebre, diarrea, erupción cutánea.
 - Para la SMA de inicio en la infancia: fiebre; diarrea; erupción cutánea; goteo nasal, estornudos y dolor de garganta (infección de las vías respiratorias superiores); infección pulmonar (infección de las vías respiratorias inferiores); estreñimiento; vómitos; tos.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.



ADONDEQUIERA

Una mirada más de cerca al estudio SUNFISH

Estudio controlado con placebo que consta de 2 partes, realizado en adultos y niños con SMA de tipo 2 o 3

El estudio incluyó

231

adultos y niños
con SMA de tipo 2 o 3



La medida principal registrada después de 1 año de tomar Evrysdi:

Cambio en la función motora* con Evrysdi, en comparación con placebo†

Medida adicional después de 1 año de tomar Evrysdi:

Cambio en la función de las extremidades superiores‡ con Evrysdi, en comparación con placebo†

PARTE 1 DE SUNFISH

51 adultos y niños

(de 2 a 24 años)

- Se exploraron la dosis y la seguridad de Evrysdi.
- Incluyó a 9 personas **que podían caminar**

PARTE 2 DE SUNFISH

180 adultos y niños

(de 2 a 25 años)

- Se midieron la seguridad y la eficacia de la dosis recomendada de Evrysdi (en 120 personas), en comparación con placebo (en 60 personas).
- Incluyó a 180 personas que **no podían caminar**, 120 personas **con escoliosis** (57 con escoliosis grave) y personas **con y sin contracturas articulares**.

La mayoría de las personas del estudio SUNFISH no habría reunido los requisitos para estudios previos sobre la SMA.

Cómo se estudió Evrysdi en personas con SMA de inicio tardío

La eficacia de Evrysdi para la SMA de inicio tardío se estudió utilizando 2 medidas

Medir las funciones diarias importantes

La escala de **Medición de la función motora de 32 ítems (MFM-32)** está diseñada para captar los cambios en los movimientos motores de la cabeza, el tronco y las extremidades utilizando 32 ítems en una amplia gama de personas, incluidas personas que pueden y no pueden caminar. Utiliza 3 categorías principales:



Movimientos de incorporación/traslado



Movimientos de la parte superior/inferior del cuerpo



Movimientos de manos/pies

Evaluar la capacidad para realizar tareas cotidianas

El **Módulo revisado de las extremidades superiores (RULM)** fue diseñado específicamente para personas mayores de 2.5 años que viven con SMA para evaluar la fuerza en los movimientos de los brazos y la capacidad para realizar tareas específicas. Incluye, por ejemplo, las siguientes pruebas:



Recoger objetos como monedas/fichas



Rasgar papel



Llevar el vaso a la boca



Abrir un recipiente de plástico

Información de seguridad importante (continuación)

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

- Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:**
 - Está embarazada o planifica quedar embarazada, ya que Evrysdi puede dañar al bebé en gestación. Solicite asesoramiento a su proveedor de atención médica antes de tomar este medicamento.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.



ADONDEQUIERA

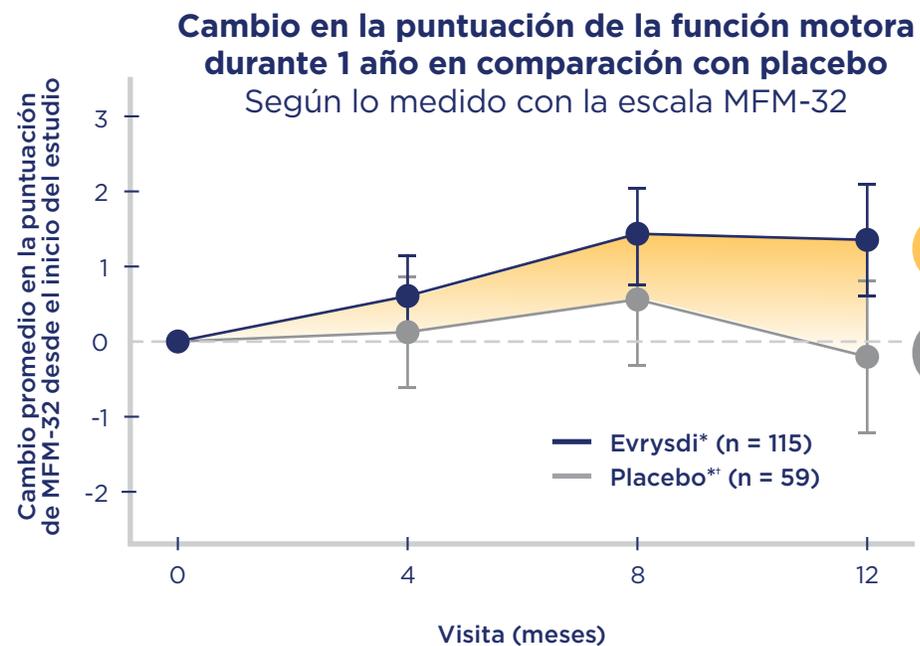
*Medido según la escala MFM-32.

†Los adultos y niños que no tomaron Evrysdi tomaron un placebo, una sustancia que no contiene medicamento activo y que suele usarse en estudios.

‡Medido según la escala RULM.

MFM-32: Medición de la función motora de 32 ítems (por sus siglas en inglés); RULM: Módulo revisado de las extremidades superiores (por sus siglas en inglés).

Ayudar a preservar la función diaria



↑ La puntuación promedio aumentó **1.36 puntos** con Evrysdi

↓ La puntuación promedio disminuyó **0.19 puntos** con placebo

Mejoría estimada de 1.55 puntos en comparación con el placebo (IC del 95%: 0.30, 2.81; P = 0.0156)‡

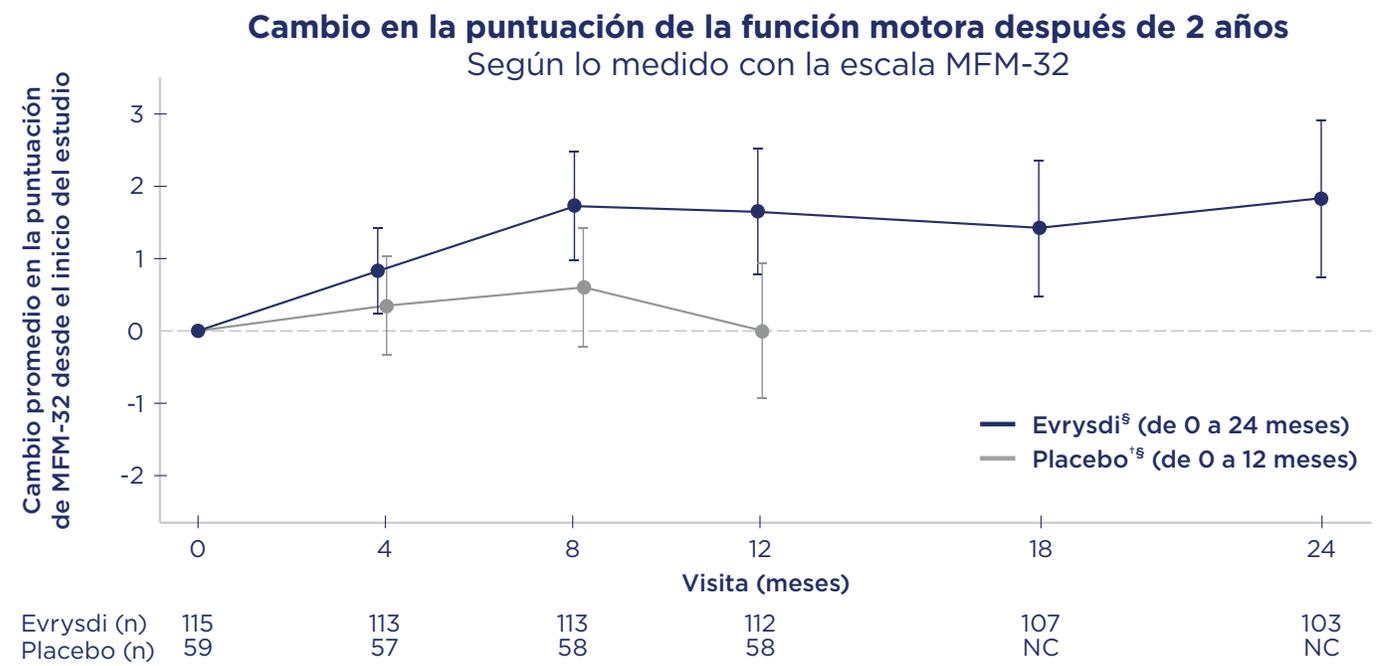
“ Es estupendo ver que Shaniqua sigue cocinando y se pone la ropa sola. Puede usar mejor los brazos para pasar de su silla de ruedas a la silla de la ducha y ducharse. ”

—Adriane, mamá de Shaniqua, que vive con SMA de tipo 3



*En algunos estudios, incluido este, si los datos de alguien no pueden recopilarse a tiempo, por cualquier motivo, el progreso de esa persona no puede contabilizarse en esa parte del estudio. Este cuadro incluye solo la información que se recopiló a tiempo.
 †Los adultos y niños que no tomaron Evrysdi tomaron un placebo, una sustancia que no contiene medicamento activo y que suele usarse en estudios.
 ‡El IC del 95% significa que tenemos un 95% de confianza en que el cambio promedio real en la escala MFM-32 con Evrysdi será entre 0.30 y 2.81 puntos más alto que con placebo.
 IC: intervalo de confianza; MFM-32: Medición de la función motora de 32 ítems.

LAS OBSERVACIONES EXPLORATORIAS SUGIEREN LO SIGUIENTE: el aumento de la función motora observado al año se mantuvo a los 2 años



Evrysdi (n)	115	113	113	112	107	103
Placebo (n)	59	57	58	58	NC	NC

Cambio promedio de 1.83 puntos en la puntuación de MFM-32 desde el inicio del estudio con Evrysdi.

Esta información se considera **exploratoria**, lo que significa que el estudio clínico no se diseñó específicamente para demostrar que Evrysdi cause estos resultados. Los datos deben interpretarse con precaución.

§Los adultos y niños que no tomaron Evrysdi tomaron un placebo, una sustancia que no contiene medicamento activo y que suele usarse en estudios. Las personas de este grupo recibieron placebo durante 12 meses seguido de Evrysdi durante 12 meses. El tiempo de tratamiento con Evrysdi no se incluye en este gráfico. El período de seguimiento no fue controlado con placebo.
 NC: no corresponde.

Información de seguridad importante (continuación)

- Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:
 - Es una mujer que puede quedar embarazada:
 - Antes de comenzar su tratamiento con Evrysdi, su proveedor de atención médica puede hacerle pruebas de embarazo.

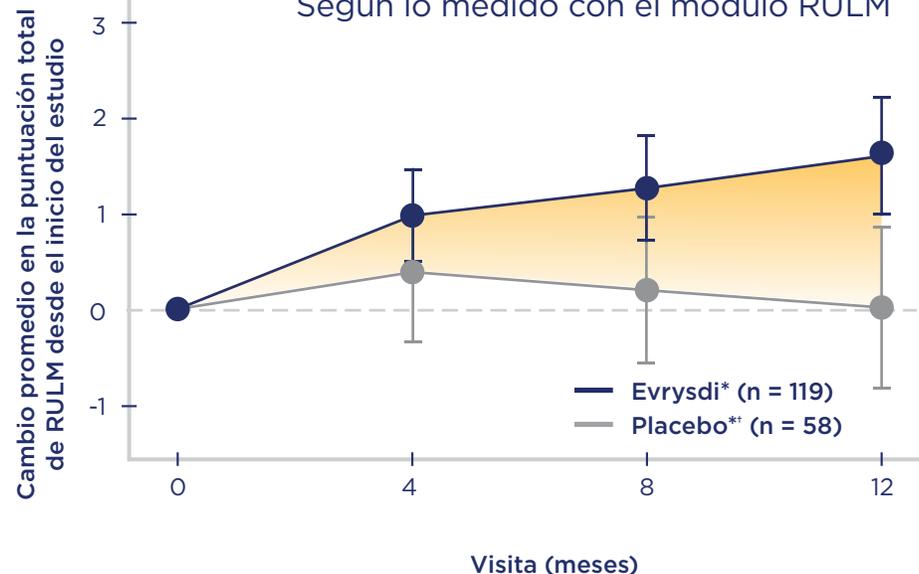
Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.



ADONDEQUIERA

Evrysdi permitió una mejoría significativa de la función de las extremidades superiores

Cambio en la puntuación de las extremidades superiores a lo largo de 1 año en comparación con placebo*
Según lo medido con el módulo RULM



↑ La puntuación promedio aumentó **1.61 puntos** con Evrysdi

↑ La puntuación promedio aumentó **0.02 puntos** con placebo

Mejoría estimada de 1.59 puntos en comparación con el placebo (IC del 95%: 0.55, 2.62; P = 0.0469)[†]

“ Estoy muy contenta con mis resultados con Evrysdi. Cada vez que voy al neurólogo, me hacen una prueba de función motora y, la última vez que fui, ¡subí un punto! **Pude rasgar un papel y fue el mejor sonido que escuché en mi vida.**

—Angela, vive con SMA de tipo 2 //



*En algunos estudios, incluido este, si los datos de alguien no pueden recopilarse a tiempo, por cualquier motivo, el progreso de esa persona no puede contabilizarse en esa parte del estudio. Este cuadro incluye solo la información que se recopiló a tiempo.

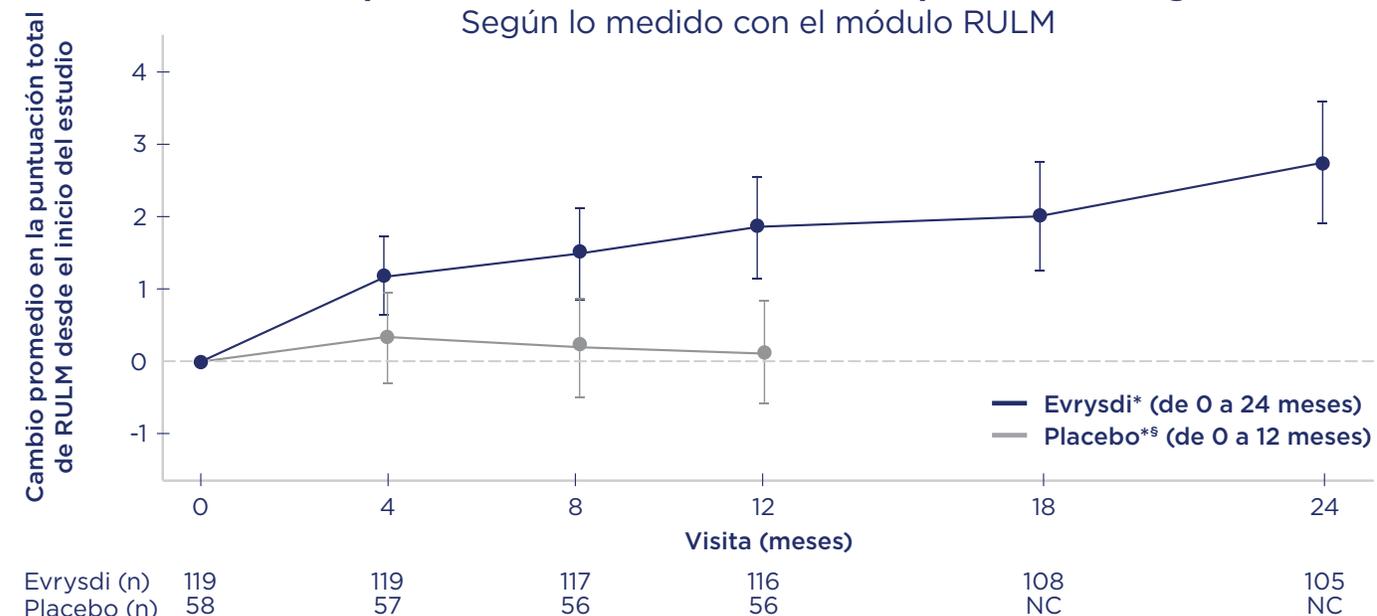
†Los adultos y niños que no tomaron Evrysdi tomaron un placebo, una sustancia que no contiene medicamento activo y que suele usarse en estudios.

‡El IC del 95% significa que tenemos un 95% de confianza en que el cambio promedio real en el RULM con Evrysdi será entre 0.55 y 2.62 puntos más alto que con placebo.

IC: intervalo de confianza; RULM: Módulo revisado de las extremidades superiores.

LAS OBSERVACIONES EXPLORATORIAS SUGIEREN LO SIGUIENTE: la mejoría en la función de las extremidades superiores observada a 1 año se mantuvo a los 2 años

Cambio en la puntuación de las extremidades superiores a lo largo de 2 años
Según lo medido con el módulo RULM



Evrysdi (n)	119	119	117	116	108	105
Placebo (n)	58	57	56	56	NC	NC

Cambio promedio de 2.79 puntos en la puntuación del módulo RULM desde el inicio del estudio con Evrysdi.

Esta información se considera **exploratoria**, lo que significa que el estudio clínico no se diseñó específicamente para demostrar que Evrysdi cause estos resultados.

Los datos deben interpretarse con precaución.

[§]Los adultos y niños que no tomaron Evrysdi tomaron un placebo, una sustancia que no contiene medicamento activo y que suele usarse en estudios. Las personas de este grupo recibieron placebo durante 12 meses seguido de Evrysdi durante 12 meses. El tiempo de tratamiento con Evrysdi no se incluye en este gráfico. El período de seguimiento no fue controlado con placebo.

NC: no corresponde.

Información de seguridad importante (continuación)

• **Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:**

- Es una mujer que puede quedar embarazada:
 - Hable con su proveedor de atención médica sobre los métodos anticonceptivos que pueden ser adecuados para usted. Utilice un método anticonceptivo durante el tratamiento y hasta al menos 1 mes después de dejar de tomar Evrysdi.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.



ADONDEQUIERA



FIREFISH

Redefinición de posibilidades

Estudio en bebés con SMA de tipo 1



Etta, vive con SMA de tipo 1

Etta recibió un tratamiento modificador de la enfermedad una sola vez a los 26 días de vida, antes de iniciar Evrysdi a los 6 meses aproximadamente.

Información de seguridad importante (continuación)

- **Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:**
 - Es una mujer que puede quedar embarazada:
 - **Registro de embarazos.** Hay un registro de embarazos para mujeres que toman Evrysdi durante el embarazo. El propósito de este registro es recopilar información sobre la salud de la mujer embarazada y la salud de su bebé. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si está embarazada o queda embarazada mientras recibe Evrysdi. Hable con su proveedor de atención médica sobre cómo inscribirse en el Registro de embarazos de Evrysdi. Su proveedor de atención médica puede inscribirla en este registro o puede hacerlo usted misma llamando al 1-833-760-1098 o visitando <https://www.evrysdipregnancyregistry.com>.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.

Una mirada más de cerca al estudio FIREFISH

Estudio abierto en 2 partes realizado en bebés con SMA de tipo 1

El estudio incluyó

62

bebés con SMA de tipo 1



La principal medida registrada después de 1 año de tomar Evrysdi:

- **Sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos***
- **Supervivencia sin asistencia respiratoria permanente†**

58 bebés (de 2 a 7 meses de edad)

que recibieron la dosis recomendada de Evrysdi en las Partes 1 y 2 se incluyeron en un análisis combinado que evaluó la eficacia de Evrysdi.

PARTE 1

Se exploró la dosis recomendada de Evrysdi en 21 bebés (de 3 a 7 meses).

PARTE 2

Se midieron la seguridad y la eficacia de Evrysdi en 41 bebés (de 2 a 7 meses de edad) que recibían la dosis recomendada.

*Medido por el ítem 22 de la escala de motricidad gruesa de las Escalas Bayley de desarrollo infantil, tercera edición (BSID-III).

†La asistencia permanente se definió como haber sido sometido a una traqueotomía (una cirugía en la que se inserta un tubo en la parte frontal de la garganta hasta la tráquea) o tener más de 21 días de asistencia respiratoria no invasiva (16 horas o más al día) o estar intubado (un procedimiento mediante el cual se inserta un tubo respiratorio en la garganta hasta la tráquea) para ayudar con la respiración, en ausencia de un evento agudo reversible.



ADONDEQUIERA

Medir hitos importantes

La eficacia de Evrysdi en la SMA de inicio en la infancia se observó utilizando 2 medidas

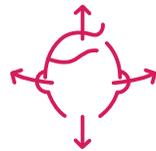
Escala principal:

La **escala de motricidad gruesa de las Escalas Bayley de desarrollo infantil, tercera edición (BSID-III, por sus siglas en inglés)** evalúa diversas capacidades físicas como sentarse, rodar y gatear.



Escala adicional:

El **Módulo 2 del examen neurológico infantil de Hammersmith (HINE-2, por sus siglas en inglés)** evalúa 8 hitos del desarrollo de los bebés, que incluyen el control de la cabeza, la capacidad de sentarse, el agarre voluntario, la capacidad para patear, rodar, gatear, pararse y caminar.



Otras medidas incluyeron:

- Capacidad de respirar sin asistencia permanente*
- Capacidad de alimentarse por vía oral (exploratoria)
- Capacidad de tragar (exploratoria)

*La asistencia permanente se definió como haber sido sometido a una traqueotomía (una cirugía en la que se inserta un tubo en la parte frontal de la garganta hasta la tráquea) o tener más de 21 días de asistencia respiratoria no invasiva (16 horas o más al día) o estar intubado (un procedimiento mediante el cual se inserta un tubo respiratorio en la garganta hasta la tráquea) para ayudar con la respiración, en ausencia de un evento agudo reversible.

Cambiar el curso de la SMA

Los bebés con SMA de tipo 1 superaron las expectativas de desarrollo en comparación con los bebés que no recibieron tratamiento



Los bebés con SMA de tipo 1 **generalmente no pueden sentarse solos sin tratamiento.**

“ Evrysdi ha ayudado a Payton a alcanzar algunos hitos, que incluyen la capacidad de sentarse sola.
—Amber, mamá de Payton, que vive con SMA de tipo 1 ”

Payton recibió un tratamiento modificador de la enfermedad una sola vez a los 4 meses de edad, antes de iniciar Evrysdi a los 12 meses aproximadamente.



[†]Bebés que toman la dosis recomendada de Evrysdi.

Información de seguridad importante (continuación)

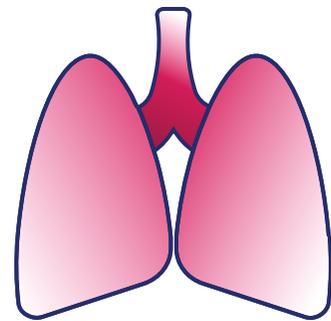
- **Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:**
 - Es un hombre adulto. Evrysdi puede afectar a la capacidad del hombre para tener hijos (fertilidad). Solicite asesoramiento a un proveedor de atención médica antes de tomar este medicamento.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.



ADONDEQUIERA

Ralentizar la progresión de la SMA



EVRYSDI PROLONGÓ LA SUPERVIVENCIA

DESPUÉS DE 1 AÑO	DESPUÉS DE 2 AÑOS
87%	84%
de los bebés (54/62)*	de los bebés (52/62)*

estaba con vida y **podía respirar sin asistencia permanente.**[†]

Sin tratamiento, **no se espera que más del 25%** de los bebés con SMA de tipo 1 sobrevivan más de 14 meses sin asistencia respiratoria permanente.



// Evrysdi ayuda a Etta a acercarse a los hitos que pueda alcanzar en su vida.

—Natalie, mamá de Etta, que vive con SMA de tipo 1 //

*Bebés que toman Evrysdi (todas las concentraciones de dosis).

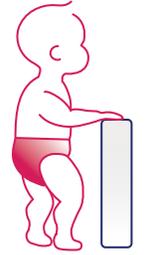
†La asistencia permanente se definió como haber sido sometido a una traqueotomía (una cirugía en la que se inserta un tubo en la parte frontal de la garganta hasta la tráquea) o tener más de 21 días de asistencia respiratoria no invasiva (16 horas o más al día) o estar intubado (un procedimiento mediante el cual se inserta un tubo respiratorio en la garganta hasta la tráquea) para ayudar con la respiración, en ausencia de un evento agudo reversible.

Información de seguridad importante (continuación)

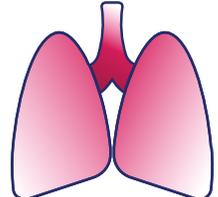
- **Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:**
 - Está en período de lactancia o tiene planes de amamantar. Se desconoce si Evrysdi pasa a la leche materna y podría dañar al bebé.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.

LAS OBSERVACIONES EXPLORATORIAS SUGIEREN LO SIGUIENTE: los bebés que tomaban Evrysdi podían respirar sin asistencia permanente y sentarse, y algunos podían ponerse de pie

 <p>DESPUÉS DE 5 AÑOS</p> <p>62%</p> <p>de los bebés (36/58)[§] podía sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos</p> <p>Según lo medido por las BSID-III</p>	 <p>DESPUÉS DE 5 AÑOS</p> <p>59%</p> <p>de los bebés (34/58)[§] podía sentarse sin apoyo durante 30 segundos</p> <p>Según lo medido por las BSID-III</p>	 <p>DESPUÉS DE 5 AÑOS</p> <p>21%</p> <p>de los bebés (12/58)[§] podía ponerse de pie</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5/58 podían pararse soportando el peso • 3/58 podían pararse con apoyo • 4/58 podían pararse sin ayuda <p>Según lo medido por el HINE-2</p>
---	---	---

SUPERVIVENCIA PROLONGADA CON EVRYSDI Cohorte de dosis recomendada (n = 58)[‡]

 **DESPUÉS DE 5 AÑOS**

81%

de los bebés estaba con vida y podía respirar sin asistencia permanente^{||}

Esta información se considera **exploratoria**, lo que significa que el estudio clínico no se diseñó específicamente para demostrar que Evrysdi cause estos resultados. Los datos deben interpretarse con precaución.



Etta, vive con SMA de tipo 1

[§]Bebés que toman la dosis recomendada de Evrysdi.

[§]Los análisis del año 1 y del año 5 incluyen la población combinada con niños de la Parte 1 (cohorte de dosis altas, n = 17) y todos los niños de la Parte 2 (n = 41). Los resultados del año 1 (corte de datos: 14 de noviembre de 2019) se basan en la evaluación de 2 lectores centrales independientes, y los del año 5 (corte de datos: 22 de diciembre de 2023) se basan en la evaluación del evaluador clínico del centro. Todos los niños no evaluados se incluyeron como pacientes sin respuesta (BSID-III, n = 11; HINE-2, n = 10).

^{||}Porcentaje basado en el análisis estadístico.



ADONDEQUIERA

**LAS OBSERVACIONES EXPLORATORIAS SUGIEREN LO SIGUIENTE:
los bebés que recibieron Evrysdi tenían mejores
capacidades para alimentarse y tragar que
los bebés no tratados***

DE LOS BEBÉS QUE TOMARON LA DOSIS RECOMENDADA, **DESPUÉS DE 5 AÑOS:**

91%

de los bebés (42/46)
podía alimentarse por vía oral†

96%

de los bebés (46/48)
podía tragar†

Sin tratamiento, **el 87% de los bebés** con SMA de tipo 1 **suelen necesitar asistencia alimentaria** por medio de una sonda de alimentación a los 18 meses de edad.

Esta información se considera **exploratoria**, lo que significa que el estudio clínico no se diseñó específicamente para mostrar un efecto del tratamiento sobre la alimentación y la deglución. Los datos deben interpretarse con precaución.



Payton, vive con SMA de tipo 1



Información de seguridad importante (continuación)

- Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma.
- Si le recetaron Evrysdi para solución oral, en la farmacia le entregarán Evrysdi en forma de líquido. Si el medicamento del frasco es en polvo, **no lo utilice**. Comuníquese con su farmacéutico para solicitar un reemplazo.
- Evite el contacto de Evrysdi con la piel o los ojos. Si Evrysdi entra en contacto con la piel, lave la zona con agua y jabón. Si Evrysdi entra en contacto con los ojos, enjuáguese los ojos con agua.



ADONDEQUIERA

*Incluye a los bebés que podían comer por la boca o en combinación con una sonda de alimentación.
†Estos cálculos se basan en la cantidad de pacientes evaluados respecto de la alimentación y la deglución a los 5 años.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.



RAINBOWFISH

Hitos que importan

Estudio en recién nacidos con SMA presintomática



El tratamiento temprano puede marcar una diferencia

Recibir un diagnóstico de SMA presintomática para su recién nacido puede ser difícil. Aunque el recién nacido no muestre síntomas de SMA, es importante recordar que la **SMA es una enfermedad progresiva**, y los síntomas pueden aparecer lentamente con el tiempo.

El **tratamiento temprano es crucial en los casos de SMA presintomática**. En el estudio RAINBOWFISH, Evrysdi demostró ser seguro y eficaz en recién nacidos con SMA presintomática.

Ava de 8 meses en 2023 vive con SMA presintomática

Resultados:
Presintomática

Información de seguridad importante (continuación)

- Los efectos secundarios más frecuentes de Evrysdi son los siguientes:

- Para la SMA de inicio tardío: fiebre, diarrea, erupción cutánea.
- Para la SMA de inicio en la infancia: fiebre; diarrea; erupción cutánea; goteo nasal, estornudos y dolor de garganta (infección de las vías respiratorias superiores); infección pulmonar (infección de las vías respiratorias inferiores); estreñimiento; vómitos; tos.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.

Información de seguridad importante (continuación)

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

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.



ADONDEQUIERA

Una mirada más de cerca al estudio RAINBOWFISH

Estudio abierto realizado en recién nacidos con SMA presintomática o bebés con diagnóstico, pero que aún no han manifestado síntomas

Los bebés se evaluaron de acuerdo con la cantidad de copias de *SMN2* que tenían. Por lo general, tener menos copias de *SMN2* indica una SMA más grave*



Medida principal

después de 1 año de tomar Evrysdi:
Sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos[†]

El estudio incluyó

8 bebés con 2 copias de *SMN2*

26 bebés (total del estudio) menores de 6 semanas al momento de la primera dosis

- El total del estudio incluyó a bebés con 2 o más copias de *SMN2*.
- Como resultado, la población total representa un rango más amplio de gravedad de la SMA.

**SMN2* es un gen que da instrucciones para producir la proteína SMN.

[†]Medido por el ítem 22 de las Escalas Bayley de desarrollo infantil, tercera edición (BSID-III).

SMN2: gen de la proteína de supervivencia de las neuronas motoras 2.

Información de seguridad importante (continuación)

- Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:
 - Está embarazada o planifica quedar embarazada, ya que Evrysdi puede dañar al bebé en gestación. Solicite asesoramiento a su proveedor de atención médica antes de tomar este medicamento.
 - Es una mujer que puede quedar embarazada:
 - Antes de comenzar su tratamiento con Evrysdi, su proveedor de atención médica puede hacerle pruebas de embarazo.

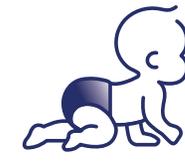
Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.

Medir hitos importantes

La eficacia de Evrysdi en la SMA presintomática se observó utilizando 2 medidas

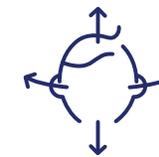
Escala principal:

Las **Escalas Bayley de desarrollo infantil, tercera edición (BSID-III)** evalúan diversas capacidades físicas como sentarse, rodar y gatear.



Escala adicional:

El **Módulo 2 del examen neurológico infantil de Hammersmith (HINE-2)** evalúa 8 hitos del desarrollo de los bebés, que incluyen el control de la cabeza, la capacidad de sentarse, el agarre voluntario, la capacidad para patear, rodar, gatear, pararse y caminar.



Otras medidas incluyeron:

- Capacidad de respirar sin asistencia permanente[‡]
- Capacidad de alimentarse por vía oral (exploratoria)
- Capacidad de tragar (exploratoria)

[‡]La asistencia permanente se definió como haber sido sometido a una traqueotomía (una cirugía en la que se inserta un tubo en la parte frontal de la garganta hasta la tráquea) o tener más de 21 días de asistencia respiratoria no invasiva (16 horas o más al día) o estar intubado (un procedimiento mediante el cual se inserta un tubo respiratorio en la garganta hasta la tráquea) para ayudar con la respiración, en ausencia de un evento agudo reversible.



ADONDEQUIERA

Evrysdi ayudó a los bebés con diversos grados de gravedad de la SMA a sentarse sin apoyo

LAS OBSERVACIONES EXPLORATORIAS SUGIEREN LO SIGUIENTE: Evrysdi ayudó a los bebés a seguir alcanzando hitos clave a los 2 años de tratamiento

DESPUÉS DE 1 AÑO DE TRATAMIENTO

BEBÉS CON 2 COPIAS DE *SMN2* (n = 8)

88%

de los bebés (7/8) podía sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos



TOTAL DE BEBÉS EN EL ESTUDIO (N = 26)

96%

de los bebés (25/26) podía sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos



- El 81% de los bebés (21/26) pudo sentarse sin apoyo durante 30 segundos.

Según lo medido por las BSID-III

DESPUÉS DE 2 AÑOS DE TRATAMIENTO

BEBÉS CON 2 COPIAS DE *SMN2* (n = 5)*

100%

de los bebés (5/5)* podía sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos



TOTAL DE BEBÉS EN EL ESTUDIO (N = 23)*

100%

de los bebés (23/23) podía sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos



- El 91% de los bebés (21/23)** pudo sentarse sin apoyo durante 30 segundos.

Según lo medido por las BSID-III

Estos resultados reflejan el impacto de Evrysdi a lo largo del desarrollo natural del bebé.

Esta información se considera **exploratoria**, lo que significa que el estudio clínico no se diseñó específicamente para medir el efecto del tratamiento a los 2 años.

Los datos deben interpretarse con precaución.

Ava de 12 meses en 2023 vive con SMA presintomática



BSID-III: Escalas Bayley de desarrollo infantil, tercera edición; SMN2: proteína de supervivencia de las neuronas motoras 2.

Información de seguridad importante (continuación)

• **Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:**

- Es una mujer que puede quedar embarazada:
 - Hable con su proveedor de atención médica sobre los métodos anticonceptivos que pueden ser adecuados para usted. Utilice un método anticonceptivo durante el tratamiento y hasta al menos 1 mes después de dejar de tomar Evrysdi.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.

*Se excluye a 3 bebés que se retiraron antes de la evaluación del año 2 para recibir un tratamiento modificador de la enfermedad por única vez.

†En el caso de los bebés con 3 copias de *SMN2*, los resultados del evaluador del centro clínico difirieron de los 2 lectores centrales independientes. Los resultados del evaluador del centro clínico fueron que 13/13 bebés podían sentarse sin apoyo durante 30 segundos, mientras que los resultados de los 2 lectores centrales independientes fueron 12/13 bebés. En el caso de los bebés con ≥ 4 copias de *SMN2*, los resultados del evaluador del centro clínico difirieron de los 2 lectores centrales independientes. Los resultados del evaluador del centro clínico fueron que 5/5 bebés podían sentarse sin apoyo durante 30 segundos, mientras que los resultados de los 2 lectores centrales independientes fueron 4/5 bebés. Los resultados de los 2 lectores independientes se informan aquí.

Evrysdi ayudó a los bebés a sentarse, pararse o caminar con independencia

LAS OBSERVACIONES EXPLORATORIAS SUGIEREN LO SIGUIENTE: dos años de tratamiento con Evrysdi ayudaron a los bebés a alcanzar hitos motores

DESPUÉS DE 1 AÑO DE TRATAMIENTO TOTAL DE BEBÉS EN EL ESTUDIO (N = 26)*



Según lo medido por el HINE-2

DESPUÉS DE 2 AÑOS DE TRATAMIENTO TOTAL DE BEBÉS EN EL ESTUDIO (N = 23)†



Según lo medido por el HINE-2

Estos resultados reflejan el impacto de Evrysdi a lo largo del desarrollo natural del bebé.

Esta información se considera **exploratoria**, lo que significa que el estudio clínico no se diseñó específicamente para mostrar un efecto del tratamiento en las evaluaciones según el HINE-2. Los datos deben interpretarse con precaución.

*No se pudo evaluar a un bebé según el HINE-2 en la visita del año 1.
HINE-2: Examen neurológico infantil de Hammersmith, módulo 2.

Información de seguridad importante (continuación)

- **Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:**
 - Es una mujer que puede quedar embarazada:
 - **Registro de embarazos.** Hay un registro de embarazos para mujeres que toman Evrysdi durante el embarazo. El propósito de este registro es recopilar información sobre la salud de la mujer embarazada y la salud de su bebé. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si está embarazada o queda embarazada mientras recibe Evrysdi. Hable con su proveedor de atención médica sobre cómo inscribirse en el Registro de embarazos de Evrysdi. Su proveedor de atención médica puede inscribirla en este registro o puede hacerlo usted misma llamando al 1-833-760-1098 o visitando <https://www.evrysdipregnancyregistry.com>.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.

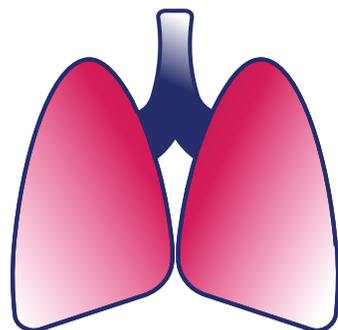
†Se excluye a 3 bebés que se retiraron antes de la evaluación del año 2 para recibir un tratamiento modificador de la enfermedad por única vez.
‡No se pudo evaluar a un niño en el año 2.



ADONDEQUIERA

Evrysdi ayudó a los bebés a sobrevivir

DESPUÉS DE 1 AÑO DE TRATAMIENTO
TOTAL DE BEBÉS EN EL ESTUDIO (N = 26)



100%

de los bebés (26/26)
estaba con vida sin
asistencia permanente*

Las evaluaciones exploratorias sugieren que después de **2 años** de tratamiento (N = 23),
el 100% de los bebés (23/23) estaba con vida sin asistencia permanente.

Esta información se considera **exploratoria**, lo que significa que el estudio clínico no se diseñó específicamente para mostrar un efecto del tratamiento sobre la supervivencia sin asistencia permanente. Los datos deben interpretarse con precaución.

*La asistencia permanente se definió como haber sido sometido a una traqueotomía (una cirugía en la que se inserta un tubo en la parte frontal de la garganta hasta la tráquea) o tener más de 21 días de asistencia respiratoria no invasiva (16 horas o más al día) o estar intubado (un procedimiento mediante el cual se inserta un tubo respiratorio en la garganta hasta la tráquea) para ayudar con la respiración, en ausencia de un evento agudo reversible.

†Se excluye a 3 bebés que se retiraron antes de la evaluación del año 2 para recibir un tratamiento modificador de la enfermedad por única vez.

LAS OBSERVACIONES EXPLORATORIAS SUGIEREN LO SIGUIENTE: los bebés presintomáticos que tomaban Evrysdi podían alimentarse por vía oral y tragar

DESPUÉS DE 2 AÑOS DE TRATAMIENTO
TOTAL DE BEBÉS EN EL ESTUDIO (N = 23)†

100%

de los bebés (23/23)
podía alimentarse
exclusivamente por vía oral

100%

de los bebés (23/23)
podía tragar

Esta información se considera **exploratoria**, lo que significa que el estudio clínico no se diseñó específicamente para mostrar un efecto del tratamiento sobre la alimentación y la deglución. Los datos deben interpretarse con precaución.

†Se excluye a 3 bebés que se retiraron antes de la evaluación del año 2 para recibir un tratamiento modificador de la enfermedad por única vez. Los 3 bebés podían tragar y alimentarse por vía oral en sus últimas evaluaciones.

Información de seguridad importante (continuación)

- **Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:**
 - Es un hombre adulto. Evrysdi puede afectar a la capacidad del hombre para tener hijos (fertilidad). Solicite asesoramiento a un proveedor de atención médica antes de tomar este medicamento.
 - Está en período de lactancia o tiene planes de amamantar. Se desconoce si Evrysdi pasa a la leche materna y podría dañar al bebé.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.



ADONDEQUIERA



Más opciones

Las tabletas de Evrysdi tienen los mismos resultados demostrados y la misma seguridad que la forma líquida.

“ Como viajo mucho, puedo llevar Evrysdi conmigo.* ”

—Jose, vive con SMA de tipo 3



*Si no se dispone de refrigeración, Evrysdi líquido se puede mantener a una temperatura ambiente de hasta 104 °F (40 °C) durante un total combinado de 5 días. Conserve las tabletas de Evrysdi a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (20 °C y 25 °C). Se permiten oscilaciones entre 59 °F y 86 °F (15 °C y 30 °C). Guarde el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad. Consulte la sección Dosificación y administración de la Información de prescripción para obtener información adicional sobre la conservación y la administración.

Información de seguridad importante (continuación)

- Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma.
- Si le recetaron Evrysdi para solución oral, en la farmacia le entregarán Evrysdi en forma de líquido. Si el medicamento del frasco es en polvo, **no lo utilice**. Comuníquese con su farmacéutico para solicitar un reemplazo.
- Evite el contacto de Evrysdi con la piel o los ojos. Si Evrysdi entra en contacto con la piel, lave la zona con agua y jabón. Si Evrysdi entra en contacto con los ojos, enjuáguese los ojos con agua.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.

Dos opciones de tratamiento no invasivo para elegir

Su experiencia con la SMA puede ser diferente de la de otras personas, por eso es importante tener opciones para tomar Evrysdi

	Líquido	Tableta
Elegibilidad	Para cualquier edad o peso	Deben tener ≥ 2 años de edad y pesar ≥ 20 kg (44 lb)
Uso con sonda de alimentación	Sí	No
Administración	Se toma mediante jeringa oral	Se puede tragar entera con agua o mezclar con agua potable sin cloro (p. ej., agua filtrada, agua embotellada)
Suministro diario	Según la dosis	30 días por frasco
Conservación	Refrigerar entre 36 °F y 46 °F (2 °C a 8 °C)	Temperatura ambiente de entre 68 °F y 77 °F (20 °C a 25 °C)
Obtención de Evrysdi	Enviado directamente a su puerta desde una farmacia especializada	



¿Busca más información sobre las opciones de tratamiento con Evrysdi? **Hable con su médico** para saber si este tratamiento oral es adecuado para usted.

Información de seguridad importante (continuación)

- Los efectos secundarios más frecuentes de Evrysdi son los siguientes:
 - Para la SMA de inicio tardío: fiebre, diarrea, erupción cutánea.
 - Para la SMA de inicio en la infancia: fiebre; diarrea; erupción cutánea; goteo nasal, estornudos y dolor de garganta (infección de las vías respiratorias superiores); infección pulmonar (infección de las vías respiratorias inferiores); estreñimiento; vómitos; tos.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.



ADONDEQUIERA

La comunidad de Evrysdi está *en todas partes*

Más de 16,000 personas en todo el mundo, incluidas personas de hasta 75 años*†

*Basado en personas con atrofia muscular espinal (SMA) que recibieron Evrysdi en todo el mundo a partir de agosto de 2024.

†Los ensayos clínicos de Evrysdi no incluyeron a personas mayores de 65 años para determinar si responden de forma distinta a las personas más jóvenes.



Los marcadores representan países donde Evrysdi está aprobado

Desde noviembre de 2024.

Lo que dice la comunidad

Desde que comencé a tomar Evrysdi, he notado cambios en mi función motora. Esto ha marcado una gran diferencia en mi vida diaria.

—Shaniqua, vive con SMA de tipo 3

Cambié a Evrysdi porque quería un medicamento que se adaptara a mi estilo de vida. Me gusta que Evrysdi no sea invasivo y que no tenga que preocuparme por ir al hospital o al consultorio del médico para tomar mi dosis.

—Janelle, vive con SMA de tipo 2

Etta puede comer alimentos que le costaba tragar antes de comenzar el tratamiento.

—Natalie, mamá de Etta, que vive con SMA de tipo 1



Los resultados individuales pueden variar.

Información de seguridad importante (continuación)

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

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.



ADONDEQUIERA

Estudiado ampliamente, con un perfil de seguridad constante en todas las dosis aprobadas

Estos son los efectos secundarios más frecuentes:

EN BEBÉS con SMA de tipo 1 (inicio en la infancia)			EN ADULTOS Y NIÑOS con SMA de tipo 2 o 3 (de inicio tardío)		
• Fiebre	• Goteo nasal, estornudos y dolor de garganta (infección de las vías respiratorias superiores)	• Infección pulmonar (infección de las vías respiratorias inferiores)	• Fiebre	• Diarrea	• Erupción cutánea
• Diarrea		• Estreñimiento			
• Erupción cutánea		• Vómitos			
		• Tos			

El perfil de seguridad de los bebés presintomáticos se corresponde con el perfil de seguridad de los pacientes con SMA sintomática tratados con Evrysdi en estudios clínicos.

En los estudios clínicos, nadie dejó de tomar Evrysdi de forma permanente debido a los efectos secundarios del tratamiento.*

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de Evrysdi.

Para obtener más información sobre el perfil de riesgos y beneficios de Evrysdi, consulte a su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Los estudios en curso están explorando la seguridad de Evrysdi en personas que recibieron previamente un tratamiento diferente para la SMA.

Puede informar sobre efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) llamando al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

También puede informar los efectos secundarios a Genentech al 1-888-835-2555.

*Al 27 de marzo de 2024.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos.

Información de seguridad importante

¿Qué es Evrysdi?

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

Información de seguridad importante

- **Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:**



- Está embarazada o planifica quedar embarazada, ya que Evrysdi puede dañar al bebé en gestación. Solicite asesoramiento a su proveedor de atención médica antes de tomar este medicamento.
- Es una mujer que puede quedar embarazada:
 - Antes de comenzar su tratamiento con Evrysdi, su proveedor de atención médica puede hacerle pruebas de embarazo.
 - Hable con su proveedor de atención médica sobre los métodos anticonceptivos que pueden ser adecuados para usted. Utilice un método anticonceptivo durante el tratamiento y hasta al menos 1 mes después de dejar de tomar Evrysdi.
 - **Registro de embarazos.** Hay un registro de embarazos para mujeres que toman Evrysdi durante el embarazo. El propósito de este registro es recopilar información sobre la salud de la mujer embarazada y la salud de su bebé. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si está embarazada o queda embarazada mientras recibe Evrysdi. Hable con su proveedor de atención médica sobre cómo inscribirse en el Registro de embarazos de Evrysdi. Su proveedor de atención médica puede inscribirla en este registro o puede hacerlo usted misma llamando al 1-833-760-1098 o visitando <https://www.evrysdipregnancyregistry.com>.



- Es un hombre adulto. Evrysdi puede afectar a la capacidad del hombre para tener hijos (fertilidad). Solicite asesoramiento a un proveedor de atención médica antes de tomar este medicamento.



- Está en período de lactancia o tiene planes de amamantar. Se desconoce si Evrysdi pasa a la leche materna y podría dañar al bebé.



- **Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma.**



- Si le recetaron Evrysdi para solución oral, en la farmacia le entregarán Evrysdi en forma de líquido. Si el medicamento del frasco es en polvo, **no lo utilice**. Comuníquese con su farmacéutico para solicitar un reemplazo.



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



- **Los efectos secundarios más frecuentes de Evrysdi son los siguientes:**
 - Para la SMA de inicio tardío: fiebre, diarrea, erupción cutánea.
 - Para la SMA de inicio en la infancia: fiebre; diarrea; erupción cutánea; goteo nasal, estornudos y dolor de garganta (infección de las vías respiratorias superiores); infección pulmonar (infección de las vías respiratorias inferiores); estreñimiento; vómitos; tos.

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

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

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.



ADONDEQUIERA

El equipo de MySMA Support™ está a su disposición

MySMA Support* es un servicio de asistencia de Genentech que está aquí para ayudarlo



Podemos responder sus preguntas sobre Evrysdi, ayudarle con la cobertura del seguro, explicar las posibles opciones de asistencia financiera y ayudar a coordinar la preparación y entrega de Evrysdi, incluso cuando viaja.



Cuando se comuniquen con nosotros, lo pondremos en contacto con un representante de colaboración y acceso (PAL, por sus siglas en inglés), su representante local de Genentech, que brinda apoyo a personas que tienen SMA y a sus cuidadores. Un PAL puede proporcionarle apoyo en persona o virtual, según sus preferencias, y ponerle en contacto con recursos útiles.

El servicio de MySMA Support, incluido el PAL, no da consejo médico y no sustituye a su equipo médico.

Su proveedor de atención médica debe ser siempre su principal recurso para cualquier pregunta sobre su salud y atención médica.



Inscríbese para mantenerse conectado

Los llamamos PAL porque están aquí para ayudar

Tiene a su disposición apoyo local para su recorrido con SMA

Hable con un PAL en persona, por teléfono o en línea.

Conéctese con un PAL local visitando **Evrysdi.com/PAL** o llamando al **(833) 387-9734**

(lunes a viernes, de 9 A.M. a 8 P.M., hora del este)



Shaniqua, vive con SMA de tipo 3

Si no se dispone de refrigeración, Evrysdi líquido se puede mantener a una temperatura ambiente de hasta 104 °F durante un total combinado de 5 días. Consulte las Instrucciones de uso para obtener información adicional sobre la conservación y la administración.

Información de seguridad importante (continuación)

- **Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:**
 - Está embarazada o planifica quedar embarazada, ya que Evrysdi puede dañar al bebé en gestación. Solicite asesoramiento a su proveedor de atención médica antes de tomar este medicamento.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.



ADONDEQUIERA

*La inscripción en el servicio de MySMA Support a través del formulario de inicio de Evrysdi es obligatoria para recibir asistencia a través del programa. La participación en el servicio de MySMA Support no es necesaria para recibir tratamiento con Evrysdi.

CONSIDERE EVRYSDI:

Diseñado para ir a todas partes*

para que usted tenga la
flexibilidad de hacer lo mismo†

*Cuando se estudió en animales, Evrysdi se distribuyó por todo el organismo.



Dos formas **orales, no invasivas:**
líquida y en tabletas

- ✓ Sin agujas, sedación ni estadías en el hospital
- ✓ Molécula pequeña diseñada para **llegar al cerebro y a la médula espinal***
- ✓ **Actúa diariamente** para lograr un efecto constante en los niveles de proteína SMN en la sangre

Hable con su médico para ver si Evrysdi es adecuado para usted y su estilo de vida.

†Si no se dispone de refrigeración, Evrysdi líquido se puede mantener a una temperatura ambiente de hasta 104 °F (40 °C) durante un total combinado de 5 días. Conserve las tabletas de Evrysdi a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (20 °C y 25 °C). Se permiten oscilaciones entre 59 °F y 86 °F (15 °C y 30 °C). Guarde el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad. Consulte la sección Dosificación y administración de la Información de prescripción para obtener información adicional sobre la conservación y la administración.

SMN: proteína de supervivencia de las neuronas motoras.

Información de seguridad importante (continuación)

- **Antes de tomar Evrysdi, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluso en los siguientes casos:**
 - Es una mujer que puede quedar embarazada:
 - Antes de comenzar su tratamiento con Evrysdi, su proveedor de atención médica puede hacerle pruebas de embarazo.

Consulte la Información de seguridad importante adicional a lo largo del documento y la Información de prescripción completa adjunta.

Genentech

A Member of the Roche Group

© 2025 Genentech USA, Inc. Todos los derechos reservados. M-US-00008281(v7.0) 06/25



ADONDEQUIERA

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

EVRYSDI® (risdiplam) para solución oral

EVRYSDI® (risdiplam) tabletas, para uso oral

Aprobación inicial en EE. UU.: 2020

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

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

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

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

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

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

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

- Tome la tableta completa de EVRYSDI con agua o disuelta en agua potable no clorada (p. ej., agua filtrada). (2.2)
- Administre EVRYSDI para solución oral con la jeringa oral proporcionada. (2.2)

- EVRYSDI para solución oral debe ser constituido por un proveedor de atención médica antes de administrarlo. (2.4)
- Consulte la Información de prescripción completa para leer las instrucciones de preparación y administración importantes. (2.2, 2.4)

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

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

----- CONTRAINDICACIONES -----

Ninguna. (4)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Revisado: 2/2025

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

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

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

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

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

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

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

- EVRYSDI para solución oral
- EVRYSDI tabletas

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

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

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

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

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información de dosificación

EVERYSDI se administra por vía oral una vez al día, con o sin alimentos. La dosificación recomendada se determina según la edad y el peso corporal (consulte la Tabla 1). 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	
A partir de los 2 años con peso inferior a los 20 kg	0.25 mg/kg	
A partir de los 2 años con peso de 20 kg o más	5 mg	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 e Información para el paciente*].

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

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

Si el paciente no puede tragar y tiene una sonda nasogástrica o de gastrostomía, EVERYSDI para solución oral se puede administrar por la sonda. 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.

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

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

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

2.3 Dosis omitidas

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

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

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

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

Preparación de EVRYSDI para solución oral 0.75 mg/ml

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

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

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

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

Almacenamiento

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

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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

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

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

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

Ensayo clínico con AME de inicio tardío

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

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

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

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

¹ Incluye la pirexia y la hiperpirexia.

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

³ Incluye infección de las vías urinarias y cistitis.

Ensayo clínico con AME de inicio infantil

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

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

Ensayo clínico con AME presintomática

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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

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

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición durante el embarazo

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

Resumen de riesgos

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

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

Datos

Datos en animales

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

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

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

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

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

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

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

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

Prueba de embarazo

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

Anticoncepción

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

Pacientes de sexo femenino

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

Infertilidad

Pacientes de sexo masculino

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

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

8.4 Uso pediátrico

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

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

Datos de toxicología en animales jóvenes

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

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

8.5 Uso geriátrico

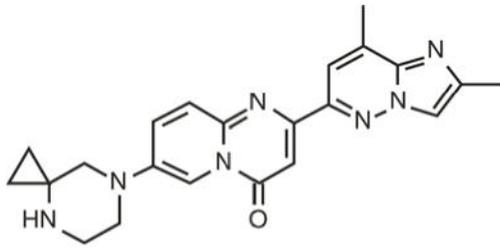
Los estudios clínicos de EVRYSDI no incluyeron a pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera distinta a la de los pacientes más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

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

El nombre químico del risdiplam es 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona. El risdiplam tiene un peso molecular de 401.46 g/mol. El risdiplam muestra solubilidad acuosa dependiente del pH; la mayor solubilidad ocurre con pH bajo y la solubilidad disminuye con el aumento del pH. El risdiplam tiene un pKa₁ de 3.78 (base) y un pKa₂ de 6.62 (base).

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



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

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

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

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

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

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

12.2 Farmacodinámica

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

Electrofisiología cardíaca

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

12.3 Farmacocinética

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

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

Absorción

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

Efecto de los alimentos

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

Distribución

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

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

Eliminación

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

Metabolismo

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

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

Eliminación

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

Poblaciones específicas

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

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

Insuficiencia hepática

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

Pacientes pediátricos

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

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

Estudios de interacciones farmacológicas

Efecto de otros fármacos en EVRYSDI

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

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

Efecto de EVRYSDI en otros fármacos

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

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

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

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

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

En un estudio de carcinogénesis de 2 años en ratas, la administración oral de risdiplam (0, 0.3, 1 o 3 mg/kg/día) resultó en el aumento de incidencia de carcinomas de células escamosas en la glándula 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) de 5 mg/día.

Mutagénesis

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

Deterioro de la fertilidad

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

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

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

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

13.2 Farmacología o toxicología animal

Toxicidad retiniana

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

Efecto en los tejidos epiteliales

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

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

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

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

14.1 AME de inicio infantil

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

14.2 AME de inicio tardío

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

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

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

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

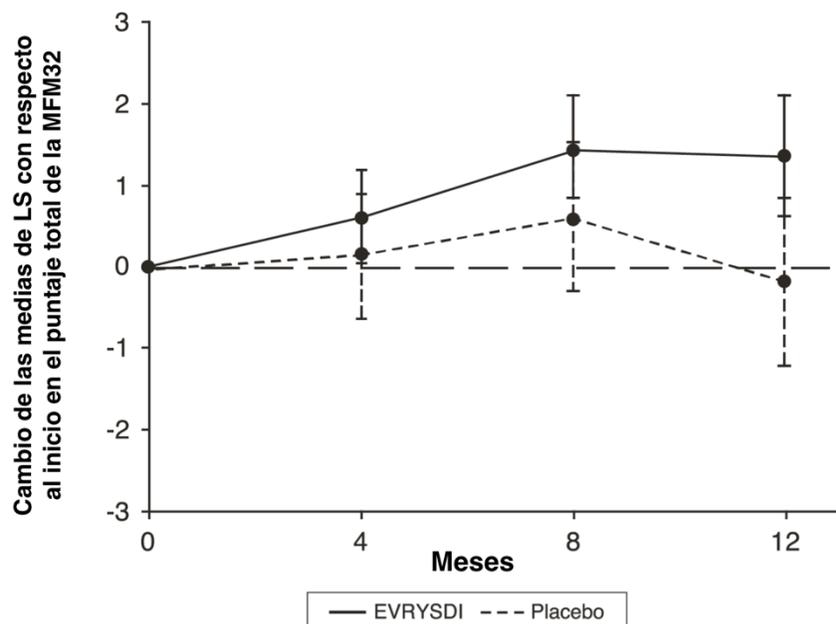
El análisis primario del cambio respecto del inicio en el puntaje total de la MFM32 al Mes 12 mostró una diferencia de importancia clínica y estadística entre los pacientes tratados con EVRYSDI y los tratados con placebo. Los resultados del análisis primario y los criterios de valoración secundarios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

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

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

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

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



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

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

14.3 AME presintomática

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

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

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

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

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

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 EVRYSDI para solución oral

Presentación

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

Almacenamiento y manejo

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

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

16.2 EVRYSDI tabletas

Presentación

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

Almacenamiento y manejo

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

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

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

Embarazo y riesgo para el feto

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

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

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

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

Registro de embarazo

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

Posibles efectos sobre la fertilidad masculina

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

Instrucciones para la preparación de la solución oral

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

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

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

Instrucciones para EVRYSDI tabletas

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

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

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

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

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

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

EVERYSDI® [risdiplam]

Distribuido por:

Genentech, Inc.

Un miembro del Grupo Roche

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

EVERYSDI es una marca comercial registrada de

Genentech, Inc.

©2025 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.