

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

EVRYSDI

DCI: risdiplam

La información recogida en esta ficha técnica es válida para Risdiplam exclusivamente.

1. DESCRIPCIÓN

1.1 GRUPO TERAPÉUTICO/FARMACOLÓGICO DEL FÁRMACO

Grupo farmacoterapéutico: Otras drogas para desórdenes del sistema músculo-esquelético.

Código ATC: M09AX10

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución oral

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral o enteral

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD

No procede.

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: risdiplam.

Excipientes: Según lo aprobado en el registro sanitario.

Evrydsi se suministra en forma de polvo en un frasco de vidrio de color ámbar. Cada frasco con 2,0 g de polvo contiene 60 mg de risdiplam.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

El polvo se disuelve con agua purificada o agua estéril para preparaciones inyectables para obtener una solución oral que contenga 0,75 mg/ml de risdiplam (v. 4.2 *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*).

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Evrysdi está indicado **en pacientes de 2 meses de edad o mayores** para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME).

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA 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, **después de una comida**, aproximadamente a la misma hora todos los días, usando la jeringa para uso oral proporcionada.

EVRYSDI debe tomarse inmediatamente después de introducirlo en la jeringa para uso oral. Si no se toma EVRYSDI dentro de los 5 minutos, se debe desechar EVRYSDI de la jeringa para uso oral y se debe preparar una nueva dosis.

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

<i>Edad</i>	<i>Dosis diaria recomendada</i>
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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

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*).

En los lactantes amamantados, EVRYSDI debe administrarse después de la lactancia. EVRYSDI no se puede mezclar con fórmula o leche.

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 perdida. Se esperará hasta el día siguiente para administrar la dosis siguiente a la hora habitualmente programada.

2.2.1 **Pautas posológicas especiales**

Uso en pediatría

No se han estudiado 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

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Evrysdi en pacientes mayores de 60 años. No se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de la dosis basándose en los datos disponibles (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales* y 2.5.5 *Uso en geriatría*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

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 se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Evrysdi en pacientes con disfunción hepática. No se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de la dosis basándose en los datos disponibles (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales* y 2.5.7 *Disfunción hepática*).

2.3 CONTRAINDICACIONES

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

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Toxicidad embriofetal

Se ha observado toxicidad embriofetal 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 espermia 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*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

Evrysdi no tiene capacidad de causar abuso o dependencia.

2.4.3 Capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES

2.5.1 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 risdiplam. 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

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.

2.5.2 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.

2.5.3 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 risdiplam.

2.5.4 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*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

2.5.5 Uso en geriatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Evrysdi en pacientes mayores de 60 años. No se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de la dosis basándose en los datos disponibles (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales* y 3.1.2 *Ensayos clínicos*).

2.5.6 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*).

2.5.7 Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Evrysdi en pacientes con disfunción hepática. No se puede hacer ninguna recomendación de ajuste de la dosis basándose en los datos disponibles (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.6 REACCIONES ADVERSAS

2.6.1 Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Evrysdi se ha evaluado en tres estudios clínicos (FIREFISH, SUNFISH y JEWELFISH). Los estudios incluyeron a pacientes con AME de inicio infantil y con AME de inicio tardío.

La seguridad del tratamiento con Evrysdi para la AME de inicio infantil se basa en el estudio FIREFISH, un estudio sin enmascaramiento de dos partes realizado en pacientes con AME de inicio infantil. En la parte 1 del estudio FIREFISH, se ensayó Evrysdi con aumento escalonado de la dosis en dos cohortes (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Estudios de eficacia*). De los 62 pacientes que recibieron risdiplam en la parte 1 y la parte 2 del estudio FIREFISH durante un período de hasta 26 meses, 19 pacientes recibieron tratamiento durante más de 12 meses, con una exposición total de 48,6 años-paciente. Al no haber un grupo comparativo, las reacciones adversas de los pacientes con AME de inicio infantil

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

tratados con risdiplam en el estudio FIREFISH (parte 1 y parte 2) se definen como eventos adversos que afectan a $\geq 10\%$ de los pacientes (v. tabla 2).

La seguridad del tratamiento con Evrysdi para la AME de inicio tardío se basa en datos agrupados obtenidos de dos ensayos clínicos multicéntricos, los estudios SUNFISH (parte 1) y JEWELFISH. El perfil de seguridad observado en el estudio JEWELFISH concuerda con el observado en pacientes sin tratamiento previo que fueron tratados con Evrysdi en el ensayo SUNFISH (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Estudios de eficacia*). De los 63 pacientes que recibieron Evrysdi durante un período de hasta 27 meses, 58 pacientes recibieron tratamiento durante más de 12 meses, con una exposición total de 101,1 años-paciente. Las reacciones adversas agrupadas registradas en pacientes con AME de inicio tardío tratados con Evrysdi se presentan en la tabla 3. Al no haber un grupo comparativo, las reacciones adversas procedentes de los datos agrupados se definen como eventos que se registran en $\geq 10\%$ de los pacientes.

Los eventos adversos notificados en más del 20% de los pacientes con AME de inicio infantil fueron la pirexia, la infección respiratoria de vías altas y la neumonía, y en los pacientes con AME de inicio tardío fueron la pirexia, la tos, los vómitos y la infección respiratoria de vías altas.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos (tabla 2) se enumeran por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes con AME de inicio infantil tratados con Evrysdi en el estudio FIREFISH (partes 1 y 2) (N = 62)

Reacciones adversas	Número de eventos/100 años-paciente Exposición total en años-paciente = 48,6	Incidencia	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Infección respiratoria de vías altas	47,4	27,4%	Muy frecuente
Neumonía	30,9	21,0%	Muy frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	20,6	16,1%	Muy frecuente
Diarrea	18,5	12,9%	Muy frecuente
Vómitos	35,0	12,9%	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia	94,7	32,3%	Muy frecuente

Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes con AME de inicio tardío tratados con EvrySDi en los estudios SUNFISH (parte 1) y JEWELFISH (N = 63)

Reacciones adversas	Número de eventos/100 años-paciente Exposición total en años-paciente = 101,1	Incidencia	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Infección respiratoria de vías altas	28,7	22,2%	Muy frecuente
Nasofaringitis	21,8	19,0%	Muy frecuente
Faringitis	6,9	11,1%	Muy frecuente
Gripe	8,9	11,1%	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	64,3	17,5%	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	29,7	27,0%	Muy frecuente
Dolor bucofaríngeo	14,8	17,5%	Muy frecuente
Inflamación respiratoria de vías altas	13,9	11,1%	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

Vómitos	26,7	25,4%	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia	45,5	36,5%	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción	8,9	12,7%	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor en extremidad	9,9	11,1%	Muy frecuente

2.6.2 Experiencia poscomercialización

No procede.

2.7 SOBREDOSIS

No se han registrado sobredosis de Evrysdi en ensayos clínicos. No se han estudiado dosis superiores a las del esquema posológico recomendado. No se conoce ningún antídoto en caso de sobredosis de risdiplam.

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

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

El Evrysdi 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 Evrysdi 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 risdiplam junto con un inhibidor de la CYP3A.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

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 Evrysdi y su principal metabolito circulante, M1, no indujeron a las enzimas del CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 o 3A4. En estudios *in vitro* se ha demostrado que el Evrysdi 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.

En consecuencia, Evrysdi puede aumentar la exposición a los fármacos administrados concomitantemente que sean metabolizados por la CYP3A. El modelo farmacocinético de base fisiológica indica un aumento promedio entre leve y moderado en la exposición al midazolam (un sustrato sensible de la CYP3A) de hasta 3 veces en los pacientes pediátricos de 5 meses a 18 años de edad y de hasta 2 veces en los adultos. En consonancia con la práctica clínica, se recomienda hacer el seguimiento de posibles efectos adversos de los sustratos de la CYP3A, sobre todo en el caso de fármacos con un margen terapéutico estrecho.

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. Se desconoce la trascendencia clínica de la administración concomitante con sustratos de MATE1 o MATE2-K.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

3.1.1 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). 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. Esto produce un aumento de la expresión de la proteína SMN funcional a partir del gen *SMN2*.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSIDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

La deficiencia de una proteína SMN funcional es el mecanismo fisiopatológico de todos los tipos de AME. 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 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 en pacientes con todos los tipos de AME y de todos los intervalos de edad (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Estudios de eficacia*).

3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia

La eficacia de Risdiplam 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 Risdiplam en los diversos tipos de pacientes con AME.

AME de inicio infantil

El estudio BP39056 (FIREFISH) es un estudio de fase II, sin enmascaramiento, para investigar la eficacia, la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica de Risdiplam en pacientes de 1-7 meses de edad en el momento de la inclusión, con diagnóstico de AME de tipo 1 (inicio de los síntomas entre los 28 días y los 3 meses de edad). En la parte 1 del estudio FIREFISH ($n = 21$), se ensayaron varias dosis diferentes de Risdiplam en la fase de aumento escalonado de la dosis, seguida de una fase de prolongación.

En la parte 1 del estudio FIREFISH se incluyó a los pacientes en dos cohortes de dosis. A los pacientes de la cohorte de la dosis menor ($n = 4$) no se les aumentó la dosis hasta la dosis mayor antes de que hubieran transcurrido 12 meses de tratamiento. En la cohorte de la dosis mayor ($n = 17$) se incluyen pacientes cuya dosis se ajustó a 0,2 mg/kg antes de que hubieran transcurrido 12 meses de tratamiento. En la parte 2 del estudio FIREFISH ($n = 41$), se evaluaron la eficacia y la seguridad del tratamiento con Risdiplam con la dosis recomendada de 0,2 mg/kg.

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-III (Bayley Scales of Infant and Toddler*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

Development – Third Edition [BSID-III]). La eficacia también se confirmó mediante la determinación de la supervivencia, la supervivencia sin ventilación mecánica, la función motora y el logro de hitos del desarrollo motor en el módulo 2 del Examen neurológico infantil de Hammersmith (*Hammersmith Infant Neurological Examination Module 2* [HINE-2]), y la función motora medida mediante la Prueba de trastornos neuromusculares infantiles del Children's Hospital of Philadelphia (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* [CHOP-INTEND]). Por otra parte, la eficacia se confirmó mediante evaluaciones de la amplitud del potencial de acción muscular compuesto (PAMC), la deglución y la alimentación, así como el número de hospitalizaciones.

En la parte 1 del estudio FIREFISH, la mediana de la edad de comienzo de los signos y síntomas clínicos de la AME de tipo 1 fue de 2,0 meses (intervalo: 0,9-3,0 meses), el 71% eran pacientes de sexo femenino, el 81% eran de raza blanca y el 19% eran asiáticos. 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). Todos los pacientes contaban con la confirmación genética de delección homocigótica o de heterocigosidad compuesta predictivas de la pérdida de función del gen *SMN1* y con dos copias del gen *SMN2*. La mediana de la puntuación en la escala CHOP-INTEND al inicio fue de 24,0 puntos (intervalo: 10,0-34,0 puntos), la mediana de la puntuación en la escala HINE-2 fue de 1,0 punto (intervalo: 0,0-3,0 puntos) y la mediana de la amplitud del PAMC al inicio fue de 0,2 mV (intervalo: 0,0-0,6 mV).

En la parte 1 del estudio FIREFISH, la mediana de la duración del tratamiento con Risdiplam fue de 14,8 meses (intervalo: 0,6-26,0 meses) y 19 pacientes fueron tratados durante un mínimo de 12 meses. Los resultados de los parámetros de valoración de la eficacia de la parte 1 del estudio FIREFISH se describen en la tabla 4.

Tabla 4 Eficacia de Risdiplam en pacientes con AME de inicio infantil (estudio BP39056, FIREFISH, parte 1) tras 12 meses de tratamiento

Parámetros de valoración de la eficacia	Todos los pacientes N = 21*	Cohorte de la dosis mayor n = 17
	N.º de pacientes (n [%]) (IC90%) ^a	
Hitos del desarrollo motor y función motora		
BSID-III^{1, d}		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

Pacientes que se mantienen sentados sin apoyo durante al menos 5 segundos	7 (33,3%) (16,8, 53,6)	7 (41,2%) (21,2, 63,6)
Puntuación en la escala CHOP-INTEND^{2, d}		
Pacientes que alcanzan una puntuación ≥ 40	11 (52,4%) (32,8, 71,4)	10 (58,8%) (36,4, 78,8)
Pacientes que logran una mejoría ≥ 4 puntos respecto al inicio	18 (85,7%) (67,1, 96,0)	15 (88,2%) (67,4, 97,9)
Puntuación en la escala HINE-2^{3, d}		
Pacientes con respuesta en cuanto a los hitos del desarrollo motor evaluados mediante la escala HINE-2	14 (66,7%) (46,4, 83,2)	13 (76,5%) (54,0, 91,5)
Pacientes con logro de hitos del desarrollo motor ⁴		
Control de la cabeza	15 (71,4%) (51,3, 86,8)	13 (76,5%) (54,0, 91,5)
Giro	10 (47,6%) (28,6, 67,2)	10 (58,8%) (36,4, 78,8)
Bipedestación	1 (4,8%) (0,2, 20,7)	1 (5,9%) (0,3, 25,0)
Supervivencia y supervivencia sin ventilación mecánica		
Pacientes vivos sin ventilación mecánica permanente ^{5, b, c}	19 (90,5%) (72,6, 96,9)	16 (94,1%) (73,0, 98,8)
Pacientes vivos ^{b, c}	19 (90,5%) (72,6, 96,9)	16 (94,1%) (73,0, 98,8)
Deglución y alimentación^d		
Pacientes con capacidad de alimentarse por vía oral ⁶	18 (85,7%) (67,1, 96,0)	15 (88,2%) (67,4, 97,9)
PAMC (nervio cubital)^d		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

Pacientes que presentan un aumento $\geq 0,3$ mV respecto el inicio en la amplitud máxima negativa del PAMC	13 (61,9%) (41,7, 79,4)	13 (76,5%) (54,0, 91,5)
Utilización de los servicios de atención de salud^e		
Pacientes sin hospitalizaciones	8 (38,1%) (20,6, 58,3)	8 (47,1%) (26,0, 68,9)
	Número por años-paciente (IC90%) ^f	
N.º de hospitalizaciones	1,17 (0,80, 1,65)	1,03 (0,65, 1,54)

* La población de todos los pacientes incluye a pacientes de la cohorte 1 y la cohorte 2. Los pacientes de la cohorte 1 ($n = 4$) recibieron tratamiento con una dosis menor (0,08 mg/kg) y no se les aumentó la dosis hasta la dosis recomendada antes de que hubieran transcurrido 12 meses de tratamiento. Los pacientes de la cohorte 2 ($n = 17$) eran pacientes cuya dosis se ajustó hasta la dosis recomendada (0,2 mg/kg) antes de que hubieran transcurrido 12 meses de tratamiento.

^a Intervalo de confianza (IC) del 90% (IC90%) determinado usando el método de Clopper-Pearson.

^b Proporción estimada usando la metodología de Kaplan-Meier.

^c IC90% determinado usando la transformación logarítmica en los dos ejes complementaria para la función de supervivencia estimada. Los errores estándar se calcularon mediante la fórmula de Greenwood.

^d Se considera que los pacientes que fallecieron o que fueron retirados del estudio son pacientes sin respuesta ($n = 2$ en el mes 12).

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

^f IC90% determinados usando un método exacto.

¹ Determinados ítems de la escala de motricidad gruesa BSID-III se registraron en vídeo de forma sistemática en los centros de estudio, y 5 de los ítems, incluido el ítem 22, fueron puntuados por dos evaluadores centrales independientes.

² La puntuación total de la escala CHOP-INTEND se calcula sumando las puntuaciones de 16 ítems (puntuación máxima de 64 puntos).

³ La escala HINE-2 evalúa 8 hitos del desarrollo que se puntúan en una escala de 3, 4 o 5 puntos, en las que una puntuación de 0 indica la incapacidad de realizar una tarea y una puntuación de 2-4 (dependiendo de la tarea) indica el logro completo del hito. Se clasifica a los pacientes como pacientes con respuesta en cuanto a los hitos del desarrollo motor si el número de hitos respecto a los que se observa mejoría es mayor que el número de hitos en los que se observa un empeoramiento. Una mejoría en un paciente con respuesta en cuanto a los hitos del desarrollo motor se define como un aumento ≥ 2 puntos en la capacidad de dar patadas (o puntuación máxima) o un aumento ≥ 1 punto en el control de la cabeza, el giro, la sedestación, el gateo, la bipedestación o la marcha.

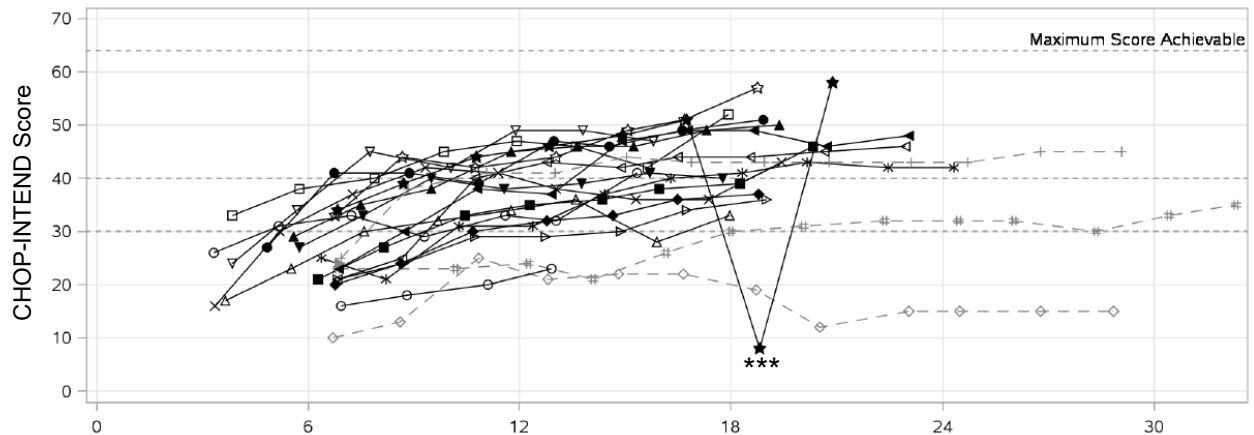
⁴ Los hitos del desarrollo motor de la escala HINE-2 incluyen el control de la cabeza («con tambaleo» y «capaz de mantenerla erguida todo el tiempo»), giro («capaz de girarse hacia el lado», «de decúbito prono a decúbito supino» y «de decúbito supino a decúbito prono») y bipedestación («capaz de aguantar peso»).

⁵ Ventilación mecánica permanente definida como traqueostomía o ≥ 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

⁶ La capacidad de alimentación por vía oral incluye a los pacientes que se alimentan exclusivamente por vía oral (todos los pacientes: $n = 15$; cohorte de la dosis mayor: $n = 13$) y en combinación con una sonda de alimentación (todos los pacientes: $n = 3$; cohorte de la dosis mayor: $n = 2$). Un paciente no podía deglutir al inicio.

Figura 1. Parte 1 del estudio FIREFISH: Gráfico de las puntuaciones individuales en la escala CHOP-INTEND en función del tiempo[‡]



[‡] Las líneas discontinuas (grises) representan la cohorte de la dosis menor; las líneas continuas (negras) representan la cohorte de la dosis mayor.

*** Un paciente no cooperó durante la visita del mes 12.

CHOP-INTEND Score: Puntuación en la escala CHOP-INTEND; Maximum Score Achievable: Puntuación máxima alcanzable.

Todos los pacientes que estaban vivos en el mes 12 presentaron una mejoría en las puntuaciones de la escala CHOP-INTEND en comparación con los valores iniciales, excepto un participante que no cooperó durante la evaluación de la visita del mes 12, tal como se ve en la figura 1. Al cabo de 12 meses de tratamiento con Risdiplam, el 90% (19/21) de todos los pacientes estaban vivos sin necesidad de ventilación mecánica permanente, el 52% (11/21) de los pacientes habían alcanzado una puntuación ≥ 40 en la escala CHOP-INTEND y ningún paciente había perdido la capacidad de deglutir.

En lo que respecta a la cohorte de la dosis mayor, en la que se trató a los pacientes con la dosis recomendada de Risdiplam, el 41% (7/17) de los pacientes fueron capaces de sentarse de forma independiente y mantenerse sentados durante ≥ 5 segundos (BSID-III, ítem 22), y el 94% (16/17) de los pacientes estaban vivos en el mes 12. Estos resultados indican una desviación de trascendencia clínica respecto a la historia natural de la AME de inicio infantil sin tratamiento. Tal como se ha descrito en la historia natural de la AME de inicio infantil sin tratamiento, no cabría esperar que los pacientes lograsen la capacidad de sentarse de forma independiente, y cabría esperar que solo el 25% de estos pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

sobrevivieran sin necesidad de ventilación mecánica permanente más allá de los 14 meses de edad.

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 Risdiplam en pacientes con AME de tipo 2 o tipo 3 de 2-25 años de edad. La parte 1 es un estudio exploratorio aleatorizado de búsqueda de dosis, con enmascaramiento doble y comparativo con placebo, seguido de un período de prolongación sin enmascaramiento. En la parte 1 del estudio SUNFISH, 51 pacientes (pacientes capaces e incapaces de caminar) fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 al Risdiplam o al placebo durante un mínimo de 12 semanas de tratamiento. Después de seleccionar la dosis para la parte 2, todos los pacientes pasaron a recibir la dosis recomendada.

Los criterios de valoración de la eficacia se definieron como la media de la variación respecto al inicio en las evaluaciones de la función motora y la media de la variación respecto al inicio en la función respiratoria. La función motora se evaluó mediante tres escalas motoras: la Escala de medición de la función motora (*Motor Function Measure* [MFM]), la Escala de función motora de Hammersmith ampliada (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* [HFMSE]) y el Módulo de la extremidad superior revisado (*Revised Upper Limb Module* [RULM]). La función respiratoria se evaluó mediante varios parámetros incluidos en la capacidad vital forzada (CVF). Estos parámetros de eficacia de la parte 1 del estudio SUNFISH son idénticos a los parámetros de eficacia utilizados en la parte 2.

La escala MFM 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 MFM se expresa como porcentaje (intervalo: 0-100) de la puntuación máxima posible, y las puntuaciones mayores son indicativas de una función motora mayor. La MFM mide las capacidades funcionales motoras que se relacionan con funciones cotidianas importantes que se distribuyen a lo largo de la escala MFM, lo que indica que pequeñas variaciones en la función motora pueden dar lugar a ganancias o pérdidas importantes de las funciones cotidianas. Se definió a los pacientes con variación individual de trascendencia clínica como aquellos que tenían una mejoría de al menos 3 puntos.

En la parte 1 del estudio SUNFISH, los pacientes fueron incluidos en dos grupos de edad: grupo A (12-25 años, $n = 20$) y grupo B (2-11 años, $n = 31$). La mediana de la edad al inicio del tratamiento fue de 15 años en el grupo A, 5 años en el grupo B y 7 años en la población de todos los pacientes. En conjunto, la mediana de la edad de comienzo de los signos y síntomas clínicos fue de 14 meses (intervalo: 2-70 meses), el 53% eran

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

pacientes de sexo femenino, el 94% eran de raza blanca y el 2% eran asiáticos. Todos los pacientes tenían AME de tipo 2 (73%) o AME de tipo 3 (27%); el 90% de los pacientes tenían 3 copias del gen *SMN2* y el 8% tenían 4 copias del gen *SMN2*. La mayoría de los pacientes eran incapaces de caminar (86%), tenían escoliosis (57%), y el 12% tenían escoliosis grave. Al inicio, antes de recibir la primera dosis de Risdiplam, los pacientes tenían una amplia variedad de puntuaciones totales de la función motora, con una media de 42,9 puntos (intervalo: 10,4-81,3; $n = 44$) en la escala MFM32.

En la parte 1 del estudio SUNFISH, la mediana de la duración del tratamiento con Risdiplam fue de 21 meses (intervalo: 10-27 meses) y 50 pacientes recibieron tratamiento con Risdiplam durante al menos 12 meses.

Se produjo una mejoría de trascendencia clínica en la MFM en todos los grupos de edad; en conjunto, el 58% de los pacientes (25/43) presentaron una mejoría en la MFM32 (variación ≥ 3 puntos respecto al inicio). En los grupos de edad de 12-25 años (grupo A) y de 2-11 años (grupo B), el 42% de los pacientes (8/19) y el 71% de los pacientes (17/24) presentaron una mejoría en la escala MFM 32 (variación ≥ 3 puntos respecto al inicio), respectivamente.

La eficacia también fue confirmada por los valores estables en las pruebas de la función pulmonar, que indicaron que no se produjo un deterioro de la función respiratoria (media de la variación del 1,2% respecto al inicio en el mejor valor porcentual previsto de la capacidad vital forzada, desviación estándar [DE] = 12,3) en todos los pacientes.

Se comparó la puntuación total en la escala MFM de la parte 1 del estudio SUNFISH con un grupo de referencia externo que se configuró agrupando dos grupos de referencia externos, el estudio NatHis-SMA y el grupo comparativo con placebo del estudio WN29836. Las características clave al inicio (incluidas la edad, el tipo de AME, la capacidad o incapacidad de caminar y el número de copias del gen *SMN2*) fueron muy similares en los pacientes tratados con Risdiplam y el grupo de referencia externo.

Se usó un análisis ponderado para comparar las puntuaciones en la escala MFM obtenidas en la parte 1 del estudio SUNFISH con el grupo de referencia externo. En la tabla 5 se muestra una comparación de los resultados en la escala MFM obtenidos en la parte 1 del estudio SUNFISH con los datos de referencia externos según la ponderación de los datos de cada paciente por el inverso de la probabilidad basada en el índice de propensión.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

Tabla 5. Comparación de la puntuación total en la escala MFM en el mes 12 de la parte 1 del estudio SUNFISH con el grupo de referencia externo: análisis ponderado

Criterio de valoración	Pacientes de la parte 1 del estudio SUNFISH (N = 48) ¹	Grupo de referencia externo ² (N = 107)	Comparación del tratamiento
Puntuación total en la escala MFM³			
Valor inicial, media (DE)	47,8 (15,4)	47,7 (12,3)	
Mes 12	Ponderada, n = 48,0	Ponderada, n = 49,4	
Variación respecto al inicio, media minimocuadrática (IC95%)	2,54 (0,98, 4,09)	0,02 (-1,55, 1,59)	Media (IC95%) 2,52 (1,26, 3,77)
Valor <i>p</i>			0,0001
Proporción de pacientes (IC95%) que lograron una mejoría (es decir, variación respecto al inicio ≥3)	56,3% (41,2%, 71,3%)	25,3% (12,1%, 38,4%)	Cociente de riesgos instantáneos (IC95%) 5,05 (1,85, 13,76)
Valor <i>p</i>			0,0015

¹ Un paciente de la parte 1 del estudio SUNFISH que abandonó el estudio antes de la visita del mes 12 fue excluido de este análisis, y dos pacientes fueron excluidos después del recorte por ausencia de superposición de las distribuciones del índice de propensión.

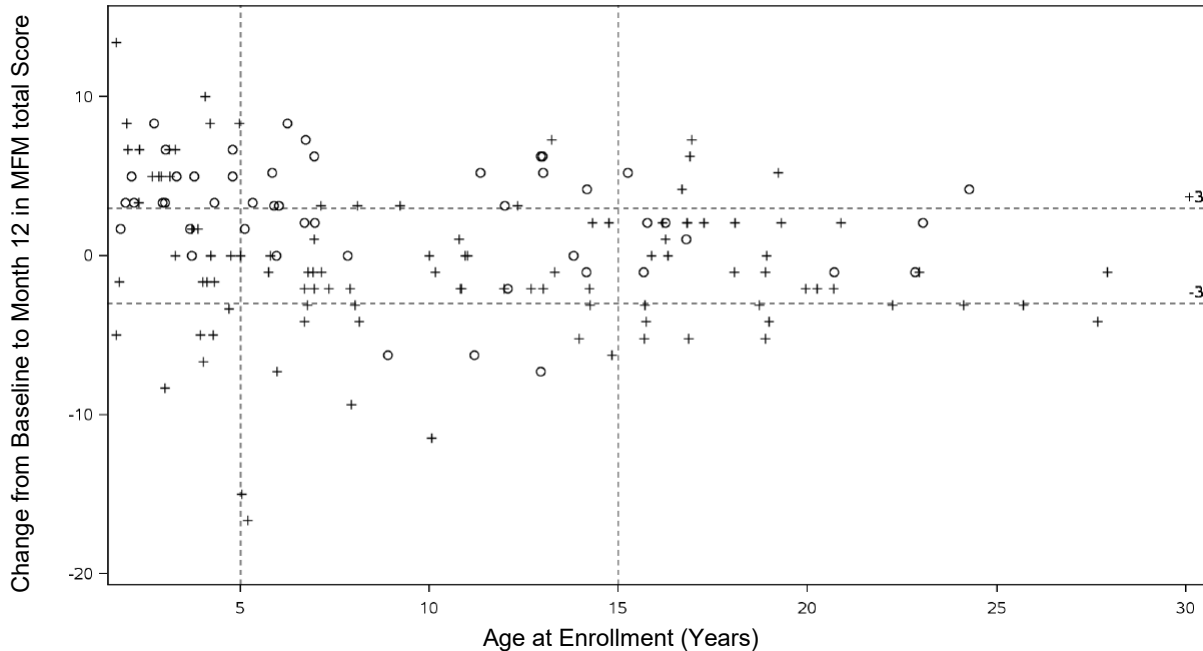
² Se excluyó a un total de 31 pacientes de la comparación con el grupo de referencia externo (12 debido a la ausencia de datos sobre factores pronóstico, 17 debido a la ausencia de datos iniciales, de la semana 52 o de ambos, y 2 con 2 copias del gen *SMN2*).

³ La puntuación total en la escala MFM incluye la MFM 32 y la MFM 20. La MFM 32 se usó en pacientes ≥6 años y la MFM 20 se utilizó en pacientes <6 años. La puntuación total en la MFM se expresa como porcentaje (intervalo: 0-100) de la puntuación máxima posible en la MFM 20 o la MFM 32.

El análisis de la puntuación total en la escala MFM demuestra una mejoría importante en la función motora en pacientes con AME de inicio tardío en comparación con el grupo de referencia externo después de 12 meses de tratamiento con Risdiplam. En la figura 2 se muestran los datos de pacientes individuales que se usaron en el análisis ponderado de la puntuación total en la escala MFM.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

Figura 2 Variación desde el inicio hasta el mes 12 de la puntuación total en la escala MFM por edad en el momento de la inclusión de los pacientes de la parte 1 del estudio SUNFISH y el grupo de referencia externo



Change from Baseline to Month 12 in
desde el inicio hasta el mes 12 de la puntuación total en la escala MFM; Age at Enrollment (Years): Edad en el momento de la inclusión (años).

MFM total Score: Variación
MFM total Score: Variación

Proteína SMN en los pacientes con AME de inicio infantil y AME de inicio tardío tratados con Risdiplam

Los datos sobre la proteína SMN obtenidos de 84 pacientes con AME, incluidos pacientes con AME de inicio infantil (parte 1 del estudio FIREFISH) y pacientes con AME de inicio tardío (parte 1 del estudio SUNFISH y estudio JEWELFISH), demostraron un aumento promedio de la concentración sanguínea de la proteína SMN superior a 2 veces respecto al inicio. El aumento en la concentración de la proteína SMN se observó cuatro semanas después de comenzar el tratamiento y se mantuvo durante todo el período de tratamiento de al menos 12 meses en los ensayos clínicos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

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 6 meses a 60 años de edad que recibieron tratamiento con terapias para la AME (incluido el nusinersén) ≥ 90 días antes de recibir Risdiplam. En el momento del análisis, se había incluido a 12 pacientes (intervalo de edad: 13-52 años) con AME de tipo 2 o 3; la mediana del seguimiento fue de 14 meses con tratamiento con Risdiplam. Los pacientes mantuvieron un aumento promedio de la concentración sanguínea de proteína SMN de 2,2 veces en comparación con los valores iniciales.

3.1.3 Inmunogenicidad

No procede.

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

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

Después de la administración de Risdiplam 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 recomendada de 0,2 mg/kg fue de 1930 ng·h/ml. La exposición estimada en los pacientes con AME de inicio tardío (edad de 2-24 años en el momento de la inclusión) en el estudio SUNFISH con la dosis recomendada fue de 2010 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 ≥ 20 kg). La concentración máxima observada (media de la $C_{\text{máx}}$) era de 123-184 ng/ml.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

3.2.1 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.

3.2.2 Distribución

Las estimaciones de parámetros farmacocinéticos poblacionales para un paciente de 14,9 kg fueron las siguientes: volumen aparente de distribución en el compartimiento central de 61 l, volumen de distribución en el compartimiento periférico de 33 l y aclaramiento intercompartimental de 0,55 l/h.

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

3.2.3 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 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 ABC, disminución del 9% de la $C_{m\acute{a}x}$).

3.2.4 Eliminación

Los análisis farmacocinéticos poblacionales estimaron un aclaramiento aparente (CL/F) de 2,2 l/h del Risdiplam en un paciente con un peso de 14,9 kg.

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

relacionado con el fármaco presente en la circulación. Se identificó que el metabolito farmacológicamente inactivo M1 era el principal metabolito circulante.

3.2.5 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 para investigar la farmacocinética del Risdiplam en pacientes mayores de 60 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

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética del Risdiplam en pacientes con disfunción hepática.

Etnia

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

3.3 **DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

3.3.1 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 recomendada.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

3.3.2 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 recomendada. 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.

3.3.3 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 recomendada 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.

3.3.4 Toxicidad para la función reproductora

En estudios en ratas preñadas tratadas con Risdiplam, fue evidente la toxicidad embriofetal, 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 recomendada 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 recomendada de Risdiplam en los pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSIDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

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.

3.3.5 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 recomendada. 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 promedia observada en el ser humano con la dosis recomendada. 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

promedia obtenida en el ser humano con la dosis recomendada) 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 promedia obtenida en el ser humano con la dosis recomendada, 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 promedia obtenida en el ser humano con la dosis recomendada. Los parámetros hematológicos se mantuvieron inalterados durante el tratamiento con Risdiplam 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.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

Conservación

~~Conforme al registro local.~~

Manténgase en el frasco de color ámbar original para protegerlo de la luz.

Después de la reconstitución, la solución oral debe conservarse en el refrigerador (a 2-8 °C) durante un período de hasta 64 días. No debe congelarse. La solución oral debe conservarse en el frasco original y el frasco debe mantenerse siempre en posición vertical hacia arriba, con el tapón bien cerrado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

Periodo de validez

~~Conforme al registro local.~~

Almacenado a no más de 25°C durante 24 meses.

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad (indicada con «VEN» en el caso del polvo y con «Desechar después del» en el caso de la solución oral reconstituida) escrita en el envase o en el frasco.

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

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 evitar la exposición aérea al polvo de Evrysdi y deben seguirse las pautas locales. Se recomienda usar equipo apropiado (por ejemplo, una campana ventilada).

Se evitará 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.

Si se produjera dicho contacto, lavar la parte afectada con abundante agua y jabón; los ojos deben enjuagarse con agua.

Instrucciones para la reconstitución

1. Golpee suavemente el fondo del frasco de vidrio cerrado para descompactar el polvo.
2. Quite el tapón, pero no lo tire.
3. Vierta cuidadosamente 79 ml de agua purificada o agua estéril para preparaciones inyectables en el frasco de Evrysdi para obtener la solución oral con 0,75 mg/ml.
4. Inserte en la apertura 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. Pasado ese tiempo, vuelva a agitar bien el frasco durante otros 15 segundos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

6. Anote en el frasco la fecha de caducidad y escriba el número de lote de la solución oral reconstituida (calculada como 64 días después de la reconstitución; el día de la reconstitución se cuenta como día 0).
7. Vuelva a colocar el frasco en su caja de cartón original con las jeringas (en bolsas).
8. Dispense con las «Instrucciones de uso» de Evrysdi y el prospecto correspondiente. Advierta a los pacientes de que es importante leer la información para la manipulación que se describe en las instrucciones de uso.

La solución oral reconstituida debe conservarse en el refrigerador a una temperatura de 2-8 °C. No debe congelarse. Se desechará la parte que no se haya utilizado al cabo de 64 días después de la reconstitución.

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

Presentación	Tamaño de la jeringa	Volumen de administración	Incrementos de la jeringa
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.

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.

Preparación de la dosis correcta antes de la administración

1. Quite el tapón a prueba de niños presionando hacia abajo y girando el tapón hacia la izquierda. No tire el tapón.
2. Presione el émbolo de la jeringa para uso oral hasta abajo para eliminar todo el aire contenido en la jeringa para uso oral.
3. Manteniendo el frasco en posición vertical hacia arriba, inserte la punta de la jeringa dentro del adaptador del frasco.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

4. Con cuidado, ponga el frasco boca abajo, con la punta de la jeringa para uso oral firmemente insertada en el adaptador del frasco.
5. Tire lentamente hacia atrás del émbolo para extraer el volumen prescrito de Evrysdi. La parte superior del émbolo negro debe alinearse con la marca de mililitros de la jeringa para uso oral correspondiente al volumen de dosis prescrito. Después de extraer la dosis correcta, mantenga el émbolo sujeto para evitar que se mueva.
6. Siga manteniendo el émbolo sujeto para evitar que se mueva. Deje la jeringa para uso oral en el adaptador del frasco y ponga el frasco en posición vertical hacia arriba. Coloque el frasco en una superficie plana. Retire del frasco la jeringa para uso oral tirando suavemente de ella hacia arriba.
7. Sostenga la jeringa para uso oral con la punta de la jeringa apuntando hacia arriba. Examine el medicamento de la jeringa para uso oral. Si hay burbujas grandes en la jeringa para uso oral o si ha extraído una dosis incorrecta de Evrysdi, inserte la punta de la jeringa firmemente en el adaptador del frasco. Empuje el émbolo hasta el fondo para que el medicamento vuelva a entrar en el frasco y repita los pasos 4-7.
8. Tome o administre Evrysdi inmediatamente después de haberlo introducido en la jeringa para uso oral. Si no se toma en un plazo máximo de 5 minutos, deséchelo de la jeringa para uso oral y prepare una nueva dosis.
9. Vuelva a poner el tapón en el frasco. Gire el tapón hacia la derecha para cerrar bien el frasco. No retire del frasco el adaptador para el frasco.

Administración oral

Siéntese erguido cuando tome una dosis de Evrysdi por vía oral

1. Coloque la punta de la jeringa para uso oral dentro de la boca con la punta tocando alguna de las mejillas. Empuje lentamente el émbolo hasta el fondo para administrar la dosis completa de Evrysdi. Administrar Evrysdi en la garganta o demasiado rápido puede provocar un atragantamiento.
2. Asegúrese de que se administra la dosis completa. No tire la jeringa para uso oral reutilizable (vea, a continuación, las instrucciones de limpieza de la jeringa para uso oral).
3. Asegúrese de que el paciente beba un poco de agua después de tomar la dosis prescrita de Evrysdi.

Administración a través de una sonda de gastrostomía o una sonda nasogástrica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EVRYSDI POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL 0,75 mg/mL

1. Coloque la punta de la jeringa dentro de la sonda de gastrostomía o la sonda nasogástrica. Presione lentamente el émbolo hasta el fondo para administrar la dosis completa de Evrysdí.
2. Asegúrese de que se administra la dosis completa. No tire la jeringa para uso oral reutilizable (vea, a continuación, las instrucciones de limpieza de la jeringa para uso oral).
3. Purgue la sonda de gastrostomía o la sonda nasogástrica con 10-20 ml de agua después de administrar la dosis prescrita de Evrysdí.

Limpieza de la jeringa para uso oral reutilizable

1. Retire el émbolo de la jeringa para uso oral. Enjuague bien el cuerpo de la jeringa para uso oral con agua limpia.
2. Enjuague bien el émbolo con agua limpia.
3. 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 para que se sequen. Lávese las manos. Una vez secos, vuelva a montar el émbolo en el cuerpo de la jeringa para uso oral y guárdela hasta el siguiente uso.

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre Evrysdí 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.

4.3 PRESENTACIÓN

Polvo para Solución oral (frasco)

1

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños