

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	EVRYSDI® (Risdiplam)
Forma farmacéutica:	Polvo para solución oral
Fortaleza:	0,75 mg/mL
Presentación:	Estuche por un frasco de vidrio ámbar de 100 mL para 80 mL con 2 jeringa de PP de 1 mL y 2 jeringas de PP de 6 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., Basilea, Suiza.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es) , país (es):	1- F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., Basilea, Suiza. Fabricante del producto terminado y empacador primario. 2- F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD., Kaiseraugst, Suiza. Producto terminado, empacador primario y secundario.
Número de Registro Sanitario:	M-22-028-M09
Fecha de Inscripción:	3 de mayo de 2022.
Composición:	
Cada mL contiene:	
Risdiplam	0,75 mg
Manitol	16,81 mg
Isomaltitol	2,97 mg
Plazo de validez:	Producto sin reconstituir: 24 meses Producto reconstituido: 64 días
Condiciones de almacenamiento:	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) en pacientes pediátricos y adultos.

Contraindicaciones:

Ninguna.

Precauciones

Ver Advertencias Especiales y precauciones de uso.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Embarazo y riesgo fetal

Se debe informar a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad de procrear de que, según los estudios realizados con animales, Evrysdi puede causar daño fetal (v. Uso en poblaciones específicas).

Se debe preguntar a las mujeres en edad fértil si están embarazadas, podrían estarlo o están intentando quedarse embarazadas.

Se debe indicar a las mujeres con capacidad de procrear que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Evrysdi y durante al menos 1 mes después de suspender la administración de Evrysdi.

Se debe advertir a las pacientes que informen de inmediato al médico prescriptor si están embarazadas o tienen previsto estarlo (v. Uso en poblaciones específicas).

Posibles efectos sobre la fecundidad masculina

Se debe advertir a los pacientes de sexo masculino que su fecundidad puede verse afectada mientras siguen tratamiento con Evrysdi (v. Uso en poblaciones específicas).

Efectos indeseables:

Experiencias en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las observadas en la práctica.

En ensayos clínicos en los que se incluyó a pacientes con AME de inicio infantil, AME de inicio tardío y AME presintomática, un total de 491 pacientes (51 % de sexo femenino, 74 % de raza blanca) estuvieron expuestos a Evrysdi durante una mediana de duración de 48,1 meses (intervalo: 0,60-63,4 meses), y 231 pacientes recibieron tratamiento durante más de 24 meses. En el momento de la administración de la primera dosis de Evrysdi, 90 (18%) pacientes tenían 18 o más años de edad, 119 (24%) tenían de 12 años a menos de 18 años, 189 (39%) tenían de 2 años a menos de 12 años, 67 (14%) tenían de 2 meses a menos de 2 años y 26 (5%) tenían menos de 2 meses.

Ensayos clínicos en la AME de inicio tardío

La seguridad de Evrysdi en la AME de inicio tardío se basa en datos de un estudio aleatorizado, comparativo con placebo, con enmascaramiento doble (parte 2 del estudio 2) realizado en pacientes con AME de tipo 2 o 3 ($n = 180$) (v. Ensayos clínicos/Estudios de eficacia). La edad de la población de pacientes de la parte 2 del estudio 2 era de 2-25 años en el momento de la administración de la primera dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes (registradas en ≥ 10 % de los pacientes tratados con Evrysdi y con una incidencia superior a la correspondiente al placebo) en la parte 2 del estudio 2 fueron la fiebre, la diarrea y la erupción. En la tabla 1 se enumeran las reacciones adversas registradas en ≥ 5 % de los pacientes tratados con Evrysdi y con una incidencia ≥ 5 % mayor que con el placebo en la parte 2 del estudio 2.

Tabla 1. Reacciones adversas registradas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Evrysdi y con una incidencia $\geq 5\%$ mayor que con el placebo en la parte 2 del estudio 2

Reacción adversa	Evrysdi (N = 120) %	Placebo (N = 60) %
Fiebre ¹	22	17
Diarrea	17	8
Erupción ²	17	2
Úlcera de la boca y úlcera aftosa	7	0
Artralgia	5	0
Infección urinaria ³	5	0

¹ Incluye los términos de pirexia e hiperpirexia.

² Incluye los términos de erupción, eritema, erupción maculopapulosa, erupción eritematosa, erupción papulosa, dermatitis alérgica y foliculitis.

³ Incluye los términos de infección urinaria y cistitis.

Ensayo clínico en la AME de inicio infantil

La seguridad del tratamiento con Evrysdi para la AME de inicio infantil se basa en datos de un estudio sin enmascaramiento realizado en 62 pacientes (estudio 1) (v. Ensayos clínicos/Estudios de eficacia). La población de pacientes tenía de 2 a 7 meses de edad en el momento de la administración de la primera dosis de Evrysdi (intervalo de peso corporal: 4,1-10,6 kg).

Las reacciones adversas más frecuentes que se registraron en pacientes con AME de inicio infantil tratados con Evrysdi en el estudio 1 fueron similares a las observadas en pacientes con AME de inicio tardío en el estudio 2. Además, las siguientes reacciones adversas se registraron en $\geq 10\%$ de pacientes fueron: infección respiratoria de vías altas (incluidas la nasofaringitis y la rinitis), infección respiratoria de vías bajas (incluidas la neumonía y la bronquitis), estreñimiento, vómitos y tos.

Ensayo clínico en la AME presintomática

La seguridad del tratamiento con Evrysdi para la AME presintomática se basa en datos de un estudio sin enmascaramiento y de un solo grupo en 26 pacientes (estudio 3) (v. Ensayos clínicos/Estudios de eficacia). La población de pacientes tenía una edad en el intervalo de 16-41 días cuando se administró la primera dosis (intervalo de peso: 3,1-5,7 kg). El perfil de seguridad de Evrysdi en los pacientes presintomáticos del estudio 3 concuerda con el perfil de seguridad de los pacientes con AME sintomáticos tratados con Evrysdi en ensayos clínicos.

Posología y modo de administración:

Instrucciones de administración importantes

Preparación de la dosis

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. Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto).

Se debe enseñar a los pacientes o a los cuidadores a preparar la dosis usando la jeringa para uso oral reutilizable que se proporciona.

Evrysdi debe tomarse inmediatamente después de haberlo introducido en la jeringa para uso oral. Si no se toma Evrysdi en un plazo máximo de 5 minutos, se debe desechar el contenido de la jeringa para uso oral y preparar una dosis nueva.

Administración de la dosis

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

En los lactantes amamantados, Evrysdi debe administrarse después de una toma. No se puede mezclar Evrysdi con una preparación para lactantes o con leche.

Se debe indicar a los pacientes que deben beber agua después de tomar Evrysdi para asegurarse de que han tragado todo el medicamento.

Si el paciente no puede tragar y tiene una sonda nasogástrica o de gastrostomía, se puede administrar Evrysdi a través de la sonda. La sonda debe purgarse con agua después de administrar Evrysdi (v. Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto).

Información posológica

Evrysdi se administra por vía oral una vez al día. La dosis recomendada se determina en función de la edad y el peso corporal (v. tabla 2).

Tabla 2. Esquema posológico en pacientes adultos y pediátricos por edad y peso corporal

Edad y peso corporal	Dosis diaria recomendada
<2 meses	0,15 mg/kg
De 2 meses a <2 años	0,20 mg/kg
≥2 años con un peso <20 kg	0,25 mg/kg
≥2 años con un peso ≥20 kg	5 mg

Dosis omitidas

Si se omite una dosis de Evrysdi, se debe administrar Evrysdi cuanto antes si todavía no han pasado 6 horas desde la hora en que debía administrarse la dosis omitida, y el esquema posológico habitual puede reanudarse el día siguiente. En caso contrario, se saltará la dosis omitida y la dosis siguiente se tomará a la hora habitualmente programada el día siguiente.

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 perdida. El paciente debe esperar hasta el día siguiente para tomar la dosis siguiente a la hora habitualmente programada.

Preparación de la solución oral por un profesional sanitario

Un farmacéutico, u otro profesional sanitario, debe reconstituir el polvo de Evrysdi para preparar la solución oral antes de dispensarla al paciente.

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

La hoja de «Instrucciones para la reconstitución» de Evrysdi contiene instrucciones más detalladas sobre la preparación de la solución oral (v. Instrucciones para la reconstitución).

Hay que actuar con precaución al manipular el polvo para solución oral de Evrysdi. Se debe evitar la inhalación y el contacto directo del polvo seco y la solución reconstituida con la piel o las mucosas. Si se produjera dicho contacto, se debe lavar a fondo la parte afectada con agua y jabón; los ojos deben enjuagarse con agua. Use guantes desechables durante el procedimiento de preparación y limpieza.

1. Golpee suavemente el fondo del frasco de vidrio cerrado para descompactar el polvo.
2. Quite el tapón. No lo tire.
3. Vierta cuidadosamente 79 mL de agua purificada en el frasco de Evrysdi para obtener la solución oral con 0,75 mg/mL. No mezcle Evrysdi con una preparación para lactantes o con leche.
4. Inserte en la boca del frasco el adaptador a presión para el frasco, empujándolo hacia abajo contra el borde del frasco. Asegúrese de que está completamente apoyado contra el borde del frasco.
5. Vuelva a poner el tapón al frasco, apriételo bien y agite el frasco durante 15 segundos. Espere 10 minutos. Debe obtener una solución límpida. En caso contrario, vuelva a agitar bien el frasco durante otros 15 segundos.
6. Anote en la etiqueta del frasco la fecha de caducidad de la solución oral reconstituida (calculada como 64 días desde la reconstitución) y el número de lote. Desprenda la parte de la etiqueta del frasco donde figura la fecha de caducidad del polvo.
7. Vuelva a colocar el frasco en su caja de cartón original.
8. Seleccione las jeringas para uso oral adecuadas (1 mL, 6 mL o 12 mL) en función de la dosis del paciente y saque de la caja las demás jeringas para uso oral.
9. Dispense junto con las «Instrucciones de uso». Advierta a los pacientes que lean la información importante para la manipulación que se describe en las instrucciones de uso.

Mantenga la solución oral reconstituida de Evrysdi en el frasco ámbar original para protegerlo de la luz. Conserve la solución oral reconstituida en el refrigerador a una temperatura de 2-8 °C. No la congele. Transcurridos 64 días desde la reconstitución, deseche la parte que no se haya utilizado. Mantenga el frasco en posición vertical y herméticamente cerrado.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efecto de otros fármacos 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 tuvo un efecto de trascendencia clínica en la farmacocinética del risdiplam (aumento del ABC del 11 % y disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ del 9 %).

El risdiplam es un sustrato débil de los transportadores humanos MDR1 (proteína de multirresistencia a fármacos 1) y BCRP (proteína de resistencia del cáncer de mama) *in vitro*. No se espera que los inhibidores de la MDR-1 o la BCRP humanas den lugar a un aumento de trascendencia clínica de las concentraciones de risdiplam.

Efectos de Evrysdi sobre otros fármacos

In vitro, el risdiplam y su principal metabolito circulante, M1, no fueron inductores de las enzimas del CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 o 3A4. In vitro, el risdiplam y M1 no inhibieron (inhibición reversible o dependiente del tiempo) ninguna de las enzimas del CYP analizadas (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2D6), a 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%; $C_{\text{máx}}$: 16%); no se considera que este aumento tenga trascendencia clínica. Según el modelo farmacocinético de base fisiológica, se espera un aumento similar en los niños y en lactantes de tan solo 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 (OATP1B1), el OATP1B3, los transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT1 y OAT3) o el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) humano, a concentraciones de trascendencia clínica. Sin embargo, el risdiplam y su metabolito son inhibidores *in vitro* de los transportadores de expulsión de toxinas y múltiples fármacos (MATE) 1 (MATE1) y MATE2-K (v. Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Uso en poblaciones especiales

En estudios de risdiplam en crías de rata y monos *cynomolgus* y en ratas y *monos cynomolgus* adultos se observaron en los machos efectos adversos sobre los órganos genitales, incluidas las células reproductoras, con exposiciones plasmáticas de trascendencia clínica (v. Uso en poblaciones especiales y Datos no clínicos sobre seguridad).

Pruebas de embarazo

Se recomienda realizar pruebas de embarazo a las mujeres con capacidad de procrear antes de comenzar el tratamiento con Evrysdi (v. Uso en poblaciones especiales).

Anticoncepción

Evrysdi puede causar daños embriofetales si se administra a una mujer embarazada (v. Uso en poblaciones especiales).

Pacientes de sexo femenino

Se advertirá a las mujeres con capacidad de procrear que deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Evrysdi y durante al menos 1 mes después de recibir la última dosis.

Infertilidad

Pacientes de sexo masculino

El tratamiento con Evrysdi puede afectar a la fecundidad masculina (v. Datos no clínicos sobre seguridad).

Se debe asesorar a los pacientes de sexo masculino con capacidad de procrear que reciben Evrysdi acerca de los posibles efectos sobre la fecundidad. Los pacientes de sexo masculino pueden plantearse la conservación del semen antes de iniciar el tratamiento.

Uso en pediatría:

Se ha determinado la seguridad y la eficacia de Evrysdi en pacientes pediátricos (neonatos y mayores). El uso de Evrysdi para AME está respaldado por los datos probatorios obtenidos en estudios comparativos adecuados de Evrysdi en pacientes de 2 meses y mayores con AME. El uso de Evrysdi para el tratamiento de la AME en pacientes de 2 meses y menores está respaldado por datos farmacocinéticos y de seguridad de pacientes pediátricos de 16 días y mayores, y por la modelización y simulación farmacocinéticas para determinar el esquema posológico (v. Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación y eliminación) y Ensayos clínicos/Estudios de eficacia).

Datos de toxicidad en crías de animales

La administración oral de risdiplam (0, 0,75, 1,5 y 2,5 mg/kg/d) a crías de rata desde el día posnatal 4 al 31 dio lugar a una reducción del crecimiento (peso corporal, longitud de la tibia) y a un retraso de la maduración sexual en los machos con la dosis media y la alta. Las deficiencias esqueléticas y del peso corporal persistieron después de suspender la administración. Las alteraciones oculares consistieron en vacuolas en la parte anterior del vítreo, que se observaron con la dosis alta. Se observaron disminuciones de la cifra absoluta de linfocitos B con todas las dosis después de suspender la administración. Con la dosis media y la alta disminuyó el peso del testículo y el epidídimo, lo que se correlacionó con una degeneración del epitelio seminífero en el testículo; los signos histopatológicos fueron reversibles, pero el peso de estos órganos se mantuvo tras suspender la administración. Con la dosis alta se observó una alteración del desempeño reproductivo femenino (disminución del índice de apareamiento, el índice de fecundidad y la tasa de concepción). No se identificó una dosis sin efecto para los efectos sobre el desarrollo en ratas antes del destete. La menor dosis analizada (0,75 mg/kg/d) se asoció a exposiciones plasmáticas (ABC) inferiores a la obtenida en el ser humano con la DMRH de 5 mg/d.

La administración oral de risdiplam (0, 1, 3 o 7,5 mg/kg/d) a crías de rata desde el día posnatal 22 al 112 dio lugar a un aumento notable de los micronúcleos en la médula ósea, signos histopatológicos en los órganos genitales de los machos (degeneración o necrosis del epitelio de los túbulos seminíferos, oligospermia o aspermia en el epidídimo, granulomas espermáticos) y efectos adversos sobre parámetros espermatozoocíticos (disminución de la concentración y la motilidad de los espermatozoides, aumento de las alteraciones morfológicas de los espermatozoides) con la mayor dosis analizada. Se observaron aumentos de los linfocitos T (totales, cooperadores y citotóxicos) con la dosis media y la alta. Los efectos en la función reproductora e inmunitaria persistieron después de suspender la administración. La dosis sin efecto (1 mg/kg/d) para los efectos adversos en crías de rata después del destete se asoció a exposiciones plasmáticas (ABC) inferiores a la obtenida en seres humanos con la DMRH.

Uso en geriatría:

En los estudios clínicos de Evrysdi no se incluyó a pacientes de 65 o más años para determinar si responden de forma diferente a los pacientes adultos de menos edad.

Uso en embarazo:

Resumen de los riesgos

No hay datos adecuados sobre el riesgo para el desarrollo asociado al uso de Evrysdi en mujeres embarazadas. En estudios con animales, la administración de risdiplam durante la gestación o durante la gestación y la lactancia se asoció a efectos adversos sobre el desarrollo (mortalidad embrionofetal, malformaciones, disminución del peso corporal fetal y alteración de la función reproductora en las crías) con exposiciones al fármaco iguales o superiores a las exposiciones de trascendencia clínica (v. Datos).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes y de abortos espontáneos en las poblaciones indicadas. En la población general estadounidense, el riesgo de fondo estimado de anomalías congénitas importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente identificados es del 2-4 % y del 15-20 %, respectivamente. Teniendo en cuenta los datos obtenidos en animales, se debe informar a las embarazadas del riesgo para el feto.

Datos

Datos de estudios con animales

En ratas preñadas, la administración oral de risdiplam (0, 1, 3 o 7,5 mg/kg/d) a lo largo de la organogénesis dio lugar a una disminución del peso corporal fetal y un aumento de la incidencia de modificaciones estructurales fetales con la mayor dosis analizada, que no se asoció a toxicidad materna. La dosis sin efecto en lo que respecta a los efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal (3 mg/kg/d) se asoció a una exposición plasmática materna (ABC) aproximadamente 2 veces superior a la obtenida en seres humanos con la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH) de 5 mg.

La administración oral de risdiplam (0, 1, 4 o 12 mg/kg/d) a conejas preñadas durante la organogénesis se asoció a mortalidad embriofetal, malformaciones fetales (hidrocefalia) y modificaciones estructurales con la mayor dosis analizada, que se asoció a toxicidad materna. La dosis sin efecto para los efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal (4 mg/kg/d) se asoció a una exposición plasmática materna (ABC) aproximadamente 4 veces superior a la obtenida en seres humanos con la DMRH.

Cuando el risdiplam se administró por vía oral (0, 0,75, 1,5 o 3 mg/kg/d) a ratas durante toda la gestación y la lactancia, la gestación se prolongó en las madres, y se observó un retraso de la maduración sexual (orificio vaginal) y una alteración de la función reproductora (disminución del número de cuerpos lúteos, los sitios de implantación y los embriones vivos) en crías hembra con la dosis más alta. La dosis sin efecto para los efectos adversos sobre el desarrollo prenatal y posnatal en la rata (1,5 mg/kg/d) se asoció a una exposición plasmática materna (ABC) similar a la obtenida en seres humanos con la DMRH.

Uso en lactancia:

Resumen de los riesgos

No hay datos sobre la presencia de risdiplam en la leche humana, sus efectos sobre el lactante amamantado o sobre la producción de leche. El risdiplam se excretó en la leche de ratas lactantes que recibieron el fármaco por vía oral.

Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud, así como la necesidad clínica de Evrysdi para la madre, y cualquier posible efecto adverso para el lactante amamantado debido a Evrysdi o a la afección materna de fondo.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efecto de Evrysdi sobre sustratos de transportadores de expulsión de toxinas y múltiples fármacos (MATE)

Según datos de estudios *in vitro*, Evrysdi puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que se eliminan a través de MATE1 o MATE2-K (*v. Farmacología clínica [9]*), como la metformina. Se debe evitar la administración concomitante de Evrysdi con sustratos de MATE. Si no se puede evitar la administración concomitante, se debe vigilar la aparición de efectos secundarios relacionados con el fármaco y plantear la reducción de la dosis del fármaco administrado concomitantemente (según se indique en la ficha técnica de dicho fármaco) si fuera necesario.

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:

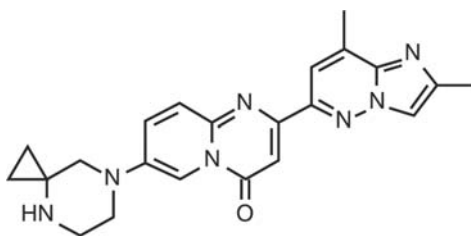
Código ATC: M09AX10

Grupo farmacoterapéutico: M: Sistema musculoesquelético, M09: Otras drogas para desórdenes del sistema musculoesqueléticos, M09A: Otras drogas para desórdenes del sistema musculoesqueléticos M09AX-Quininas y derivados.

Evrysdi para solución oral contiene risdiplam, que es un modificador del corte y empalme del ARNm de la proteína 2 de supervivencia de la motoneurona (SMN2).

El nombre químico del risdiplam es 7-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-7-il)-2-(2,8-dimetilimidazo[1,2-b]piridazin-6-il)-4H-[1,2-a]pirimidin-4-ona. El risdiplam tiene una masa molecular de 401,46 g/mol.

La fórmula molecular del risdiplam es C₂₂H₂₃N₇O, y la estructura química se muestra a continuación.



Evrysdi se suministra en forma de polvo en un frasco de vidrio de color ámbar. Cada frasco contiene 60 mg de risdiplam. Los excipientes de Evrysdi son: ácido ascórbico, edetato disódico dihidratado, isomalt, manitol, polietilenglicol 6000, benzoato de sodio, aroma de fresa, sucralosa y ácido tartárico.

El polvo se reconstituye con agua purificada para obtener 60 mg/80 mL (0,75 mg/mL) de risdiplam después de la reconstitución (v. Posología y modo de administración).

Mecanismo de acción

El risdiplam es un modificador del corte y empalme del ARNm de la proteína 2 de supervivencia de la motoneurona (SMN2) que ha sido diseñado para tratar pacientes con AME causada por mutaciones en el cromosoma 5q que dan lugar a una deficiencia de la proteína SMN. Mediante ensayos *in vitro* y estudios en modelos de AME en animales transgénicos, se demostró que el risdiplam aumenta la inclusión del exón 7 en los transcritos del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de SMN2 y la producción de proteína SMN completa en el encéfalo.

Los datos obtenidos *in vitro* e *in vivo* indican que el risdiplam puede causar el corte y empalme alternativo de otros genes, incluidos FOXM1 y MADD. Se piensa que FOXM1 y MADD participan en la regulación del ciclo celular y la apoptosis celular, respectivamente, y se ha determinado que posiblemente contribuyen a los efectos adversos observados en animales.

Farmacodinámica

En ensayos clínicos en pacientes con AME de inicio infantil y AME de inicio tardío, Evrysdi dio lugar a un aumento de la proteína SMN con una variación superior a 2 veces respecto al inicio en un plazo de 4 semanas desde el comienzo del tratamiento en todos los tipos de AME estudiados. Este aumento se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento (de al menos 24 meses).

Electrofisiología cardíaca

Con la dosis máxima recomendada, no se observó una prolongación clínicamente significativa del intervalo QTc.

Ensayos clínicos/Estudios de eficacia

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

Los resultados generales de estos estudios corroboran la eficacia de Evrysdi en pacientes pediátricos y adultos con AME y parecen apoyar el inicio temprano del tratamiento con Evrysdi.

AME de inicio infantil

El estudio 1 fue 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 (inicio de los síntomas entre los 28 días y los 3 meses de edad). Todos los pacientes tenían una confirmación genética de delección homocigótica o de heterocigosidad compuesta predictivas de una pérdida de función del gen *SMN1*, y dos copias del gen *SMN2*.

La parte 1 del estudio 1 se diseñó como un estudio de búsqueda de dosis. En la parte 2 del estudio 1 se evaluaron 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 (v. Posología y modo de administración). Los pacientes de la parte 1 no participaron en la parte 2.

Se incluyó a un total de 62 pacientes con AME de tipo 1 sintomática en la parte 1 ($n = 21$) y la parte 2 ($n = 41$) del estudio FIREFISH; 58 de estos pacientes recibieron la dosis recomendada. La mediana de la edad al comenzar los signos y síntomas clínicos fue de 1,5 meses (intervalo: 0,9-3,0 meses). La mediana de la edad en el momento de la inclusión fue de 5,6 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 3,7 meses (intervalo: 1,0-6,0 meses). El 60% de estos pacientes eran de sexo femenino, el 57% eran de raza blanca y el 29% eran asiáticos. Las características demográficas y nosológicas iniciales fueron similares en los pacientes de la parte 1 y la parte 2 del estudio.

La eficacia se estableció considerando 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 Bayley del desarrollo infantil - Tercera edición (Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition [BSID-III]) y teniendo en cuenta la supervivencia sin ventilación permanente. La ventilación permanente se definió como la necesidad de una traqueostomía 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 principal de valoración fue la proporción de pacientes con capacidad de sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos (escala de motricidad gruesa de la escala BSID-III, ítem 22) tras 12 meses de tratamiento en la parte 2; el 29% de los pacientes ($n=12/41$) alcanzaron este hito.

En la tabla 3 se muestran otros criterios de valoración de la eficacia de los pacientes tratados con Evrysdi en el estudio 1 (partes 1 y 2 agrupadas).

Tabla 3. Resultados clave relativos a la eficacia en los meses 12 y 24 (partes 1 y 2 del estudio 1)

Criterios de valoración de la eficacia	Proporción de pacientes Partes 1 y 2 en el mes 12	Proporción de pacientes Partes 1 y 2 en el mes 24
Hitos de la función y el desarrollo motores	N = 58 ^a	
BSID-III, ítem 22: pacientes que se sientan sin apoyo durante al menos 5 segundos	32,8 %	60,3 %
Supervivencia y supervivencia sin eventos	N=62 ^b	
Pacientes que continúan con vida y sin ventilación mecánica permanente	87,1 %	83,8 %

^a Se agruparon 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 la dosis alta de la parte 1; $n = 58$).

^b Se agruparon los resultados de todos los pacientes que habían recibido alguna 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 fueron capaces de sentarse sin apoyo durante 30 segundos (BSID-III, ítem 26). Además, en el mes 24, los pacientes siguieron alcanzando otros hitos motores; el 28 % (16/58) de los pacientes alcanzaron alguna variable de la bipedestación (16 % [9/58] con capacidad de bipedestación aguantando su peso y 12 % [7/58] con capacidad de bipedestación con apoyo), según la determinación mediante la sección 2 del Examen neurológico del lactante del Hospital de Hammersmith (Hammersmith Infant Neurological Examination [HINE-2]), que evalúa los hitos motores.

La proporción de pacientes que seguían con vida sin ventilación mecánica permanente (supervivencia sin eventos) fue del 84 % de todos los pacientes en el mes 24 (tabla 3). De los 62 pacientes, murieron 6 lactantes (4 en los 3 meses siguientes a la inclusión en el estudio) y otro paciente dejó de recibir el tratamiento y falleció 3,5 meses después. En el mes 24, 4 pacientes necesitaban ventilación mecánica permanente. Estos resultados indican una desviación de trascendencia clínica respecto al curso natural de la AME de inicio infantil sin tratamiento. Tal como se ha descrito, en el curso natural de la AME de inicio infantil no tratada no se espera que los pacientes consigan sentarse independientemente, ni se prevé que más del 25 % de estos pacientes sobrevivan sin ventilación permanente más allá de los 14 meses de edad.

AME de inicio tardío

El estudio 2 fue un ensayo multicéntrico de 2 partes que se realizó para investigar la eficacia, la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica de Evrysdi en pacientes con diagnóstico de AME de tipo 2 o tipo 3. La parte 1 del estudio 2 fue una parte de búsqueda de dosis y exploratoria e incluyó a 51 pacientes (14% deambulantes). La parte 2 fue una parte aleatorizada, con enmascaramiento doble, comparativa con placebo, y se describe a continuación.

El criterio principal de valoración de la parte 2 del estudio 2 fue la variación desde el inicio hasta el mes 12 en la puntuación en la Escala de medición de la función motora de 32 ítems (MFM32). Un criterio secundario de valoración fundamental fue la proporción de pacientes con una variación ≥ 3 puntos en la puntuación total en la escala MFM32 desde el inicio hasta

el mes 12. La escala MFM32 mide capacidades funcionales motoras que se relacionan con funciones diarias. La puntuación total de la escala MFM32 se expresa como porcentaje (intervalo: 0-100) de la puntuación máxima posible, y las puntuaciones más altas indican una función motora mayor. Otro criterio secundario de valoración fundamental fue el Módulo revisado de evaluación funcional de las extremidades superiores (Revised Upper Limb Module [RULM]). La escala RULM es una herramienta que se usa para evaluar la función motora de las extremidades superiores en pacientes con AME. Examina las funciones motoras proximales y distales del brazo. La puntuación total va de 0 (no se puede llevar a cabo ninguno de los ítems) a 37 (todas las actividades se realizan completamente sin ninguna maniobra compensatoria).

En la parte 2 del estudio 2 se incluyó a 180 pacientes no deambulantes con AME 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 recomendada (v. Posología y modo 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 meses (intervalo: 1-275). 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 (el 32% de ellos tenían escoliosis grave). Al inicio, la media de la puntuación fue de 46,1 en la escala MFM32 y de 20,1 la escala RULM. Las características demográficas iniciales estaban razonablemente equilibradas entre los grupos de tratamiento (Evrysdi y placebo), con la excepción de la escoliosis (63% en el grupo de Evrysdi frente al 73% en el grupo del placebo).

El análisis principal sobre 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 los criterios secundarios de valoración fundamentales se muestran en la tabla 4 y la figura 1.

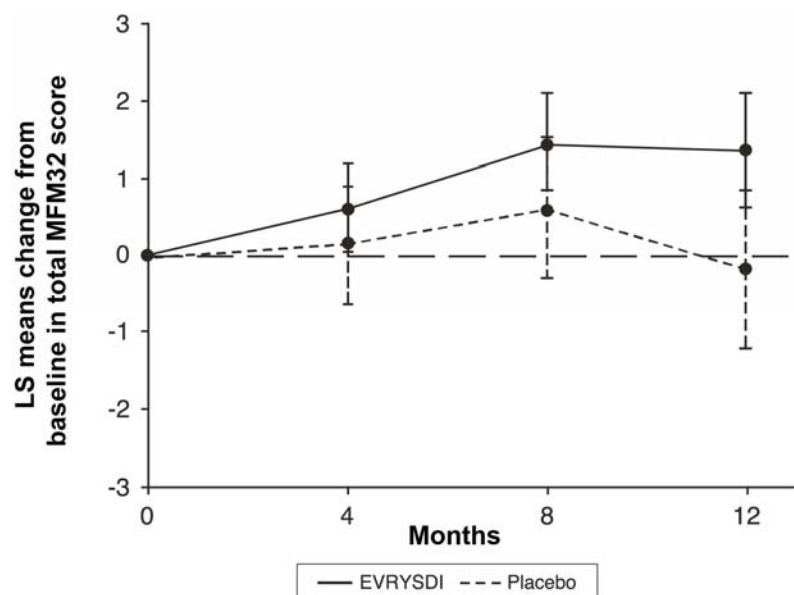
Tabla 4. Resumen de la eficacia en pacientes con AME de inicio tardío en el mes 12 de tratamiento (parte 2 del estudio 2)

Criterios de valoración	Evrysdi (N = 120)	Placebo (N = 60)
Criterio principal de valoración:		
Variación respecto al inicio en la puntuación total en la escala MFM32 en el mes 12, medias por mínimos cuadrados (IC95 %) ^{1, 2, 3}	1,36 (0,61, 2,11)	-0,19 (-1,22, 0,84)
Estimación de la diferencia respecto al placebo (IC95 %) ¹	1,55 (0,30, 2,81)	
Valor de <i>p</i>	0,0156	
Criterios secundarios de valoración:		
Proporción de pacientes con una variación ≥3 puntos en la puntuación total en la escala MFM32 en el mes 12 con respecto al inicio (IC95 %) ^{2, 3}	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 de <i>p</i> ajustado ⁴ (no ajustado) ⁵	0,0469 (0,0469)	

Variación respecto al inicio en la puntuación total en la escala RULM en el mes 12, medias por mínimos cuadrados (IC95 %) ^{1, 6}	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 de <i>p</i> ajustado ⁴ (no ajustado) ¹	0,0469 (0,0028)	

1. El análisis del modelo de efectos mixtos para medidas repetidas (MMRM) incluyó la variación respecto al inicio en la puntuación total como variable dependiente, y como variables independientes incluyó la puntuación total al inicio, el grupo de tratamiento, el tiempo, la interacción entre tratamiento y tiempo, y la variable de estratificación de la aleatorización del grupo de edad (2-5, 6-11, 12-17, 18-25 años).
2. La puntuación total en la escala MFM se calculó según el manual del usuario, y se expresó como porcentaje de la puntuación máxima posible de la escala (es decir, la suma de las puntuaciones de los 32 ítems dividida por 96 y multiplicada por 100).
3. 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).
4. Se obtuvo el valor de *p* ajustado para los criterios de valoración incluidos en el análisis jerárquico y se calculó basándose en todos los valores de *p* de los criterios de valoración en el orden de la jerarquía hasta el criterio de valoración actual.
5. El análisis de regresión logística incluía la puntuación total al inicio, el tratamiento y el grupo de edad como variables independientes.
6. Teniendo en cuenta la regla de datos faltantes para la escala RULM, se excluyó a 3 pacientes del análisis (Evrysdi: *n* = 119; placebo: *n* = 58).
- 7.

Figura 1. Media de la variación respecto al inicio en la puntuación total en la escala MFM32 durante 12 meses (parte 2 del estudio 2) ^{1, 2}



De arriba abajo: LS means change from baseline in total MFM32 score; Months.

De arriba abajo: Medias por mínimos cuadrados de la variación respecto al inicio en la puntuación total en la escala MFM32; Meses.

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

² La puntuación total en la escala MFM se calculó según el manual del usuario, y se expresó como porcentaje de la puntuación máxima posible de la escala (es decir, la suma de las puntuaciones de los 32 ítems dividida por 96 y multiplicada por 100).

AME presintomática

El estudio 3 fue un estudio clínico multicéntrico, sin enmascaramiento, de un solo grupo, para investigar la eficacia, la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica de Evrysdi en lactantes desde el nacimiento hasta las 6 semanas de edad (en el momento de administrar la primera dosis) con AME diagnosticada genéticamente pero que aún no presentan síntomas.

La eficacia en los 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 la edad en estos pacientes al recibir la primera dosis fue de 25 días (intervalo: 16-41 días), el 62 % eran de sexo femenino y el 85 % eran de raza blanca.

La población para el análisis principal de la eficacia (N = 5) incluía pacientes con 2 copias del gen *SMN2* y una amplitud de CMAP inicial $\leq 1,5$ mV.

El criterio de valoración principal de la eficacia fue la proporción de pacientes con la capacidad de sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos (escala de motricidad gruesa de las BSID-III, ítem 22) en el mes 12. Este hito lo alcanzó el 80 % (4/5) de los pacientes en la población para el análisis principal de la eficacia. Asimismo, este hito lo alcanzó un 87,5 % (7/8) de los pacientes con 2 copias del gen *SMN2* y un 96,2 % (25/26) de los pacientes en la población completa tratada.

En el mes 12, un 80,8 % (21/26) de los pacientes en la población completa tratada logró sentarse sin apoyo durante 30 segundos (BSID-III, ítem 26). De los 26 pacientes tratados con EVRYSDI, 25 pacientes alcanzaron hitos motores, determinados mediante la escala HINE-2 en el mes 12. De estos, 24 (84%) consiguieron sentarse (23 pacientes pudieron sentarse y girar el tronco y 1 llegó a sentarse manteniéndose estable); 21 (84 %) pacientes podían mantenerse de pie (13 pacientes podían mantenerse de pie sin ayuda y 8 podían mantenerse en pie sin apoyo); y 12 (48 %) pacientes podían andar independientemente. En 7 pacientes no se comprobó si podían andar en el mes 12. A los 12 meses, los 6 pacientes seguían con vida sin ventilación mecánica permanente. Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La farmacocinética de Evrysdi se ha caracterizado en adultos sanos y en pacientes con AME.

Tras administrar Evrysdi en forma de solución oral, la farmacocinética de risdiplam fue aproximadamente lineal entre 0,6 y 18 mg en un estudio con dosis únicas crecientes realizado en sujetos sanos y entre 0,02 y 0,25 mg/kg una vez al día en un estudio con dosis múltiples crecientes en pacientes con AME. Tras la administración oral de risdiplam una vez al día a sujetos sanos, se observó una acumulación de aproximadamente 3 veces de las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) y el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo (ABC_{0-24h}). Las exposiciones al risdiplam alcanzaron el estado de equilibrio 7-14 días después de la administración una vez al día.

Absorción

Tras la administración oral, el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) es de 1-4 horas.

Efecto de los alimentos

En los estudios de la eficacia clínica (estudio 1 y estudio 2), el risdiplam se administró con la primera comida del día o después de la lactancia materna.

Distribución

El volumen aparente de distribución en el estado de equilibrio es de 190,4 L en un paciente de 31,3 kg.

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

Eliminación

El aclaramiento aparente (CL/F) de risdiplam es de 2,45 L/h en un paciente de 31,3 kg.

La semivida terminal del risdiplam fue de aproximadamente 50 horas en adultos sanos.

Metabolismo

El risdiplam es metabolizado principalmente por la flavomonooxigenasa 1 y 3 (FMO1 y FMO3) y también por las enzimas del citocromo P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 y 3A7.

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. El metabolito farmacológicamente inactivo M1 se identificó como el principal metabolito circulante.

Eliminación

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

Poblaciones específicas

No hubo diferencias de trascendencia clínica en la farmacocinética de Evrysdi en función de la raza o el sexo. No se espera que la disfunción renal altere la exposición al risdiplam.

No se ha estudiado el efecto de la edad geriátrica en la farmacocinética de Evrysdi.

Disfunción hepática

La farmacocinética y la seguridad del risdiplam se han estudiado en sujetos con disfunción hepática leve o moderada (clase A y B de Child-Pugh, respectivamente, $n = 8$ con cada clase) en comparación con sujetos con una función hepática normal ($n = 10$). Tras la administración de 5 mg de Evrysdi, el AUC_{inf} y la C_{max} del risdiplam fueron aproximadamente un 20 % y un 5 % más bajas, respectivamente, en los sujetos con disfunción hepática, mientras que fueron un 8 % y un 20 % más altas, respectivamente, en los sujetos con disfunción hepática moderada, en comparación con los sujetos sanos de control de las mismas características. Se consideró que la magnitud de estos cambios no tenía importancia clínica. No se han estudiado la farmacocinética ni la seguridad en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Pacientes pediátricos

Se observó que el peso corporal y la edad tenían un efecto significativo en la farmacocinética del risdiplam. La exposición estimada (media del ABC_{0-24h}) en lactantes presintomáticos a la edad de 1-2 meses fue de 2090 ng·h/ml con la dosis recomendada de 0,15 mg/kg una vez al día. La exposición estimada (media del ABC_{0-24h}) en los pacientes con AME de inicio infantil (edad de 2-7 meses en el momento de la inclusión) con la dosis recomendada de 0,2 mg/Kg una vez al día fue de 1930 ng·h/mL. La exposición estimada en los pacientes con AME de inicio tardío (edad de 2-25 años en el momento de la inclusión) con la dosis recomendada fue de 2070 ng·h/mL (dosis de 0,25 mg/kg una vez al día en los pacientes con un peso corporal <20 kg) y de 5 mg una vez al día en los pacientes con un

peso corporal ≥ 20 kg). No se dispone de datos sobre la farmacocinética del risdiplam en pacientes menores de 16 días (v. Uso en poblaciones específicas).

Estudios de interacciones farmacológicas

Efecto de otros fármacos 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 tuvo un efecto de trascendencia clínica en la farmacocinética del risdiplam (aumento del ABC del 11 % y disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ del 9 %).

El risdiplam es un sustrato débil de los transportadores humanos MDR1 (proteína de multirresistencia a fármacos 1) y BCRP (proteína de resistencia del cáncer de mama) *in vitro*. No se espera que los inhibidores de la MDR-1 o la BCRP humanas den lugar a un aumento de trascendencia clínica de las concentraciones de risdiplam.

Efecto de Evrysdi sobre otros fármacos

In vitro, el risdiplam y su principal metabolito circulante, M1, no fueron inductores de las enzimas CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 o 3A4. *In vitro*, el risdiplam y M1 no inhibieron (inhibición reversible o dependiente del tiempo) ninguna de las enzimas del CYP analizadas (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2D6), a 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 este aumento tenga trascendencia clínica. Según el modelo farmacocinético de base fisiológica, se espera un aumento similar en los niños y en lactantes de tan solo 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 (OATP1B1), el OATP1B3, los transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT1 y OAT3) o el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) humano, a concentraciones de trascendencia clínica. Sin embargo, el risdiplam y su metabolito son inhibidores *in vitro* de los transportadores de expulsión de toxinas y múltiples fármacos (MATE) 1 (MATE1) y MATE2-K (v. Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Datos no clínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fecundidad

Carcinogénesis

El risdiplam no fue carcinógeno en ratones Tg.rasH2 a los que se administraron dosis orales de hasta 9 mg/kg/d durante 26 semanas.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, la administración oral de risdiplam (0, 0,3, 1 o 3 mg/kg/día) dio lugar a un aumento de la incidencia de carcinomas epidermoides de la glándula del prepucio en los machos y de adenomas y carcinomas foliculares combinados de tiroides en las hembras con la dosis más alta evaluada. La dosis más alta no asociada a un aumento de los tumores (1 mg/kg/día) se asoció a exposiciones plasmáticas al fármaco (ABC) similares a las observadas en el ser humano con la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH) de 5 mg/día.

Mutagénesis

El risdiplam no fue mutagéno *in vitro* en el ensayo de Ames. En un ensayo *in vivo* combinado de micronúcleos en médula ósea y del cometa realizado en ratas, el risdiplam fue clastógeno, tal como evidenció el aumento de los micronúcleos de la médula ósea, pero no lo fue en el ensayo del cometa. También se observó un aumento pronunciado de los

micronúcleos en la médula ósea en estudios de toxicidad en ratas adultas y crías de rata (v. Uso en poblaciones específicas).

Alteración de la fecundidad

La administración oral de risdiplam a ratas durante 4 semanas (0, 1, 3 o 9 mg/kg/d) o 26 semanas (0, 1, 3 o 7,5 mg/kg/d) tuvo efectos histopatológicos en el testículo (degeneración de los espermatoцитos, degeneración o atrofia de los túbulos seminíferos) y el epidídimo (degeneración o necrosis del epitelio canalicular) con la dosis media o la alta. Con la dosis alta del estudio de 26 semanas, las lesiones testiculares persistieron hasta el final del periodo de recuperación, lo que en la rata corresponde aproximadamente a un ciclo espermatoгénico. La dosis sin efecto en lo que respecta a los efectos adversos sistémicos para la función reproductora en ratas macho adultas (1 mg/kg/d) se asoció a exposiciones plasmáticas (ABC) similares a la obtenida en seres humanos con la DMRH de 5 mg/d.

No se han evaluado completamente los efectos adversos del risdiplam sobre el testículo en el *mono cynomolgus*, dado que la mayoría de los *monos cynomolgus* estudiados eran sexualmente inmaduros. Sin embargo, la administración oral de risdiplam (0, 2, 4 o 6 mg/kg/d) durante 2 semanas produjo alteraciones histopatológicas en el testículo (aumento de las células multinucleadas, degeneración de las células reproductoras) con la dosis más alta. Con la dosis sin efecto para la toxicidad testicular en *monos cynomolgus*, las exposiciones plasmáticas fueron aproximadamente 3 veces superiores a la obtenida en seres humanos con la DMRH.

La administración oral de risdiplam a crías de rata después del destete dio lugar a toxicidad para la función reproductora en los machos (degeneración o necrosis del epitelio seminífero testicular con oligospermia o aspermia asociada en el epidídimo y parámetros espermatoгíticos anormales). La dosis sin efecto en lo que respecta a los efectos adversos para la función reproductora en crías de rata macho después del destete se asoció a exposiciones plasmáticas aproximadamente 4 veces superiores a la obtenida en seres humanos con la DMRH (v. Uso en poblaciones específicas).

Toxicología y farmacología en animales

Toxicidad retiniana

En estudios con animales se observaron alteraciones retinianas funcionales y estructurales inducidas por el risdiplam. En un estudio de toxicidad de 39 semanas realizado en *monos cynomolgus*, la administración oral de risdiplam (0, 1,5, 3 o 7,5/5 mg/kg/d; reducción de la dosis alta al cabo de 4 semanas) produjo alteraciones funcionales en el electroretinograma (ERG) en todos los animales que recibieron la dosis media y la dosis alta en el primer momento de evaluación (semana 20). Estos signos se asociaron a degeneración retiniana, detectada mediante tomografía de coherencia óptica (TCO), en la semana 22, el primer momento de evaluación. La degeneración retiniana, con pérdida de fotorreceptores periféricos, fue irreversible. Una dosis sin efecto en lo que respecta a los signos retinianos (1,5 mg/kg/d) se asoció a exposiciones plasmáticas (ABC) similares a la obtenida en seres humanos con la DMRH de 5 mg.

Efecto sobre tejidos epiteliales

La administración oral de risdiplam a ratas y *monos cynomolgus* dio lugar a alteraciones histopatológicas en el epitelio del tubo digestivo (apoptosis o necrosis de células aisladas), la lámina propia (vacuolación), el páncreas exocrino (necrosis de células aisladas), la piel, la lengua y la laringe (paraqueratosis, hiperplasia, degeneración) con inflamación asociada. Los efectos epiteliales cutáneos y gastrointestinales fueron reversibles. Las dosis sin efectos para los efectos sobre tejidos epiteliales en ratas y *monos cynomolgus* se asociaron a exposiciones plasmáticas (ABC) similares a la obtenida en seres humanos con la DMRH.

Instrucciones para preparar la solución oral

Se debe advertir a los pacientes que comprueben si Evrysdi está en forma líquida cuando lo

reciban de la farmacia.

Se debe indicar a los pacientes o a los cuidadores que tomen o administren Evrysdi después de una comida o después de desayunar, aproximadamente a la misma hora todos los días. No obstante, se indicará a los cuidadores que no mezclen Evrysdi con preparaciones para lactantes o con leche.

Se debe indicar a los pacientes o a los cuidadores que tomen o administren Evrysdi inmediatamente después de haberlo introducido en la jeringa para uso oral reutilizable.

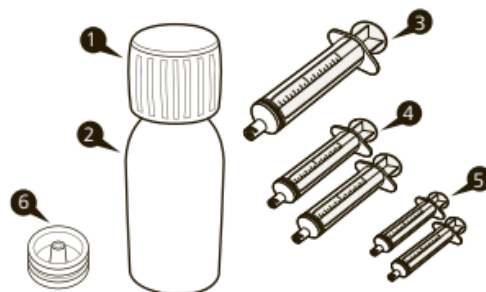
Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Instrucciones para la reconstitución

(SOLO PARA LOS FARMACÉUTICOS)

Cada caja de cartón de EVRYSDI contiene (v. figura A):

- ❶ 1 tapón
- ❷ 1 frasco de EVRYSDI
- ❸ 1 jeringas para uso oral reutilizables de 12 mL
- ❹ 2 jeringas para uso oral reutilizables de 6 mL
- ❺ 2 jeringas para uso oral reutilizables de 1 mL
- ❻ 1 adaptador a presión para el frasco
- ❼ 1 prospecto del envase (no se muestra)
- ❽ 1 hoja de instrucciones para la reconstitución (no se muestra)
- ❾ 1 hoja de instrucciones de uso (no se muestra)



Información importante sobre EVRYSDI

- **No** lo utilice si ha vencido la fecha de caducidad del polvo. La fecha de caducidad del polvo está impresa en la etiqueta del frasco.
- **No** use el medicamento si alguno de los elementos que se proporcionan está dañado o no está presente.
- Utilice agua purificada para reconstituir el medicamento.
- Seleccione las jeringas para uso oral apropiadas (1 mL, 6 mL o 12 mL) en función de la dosis del paciente y proporcione al paciente o al cuidador instrucciones sobre cómo se debe administrar la dosis.
- No añada jeringas para uso oral distintas de las que se proporcionan en la caja de cartón. Las jeringas para uso oral que se suministran han sido concebidas para ser reutilizables.

Cómo conservar EVRYSDI

- Polvo: Conservar en el refrigerador entre 2°C-8°C. No congelar. Conservar en el empaque externo.
- Solución oral reconstituida: Conservar en el refrigerador a (2-8 °C). No congelar, Conservar en el frasco original en posición vertical y bien cerrado. Desechar la solución reconstituida después de 64 días.

Precauciones importantes para la preparación de EVRYSDI

- **Evite la inhalación y el contacto directo** del polvo seco o la solución reconstituida con la piel o las mucosas. Si se produjera dicho contacto, lave a fondo la parte afectada con agua y jabón; los ojos deben lavarse con agua.
- **Use guantes desechables** durante el procedimiento de preparación y limpieza.

Reconstitución



Figura B

Paso 1

Golpee suavemente el fondo del frasco para desatascarlo el polvo (v. figura B).

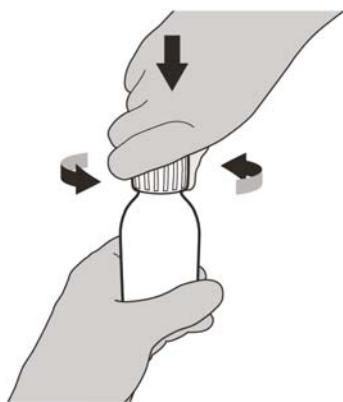


Figura C

Paso 2

Retire el tapón empujándolo hacia abajo y girándolo entonces hacia la izquierda (sentido antihorario) (v. figura C). No tire el tapón.



Figura D

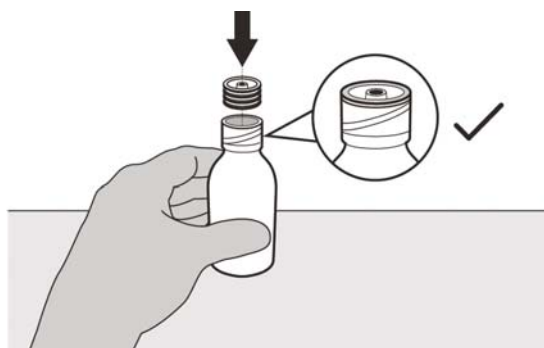


Figura E



Figura F

Paso 3

Con cuidado, vierta 79 mL de agua purificada en el frasco del medicamento (v. figura D).

Paso 4

Con una mano, mantenga el frasco del medicamento sobre una mesa.

Inserte en la boca del frasco el adaptador a presión para el frasco, empujándolo hacia abajo con la otra mano. Asegúrese de que está completamente apoyado contra el borde del frasco (v. figura E).

Paso 5

Vuelva a poner el tapón en el frasco. Gire el tapón hacia la derecha (sentido horario) para cerrar el frasco.

Compruebe si está completamente cerrado y luego agítelo bien durante 15 segundos (v. figura F).

Espere 10 minutos. Debe obtener una **solución clara**.

En caso contrario, vuelva a agitar bien el frasco durante otros 15 segundos.

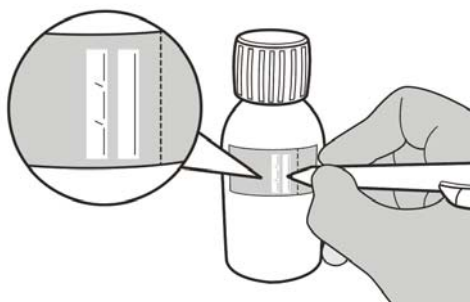


Figura G

Paso 6

Calcule la fecha de eliminación de la solución oral **como 64 días** después de la reconstitución (Nota: El día de la reconstitución se cuenta como día 0. Por ejemplo, si la reconstitución tiene lugar el 1 de abril, la fecha de eliminación debe ser el 4 de junio).

Escriba la fecha de eliminación de la solución y el número de lote en la etiqueta del frasco (v. figura G).

No dispense la solución reconstituida si la fecha de eliminación de la solución supera la fecha original de caducidad del polvo.

Selección de la jeringa para uso oral para la dosis diaria de EVRYSDI recetada

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 para uso oral seleccionada.

Seleccione la jeringa para uso oral correcta (1 mL, 6 mL o 12 mL) para el volumen de administración calculado según la tabla siguiente y elimine las demás jeringas para uso oral.

Dosis	Tamaño de la jeringa	Volumen de administración	Incrementos de la jeringa
0,75 mg/mL	1 mL	0,3 mL a 1 mL	0,01 mL
	6 mL	1-6 mL	0,1 mL
	12 mL	6,2-6,6 mL	0,2 mL

Vuelva a poner el frasco en la caja de cartón original junto con las jeringas para uso oral correctas, el prospecto del envase y las instrucciones de uso.

La solución oral reconstituida de EVRYSDI debe conservarse en el frasco original de color ámbar, en posición vertical, en el refrigerador a una temperatura de 2-8 °C. No la congele. Transcurridos 64 días desde la reconstitución, se debe desechar la parte que no se haya utilizado.

INSTRUCCIONES DE USO

EVRYSDI (risdiplam)

para solución oral

Antes de comenzar a utilizar EVRYSDI, lea estas **instrucciones de uso** y el prospecto para el paciente para obtener información sobre cómo preparar y administrar EVRYSDI mediante

una jeringa para uso oral, una sonda de gastrostomía o una sonda nasogástrica; asegúrese de que entiende estas instrucciones.

Si tiene alguna duda sobre cómo usar EVRYSDI, póngase en contacto con su médico.

Cuando reciba EVRYSDI de la farmacia, debe estar en forma de líquido en un frasco. Si el medicamento que hay en el frasco es un polvo, **no** use EVRYSDI y póngase en contacto con su farmacéutico.

Cada caja de cartón de EVRYSDI contiene (v. figura A):

- ❶ 1 tapón
- ❷ 1 adaptador para el frasco
- ❸ 1 frasco de EVRYSDI
- ❹ 1 o 2 jeringa(s) para uso oral reutilizable(s)
- ❺ 1 hoja de instrucciones de uso (no se muestra)
- ❻ 1 ejemplar del prospecto del envase

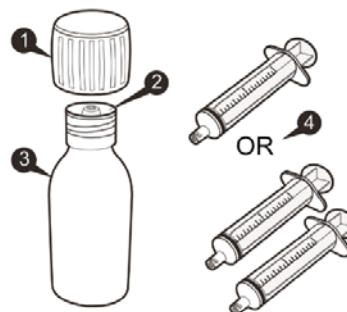


Figura A

Esquema de la jeringa para uso oral reutilizable (v. figura B)

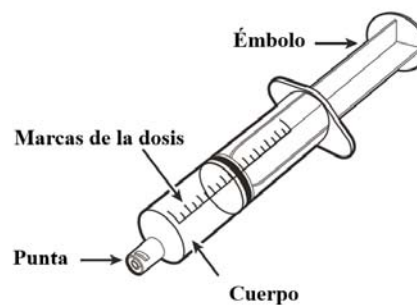


Figura B

Información importante sobre EVRYSDI

- Pida a su médico que le muestre cuál es la jeringa correcta que debe usar y cómo hay que medir la dosis diaria recetada.
- Para medir la dosis diaria recetada, use siempre las jeringas para uso oral reutilizables que se incluyen con EVRYSDI. Si la caja de cartón no contiene dos jeringas idénticas, póngase en contacto con su farmacéutico.
- Tome siempre EVRYSDI exactamente como su médico le haya indicado que debe tomarlo.
- Tome EVRYSDI una vez al día, después de una comida y aproximadamente a la misma hora todos los días.
- **No** tome EVRYSDI si el adaptador para el frasco no está en el frasco. Póngase en contacto con su farmacéutico si el adaptador para el frasco no está en el frasco.
- **No** mezcle EVRYSDI con alimentos o líquidos. No mezcle EVRYSDI con una preparación para lactantes o con leche.
- **No** tome EVRYSDI si el frasco o las jeringas para uso oral están dañados.
- **Evite** que EVRYSDI entre en contacto con la piel o los ojos. Si EVRYSDI cayera sobre la piel, lave la zona con agua y jabón. Si EVRYSDI cayera en los ojos, lávelos con agua.
- Si se derrama EVRYSDI, seque la zona con papel absorbente seco y luego limpie con agua. Tire el papel absorbente a la basura y lávese bien las manos con agua y jabón.
- Si no queda suficiente cantidad de EVRYSDI en el frasco para obtener la dosis recetada, elimine el frasco con la solución de EVRYSDI restante y las jeringas para uso oral utilizadas conforme a la normativa local.
- Use un nuevo frasco de EVRYSDI para obtener la dosis recetada. **No** mezcle el contenido del nuevo frasco de EVRYSDI con el del frasco que está usando actualmente.

Cómo conservar EVRYSDI

- Conserve EVRYSDI en el refrigerador a una temperatura de 2-8 °C. No lo congele.
- Conserve EVRYSDI en el frasco original de color ámbar, en posición vertical y herméticamente cerrado.
- Transcurridos 64 días desde la reconstitución, deseche la parte de EVRYSDI que no haya utilizado. Consulte la **fecha de eliminación** indicada en la etiqueta del frasco (v. figura C).
- Pregunte a su farmacéutico por la **fecha de eliminación** si no está escrita en la etiqueta del frasco.
- Deseche cualquier porción no utilizada de Evrysdi que se haya mantenido por encima de 40 °C.
- **Mantenga EVRYSDI y todos los medicamentos y las jeringas fuera del alcance de los niños.**

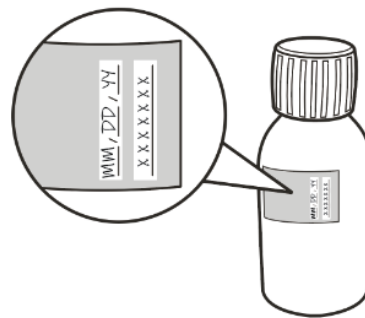


Figura C

A) Preparación y extracción de la dosis

Cómo preparar su dosis de EVRYSDI



Figura D

Paso A1

Retire el tapón empujándolo hacia abajo y girándolo entonces hacia la izquierda (sentido antihorario) (v. figura D).

No tire el tapón.

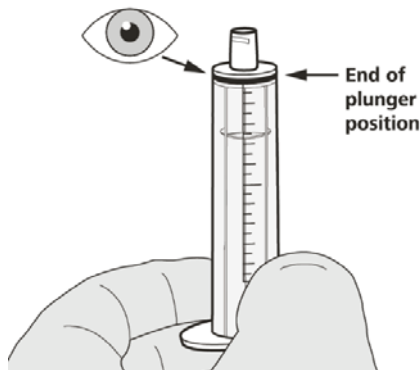


Figura E

Paso A2

Presione el émbolo de la jeringa para uso oral hasta el fondo para eliminar todo el aire contenido en la jeringa para uso oral (v. figura E).

De arriba abajo: End of plunger position.

De arriba abajo: Final de la posición del émbolo.

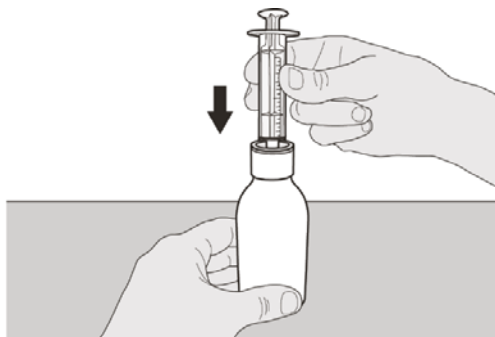


Figura F

Paso A3

Coloque el frasco de EVRYSDI en una superficie plana. Mientras mantiene el frasco en posición vertical, inserte la punta de la jeringa dentro del adaptador para el frasco (v. figura F).

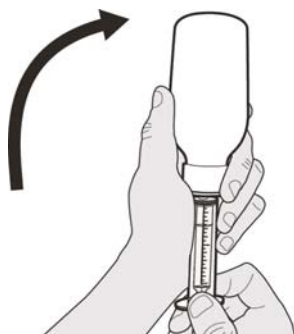


Figura G

Paso A4

Con cuidado, ponga el frasco boca abajo, con la punta de la jeringa para uso oral firmemente insertada en el adaptador para el frasco (v. figura G).

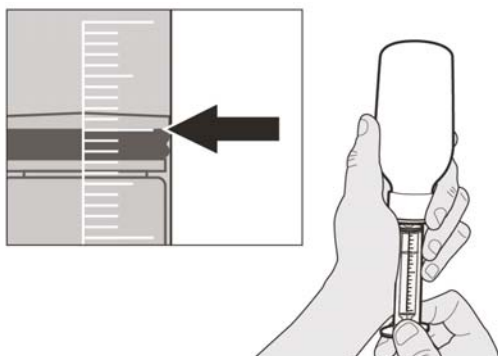


Figura H

Paso A5

Tire lentamente hacia atrás del émbolo para extraer la dosis de EVRYSDI recetada.

La parte superior de la junta negra del émbolo debe alinearse con la marca de mililitros de la jeringa para uso oral correspondiente a la dosis diaria recetada (v. figura H).

Después de extraer la dosis correcta, **sostenga el émbolo en su lugar para evitar que se mueva.**

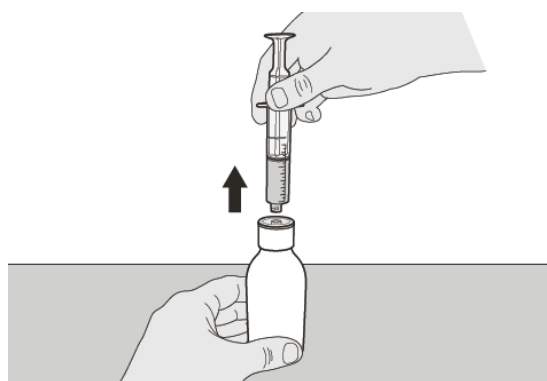


Figura I

Paso A6

Siga manteniendo el émbolo en su lugar para evitar que se mueva. Deje la jeringa para uso oral en el adaptador para el frasco y ponga el frasco en posición vertical, boca arriba. Coloque el frasco sobre una superficie plana. Retire la jeringa para uso oral del adaptador para el frasco tirando suavemente de ella hacia arriba mientras mantiene el émbolo en su lugar (v. figura I).

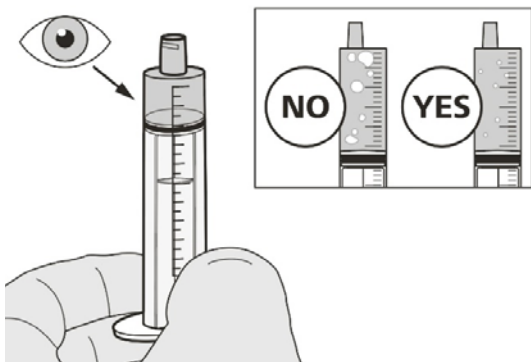


Figura J

De izquierda a derecha: NO, YES.

De izquierda a derecha: NO; Sí.

Paso A7

Sostenga la jeringa para uso oral con la punta de la jeringa apuntando hacia arriba. Examine el medicamento (EVERYSDI) contenido en la jeringa para uso oral. **Si** hay burbujas de aire grandes en la jeringa para uso oral (v. figura J) **o si** ha extraído una dosis incorrecta de EVERYSDI, inserte la punta de la jeringa firmemente en el adaptador para el frasco mientras el frasco está en posición vertical, boca arriba. Empuje el émbolo hasta el fondo para que EVERYSDI vuelva a entrar en el frasco y repita los pasos A4-A7.

Tome o administre EVERYSDI justo después de haberlo introducido en la jeringa para uso oral. Si no lo toma o administra en un plazo máximo de 5 minutos, elimine el líquido de EVERYSDI de la jeringa para uso oral en la basura doméstica. Para ello, empuje el émbolo hasta el fondo para eliminar EVERYSDI de la jeringa para uso oral. Prepare una nueva dosis comenzando en el paso A2.

Paso A8

Vuelva a poner el tapón en el frasco. Gire el tapón hacia la derecha (sentido horario) para cerrar herméticamente el frasco (v. figura K). No retire del frasco el adaptador.

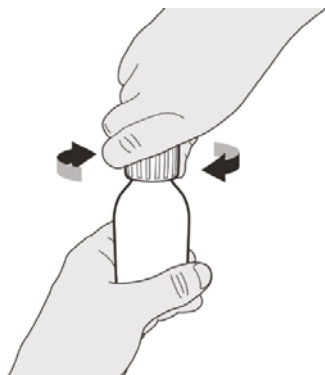


Figura K

Si está tomando o administrando la dosis de EVERYSDI por vía oral, siga las instrucciones que se presentan en **«B) Cómo tomar o administrar una dosis de EVERYSDI por vía oral»**.

Si se está administrando la dosis de EVERYSDI a través de una sonda de gastrostomía, siga las instrucciones que se presentan en **«C) Cómo administrar una dosis de EVERYSDI a través de una sonda de gastrostomía»**.

Si se está administrando la dosis de EVERYSDI a través de una sonda nasogástrica, siga las instrucciones que se presentan en **«D) Cómo administrar una dosis de EVERYSDI a través de una sonda nasogástrica»**.

B) Cómo tomar o administrar una dosis de EVRYSDI por vía oral

Siéntese erguido cuando tome una dosis de EVRYSDI por vía oral.



Figura L

Paso B1

Coloque la jeringa para uso oral dentro de la boca, **con la punta a lo largo de una de las mejillas**.

Presione lentamente el émbolo hasta el fondo para administrar la dosis completa de EVRYSDI (v. figura L).

Administrar EVRYSDI en la garganta o demasiado rápido puede provocar un atragantamiento.

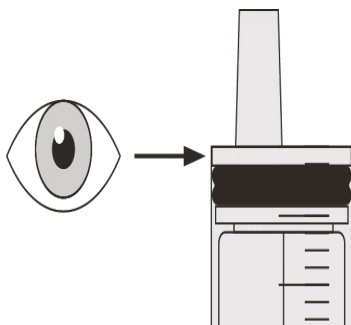


Figura M

Paso B2

Compruebe que no queda EVRYSDI en la jeringa para uso oral (v. figura M).



Figura N

Paso B3

Beba aproximadamente una cucharada sopera (15 ml) de agua justo después de tomar la dosis de EVRYSDI recetada, para asegurarse de que ha tragado el medicamento por completo (v. figura N).

Vaya al paso E para obtener información sobre la limpieza de la jeringa.

C) Cómo administrar una dosis de EVRYSDI a través de una sonda de gastrostomía

Si se está administrando EVRYSDI a través de una sonda de gastrostomía, pídale al médico que le muestre cómo examinar la sonda de gastrostomía antes de administrar EVRYSDI.

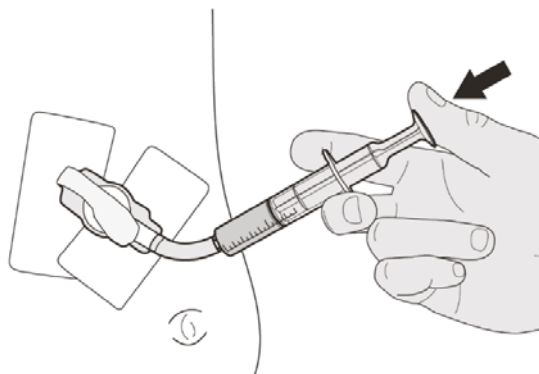


Figura O

Paso C1

Coloque la punta de la jeringa para uso oral dentro de la sonda de gastrostomía. Presione lentamente el émbolo hasta el fondo para administrar la dosis completa de EVRYSDI (v. figura O).

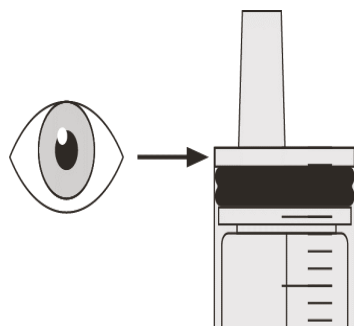


Figura P

Paso C2

Compruebe que no queda EVRYSDI en la jeringa para uso oral (v. figura P).

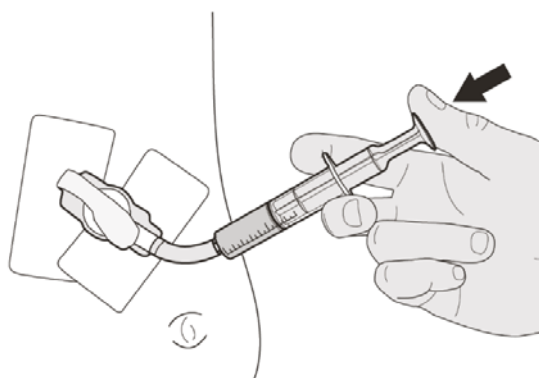


Figura Q

Paso C3

Purgue la sonda de gastrostomía con 10-20 ml de agua justo después de administrar la dosis de EVRYSDI recetada (v. figura Q).

Vaya al paso E para obtener información sobre la limpieza de la jeringa.

D) Cómo administrar una dosis de EVRYSDI a través de una sonda nasogástrica

Si se está administrando EVRYSDI a través de una sonda nasogástrica, pídale al médico que le muestre cómo examinar la sonda nasogástrica antes de administrar EVRYSDI.



Figura R

Paso D1

Coloque la punta de la jeringa para uso oral dentro de la sonda nasogástrica. Presione lentamente el émbolo hasta el fondo para administrar la dosis completa de EVRYSDI (v. figura R).

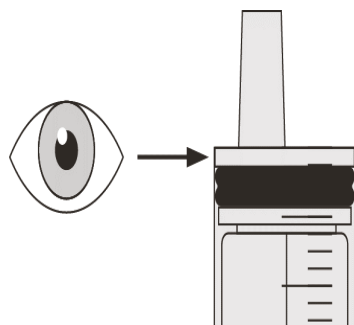


Figura S

Paso D2

Compruebe que no queda EVRYSDI en la jeringa para uso oral (v. figura S).



Figura T

Paso D3

Purgue la sonda nasogástrica con 10-20 ml de agua justo después de administrar la dosis de EVRYSDI recetada (v. figura T).

Vaya al paso E para obtener información sobre la limpieza de la jeringa.

E) Cómo limpiar la jeringa para uso oral después de utilizarla

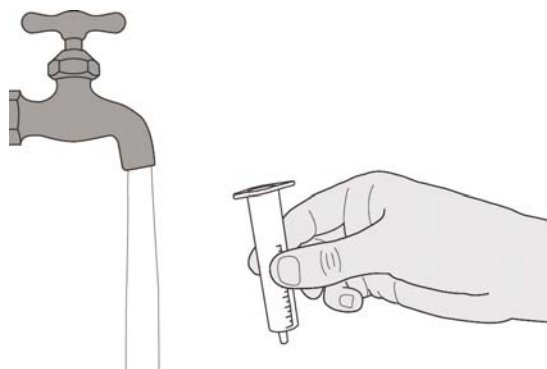


Figura U

Paso E1

Retire el émbolo de la jeringa para uso oral tirando de él hasta que salga de la jeringa.

Enjuague bien el cuerpo de la jeringa para uso oral con agua limpia (v. figura U).

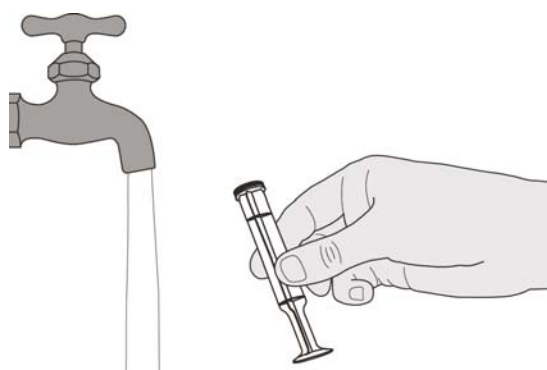


Figura V

Paso E2

Enjuague bien el émbolo con agua limpia (v. figura V).

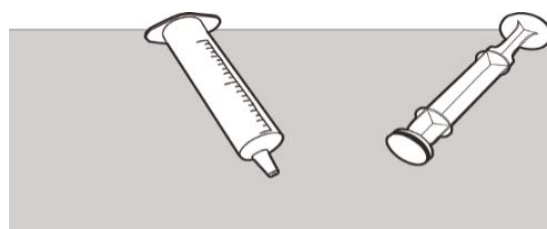


Figura W

Paso E3

Compruebe si el cuerpo y el émbolo de la jeringa para uso oral están limpios.

Coloque el cuerpo y el émbolo de la jeringa para uso oral sobre una superficie limpia en un lugar seguro para que se sequen (v. figura W).

Lávese las manos con agua y jabón.

Cuando el cuerpo y el émbolo de la jeringa para uso oral estén secos, introduzca el émbolo en el cuerpo de la jeringa para uso oral y conserve la jeringa junto con el medicamento.