

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	EVRYSDI® (Risdiplam)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo para solución oral
<b>Fortaleza:</b>	0,75 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un frasco de vidrio ámbar de 100 mL para 80 mL con 2 jeringas de PP de 12 mL y 2 jeringas de PP de 6 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., Basilea, Suiza.
<b>Fabricante, país:</b>	1- F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., Basilea, Suiza. Fabricante del producto terminado y empacador primario. 2- F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., Kaiseraugst, Suiza. Empacador secundario.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-22-028-M09
<b>Fecha de Inscripción:</b>	3 de mayo de 2022.
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Risdiplam	0,75 mg
Manitol	16,81 mg
Isomaltitol	2,97 mg
<b>Plazo de validez:</b>	Producto sin reconstituir: 24 meses Producto reconstituido: 64 días
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Producto sin reconstituir: Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Producto reconstituido: Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar.

### Indicaciones terapéuticas:

Evrysdi está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME).

### Contraindicaciones:

Evrysdi está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al risdiplam o a cualquiera de los excipientes.

### Precauciones:

Toxicidad embrionofetal

Se ha observado toxicidad embrionofetal en estudios en animales (v. 3.3 Datos preclínicos sobre seguridad). Se debe informar de los riesgos a los pacientes con capacidad de procrear, que deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el

tratamiento y durante al menos 1 mes después de la última dosis de Evrysdi en el caso de las mujeres y durante al menos 4 meses después de la última dosis de Evrysdi en el caso de los varones (v. 2.5 Uso en poblaciones especiales).

Posibles efectos sobre la fecundidad masculina

Debido a los efectos reversibles de Evrysdi sobre la fecundidad masculina, según las observaciones realizadas en estudios en animales, los pacientes varones no deben donar esperma mientras reciban el tratamiento ni durante los 4 meses posteriores a la última dosis de Evrysdi (v. 2.5 Uso en poblaciones especiales y 3.3.3 Trastornos de la fecundidad).

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver Precauciones

### Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Evrysdi se basa en tres ensayos clínicos: FIREFISH, SUNFISH y JEWELFISH.

El estudio FIREFISH es un estudio sin enmascaramiento, de dos partes, en el que se incluyó a 62 pacientes con AME de inicio infantil de 2,2-6,9 meses de edad. Cincuenta y cinco pacientes recibieron tratamiento con Evrysdi durante más de 12 meses (intervalo: 18 días-35 meses) (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia). Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos en pacientes con AME de inicio infantil que se presentan en la tabla 2 se basan en el análisis combinado de pacientes de las partes 1 y 2 del estudio FIREFISH. Las reacciones adversas se definen como aquellos eventos adversos que se producen en  $\geq 5\%$  de los pacientes y cuya asociación causal con Evrysdi es posible.

El estudio SUNFISH es un estudio de dos partes realizado en pacientes con AME de inicio tardío de 2-25 años de edad (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia). Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de pacientes con AME de inicio tardío que se incluyen en la tabla 3 se basan en la parte 2 del estudio SUNFISH (n = 180), la porción aleatorizada, con enmascaramiento doble, comparativa con placebo y con una duración del seguimiento de al menos 12 meses. Las reacciones adversas se definen como aquellos eventos adversos que se producen en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con Evrysdi que ocurrieron con una frecuencia  $\geq 5\%$  mayor o al menos con una frecuencia 2 veces mayor que en los pacientes del grupo comparativo con placebo y cuya asociación causal con Evrysdi es posible.

**Tabla 2** Resumen de las reacciones adversas en pacientes con AME de inicio infantil observadas en el estudio FIREFISH (partes 1 y 2)

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Reacción adversa	Incidencia a N = 62 n (%)	Número de eventos/ 100 años-paciente Exposición total en años-paciente: 87,9	Categoría de frecuencia <sup>a</sup>
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	10 (16,1)	13,7	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	17 (27,4)	23,9	Muy frecuente

\* Incluye los términos de erupción, erupción maculopapulosa, eritema, dermatitis, dermatitis

alérgica, erupción papulosa y foliculitis.

**Tabla 3** Resumen de las reacciones adversas en pacientes con AME de inicio tardío observadas en la parte 2 del estudio FIREFISH

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Reacción adversa	Evrysdi N = 120 n (%)	Placebo N = 60 n (%)	Categoría de frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	20 (16,7)	5 (8,3)	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	20 (16,7)	1 (1,7)	Muy frecuente

\* Incluye los términos de erupción, erupción maculopapulosa, eritema, dermatitis alérgica, erupción eritematosa, foliculitis, erupción papulosa.

Las reacciones adversas de diarrea y erupción se produjeron sin que hubiera un momento o un patrón clínico identificables y se resolvieron a pesar del tratamiento en curso con Evrysdi en pacientes con AME de inicio infantil y con AME de inicio tardío. Estos eventos no son indicativos del efecto sobre tejidos epiteliales observado en estudios en animales (v. 3.3.5 Datos preclínicos sobre seguridad).

Perfil de seguridad en pacientes que han recibido anteriormente tratamiento para la AME

El perfil de seguridad de Evrysdi en el tratamiento de pacientes del estudio JEWELFISH que no habían recibido anteriormente tratamiento concuerda con el perfil de seguridad observado en pacientes con AME que no habían recibido anteriormente tratamiento y fueron tratados con Evrysdi en los estudios FIREFISH (partes 1 y 2) y SUNFISH (partes 1 y 2). En el estudio JEWELFISH, se incluyó a 76 pacientes tratados anteriormente con nusinersén y 14 pacientes tratados anteriormente con onasemnogén abeparvovec (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia).

Experiencia poscomercialización

No procede.

#### **Posología y modo de administración:**

La solución oral de Evrysdi debe reconstituirla un profesional sanitario antes de su dispensación.

Instrucciones generales

El tratamiento de la AME debe iniciarse en cuanto sea posible después del diagnóstico.

Evrysdi se toma por vía oral, una vez al día, aproximadamente a la misma hora todos los días, usando la jeringa para uso oral proporcionada.

La dosis única diaria de Evrysdi recomendada para los pacientes con AME se determina en función de la edad y del peso corporal (v. tabla 1).

#### **Tabla 1: Esquema posológico por edad y peso corporal**

Edad y peso corporal	Dosis diaria recomendada
De 2 meses a <2 años	0,20 mg/kg
≥2 años (<20 kg)	0,25 mg/kg
≥2 años (≥20 kg)	5 mg

Las modificaciones de la dosis deben hacerse bajo la supervisión de un profesional sanitario. No se ha estudiado el tratamiento con una dosis diaria superior a 5 mg. No se dispone de datos obtenidos en lactantes menores de 2 meses.

#### Método de administración

Para administrar la dosis diaria de Evrysdi se debe usar la jeringa para uso oral reutilizable que se proporciona. Antes de administrar la primera dosis, se recomienda que un profesional sanitario indique al paciente o al cuidador cómo se debe preparar la dosis diaria prescrita (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

El paciente debe beber agua después de tomar Evrysdi para asegurarse de que ha tragado todo el medicamento. Si el paciente no puede tragar y tiene una sonda nasogástrica o de gastrostomía, se administrará Evrysdi a través de la sonda. Se debe purgar la sonda con agua después de administrar Evrysdi (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

#### Dosis diferidas u omitidas

Evrysdi se toma por vía oral una vez al día, aproximadamente a la misma hora todos los días. Si se omite una dosis de Evrysdi, se debe administrar cuanto antes siempre que sea dentro de las 6 horas siguientes a la programada para la dosis. En caso contrario, se saltará la dosis omitida y al día siguiente se tomará la dosis siguiente a la hora habitualmente programada.

Si el paciente no traga toda la dosis o vomita después de tomar una dosis de Evrysdi, no se debe administrar otra dosis para compensar la dosis incompleta. Se esperará hasta el día siguiente para administrar la dosis siguiente a la hora habitualmente programada.

#### Pautas posológicas especiales

##### Uso en pediatría

Todavía no se han determinado la seguridad ni la eficacia de Evrysdi en pacientes pediátricos menores de 2 meses (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia).

##### Uso en geriatría

La farmacocinética y la seguridad de Evrysdi se han evaluado en sujetos de hasta 69 años sin AME. Evrysdi no se ha estudiado en pacientes con AME mayores de 60 años (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales y 2.5.5 Uso en geriatría).

##### Disfunción renal

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Evrysdi en pacientes con disfunción renal. No se prevé que sea necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales y 2.5.6 Disfunción renal).

##### Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Evrysdi no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática grave (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales y 2.5.7 Disfunción hepática).

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

El risdiplam se metaboliza principalmente por la flavomonooxigenasa 1 y 3 (FMO1 y FMO3), y también por las enzimas del sistema del citocromo P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 y 3A7. El risdiplam no es un sustrato de la proteína de multirresistencia a fármacos 1 (MDR1) humana.

#### Efectos de otros medicamentos sobre Evrysdi

La administración concomitante de itraconazol, un inhibidor potente de la CYP3A, en dosis de 200 mg dos veces al día, junto con una dosis única de 6 mg de risdiplam por vía oral, no mostró un efecto de trascendencia clínica en la farmacocinética del risdiplam (aumento del 11% del área bajo la curva de concentración en función del tiempo [ABC] y disminución del 9% de la concentración máxima [ $C_{m\acute{a}x}$ ]). No es necesario ajustar la dosis cuando se administre Evrysdi junto con un inhibidor de la CYP3A.

No se prevé que se produzcan interacciones farmacológicas a través de la vía de la FMO1 y la FMO3.

#### Efectos de Evrysdi sobre otros medicamentos

In vitro, el risdiplam y su principal metabolito circulante, M1, no indujeron a las enzimas del CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 o 3A4. In vitro, el risdiplam y M1 no inhibían (inhibición reversible o dependiente del tiempo) a ninguna de las enzimas del CYP analizadas (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6), con la excepción de la CYP3A.

Evrysdi es un inhibidor débil de la CYP3A. En sujetos adultos sanos, la administración de Evrysdi una vez al día durante 2 semanas aumentó ligeramente la exposición al midazolam, un sustrato marcador de la CYP3A (ABC: 11%;  $C_{m\acute{a}x}$ : 16%). No se considera que el grado de interacción sea de trascendencia clínica, por lo que no es necesario ajustar la dosis si se administran sustratos de la CYP3A. Según el modelo farmacocinético de base fisiológica (FCBF), se espera que la magnitud del efecto sea similar en los niños y en lactantes de incluso 2 meses de edad.

En estudios in vitro se ha demostrado que el risdiplam y su metabolito principal no son inhibidores importantes de la MDR1 humana, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, el OATP1B3 ni los transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT1 y OAT3). Sin embargo, el risdiplam y su metabolito son inhibidores in vitro del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) humano y de los transportadores de expulsión de toxinas y múltiples fármacos (MATE)1 y MATE2-K. A concentraciones terapéuticas del fármaco, no se prevé ninguna interacción con sustratos del OCT2. Según datos de estudios in vitro, Evrysdi puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que se eliminan a través de MATE1 o MATE2-K. Se desconoce la trascendencia clínica de la administración concomitante con sustratos de MATE1 o MATE2-K.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Fecundidad

Pacientes de sexo masculino

Según datos preclínicos, la fecundidad masculina puede verse comprometida durante el tratamiento con Evrysdi. En órganos reproductores de ratas y monos se ha observado una degeneración de los espermatozoides y una disminución de la cifra de espermatozoides (v. 3.3.3 Trastornos de la fecundidad). Los efectos sobre los espermatozoides son reversibles tras la retirada del risdiplam.

Antes de iniciar el tratamiento con Evrysdi, se deben comentar las estrategias de conservación de la fecundidad con los pacientes varones que reciban Evrysdi. Los pacientes

varones pueden plantearse conservar su esperma antes de comenzar el tratamiento o tras un periodo sin tratamiento de al menos 4 meses. Los pacientes varones que quieran ser padres deben suspender el tratamiento con Evrysdi durante 4 meses como mínimo. Se puede reanudar el tratamiento después de la concepción.

#### Pacientes de sexo femenino

Considerando los datos preclínicos, no se prevé que Evrysdi afecte a la fecundidad femenina (v. 3.3.3 Trastornos de la fecundidad).

#### Pruebas de embarazo

Antes de comenzar el tratamiento con Evrysdi se debe comprobar si las mujeres con capacidad de procrear están o no embarazadas. Se debe advertir claramente a las mujeres embarazadas del riesgo para el feto.

#### Anticoncepción

Los pacientes de ambos sexos con capacidad de procrear deben observar los siguientes requisitos relativos a la anticoncepción:

Los pacientes de sexo femenino con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento con Evrysdi y durante al menos 1 mes después de la última dosis.

Los pacientes de sexo masculino y sus parejas de sexo femenino con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento con Evrysdi y durante al menos 4 meses después de la última dosis del paciente varón.

#### Embarazo

No hay datos clínicos sobre el uso de Evrysdi en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que el risdiplam es embriotóxico, fetotóxico y teratógeno en animales. Según los resultados de estudios en animales, el risdiplam atraviesa la barrera placentaria y puede causar daño fetal (v. 3.3.4 Toxicidad para la función reproductora).

Evrysdi no debe administrarse durante el embarazo a no ser que el beneficio para la madre justifique los riesgos para el feto. Si es necesario tratar con Evrysdi a una mujer embarazada, se le debe advertir claramente del riesgo para el feto.

No se ha determinado la seguridad del uso de Evrysdi durante el parto.

#### Lactancia

Se desconoce si Evrysdi se excreta en la leche humana. En estudios realizados en ratas se ha demostrado que el risdiplam se excreta en la leche (v. 3.3.4 Toxicidad para la función reproductora). Se desconoce si puede perjudicar al lactante amamantado, por lo que se debe tomar una decisión junto con el médico que atiende a la paciente. Se recomienda no amamantar durante el tratamiento con Evrysdi.

#### Uso en pediatría

(V. 2.1 Indicación terapéutica, 2.2 Posología y forma de administración, 3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia, 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales, 2.6 Reacciones adversas y 3.3.5 Otros, Estudios en crías).

#### Uso en geriatría

La farmacocinética y la seguridad de Evrysdi se han estudiado en sujetos de hasta 69 años sin AME. Evrysdi no se ha estudiado en pacientes con AME mayores de 60 años (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales y 3.1.2 Ensayos clínicos).

## Disfunción renal

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Evrysdi en pacientes con disfunción renal. No se prevé que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con disfunción renal (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales, 3.2.3 Metabolismo, 3.2.4 Eliminación y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

## Disfunción hepática

Se evaluaron la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad de una dosis única de 5 mg de risdiplam en sujetos con disfunción hepática leve o moderada en un estudio clínico específico. La disfunción hepática leve o moderada no influyó en la farmacocinética del risdiplam. Por tanto, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Evrysdi no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática grave (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

## **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Evrysdi no influye en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## **Sobredosis:**

No se han registrado sobredosis de Evrysdi en ensayos clínicos. No se conoce ningún antídoto en caso de sobredosis de Evrysdi.

En caso de sobredosis, se debe hacer un seguimiento riguroso del paciente y administrar tratamiento sintomático.

## **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: M09AX10

Grupo farmacoterapéutico: Otras drogas para desórdenes del sistema musculoesqueléticos, Quininas y derivados.

## Mecanismo de acción

Risdiplam es un modificador del corte y empalme del ARNm precursor (preARNm) de la proteína de supervivencia de la motoneurona 2 (SMN2) que ha sido diseñado para tratar la EMA causada por mutaciones en el cromosoma 5q que dan lugar a una deficiencia de la proteína SMN. La deficiencia de una proteína SMN funcional es el mecanismo fisiopatológico de todos los tipos de AME. El risdiplam corrige el corte y empalme de SMN2 para desplazar el equilibrio desde la exclusión del exón 7 hacia la inclusión del exón 7 en el transcrito de ARNm, dando lugar a un aumento de la producción de proteína SMN funcional y estable. Así pues, el risdiplam trata la AME al aumentar y mantener las concentraciones de la proteína SMN funcional.

El risdiplam se distribuye uniformemente en todas las partes del cuerpo, incluido el sistema nervioso central (SNC) al atravesar la barrera hematoencefálica, y por tanto da lugar a un aumento de la proteína SMN en el SNC y en todo el organismo. Las concentraciones de risdiplam en plasma y de la proteína SMN en sangre reflejan su distribución y sus efectos farmacodinámicos en tejidos como el encéfalo y el músculo.

En todos los ensayos clínicos, el risdiplam dio lugar a un aumento uniforme y duradero de la proteína SMN, con una mediana de la variación respecto al inicio superior a 2 veces en un plazo de 4 semanas desde el inicio del tratamiento, que se determinó en sangre. Este aumento de la proteína SMN se mantuvo durante todo el período de tratamiento de hasta 2 años en pacientes con AME de inicio infantil y con AME de inicio tardío (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia).

## Ensayos clínicos/Estudios de eficacia

La eficacia de Evrysdi para el tratamiento de pacientes con AME de inicio infantil o AME de inicio tardío se evaluó en 2 estudios clínicos fundamentales, FIREFISH y SUNFISH, y ha sido respaldada por datos adicionales del estudio JEWELFISH. Los resultados globales de estos estudios confirman la eficacia de Evrysdi en los pacientes con AME.

### AME de inicio infantil

El estudio BP39056 (FIREFISH) es un estudio sin enmascaramiento, de 2 partes, para investigar la eficacia, la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica de Evrysdi en pacientes con AME de tipo 1 sintomáticos (todos los pacientes tenían una AME confirmada genéticamente, con 2 copias del gen SMN2). La parte 1 del estudio FIREFISH se diseñó como la parte de búsqueda de dosis del estudio. En la parte confirmatoria (parte 2) del estudio FIREFISH se evaluó la eficacia de Evrysdi a la dosis terapéutica seleccionada basándose en los resultados de la parte 1 (v. 2.2 Posología y forma de administración). Los pacientes de la parte 1 no participaron en la parte 2.

En las partes 1 y 2, el criterio principal de valoración de la eficacia fue la capacidad de sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos, determinada mediante el ítem 22 de la escala de motricidad gruesa de las Escalas de Bayley del Desarrollo de los Lactantes Menores y los Lactantes mayores, 3.<sup>a</sup> edición (Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3.<sup>a</sup> edición [BSID-III]) tras 12 meses de tratamiento con Evrysdi.

### Parte 2 del estudio FIREFISH

En la parte 2 del estudio FIREFISH, se incluyó a 41 pacientes con AME de tipo 1. La mediana de la edad a la que aparecieron los signos y síntomas clínicos de la AME de tipo 1 fue de 1,5 meses (intervalo: 1,0-3,0 meses), el 54% eran mujeres, el 54% de los participantes eran de raza blanca y el 34% eran asiáticos. La mediana de la edad en el momento de la inclusión era de 5,3 meses (intervalo: 2,2-6,9 meses) y la mediana del tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la primera dosis fue de 3,4 meses (intervalo: 1,0-6,0 meses). Al inicio, la mediana de la puntuación en la escala CHOP-INTEND fue de 22,0 puntos (intervalo: 8,0-37,0) y la mediana de la puntuación en la escala HINE-2 fue de 1,0 (intervalo: 0,0-5,0).

El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes con capacidad de sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos tras 12 meses de tratamiento (escala de motricidad gruesa de la escala BSID-III, ítem 22). Los criterios de valoración de la eficacia en pacientes tratados con Evrysdi se compararon con cohortes similares de pacientes con AME de inicio infantil no tratados, a partir de la evolución natural (definidos como criterios de desempeño), tal como se muestra en la tabla 4.

**Tabla 4.** Resumen de los resultados clave de la eficacia en el mes 12 (parte 2 del estudio FIREFISH)

<b>Criterios de valoración de la eficacia</b>	<b>Proporción de pacientes N = 41 (IC90%)</b>
<u>Hitos de la función y el desarrollo motores</u>	
BSID-III: sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos	29,3% (17,8-43,1%)
Valor p basado en un criterio de desempeño del 5% <sup>a</sup>	<0,0001
CHOP-INTEND: puntuación ≥40	56,1% (42,1-69,4%)

Valor p basado en un criterio de desempeño del 17% <sup>a</sup>	<0,0001
CHOP-INTEND: aumento de ≥4 puntos respecto al inicio Valor p basado en un criterio de desempeño del 17% <sup>a</sup>	90,2% (79,1-96,6%) <0,0001
HINE-2: pacientes con respuesta en cuanto a los hitos del desarrollo motor <sup>b</sup> Valor p basado en un criterio de desempeño del 12% <sup>a</sup>	78,0% (64,8-88,0%) <0,0001
<u>Supervivencia y supervivencia sin eventos</u>	
Supervivencia sin eventos <sup>c</sup> Valor p basado en un criterio de desempeño del 42% <sup>a</sup>	85,4% (73,4-92,2%) <0,0001
Pacientes vivos Valor p basado en un criterio de desempeño del 60% <sup>a</sup>	92,7% (82,2-97,1%) 0,0005
<u>Deglución y alimentación</u>	
Capacidad de deglutir	85,4% (73,15%, 93,43%)
Capacidad para alimentarse por vía oral <sup>d</sup>	82,9% (70,3-91,7%)
<u>Utilización de los servicios de atención de salud</u>	
Sin hospitalizaciones <sup>e</sup>	48,8% (35,1-62,6%)

Abreviaturas: CHOP-INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2 = módulo 2 de la escala Hammersmith Infant Neurological Examination.

<sup>a</sup> Los valores p de la supervivencia y la supervivencia sin eventos se basan en una prueba de Z; los valores p de los demás criterios de valoración (BSID-III, CHOP-INTEND, HINE-2) se basan en una prueba binomial exacta. Las proporciones de la supervivencia se estimaron usando el método de Kaplan-Meier.

b Según la escala HINE-2: a los efectos de este análisis, se define como pacientes con respuesta a los que presentan un aumento  $\geq 2$  puntos en la capacidad de dar patadas (o puntuación máxima), O un aumento  $\geq 1$  punto en los hitos del desarrollo motor de control de la cabeza, giro, sedestación, gateo, bipedestación o marcha, Y un número de hitos en los que se observa una mejoría mayor que el número de hitos en los que se observa un empeoramiento.

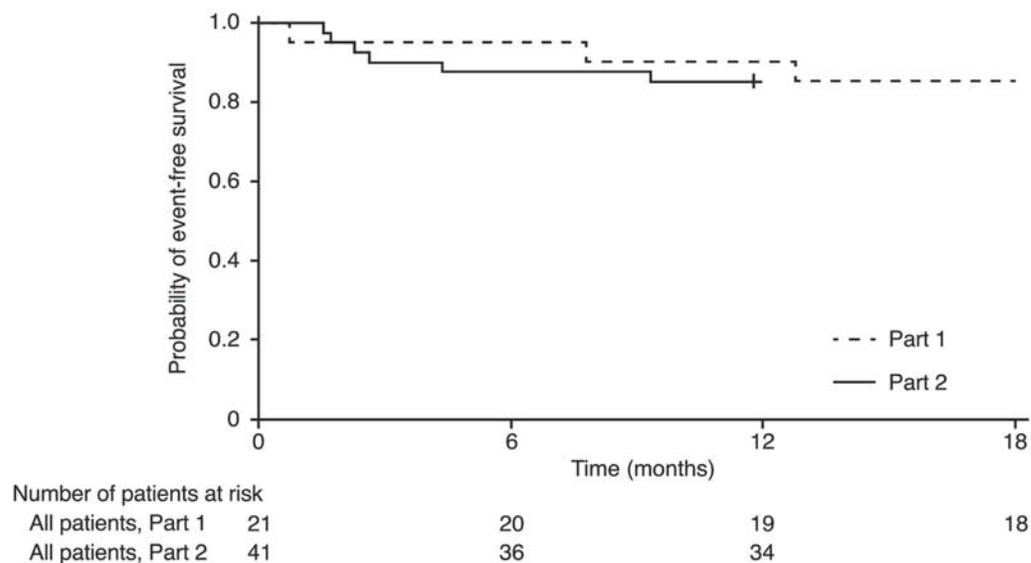
c Un evento consiste en cumplir el criterio de valoración de la ventilación mecánica permanente, definida como traqueostomía o  $\geq 16$  horas de ventilación mecánica no invasiva por día o intubación durante  $>21$  días consecutivos en ausencia de un evento reversible agudo o después de que este se resuelva. Tres pacientes cumplieron el criterio de valoración de la ventilación permanente antes del mes 12. En los 3 pacientes se observó un aumento de al menos 4 puntos en la puntuación en la escala CHOP-INTEND respecto al inicio.

d Incluye a los pacientes alimentados exclusivamente por vía oral (28 pacientes en total) y a los alimentados por vía oral en combinación con una sonda de alimentación (6 pacientes en total) en el mes 12.

e En las hospitalizaciones se incluyen todos los ingresos hospitalarios que duraron al menos 2 días.

Después de 12 meses de tratamiento con Evrysdi, el 29% (12/41) de los pacientes cumplieron los criterios de sentarse sin apoyo (BSID-III, ítem 22), el 93% (38/41) de los pacientes estaban vivos y el 85% (35/41) de los pacientes estaban vivos y sin eventos (sin ventilación permanente; v. figura 1). Estos resultados indican una desviación de trascendencia clínica respecto a la historia natural de la AME de inicio infantil sin tratamiento. Los pacientes con AME de inicio infantil no tratada nunca podrían sentarse sin ayuda, y se prevé que solo el 25% sobrevivan sin ventilación permanente más allá de los 14 meses de edad.

**Figura 1.** Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia sin eventos (partes 1 y 2 del estudio FIREFISH)

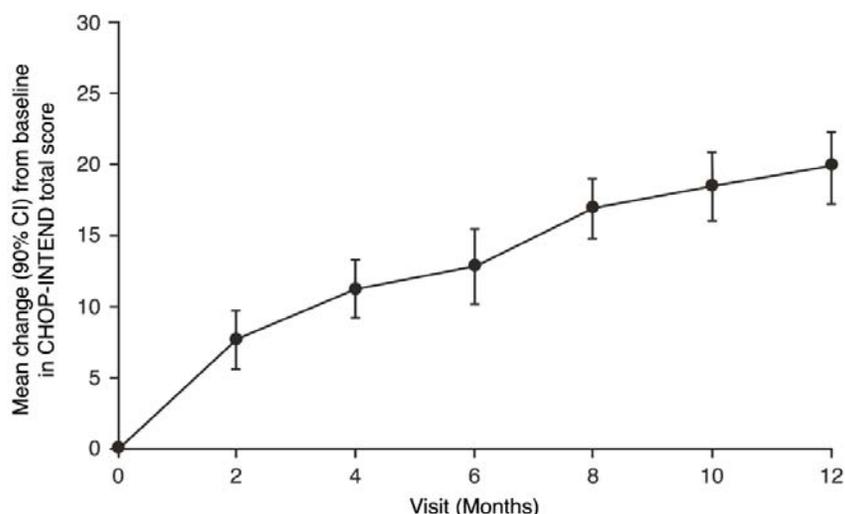


De arriba abajo: Probability of event-free survival = Probabilidad de supervivencia sin eventos; Part 1 = Parte 1; Part 2 = Parte 2; Time (months) = Tiempo (meses); Number of patients at risk = N.º de pacientes en riesgo; All patients, Part 1 = Todos los pacientes, parte 1; All patients, Part 2 = Todos los pacientes, parte 2.

+ Sometido a censura estadística: un paciente de la parte 2 fue sometido a censura estadística porque asistió antes a la visita del mes 12.

La mayoría de los pacientes alcanzaron una respuesta en categorías de los hitos del desarrollo motor de la escala HINE-2 como cierto grado de control de la cabeza (76%, 31/41), sedestación (61%, 25/41), giro (56%, 23/41) y bipedestación (22%, 9/41). También se observó una mejoría de la función motora determinada mediante la puntuación total en la escala CHOP-INTEND (v. figura 2).

**Figura 2.** Media de la variación respecto al inicio en la puntuación total en la escala CHOP-INTEND (parte 2 del estudio FIREFISH)



De arriba abajo: Mean change (90% CI) from baseline in CHOP-INTEND total score = Media de la variación (IC90%) respecto al inicio en la puntuación total en la escala CHOP-INTEND; Visit (Months) = Visita (meses).

#### Parte 1 del estudio FIREFISH

La eficacia de Evrysdi en pacientes con AME de tipo 1 también está respaldada por los resultados de la parte 1 del estudio FIREFISH. En lo que respecta a los 21 pacientes de la parte 1, las características iniciales concordaron con las de los pacientes sintomáticos con AME de tipo 1. La mediana de la edad en el momento de la inclusión fue de 6,7 meses (intervalo: 3,3-6,9 meses) y la mediana del tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la primera dosis fue de 4,0 meses (intervalo: 2,0-5,8 meses). Un total de 17 pacientes recibieron la dosis terapéutica (dosis seleccionada para la parte 2) durante los 12 primeros meses de tratamiento. Tras 12 meses de tratamiento, el 41% (7/17) de los pacientes pudieron sentarse independientemente durante al menos 5 segundos (BSID-III, ítem 22). Al cabo de 18 meses de tratamiento, el 88% (15/17) de los pacientes estaban vivos y sin eventos (sin ventilación permanente; v. figura 1). Estos resultados relativos a la supervivencia y los hitos del desarrollo motor concordaron con los de la parte 2 del estudio FIREFISH.

#### AME de inicio tardío

El estudio BP39055 (SUNFISH) es un ensayo multicéntrico, de 2 partes, para investigar la

eficacia, la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica de Evrysdi en pacientes con AME de tipo 2 o tipo 3 de 2-25 años de edad. La parte 1 fue una porción exploratoria de búsqueda de dosis, y la parte 2 fue la porción confirmatoria aleatorizada, con enmascaramiento doble y comparativa con placebo. Los pacientes de la parte 1 no participaron en la parte 2.

El criterio principal de valoración fue la variación de la puntuación en la Escala de medición de la función motora MFM32 en el mes 12 respecto al inicio. La escala MFM32 tiene la capacidad de evaluar un amplio rango de la función motora en una gran variedad de pacientes con AME. La puntuación total en la MFM32 se expresa como porcentaje (intervalo: 0-100) de la puntuación máxima posible, y las puntuaciones mayores son indicativas de una función motora mayor. La MFM32 mide las capacidades funcionales motoras que se relacionan con funciones cotidianas importantes. Pequeñas variaciones en la función motora pueden dar lugar a ganancias o pérdidas importantes de las funciones cotidianas.

#### Parte 2 del estudio SUNFISH

La parte 2 es la porción aleatorizada, con enmascaramiento doble y comparativa con placebo del estudio 2, que se realizó en 180 pacientes no ambulatorios con EMA de tipo 2 (71%) o de tipo 3 (29%). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 2:1, a recibir Evrysdi a la dosis terapéutica (v. 2.2 Posología y forma de administración) o placebo. La aleatorización se estratificó por grupo de edad (2-5, 6-11, 12-17 y 18-25 años).

La mediana de la edad de los pacientes al inicio del tratamiento fue de 9,0 años (intervalo: 2-25 años) y la mediana del tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas iniciales de AME y el primer tratamiento fue de 102,6 (intervalo: 1-275) meses. De los 180 pacientes incluidos en el ensayo, el 51% eran mujeres, el 67% eran blancos y el 19% eran asiáticos. Al inicio, el 67% de los pacientes tenían escoliosis (32% de ellos tenían escoliosis grave). Al inicio, la media de la puntuación en la escala MFM32 fue de 46,1, y de 20,1 en el Módulo de la extremidad superior revisado (RULM). Las características demográficas iniciales estaban equilibradas entre los grupos de Evrysdi y del placebo, con la excepción de un desequilibrio de pacientes con escoliosis (63,3% de los pacientes en el grupo de Evrysdi y 73,3% de los pacientes en el grupo de referencia que recibió el placebo).

En el análisis principal de la parte 2 del estudio SUNFISH, la variación de la puntuación total en la escala MFM32 en el mes 12 respecto al inicio mostró una diferencia estadísticamente significativa y de trascendencia clínica entre los pacientes tratados con Evrysdi y los que recibieron el placebo. Los resultados del análisis principal y de los criterios secundarios de valoración clave se muestran en la tabla 5 y en las figuras 3 y 4.

#### **Tabla 5 Resumen de la eficacia en pacientes con AME de inicio tardío en el 12.º mes de tratamiento (parte 2 del estudio SUNFISH)**

<b>Criterio de valoración</b>	<b>Evrysdi (N = 120)</b>	<b>Placebo (N = 60)</b>
<b>Criterio principal de valoración:</b>		
Variación respecto al inicio en la puntuación total en la escala MFM32 a los 12 meses, medias minimocuadráticas(IC95%) <sup>1, 2, 3</sup>	1,36 (0,61, 2,11)	-0,19 (1,22, 0,84)
Estimación de la diferencia respecto al placebo (IC95%) <sup>1</sup>	1,55 (0,30, 2,81)	
Valor p	0,0156	
<b>Criterios secundarios de valoración:</b>		
Proporción de pacientes con una variación respecto al inicio en la puntuación total en la escala MFM32 de $\geq 3$ a los 12 meses (IC95%) <sup>2, 3</sup>	38,3% (28,9, 47,6)	23,7% (12,0, 35,4)
Razón de posibilidades de la respuesta global (IC95%)	2,35 (1,01, 5,44)	
Valor p <sup>5</sup> ajustado <sup>4</sup> (no ajustado)	0,0469 (0,0469)	
Variación respecto al inicio en la población total en el módulo RULM a los 12 meses, medias minimocuadráticas (MC) (IC95%) <sup>1, 6</sup>	1,61 (1,00, 2,22)	0,02 (-0,83, 0,87)
Estimación de la diferencia respecto al placebo (IC95%)	1,59 (0,55, 2,62)	
Valor p <sup>1</sup> ajustado <sup>4</sup> (no ajustado)	0,0469 (0,0028)	

MC = mínimos cuadrados.

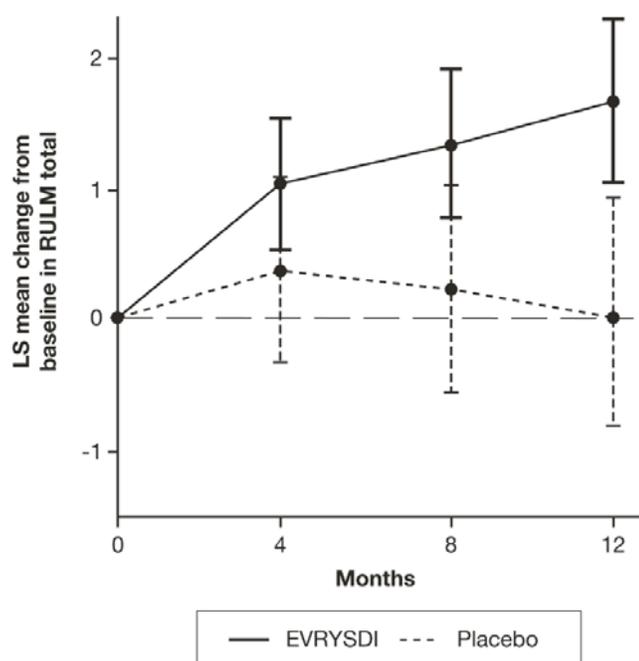
1. Teniendo en cuenta la regla de datos faltantes para la escala MFM32, se excluyó a 6 pacientes del análisis (Evrysdi: n = 115; placebo: n = 59).
2. Los datos se analizaron mediante un modelo de efectos mixtos para medidas repetidas con la puntuación total al inicio, el tratamiento, la visita, el grupo etario, la interacción entre tratamiento y visita y la interacción entre valor inicial y visita.
3. Los datos se analizaron usando una regresión logística con la puntuación total al inicio, el tratamiento y el grupo etario.
4. Se obtuvo el valor p ajustado para los criterios de valoración incluidos en la jerarquía de pruebas y se calculó basándose en todos los valores p de los criterios de valoración en el orden de la jerarquía hasta el criterio de valoración actual. El valor p no ajustado se probó a un nivel de significación del 5%.
5. Teniendo en cuenta la regla de datos faltantes para el módulo RULM, se excluyó a 3 pacientes del análisis (Evrysdi: n = 119; placebo: n = 58).

En comparación con el placebo, los pacientes tratados con Evrysdi, en comparación con los que recibieron el placebo, presentaron una mejoría importante de la función motora evaluada mediante la escala MFM32 (diferencia media de 1,55 puntos; p = 0,0156) tras 12 meses de tratamiento. Los pacientes de 2-5 años de edad tratados con Evrysdi presentaron la mayor mejoría en la escala MFM32 en comparación con los pacientes de referencia que recibieron

el placebo (aumento  $\geq 3$  puntos: 78,1% frente al 52,9%). Los pacientes de  $\geq 18$  años de edad tratados con Evrysdi alcanzaron la estabilización de la enfermedad (variación respecto al inicio en la puntuación total en la escala MFM32  $\geq 0$  puntos: 57,1% frente al 37,5%). Se observó una mejoría constante en comparación con el valor inicial en la MFM32 tanto en pacientes con AME de tipo 2 como en pacientes con AME de tipo 3 (1,54 puntos [IC95%: 0,06, 3,02] y 1,49 puntos [IC95%: -0,94, 3,93], respectivamente) tratados con Evrysdi en comparación con los que recibieron el placebo.

El estudio también cumplió un criterio secundario independiente de valoración de la función motora, el RULM. En el RULM, se observaron mejorías estadísticamente significativas y de trascendencia clínica de la función motora tras 12 meses de tratamiento en comparación con el inicio. Los pacientes de 2-5 años de edad tratados con Evrysdi fueron los que presentaron la mayor mejoría en el RULM (3,41 puntos [IC95%: 1,55, 5,26]); se observó también una mejoría en los pacientes de  $\geq 18$  años de edad (1,74 puntos [IC95%: -1,06, 4,53]).

**Figura 3.** Media de la variación respecto al inicio en la puntuación total en la escala MFM32 durante 12 meses en la parte 2 del estudio SUNFISH<sup>1</sup>



De arriba abajo: LS mean change from baseline in RULM total = Media minimocuadrática de la variación respecto al inicio en la puntuación total en el RULM; Months = Meses.

<sup>1</sup> Diferencia de medias minimocuadráticas de la variación respecto al inicio en la puntuación en el RULM [IC95%]

#### Parte 1 del estudio SUNFISH

La eficacia de Evrysdi en pacientes con AME de inicio tardío también estuvo respaldada por los resultados de la parte 1, la parte de búsqueda de dosis del estudio SUNFISH. En la parte 1, se incluyó a 51 pacientes con AME de tipo 2 y 3 (incluidos 7 pacientes ambulatorios) de 2-25 años de edad. Tras 1 año de tratamiento con la dosis terapéutica (la dosis seleccionada para la parte 2), hubo una mejoría de trascendencia clínica en la función motora determinada mediante la escala MFM32, con una variación media de 2,7 puntos (IC95% 1,5, 3,8) respecto al inicio. La mejoría en la escala MFM32 se mantuvo durante

hasta 2 años bajo tratamiento con Evrysdi (media de la variación de 2,7 puntos [IC95%: 1,2, 4,2]).

En un análisis exploratorio, se comparó la función motora evaluada mediante la escala MFM entre la parte 1 del estudio SUNFISH y una cohorte de evolución natural (con ponderación basada en factores predictivos clave). La variación total en la escala MFM respecto al inicio tras 1 año y 2 años fue mayor en los pacientes que recibieron Evrysdi que en la cohorte de evolución natural (al cabo de 1 año: diferencia de 2,7 puntos,  $p < 0,0001$ ; tras 2 años: diferencia de 4,0 puntos,  $p < 0,0001$ ). La cohorte de evolución natural presentó una disminución de la función motora, tal como se preveía teniendo en cuenta la progresión natural de la AME (tras 1 año: variación media de  $-0,6$ ; tras 2 años: variación media de  $-2,0$ ).

Uso en pacientes con tratamiento previo de la AME

El estudio BP39054 (JEWELFISH) es un estudio sin enmascaramiento, de un solo grupo, realizado para investigar la seguridad, la tolerabilidad, la farmacocinética y la farmacodinámica en pacientes con AME de inicio infantil o AME de inicio tardío de 6 meses a 60 años de edad que recibieron tratamiento con terapias para la AME (incluidos el nusinersén y el onasemnogén abeparvovec). De los 174 pacientes incluidos, 76 habían recibido anteriormente tratamiento con nusinersén (9 pacientes con AME de tipo 1, 43 con AME de tipo 2 y 24 con AME de tipo 3) y 14 pacientes habían recibido anteriormente tratamiento con onasemnogén abeparvovec (4 pacientes con AME de tipo 1 y 10 con AME de tipo 2). Tras 4 semanas de tratamiento con Evrysdi, las concentraciones de proteína SMN en sangre fueron por término medio 2 veces superiores a los valores iniciales.

Inmunogenicidad

No procede.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Los parámetros farmacocinéticos de Evrysdi se han caracterizado en adultos sanos y en pacientes con AME.

Después de la administración de Evrysdi en solución oral, la farmacocinética de risdiplam fue aproximadamente lineal entre 0,6 y 18 mg. La farmacocinética de risdiplam se ha descrito mejor mediante un modelo farmacocinético poblacional con 3 compartimentos de tránsito antes de la absorción, disposición (distribución, metabolismo y eliminación) bicompartimental y eliminación de primer orden. Se observó que el peso corporal y la edad tenían un efecto significativo en la farmacocinética.

La exposición estimada (media del  $ABC_{0-24\text{ h}}$ ) en los pacientes con AME de inicio infantil (edad de 2-7 meses en el momento de la inclusión) con la dosis única diaria terapéutica de 0,2 mg/kg fue de 1930 ng·h/mL. La exposición estimada en los pacientes con AME de iniciotardío (edad de 2-25 años en el momento de la inclusión) en el estudio SUNFISH (parte 2) con la dosis terapéutica fue de 2070 ng·h/mL (dosis única diaria de 0,25 mg/kg en los pacientes con un peso corporal  $< 20$  kg) y de 1680 ng·h/mL (dosis única diaria de 5 mg en los pacientes con un peso corporal  $\geq 20$  kg). La concentración máxima observada (media de la  $C_{m\acute{a}x}$ ) era de 194 ng/mL con la dosis de 0,2 mg/kg en el estudio FIREFISH y de 120 ng·h/mL en la parte 2 del estudio SUNFISH.

Absorción

El risdiplam se absorbió rápidamente en ayunas, con un  $t_{m\acute{a}x}$  en plasma de 1-4 horas después de la administración oral. Los alimentos (desayuno hipercalórico y rico en grasas) no tuvieron un efecto notable en la exposición al risdiplam.

## Distribución

Las estimaciones de parámetros farmacocinéticos poblacionales fueron las siguientes: volumen aparente de distribución en el compartimiento central de 98 L, volumen de distribución en el compartimiento periférico de 93 L y aclaramiento intercompartimental de 0,68 L/h.

El risdiplam se une predominantemente a la albúmina sérica, sin ninguna unión a la glicoproteína ácida  $\alpha$ -1, con una fracción libre del 11%.

## Metabolismo

El risdiplam se metaboliza principalmente por la flavomonooxigenasa 1 y 3 (FMO1 y FMO3), y también por las enzimas del CYP 1A1, 2J2, 3A4 y 3A7.

La administración concomitante de itraconazol, un inhibidor potente de la CYP3A, en dosis de 200 mgdos veces al día, junto con una dosis única de 6 mg de risdiplam por vía oral, no mostró un efecto de trascendencia clínica en la farmacocinética del risdiplam (aumento del 11% del ABC, disminución del 9% de la  $C_{m\acute{a}x}$ ).

## Eliminación

Los análisis farmacocinéticos poblacionales estimaron un aclaramiento aparente (CL/F) de 2,6 L/h del risdiplam.

La semivida eficaz del risdiplam fue de aproximadamente 50 horas en pacientes con AME.

El risdiplam no es un sustrato de la proteína de multirresistencia a fármacos 1 (MDR1) humana.

Aproximadamente el 53% de la dosis (14% de risdiplam inalterado) se eliminó en las heces y el 28% en la orina (8% de risdiplam inalterado). El fármaco original fue el principal componente que se encontró en el plasma, y supuso el 83% del material relacionado con el fármaco presente en la circulación. Se identificó que el metabolito farmacológicamente inactivo M1 era el principal metabolito circulante.

## Farmacocinética en poblaciones especiales

### Población pediátrica

Se identificó el peso corporal y la edad como covariables en el análisis farmacocinético poblacional. Por consiguiente, la dosis se ajusta basándose en la edad (inferior y superior a 2 años) y el peso corporal (hasta 20 kg) para obtener exposiciones similares en todo el intervalo de edad y peso corporal. No se dispone de datos obtenidos en pacientes menores de 2 meses.

### Población geriátrica

No se han realizado estudios específicos para investigar la farmacocinética de Evrysdi en pacientes con AME mayores de 60 años. En el estudio JEWELFISH se incluyó a pacientes con AME de hasta 60 años de edad. En estudios farmacocinéticos clínicos se incluyó a sujetos de hasta 69 años sin AME, lo que indica que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de hasta 69 años.

### Disfunción renal

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética del risdiplam en pacientes con disfunción renal. La eliminación por vía renal del risdiplam como entidad inalterada es escasa (8%).

### Disfunción hepática

La disfunción hepática leve o moderada no influyó en la farmacocinética del risdiplam. Tras administrar 5 mg de risdiplam, la media de los cocientes de la  $C_{\text{máx}}$  y el ABC fueron de 0,95 y 0,80 en los sujetos con disfunción hepática leve ( $n = 8$ ) y de 1,20 y 1,08 en los sujetos con disfunción hepática moderada ( $n = 8$ ) en comparación con sujetos de referencia sanos emparejados ( $n = 10$ ). No se han estudiado la seguridad ni la farmacocinética en pacientes con disfunción hepática grave.

#### Etnia

La farmacocinética del risdiplam no difiere en los sujetos japoneses y los de raza blanca.

#### Datos preclínicos sobre seguridad

##### Carcinogenicidad

Un estudio de carcinogenicidad con risdiplam en ratones transgénicos rasH2 no aportó ningún indicio de capacidad oncogénica del risdiplam en animales con exposiciones hasta 7 veces superiores a la exposición en el ser humano con la dosis terapéutica.

##### Genotoxicidad

El risdiplam no es mutagénico en la prueba de retromutaciones bacterianas. En células de mamífero in vitro y en médula ósea de ratas, el risdiplam aumenta la frecuencia de células micronucleadas. La inducción de los micronúcleos en la médula ósea se observó en varios estudios de toxicidad en ratas (animales adultos y crías). La dosis sin efecto adverso observable (NOAEL) en todos los estudios se asocia a una exposición que es aproximadamente 1,5 veces superior a la exposición en el ser humano con la dosis terapéutica. Los datos indicaron que este efecto es indirecto y secundario a una interferencia del risdiplam con el ciclo celular de las células en división. Estos efectos también se manifiestan en otros tejidos con un gran recambio celular, con cambios en la piel, el tubo digestivo, las células germinales masculinas, la toxicidad embrionaria y la médula ósea. El risdiplam no tiene capacidad de dañar el ADN directamente.

##### Trastornos de la fecundidad

El tratamiento con risdiplam se ha asociado a la detención del ciclo celular de las células germinales masculinas en ratas y monos. Estos efectos dieron lugar a espermatozoides degenerados, degeneración o necrosis del epitelio seminífero y a oligospermia o aspermia en el epidídimo. Además, se observó una disminución de las concentraciones y la motilidad de los espermatozoides, asociadas a un número mayor de anomalías morfológicas de los espermatozoides. En crías de ratas, se observaron efectos con los niveles de exposición alcanzados con la dosis terapéutica de risdiplam en pacientes. Sin embargo, no se observó alteración de la fertilidad de los machos en un estudio respectivo realizado en ratas. Los efectos de risdiplam sobre los espermatozoides probablemente se relacionen con una interferencia del risdiplam en el ciclo celular de las células en división y son específicos de fase y reversibles. No se observaron efectos sobre los órganos reproductores femeninos en ratas ni en monos después del tratamiento con risdiplam.

##### Toxicidad para la función reproductora

En estudios en ratas preñadas tratadas con risdiplam, fue evidente la toxicidad embrionofetal, observándose un peso fetal menor y un retraso del desarrollo. La NOAEL correspondiente a este efecto fue aproximadamente dos veces superior a los niveles de exposición alcanzados con la dosis terapéutica de risdiplam en los pacientes. En estudios con conejas preñadas, se observaron efectos dismorfogénicos con exposiciones que se asociaron también a toxicidad materna: 4 fetos (4%) de 4 camadas (22%) presentaron hidrocefalia. La NOAEL fue

aproximadamente 4 veces superior a los niveles de exposición alcanzados con la dosis terapéutica de risdiplam en los pacientes.

En un estudio prenatal y posnatal realizado en ratas tratadas a diario con risdiplam, este produjo un ligero retraso de la duración de la gestación. No se registraron efectos adversos sobre la supervivencia, el crecimiento, el desempeño funcional (conductual o reproductivo) de las crías. No se produjeron efectos sobre las células germinales femeninas, evaluados mediante el recuento de los folículos primordiales y el examen histopatológico ovárico.

En estudios realizados en ratas preñadas y lactantes se demostró que el risdiplam atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche.

Otros

#### Efecto sobre la estructura retiniana

El tratamiento prolongado de monos con risdiplam evidenció un efecto sobre la retina en el sentido de una degeneración de los fotorreceptores que comenzó en la periferia de la retina. Hasta el cese del tratamiento, los efectos sobre el retinograma fueron parcialmente reversibles, aunque la degeneración de los fotorreceptores no revirtió. Se hizo un seguimiento de estos efectos mediante tomografía de coherencia óptica (TCO) y electroretinografía (ERG). Algunos datos experimentales indican que el efecto puede estar causado por una alteración del reciclado de fotorreceptores en el epitelio pigmentario retiniano. El efecto tiene una NOAEL clara con la dosis clínica de risdiplam utilizada. Se observaron efectos con exposiciones que eran 2 veces superiores a la exposición alcanzada en el ser humano con la dosis terapéutica. No se observó ninguno de estos efectos en ratas albinas o pigmentadas que recibieron tratamiento prolongado con risdiplam con exposiciones superiores a las de los monos. Estos efectos no se han observado en ensayos clínicos en pacientes con AME a los que se les ha realizado un seguimiento oftálmico regular (incluidas la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral [TCO-DE] y la evaluación de la función visual).

#### Efecto sobre tejidos epiteliales

Se evidenciaron efectos sobre las características histológicas de la piel, la laringe y el párpado y sobre el tubo digestivo en ratas y monos tratados con risdiplam. Estas variaciones comenzaron a observarse con el tratamiento con dosis altas durante 2 o más semanas. Con el tratamiento prolongado durante 39 semanas en monos, la NOAEL correspondió a una exposición 2 veces mayor que la exposición promedio observada en el ser humano con la dosis terapéutica. Los efectos epiteliales en la piel registrados en estudios en animales no se han observado en ensayos clínicos en pacientes con AME.

#### Efecto sobre parámetros hemáticos

En el ensayo de micronúcleos en médula ósea con exposición aguda realizado en ratas, se observó con la dosis alta (con una exposición más de 15 veces superior a la exposición promedio obtenida en el ser humano con la dosis terapéutica) una reducción de más del 50% en el cociente de los eritrocitos policromáticos (jóvenes) respecto a los normocromáticos (adultos), indicativa de una toxicidad notable para la médula ósea. Al tratar a ratas durante 4 semanas, no se observaron estos efectos hasta alcanzar la dosis máxima, con una exposición aproximadamente 7 veces superior a la exposición promedio obtenida en el ser humano con la dosis terapéutica, mientras que se observaron fallecimientos y sacrificios prematuros, probablemente como resultado de efectos hematológicos, con el tratamiento prolongado de ratas durante 26 semanas con la misma exposición. La NOAEL correspondiente a los efectos hematológicos en ratas tratadas durante 26 semanas se alcanzó con una exposición aproximadamente 3,5 veces superior a la obtenida en el ser

humano con la dosis terapéutica. La inducción de los micronúcleos en la médula ósea se observó en varios estudios de toxicidad en ratas (animales adultos y crías), con una exposición en términos de NOAEL aproximadamente 1,5 veces superior a la exposición promedio obtenida en el ser humano con la dosis terapéutica. Los parámetros hematológicos se mantuvieron inalterados durante el tratamiento con Evrysdi en ensayos clínicos en pacientes con AME.

#### Estudios en crías

Se estudió la toxicidad de risdiplam con la administración prolongada en ratas y monos, incluidos estudios en crías. Los estudios en crías no indicaron ningún efecto específico del tratamiento con risdiplam en los aparatos y sistemas en desarrollo. En lo que se refiere a la toxicidad observada después del tratamiento con risdiplam en diversos aparatos y sistemas con un recambio celular alto (piel, tubo digestivo, médula ósea), los estudios en animales no indican ninguna diferencia en cuanto a la sensibilidad entre las crías, animales adolescentes y adultos.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Un profesional sanitario debe reconstituir el polvo de Evrysdi para preparar la solución oral antes de dispensarla.

Preparación de Evrysdi, 60 mg, polvo para solución oral (0,75 mg/mL)

Se debe actuar con precaución al manipular el polvo para solución oral de Evrysdi (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Se evitarán la inhalación y el contacto directo del polvo seco o la solución reconstituida con la piel o las mucosas.

Se deben utilizar guantes desechables durante la reconstitución y al limpiar la superficie externa del frasco y el tapón, así como la superficie de trabajo después de la reconstitución. En caso de contacto, se debe lavar la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben enjuagarse con agua.

Selección de la jeringa para uso oral para la dosis diaria prescrita

**Tabla 6. Selección de la jeringa para uso oral para la dosis diaria prescrita de Evrysdi**

<b>Presentación</b>	<b>Tamaño de la jeringa</b>	<b>Volumen de administración</b>	<b>Incrementos de la jeringa</b>
0,75 mg/mL (frasco de 100 mL)	6 mL	1,0-6,0 mL	0,1 mL
	12 mL	6,2-6,6 mL	0,2 mL

Para el cálculo del volumen de administración, se deben tener en cuenta los incrementos de la jeringa. Redondee el volumen de la dosis hasta el incremento más próximo marcado en la jeringa de administración oral seleccionada.

Los pacientes deben tomar Evrysdi inmediatamente después de extraerlo con la jeringa para uso oral. Si no se toma en un plazo máximo de 5 minutos, se debe desechar esta dosis y preparar una nueva.

Instrucciones de administración

Posología de la solución oral de Evrysdi (0,75 mg/mL)

Consúltense en el apartado 2.1 Posología y forma de administración las instrucciones relativas al esquema posológico adecuado.

#### Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre Evrysdi y las jeringas para uso oral recomendadas.

#### Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de medicamentos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica.

Deben seguirse las normas locales de eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 3 de mayo de 2022.