

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

Aprobación inicial en EE. UU.: 2020

INDICACIONES Y USO

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

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

EVRYSDI debe ser constituido por un proveedor de atención médica antes de dispensarlo.

Se debe administrar por vía oral una vez al día, después de una de las comidas, con la jeringa oral proporcionada. (2.1, 2.4)

Edad y peso corporal	Posología diaria recomendada
Menos de 2 meses de vida	0.15 mg/kg
De 2 meses de vida a menos de 2 años	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

Consulte la Información de prescripción completa para leer las instrucciones de preparación y administración importantes. (2.1, 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)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes en la AME de aparición tardía (incidencia mínima del 10% de los pacientes tratados con EVRYSDI y con una frecuencia mayor a la del grupo de control) fueron fiebre, diarrea y sarpullido. (6.1)

Las reacciones adversas más frecuentes en la AME de aparición infantil fueron similares a las observadas en los pacientes con AME de aparición tardía. Además, las reacciones adversas con una incidencia mínima del 10% fueron infecciones de las vías respiratorias altas, infecciones de las vías respiratorias bajas, estreñimiento, vómitos 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 toxinas y multifármacos (MATE). (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 ORIENTACIÓN AL PACIENTE y el Prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisado: 9/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Instrucciones de administración importantes
- 2.2 Información de posología
- 2.3 Omisión de administración
- 2.4 Preparación que realiza el proveedor de atención médica de la solución oral

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Efecto de EVRYSDI sobre los sustratos de los transportadores de proteínas de extrusión de toxinas y multifármacos (MATE)

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fecundidad
- 13.2 Farmacología o toxicología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 AME de aparición infantil
- 14.2 AME de aparición tardía
- 14.3 AME presintomática

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y manipulación

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL 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 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Instrucciones de administración importantes

Preparación de la dosis

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*].

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

EVERYSDI se debe consumir inmediatamente después de que se extrae en la jeringa oral. Si EVERYSDI no se consume en 5 minutos, se debe descartar el medicamento EVERYSDI de la jeringa oral y se debe preparar una dosis nueva.

Administración de la dosis

EVERYSDI se administra por vía oral una vez al día después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días.

En bebés lactantes, EVERYSDI se debe administrar después de amamantar. EVERYSDI no se puede mezclar con leche o fórmula láctea.

Instruya a los pacientes a que beban agua después de consumir EVERYSDI para asegurarse de haber tragado por completo el medicamento.

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

2.2 Información de posología

EVERYSDI se administra por vía oral una vez al día. La posología recomendada se determina según la edad y el peso corporal (consulte la Tabla 1).

Tabla 1 Pauta posológica para pacientes adultos y pediátricos según edad y peso corporal

Edad y peso corporal	Posología diaria recomendada
Menos de 2 meses de vida	0.15 mg/kg
De 2 meses de vida a menos de 2 años	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

2.3 Omisión de administración

Si se omite una dosis de EVERYSDI, se debe administrar EVERYSDI lo antes posible si pasaron menos de 6 horas de la dosis omitida; el cronograma de posología 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 produjeron vómitos después de tomar una dosis de EVRYSDI, no se debe administrar otra dosis para compensar la dosis perdida. El paciente debe esperar hasta el día siguiente para tomar la dosis siguiente en el horario programado habitual.

2.4 Preparación que realiza el proveedor de atención médica de la solución oral

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 0.75 mg/ml solución oral

El folleto de “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 manipular EVRYSDI 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 la boca del frasco. Asegúrese de que esté presionado completamente en la boca del frasco.
5. Vuelva a 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.
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 correspondientes (1 ml, 6 ml o 12 ml) según la posología del paciente y quite las otras jeringas orales de la caja.
9. Administre según las “Instrucciones de uso” y el Prospecto para el paciente aprobados por la FDA. Advierta a los pacientes que lean la información importante de manipulación que se describe en las Instrucciones de uso.

Conserve la solución oral constituida de EVRYSDI en el frasco original de color ámbar para protegerlo de la luz. Consérvela en un refrigerador a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F). No lo congele. Deseche cualquier porción no utilizada 64 días después de la constitución. Conserve el frasco en posición vertical y con la tapa bien cerrada.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

EVRYSDI para solución oral: 60 mg en forma de polvo para constitución de color amarillo claro, amarillo tenue, 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.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy distintas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse de forma directa con las tasas de ensayos clínicos de otro medicamento, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

En los ensayos clínicos que incluyeron a pacientes con AME de aparición infantil, AME de aparición tardía y AME presintomática, se expuso a un total de 491 pacientes (51% de sexo femenino, 74% de raza blanca) a EVRYSDI por una duración media de 48.1 meses (intervalo: de 0.6 a 63.4 meses), donde 231 pacientes 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 aparición tardía

La seguridad de EVRYSDI para la AME de aparición tardía 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 en el momento de la primera dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes (informadas 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 sarpullido. 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
Sarpullido 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 el sarpullido, el eritema, el sarpullido maculopapular, el sarpullido eritematoso, el sarpullido papular, la dermatitis alérgica y la foliculitis.

³ Incluye la infección de las vías urinarias y la cistitis.

Ensayo clínico con AME de aparición infantil

La seguridad del tratamiento con EVRYSDI para la AME de aparición 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 vida en el momento de la primera dosis de EVRYSDI (intervalo de peso de 4.1 a 10.6 kg).

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en pacientes con AME de aparición infantil tratados con EVRYSDI en el estudio 1 fueron similares a las observadas en los pacientes con AME de aparición tardía en el estudio 2. Además, se informaron las siguientes reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes: infección de las vías respiratorias altas (que incluye nasofaringitis, rinitis), infección de las vías respiratorias bajas (que incluye neumonía, bronquitis), estreñimiento, vómitos 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 en el momento de la primera dosis (intervalo de peso de 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 MEDICAMENTOSAS

7.1 Efecto de EVRYSDI sobre los sustratos de los transportadores de proteínas de extrusión de toxinas y multifármacos (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 posología del medicamento administrado simultáneamente (a partir de lo que indica el etiquetado 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 supervisan los resultados fetales/neonatales/infantiles y del embarazo en las 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 la gestación o un lapso que abarca la gestación y la lactancia produjo efectos adversos en el desarrollo (mortalidad embrionaria, 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 base estimado de anomalías congénitas graves y de aborto espontáneo para las poblaciones indicadas. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de anomalías congénitas graves es del 2% al 4% y el de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 15% al 20%, respectivamente. 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 del 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) de aproximadamente 2 veces la de los seres humanos en la dosis máxima recomendada en seres humanos (MRHD) de 5 mg.

La administración oral del risdiplam (0, 1, 4 o 12 mg/kg/día) a conejas preñadas durante la organogénesis produjo mortalidad embriofetal, malformaciones embriofetales (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 materna, los efectos en los bebés lactantes ni los efectos sobre la producción de leche. El risdiplam se excretó en la leche de ratas en período de lactancia 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 consumir 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 de procrear

Los estudios del risdiplam en ratas jóvenes y adultas y en monos demostraron efectos adversos sobre 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 preclínica (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 potencial reproductivo 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 fecundidad masculina podría verse afectada por el tratamiento con EVRYSDI [*consulte Toxicología preclínica (13.1)*].

Asesore a los pacientes de sexo masculino con potencial reproductivo que reciben EVRYSDI acerca de los posibles efectos sobre la fecundidad. Los pacientes de sexo masculino pueden considerar la conservación del esperma antes del tratamiento.

8.4 Uso pediátrico

Se ha determinado la seguridad y la eficacia de EVRYSDI en pacientes pediátricos (de recién nacidos en adelante). El uso de EVRYSDI para la AME está respaldado por indicios de estudios adecuados y bien controlados de EVRYSDI en pacientes con AME a partir de los 2 meses de vida. 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 vida y modelos y simulaciones farmacocinéticas para identificar la pauta posológica [*consulte Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14)*].

Datos de toxicología juvenil en animales

La administración oral del risdiplam (0, 0.75, 1.5, 2.5 mg/kg/día) a ratas jóvenes desde el día posnatal (PND) 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 posología. Con la dosis alta, se observaron cambios oftálmicos que comprendieron la presencia de vacuolas en el humor vítreo de la parte anterior. Después del cese de la posología, se observaron disminuciones en la cantidad absoluta de linfocitos B en todas las dosis. En las dosis media y alta, se produjeron disminuciones en los pesos 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 posología. 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 del 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 del risdiplam (0, 1, 3 o 7.5 mg/kg/día) a ratas jóvenes desde el PND 22 al PND 112 produjo un aumento pronunciado de micronúcleos en la médula ósea, histopatología de los órganos reproductores masculinos (degeneración/necrosis del epitelio de los túbulos seminíferos, oligospermia/aspermia en el epidídimo, granulomas espermáticos), y efectos adversos sobre los parámetros espermáticos (disminución de la concentración y la motilidad del esperma, aumento de las anomalías de la morfología espermática) en la dosis más alta analizada. Con las dosis media y alta, se observó un aumento de los linfocitos T (totales, cooperadores y citotóxicos). Los efectos reproductivos e inmunitarios persistieron después del cese de la posología. La dosis sin efectos adversos observados (1 mg/kg/día) 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

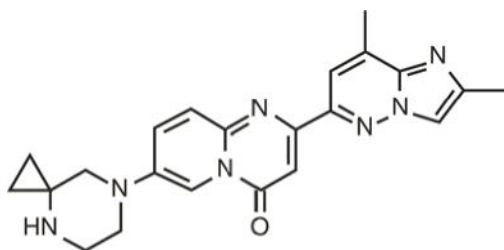
Los estudios clínicos de EVRYSDI no incluyeron a pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera distinta de los pacientes más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

EVRYSDI para solución oral contiene risdiplam, que es un modificador del corte y empalme de ARN dirigido por la proteína de supervivencia de las neuronas motoras 2 (SMN2).

El nombre químico del risdiplam es 7-(4,7-diazaespiro[2.5]octan-7-il)-2-(2,8 dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)pirido-4H-[1,2-a]pirimidin-4-uno. El risdiplam tiene un peso molecular de 401.46 g/mol.

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



La presentación de EVRYSDI 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 Posología y administración (2.4)*].

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El risdiplam es un modificador del corte y empalme de la proteína de supervivencia de las neuronas motoras 2 (SMN2) concebido 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 corte y empalme alternativo de genes adicionales, como 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 aparición infantil y AME de aparición tardía, 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 fue sostenido 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 mg y 18 mg en un estudio de aumento de dosis única en sujetos adultos sanos, y entre 0.02 mg/kg 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 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 de equilibrio de 7 a 14 días después de la administración una vez al día.

Absorción

Después de la administración oral, el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$) es de entre 1 y 4 horas.

Efecto de los alimentos

En los estudios de eficacia clínica (estudio 1 y estudio 2), se administró risdiplam con una comida por la mañana o después del amamantamiento.

Distribución

El volumen de distribución aparente en estado estacionario es de 190.4 l para los pacientes de 31.3 kg.

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

Eliminación

La depuración aparente (CL/F) del risdiplam es de 2.45 l/h para los pacientes 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 metabolito circulante principal.

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 sexo. 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

Se estudió la farmacocinética y la seguridad del risdiplam 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 ABC_{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 ha 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 vida en la dosis recomendada de 0.15 mg/kg una vez al día fue de 2090 ng h/ml. La exposición estimada para los pacientes con AME de aparición infantil (de 2 a 7 meses en la inscripción) en la dosis recomendada de 0.2 mg/kg una vez al día fue de 1930 ng h/ml. La exposición estimada para los pacientes con AME de aparición tardía (de 2 a 25 años en la inscripción) en la dosis recomendada fue de 2070 ng h/ml (0.25 mg/kg una vez al día para pacientes con un peso corporal de < 20 kg y 5 mg una vez al día para pacientes con un peso corporal de ≥ 20 kg).

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

Estudios de interacciones medicamentosas

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) *in vitro*. No se espera que los inhibidores de MDR-1 humana o de la BCRP causen un aumento de importancia clínica de las concentraciones de risdiplam.

Efecto de EVRYSDI en otros fármacos

El risdiplam y su metabolito circulante principal 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 de 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), se espera un aumento similar en niños y lactantes de hasta 2 meses de vida.

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 orgánico (OATP) 1B1, OATP1B3, los transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT 1 y 3) y el transportador de cationes orgánico 2 (OCT2), en concentraciones relevantes desde el punto de vista clínico. No obstante, el risdiplam y su metabolito principal son inhibidores in vitro de los transportadores de extrusión de toxinas y multifármacos (MATE) 1 y MATE2-K [*consulte Interacciones medicamentosas (7.1)*].

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fecundidad

Carcinogénesis

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

En un estudio de carcinogénesis de 2 años en ratas, la administración de (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 los indicios del aumento de micronúcleos en la médula ósea, pero fue negativo en el ensayo cometa. Un aumento pronunciado de los micronúcleos en 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 fecundidad

La administración oral del 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 en 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 se encontraban sexualmente inmaduros. Sin embargo, la administración oral del 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 aproximadamente 3 veces la de los seres humanos en la MRHD.

La administración oral del 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

Se observaron anomalías funcionales y estructurales de la retina inducidas por el risdiplam en estudios en animales. En un estudio de toxicidad de 39 semanas en monos, la administración oral del 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 del 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 una 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 aparición infantil, tardía 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 aparición 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 en pacientes con AME de tipo 1 (aparición de los síntomas entre los 28 días y los 3 meses de vida). Todos los pacientes tenían confirmación genética de eliminación homocigota o heterocigosis compuesta indicativa 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 Posología 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. La mediana de edad de la aparición de los signos y síntomas clínicos fue de 1.5 meses (intervalo: de 0.9 a 3.0 meses). La mediana de edad en el momento de la inscripción fue de 5.6 meses (intervalo: 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 (intervalo: de 1.0 a 6.0 meses). De estos pacientes, el 60% era de

sexo femenino, el 57% era de raza blanca 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.

Se determinó la eficacia 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 de desarrollo de bebés y niños pequeños de Bayley, tercera edición [Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition, 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 objetivo.

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
Objetivos del desarrollo y de la función motora	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	
Supervivencia 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 posología 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 objetivos motores; el 28% (16/58) de los pacientes logró pararse (16% [9/58] soportando el peso y 12% [7/58] parados con apoyo), según lo medido por la sección 2 del Examen neurológico infantil de Hammersmith (HINE-2), que evalúa los objetivos motores.

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, fallecieron 6 lactantes (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 de importancia clínica de la historia natural de la AME de aparición infantil sin tratar. Como se describe en la historia natural de la AME de aparición 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 más allá de los 14 meses de vida.

14.2 AME de aparición tardía

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 en pacientes diagnosticados de AME de tipo 2 o de tipo 3. La parte 1 del estudio 2 fue de determinación de la dosis y exploratoria en 51 pacientes (14% ambulatorio). 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 32 (Motor Function Measure 32, MFM32). Un criterio secundario de valoración 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 un porcentaje (intervalo: 0 a 100) del puntaje máximo posible, donde los puntajes más altos indican una mejor función motora. Otro criterio secundario de valoración clave fue el Módulo revisado de extremidades superiores (Revised Upper Limb Module, 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 una proporción 2:1 para recibir EVRYSDI en la posología recomendada [*consulte Posología y administración (2.2)*] o el 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).

La mediana de la edad de los pacientes al inicio del tratamiento fue de 9.0 años (intervalo 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 (intervalo de 1 a 275). De los 180 pacientes incluidos en el ensayo, el 51% era de sexo femenino, el 67% era de raza blanca y el 19% era asiático. En el período inicial, 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 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 el placebo).

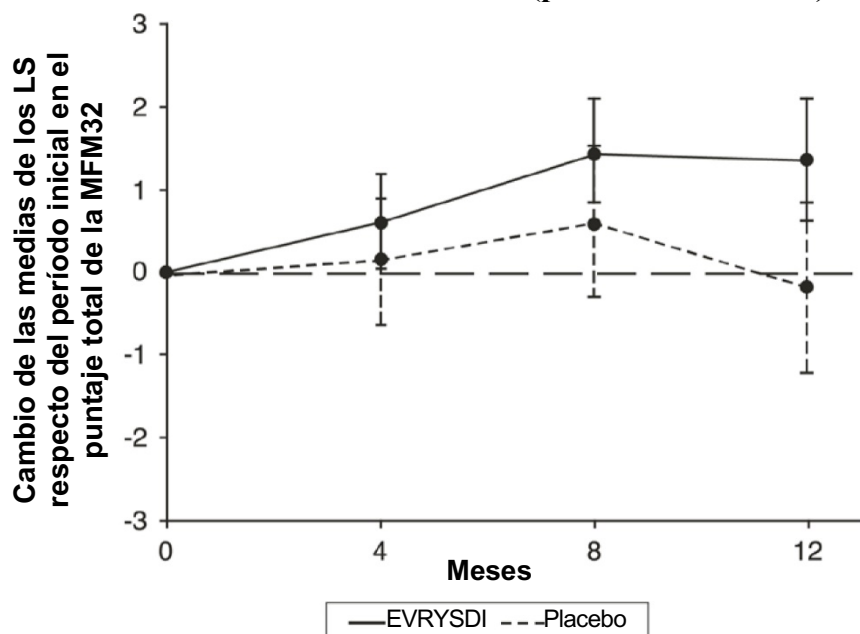
El análisis primario del cambio respecto del período inicial en el puntaje total de la MFM32 al mes 12 mostró una diferencia de importancia clínica y estadística entre los pacientes tratados con EVRYSDI y los tratados con placebo. Los resultados del análisis primario y los criterios secundarios de valoración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

Tabla 4 Resumen de la eficacia en pacientes con AME de aparición tardía 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 respecto del período inicial en el puntaje total de la MFM32 al mes 12, medias de los mínimos cuadrados (LS) (intervalo de confianza [IC] del 95%) ^{1,2,3}	1.36 (0.61, 2.11)	-0.19 (-1.22, 0.84)
Diferencia respecto del placebo, estimación (IC del 95%) ¹ valor de p	1.55 (0.30, 2.81) 0.0156	
Criterios secundarios de valoración:		
Proporción de pacientes con un cambio del puntaje total de la MFM32 respecto del período inicial 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%) del valor de p ajustado ⁴ (no ajustado) ⁵	2.35 (1.01, 5.44) 0.0469 (0.0469)	
Cambio respecto del período inicial en el puntaje total de RULM al mes 12, medias de los LS (IC del 95%) ^{1,6}	1.61 (1.00, 2.22)	0.02 (-0.83, 0.87)
Diferencia respecto del placebo, estimación (IC del 95%) del valor de p ajustado ⁴ (no ajustado) ¹	1.59 (0.55, 2.62) 0.0469 (0.0028)	

1. El análisis de modelo mixto para datos con mediciones repetidas (MMRM) incluyó el cambio respecto del puntaje total inicial como la variable dependiente; como variables independientes, el puntaje total inicial, el grupo de tratamiento, el tiempo, la interacción de tratamiento por período 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 un 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).
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 total inicial, 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 respecto del período inicial 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 un 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 hasta las 6 semanas de vida (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 (intervalo de 16 a 41), el 62% era de sexo femenino y el 85% era de raza blanca. La población de eficacia primaria (N=5) incluyó pacientes con 2 copias de *SMN2* y una amplitud del CMAP en el período inicial 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 objetivo lo alcanzaron el 80% (4/5) de los pacientes de la población de eficacia primaria. Este objetivo 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 objetivos motores medidos por HINE-2 en el mes 12. De estos pacientes, 24 (96%) pudieron sentarse (23 pacientes pudieron girar/rotar y 1 logró estar sentado de forma estable); 21 (84%) pudieron pararse (13 pacientes pudieron pararse sin ayuda y 8 pudo pararse con apoyo); y 12 (48%) pacientes pudieron caminar de forma independiente. A siete

pacientes no se les evaluó la deambulaci3n al mes 12. Los 26 pacientes estaban vivos sin ventilaci3n permanente, a los 12 meses.

16 PRESENTACI3N/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACI3N

16.1 Presentaci3n

Cada frasco de vidrio de color 3mbar de EVRYSDI est3 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 soluci3n oral es un polvo de color amarillo claro, amarillo tenue, amarillo, amarillo gris3ceo, amarillo verdoso o verde claro. Cada frasco contiene 60 mg de risdiplam (C3digo Nacional de Medicamentos [NDC] 50242-175-07).

16.2 Almacenamiento y manipulaci3n

Conserve el polvo seco a una temperatura entre 20 3C y 25 3C (de 68 3F a 77 3F); se permiten fluctuaciones entre 15 3C y 30 3C (de 59 3F a 86 3F) [*consulte la temperatura ambiente controlada de la Farmacopea de los Estados Unidos (United States Pharmacopea, USP)*]. Cons3rvelo en la caja original.

Conserve la soluci3n oral constituida de EVRYSDI en el frasco original de color 3mbar para protegerla de la luz. Cons3rvela en un refrigerador a una temperatura entre 2 3C y 8 3C (de 36 3F a 46 3F) [*consulte Posolog3a y administraci3n (2.4)*].

Si no hay refrigeraci3n disponible, EVRYSDI puede conservarse a una temperatura ambiente de hasta 40 3C (hasta 104 3F) por un per3odo combinado de 5 d3as. EVRYSDI puede sacarse del refrigerador y volverse a guardar. El total de tiempo combinado fuera del refrigerador no debe exceder los 5 d3as.

17 INFORMACI3N DE ORIENTACI3N AL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el Prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Informaci3n 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, seg3n estudios en animales, EVRYSDI puede causar da3o al feto [*consulte Uso en poblaciones espec3ficas (8.1)*].

Consulte a las mujeres en edad reproductiva si est3n embarazadas, podr3an estarlo o est3n intentando quedar embarazadas.

Recomiende a las mujeres con potencial reproductivo que usen m3todos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con EVRYSDI y durante al menos 1 mes despu3s de suspender el uso de EVRYSDI.

Recomiende a las pacientes de sexo femenino que informen de inmediato al m3dico prescriptor si se encuentran embarazadas o planean quedar embarazadas [*consulte Uso en poblaciones espec3ficas (8.3)*].

Registro del embarazo

Aliente a las pacientes a inscribirse en el registro del embarazo de EVRYSDI si quedan embarazadas mientras toman EVRYSDI [*consulte Uso en poblaciones espec3ficas (8.1)*].

Posibles efectos sobre la fecundidad masculina

Asesore a los pacientes de sexo masculino sobre la posibilidad de comprometer la fecundidad mientras reciben tratamiento con EVRYSDI [*consulte Uso en poblaciones espec3ficas (8.3)*].

Instrucciones para la preparación de la solución oral

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

Indique a los pacientes/cuidadores que el consumo de EVRYSDI debe ser después de una comida 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.

Explique a los pacientes/cuidadores que EVRYSDI se debe administrar inmediatamente después de que se extraiga en la jeringa oral [*consulte Posología y administración (2.1)*].

EVRYSDI® [risdiplam]

Distribuido por:

Genentech, Inc.

Un miembro del Grupo Roche

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990

EVRYSDI es una marca comercial registrada de

Genentech, Inc.

©2024 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.

Información para el paciente
EVRYSDI® [ev-RIZ-dee]
(risdiplam)
para solución oral

¿Qué es EVRYSDI?

- EVRYSDI es un medicamento de venta con receta que se utiliza para tratar la atrofia muscular espinal (AME) en niños y adultos.

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

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

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

¿Cómo debo tomar EVRYSDI?

Consulte las Instrucciones de uso detalladas que vienen con EVRYSDI para saber cómo tomar o administrar la solución oral de EVRYSDI.

- Debería recibir EVRYSDI de la farmacia como un líquido que se puede administrar por boca o mediante una sonda de alimentación. Su farmacéutico o proveedor de atención médica prepara la solución líquida. Si el medicamento del frasco es un polvo, **no lo use**. Comuníquese con el farmacéutico para recibir un reemplazo.
- Evite que EVRYSDI toque 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.

Consumo de EVRYSDI

- El proveedor de atención médica le dirá por cuánto tiempo usted o su hijo deberá consumir EVRYSDI. No suspenda el tratamiento con EVRYSDI hasta que el proveedor de atención médica se lo indique.
- En el caso de bebés y niños, el proveedor de atención médica decidirá la dosis diaria de EVRYSDI que se necesita según la edad y el peso del niño. En el caso de los adultos, debe tomar 5 mg de EVRYSDI todos los días.
 - Tome EVRYSDI exactamente como se lo indica el proveedor de atención médica. No cambie la dosis sin consultarlo al proveedor de atención médica.
- Tome EVRYSDI 1 vez por día después de una comida (o después del amamantamiento en el caso de un niño) aproximadamente a la misma hora cada día. Beba agua después para asegurarse de haber tragado por completo el medicamento EVRYSDI.
- No mezcle EVRYSDI con leche ni fórmula láctea.
- Si no puede tragar y tiene una sonda nasogástrica o de gastrostomía, se puede administrar EVRYSDI por la sonda.

- Si omite una dosis de EVRYSDI:
 - Si recordó la dosis omitida en menos de 6 horas del horario en el que habitualmente tomaría EVRYSDI, entonces debe consumir o administrar la dosis. Continúe la administración de EVRYSDI a la hora habitual al día siguiente.
 - Si recordó la dosis omitida más de 6 horas después del horario en el que habitualmente tomaría EVRYSDI, entonces debe saltar la administración de esa dosis. Consuma la próxima dosis a la hora habitual al día siguiente.
- Si no traga por completo la dosis, o si vomita después de consumir la dosis, **no consuma** otra dosis de EVRYSDI para compensarla. Espere hasta el día siguiente para consumir la siguiente dosis en el horario habitual.

Jeringas orales reutilizables

- El farmacéutico le dará las jeringas orales reutilizables que necesita para consumir el medicamento y le explicará cómo usarlas. Lave las jeringas según las instrucciones después del uso. No las arroje a la basura.
- Use las jeringas orales reutilizables que le dio el farmacéutico (debe recibir 1 o 2 jeringas orales idénticas según la dosis diaria recetada) para medir la dosis de EVRYSDI para usted o para su hijo, ya que están diseñadas para proteger el medicamento de la luz. Comuníquese con el proveedor de atención médica o el farmacéutico si pierde las jeringas orales o si se dañan.
- Una vez transferido del frasco a la jeringa oral, consuma EVRYSDI de inmediato. No conserve la solución de EVRYSDI en la jeringa. Si EVRYSDI no se consume en menos de 5 minutos de extraerlo, se debe desechar de la jeringa oral reutilizable y se debe preparar una dosis nueva.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de EVRYSDI?

Los efectos secundarios más comunes de EVRYSDI incluyen los siguientes:

- **Para la AME de aparición tardía:**
 - fiebre
 - diarrea
 - sarpullido
- **Para la AME de aparición infantil:**
 - fiebre
 - goteo nasal, estornudos y dolor de garganta (infección de las vías respiratorias altas)
 - estreñimiento
 - diarrea
 - infección de los pulmones (infección de las vías respiratorias bajas)
 - vómitos
 - sarpullido
 - tos

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

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar sobre efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo conservar EVRYSDI?

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

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

Información general sobre el uso seguro y eficaz de EVRYSDI.

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

¿Cuáles son los ingredientes de EVRYSDI?

Ingrediente activo: risdiplam

Ingredientes inactivos: ácido ascórbico, edetato disódico dihidrato, isomalt, manitol, polietilenglicol 6000, benzoato de sodio, saborizante de fresa, sucralosa y ácido tartárico.

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

EVRYSDI es una marca comercial registrada de Genentech, Inc.

©2023 Genentech, Inc. Todos los derechos reservados.

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

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

Aprobado: 3/2023