FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

EVRYSDI

DCI: risdiplam

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

---

1. DESCRIPCIÓN

1.1 GRUPO TERAPÉUTICO/FARMACOLÓGICO DEL FÁRMACO

Grupo farmacoterapéutico: Otras drogas para desórdenes del sistema musculoesquelético

Código ATC: M09AX10

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución oral

Comprimidos recubiertos

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Polvo para solución oral: Oral o enteral

Comprimido recubierto: Oral o enteral

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIOACTIVIDAD

No procede.

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: risdiplam.

Evrysdi polvo para solución oral:

Excipientes: Mannitol, Isomalt, Sabor Frutilla, Ácido Tartárico, Benzoato de Sodio, Macrogol, Sucralosa, Ácido Ascórbico, Edetato Disódico Dihidrato.

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

Aprobado por el ISP bajo Resolución exenta RW N°37654/26 del 15-oct-2026

El polvo se disuelve con agua purificada o agua 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*).

Evrysdi comprimidos recubiertos:

Cada comprimido recubierto de Evrysdi contiene 5 mg de risdiplam

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Evrysdi está indicado para el tratamiento de la atrofia muscular espinal (AME) 5q en pacientes con un diagnóstico clínico de AME Tipo 1, Tipo 2 o Tipo 3, o que tienen entre una y cuatro copias del gen SMN2.

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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, con o sin alimentos.

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).

Evrysdi polvo para solución oral:

Evrysdi polvo para solución oral debe ser reconstituido por un profesional sanitario antes de su dispensación.

Evrysdi polvo para solución oral está disponible para todos los grupos de edad.

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.

Evrysdi comprimidos recubiertos:

Los comprimidos recubiertos de Evrysdi están disponibles para los pacientes a los que se les haya prescrito la dosis de 5 mg

Tabla 1: Esquema posológico por edad y peso corporal

Edad[a] y peso corporal	***Dosis diaria recomendada***	***Forma farmacéutica***
<2 meses	0,15 mg/kg	Polvo para solución oral
De 2 meses a <2 años	0,20 mg/kg	
≥2 años (<20 kg)	0,25 mg/kg	

≥2 años (≥20 kg)	5 mg	Polvo para solución oral o comprimido recubierto
[a] Basada en la edad corregida para los lactantes prematuros.		

El médico deberá prescribir la forma farmacéutica más apropiada según la dosis requerida y las necesidades de cada paciente. En el caso de pacientes que tengan dificultad para tragar un comprimido entero, se puede dispersar el comprimido o se puede prescribir el polvo para solución oral.

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. Se dispone de datos limitados posteriores a la autorización de comercialización obtenidos en lactantes menores de 16 días (v 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Método de administración

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*).

Evrysdi polvo para solución oral:

Se debe utilizar la jeringa para uso oral reutilizable que se proporciona para administrar la dosis diaria de Evrysdi polvo para solución oral.

El paciente debe beber agua después de tomar Evrysdi polvo para solución oral reconstituido 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 polvo para solución oral a través de la sonda. Se debe purgar la sonda con agua después de administrar Evrysdi polvo para solución oral (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.

Evrysdi comprimidos recubiertos:

Los comprimidos recubiertos de Evrysdi se deben tragar enteros con agua o dispersarse en una pequeña cantidad de agua potable no clorada (p. ej., agua embotellada) a temperatura ambiente (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación). No se deben masticar, cortar ni triturar los comprimidos.

Si el comprimido recubierto de Evrysdi se dispersa en agua potable no clorada (p. ej., agua embotellada), se debe tomar inmediatamente. Los comprimidos recubiertos de Evrysdi no se deben dispersar en ningún otro líquido que no sea agua en botella. Se debe desechar la dispersión preparada si no se utiliza en los 10 minutos siguientes a la adición del agua potable no clorada (p. ej., agua embotellada). No se debe exponer la dispersión preparada a la luz solar.

Si la dispersión preparada se derrama o entra en contacto con la piel, se debe lavar la zona con agua y jabón.

Si el paciente es incapaz de tragar y tiene una sonda nasogástrica o de gastrostomía, el comprimido recubierto de Evrysdi dispersado se debe administrar a través de una sonda de 8 French o superior. La sonda debe lavarse con el agua potable no clorada (al menos 15 ml) utilizada para enjuagar el vaso en el que se realice la dispersión (véase *4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*).

Dosis diferidas u omitidas

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

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

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

Todavía no se han determinado la seguridad ni la eficacia de Evrysdi en pacientes pediátricos menores de 16 días en ensayos clínicos (v. *3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia*). Se dispone de datos limitados de seguridad obtenidos en el contexto de la experiencia poscomercialización en pacientes menores de 16 días tratados con Evrysdi a la dosis recomendada. No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Evrysdi en lactantes prematuros antes de alcanzar la edad corregida de 16 días

Uso en geriatría

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

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

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

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 esperma mientras reciban el tratamiento ni durante los 4 meses posteriores a la última dosis de Evrysdi (v. *2.5 Uso en poblaciones especiales* y *3.3.3 Trastornos de la fecundidad*).

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 discutir 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.

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 Evrysdi.

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*).

2.5.5 Uso en geriatría

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

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

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

2.6 REACCIONES ADVERSAS

2.6.1 Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

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

El estudio FIREFISH es un estudio sin enmascaramiento, de dos partes, en el que se incluyó a 62 pacientes con AME de inicio infantil de 2,2-6,9 meses de edad. La mediana de la duración de la exposición fue de 27,8 meses (intervalo: 0,6-46,5 meses) (v. *3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia*). Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos en pacientes con AME de inicio infantil que se presentan en la tabla 2 se basan en el análisis combinado de pacientes de las partes 1

y 2 del estudio FIREFISH. Las reacciones adversas se definen como aquellos eventos adversos que se producen en ≥5% de los pacientes y cuya asociación causal con Evrysdi es posible.

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

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

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	**Reacción adversa**	**Incidencia *N* = 62 *n* (%)**	**Número de eventos/ 100 años-paciente Exposición total en años-paciente: 142,4**	**Categoría de frecuencia**
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	12 (19,4)	9,8	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	18 (29,0)	16,2	Muy frecuente

* Incluye los términos de dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, eritema, foliculitis, erupción, erupción eritematosa, erupción maculopapular y erupción papular.

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

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

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

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

RAINBOWFISH es un estudio sin enmascaramiento de un solo grupo en el que se había incluido a 26 pacientes con AME presintomática que tenían de 16 a 41 días de edad al administrar la primera

dosis. En el análisis principal, la mediana de la duración de la exposición fue de 20,4 meses (intervalo: 10,6 - 41,9 meses) (v. *3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia*). El perfil de seguridad de Evrysdi en los pacientes presintomáticos del estudio RAINBOWFISH concuerda con el perfil de seguridad de los pacientes con AME sintomática tratados con Evrysdi en ensayos clínicos.

Perfil de seguridad en pacientes tratados anteriormente con otros tratamientos modificadores de la AME

Según el análisis principal del estudio JEWELFISH, el perfil de seguridad de Evrysdi en pacientes con tratamiento previo que recibieron Evrysdi durante un máximo de 59 meses (incluidos los que previamente siguieron tratamiento con nusinersén [*n* = 76] o con onasemnogén abeparvovec [*n* = 14]) concuerda con el perfil de seguridad observado en pacientes con AME que no habían recibido anteriormente tratamiento y fueron tratados con Evrysdi en los estudios FIREFISH (partes 1 y 2), SUNFISH (partes 1 y 2) y RAINBOWFISH (v. 3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia).

2.6.2 Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Evrysdi (tabla 4). Las reacciones adversas se enumeran según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado y la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000).

Tabla 4 Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	**Reacción adversa**	**Categoría de frecuencia**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea[1]	Desconocida
Trastornos cardiacos	Taquicardia[2]	Poco frecuente

[1] No se pudo estimar la tasa de incidencia ni la categoría de frecuencia considerando los datos disponibles.

[2] La categoría de frecuencia de las reacciones adversas observadas únicamente en el contexto de la experiencia poscomercialización se define como el límite superior del intervalo de confianza del 95 % calculado basándose en el número total de pacientes expuestos a Evrysdi en los ensayos fundamentales.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Vasculitis cutánea: los síntomas remitieron tras la retirada permanente de Evrysdi.

Taquicardia: los síntomas remitieron tras la interrupción de Evrysdi y se reanudaron tras la repetición del tratamiento con Evrysdi.

2.7 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.

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

El Risdiplam se metaboliza principalmente por la flavomonooxigenasa 1 y 3 (FMO1 y FMO3), y también por las enzimas del sistema del citocromo P450 (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 y 3A7. El 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 [$C_{máx}$]). No es necesario ajustar la dosis cuando se administre Evrysdi junto con un inhibidor de la CYP3A.

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

El omeprazol no afectó a la farmacocinética del risdiplam administrado en forma de comprimido. Por lo tanto, el comprimido de risdiplam puede administrarse concomitantemente con medicamentos que aumentan el pH gástrico (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H2 y antiácidos).

Efectos de Evrysdi sobre otros medicamentos

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

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

En estudios *in vitro* se ha demostrado que el risdiplam y su metabolito principal no son inhibidores importantes de la MDR1 humana, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, el OATP1B3 ni los transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT1 y OAT3). Sin embargo, el

risdiplam y su metabolito son inhibidores *in vitro* del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) humano y de los transportadores de expulsión de toxinas y múltiples fármacos (MATE)1 y MATE2-K. A concentraciones terapéuticas del fármaco, no se prevé ninguna interacción con sustratos del OCT2. Según datos de estudios *in vitro*, Evrysdi puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que se eliminan a través de MATE1 o MATE2-K. Se desconoce la trascendencia clínica de la administración concomitante con sustratos de MATE1 o MATE2-K.

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) que ha sido diseñado para tratar la AME causada por mutaciones en el cromosoma 5q que dan lugar a una deficiencia de la proteína SMN. La deficiencia de la proteína SMN funcional es el mecanismo fisiopatológico de todos los tipos de AME. Risdiplam corrige el corte y empalme de SMN2 para desplazar el equilibrio desde la exclusión del exón 7 hacia la inclusión del exón 7 en el transcrito de ARNm dando lugar a un aumento de la producción de proteína SMN funcional y estable. Así pues, 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 los ensayos clínicos FIREFISH, SUNFISH y JEWELFISH de pacientes con AME de inicio infantil y con AME de inicio tardío, risdiplam dio lugar a un aumento uniforme y duradero de la proteína SMN en sangre, con una mediana de variación superior a 2 veces en un plazo de 4 semanas desde el inicio del tratamiento. Este aumento de la proteína SMN se mantuvo durante todo el período de tratamiento de 24 meses como mínimo (v. *3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia*).

Electrofisiología cardiaca

El efecto del risdiplam sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio realizado en 47 sujetos adultos sanos. A la exposición terapéutica, el risdiplam no prolongó el intervalo QTc.

3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia

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

AME de inicio infantil

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

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 terapéutica. 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. Al inicio, la mediana de la puntuación en la escala CHOP-INTEND fue de 23 (intervalo: 8-37) y la mediana de la puntuación en el módulo HINE-2 fue de 1 (intervalo: 0-5). Las características demográficas y nosológicas iniciales de los pacientes incluidos en la parte 1 fueron similares a las de los pacientes de la parte 2.

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 BSID-III, ítem 22) tras 12 meses de tratamiento en la parte 2; el 29% de los pacientes (*n* = 12/41, IC90%: 17,8%, 43,1%, *p* <0,0001) alcanzaron este hito.

Los criterios clave de valoración de la eficacia en los pacientes tratados con Evrysdi en la parte 1 y la parte 2 del estudio FIREFISH se presentan en la tabla 5 y se muestran en la figura 1 y la figura 2.

Tabla 5 Resumen de los criterios clave de valoración de la eficacia en el mes 12 y el mes 24 (parte 1 y parte 2 del estudio FIREFISH)

Criterios de valoración de la eficacia	**Mes 12**	**Mes 24**
	Proporción de pacientes (IC90%)	
Hitos de la función motora y del desarrollo motor	***N* = 58[a]**	
BSID-III: sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos	32,8% (22,6%, 44,3%)	60,3% (48,7%, 71,2%)
CHOP-INTEND: puntuación ≥40	56,9% (45,3%, 68,0%)	74,1% (63,0%, 83,3%)
CHOP-INTEND: aumento de ≥4 puntos respecto al inicio	89,7% (80,6%, 95,4%)	87,9% (78,5%, 94,2%)
HINE-2: pacientes con respuesta en cuanto a los hitos motores[b]	77,6% (66,7%, 86,2%)	82,8% (72,5%, 90,3%)
Alimentación		
Capacidad para alimentarse por vía oral[c]	84,5% (74,5%, 91,7%)	82,8% (72,5%, 90,3%)
Uso de los servicios de atención de salud		
Ausencia de hospitalizaciones[d]	48,3% (36,9%, 59,8%)	34,5% (24,2%, 46,0%)
Supervivencia y supervivencia sin eventos	**N = 62[a]**	
Supervivencia sin eventos[e]	87,1% (78,1%, 92,6%)	83,8% (74,3%, 90,1%)
Pacientes vivos	91,9% (83,9%, 96,1%)	90,3% (81,9%, 94,9%)

Abreviaturas: BSID-III: escalas Bayley de desarrollo infantil, 3.ª edición; CHOP-INTEND: Prueba de trastornos neuromusculares infantiles del Children's Hospital of Philadelphia (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders); HINE-2: módulo 2 del Examen neurológico infantil de Hammersmith (Hammersmith Infant Neurological Examination); IEC: informe del estudio clínico.

[a] En lo que respecta a la supervivencia y la supervivencia sin ventilación mecánica, se agruparon los datos de todos los pacientes que habían recibido alguna dosis de risdiplam en la parte 1 y la parte 2 (*n* = 62). En cuanto a los criterios de valoración de la eficacia de los hitos de la función motora y del desarrollo motor, la alimentación y el uso de servicios de atención de salud, se agruparon los datos de todos los pacientes que recibieron la dosis terapéutica 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] Definición de pacientes con respuesta según el módulo HINE-2: a los efectos de este análisis, se define como pacientes con respuesta a los que presentan un aumento ≥2 puntos (o puntuación máxima) en la capacidad de patear O un aumento ≥1 punto en los hitos motores de control cefálico, giro, sedestación, gateo, bipedestación o marcha Y un número de hitos en los que se observa una mejoría mayor que el número de hitos en los que se observa un empeoramiento.

[c] Incluye a los pacientes alimentados exclusivamente por vía oral (41 pacientes en los meses 12 y 24) y los alimentados por vía oral en combinación con alimentación por sonda (8 pacientes en el mes 12 y 7 pacientes en el mes 24).

[d] Se contabilizan como hospitalizaciones todos los ingresos hospitalarios que durarán al menos dos días.

[e] Un evento consiste en cumplir el criterio de valoración de la ventilación mecánica permanente, definida como una 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. Cuatro pacientes cumplieron el criterio de valoración de la ventilación mecánica permanente antes del mes 24. En estos 4 pacientes se observó un aumento de al menos 4 puntos en la puntuación en la escala CHOP-INTEND respecto al inicio.

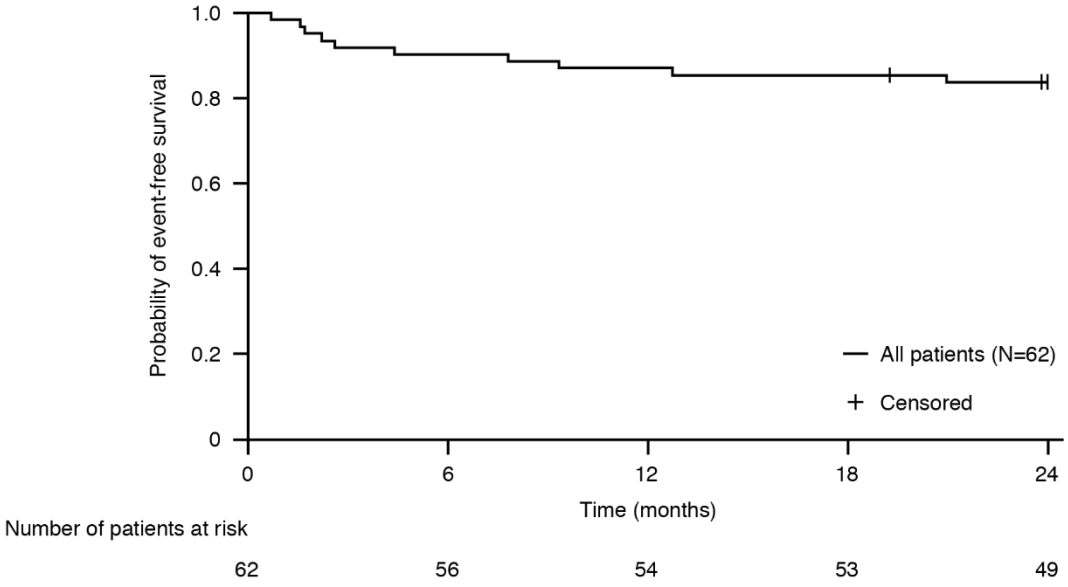
En el mes 24, el 40% (23/58) de los pacientes que recibieron la dosis terapéutica fueron capaces de sentarse sin apoyo durante 30 segundos (BSID-III, ítem 26). Además, los pacientes siguieron

alcanzando otros hitos motores, según la determinación mediante el módulo HINE-2 en el mes 24; el 78% de los pacientes tenían capacidad para girarse (el 31% de los pacientes pudieron girarse hacia un lado, el 7% pudieron girarse pasando de decúbito prono a supino y el 40% pudieron girarse pasando de decúbito supino a prono) y el 28% de los pacientes alcanzaron alguna variable de bipedestación (16% de los pacientes con capacidad de bipedestación sin apoyo y 12% con capacidad de bipedestación con apoyo).

La proporción de pacientes vivos sin ventilación mecánica permanente (supervivencia sin eventos) fue del 84% de todos los pacientes en el mes 24 (v. figura 1). Seis lactantes murieron (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, cuatro pacientes necesitaron ventilación mecánica permanente.

Estos resultados indican una desviación de trascendencia clínica respecto a la historia natural de la AME de inicio infantil sin tratamiento. Los pacientes con AME de inicio infantil no tratada nunca podrían sentarse sin ayuda, y se prevé que solo el 25% sobrevivan sin ventilación mecánica permanente más allá de los 14 meses de edad.

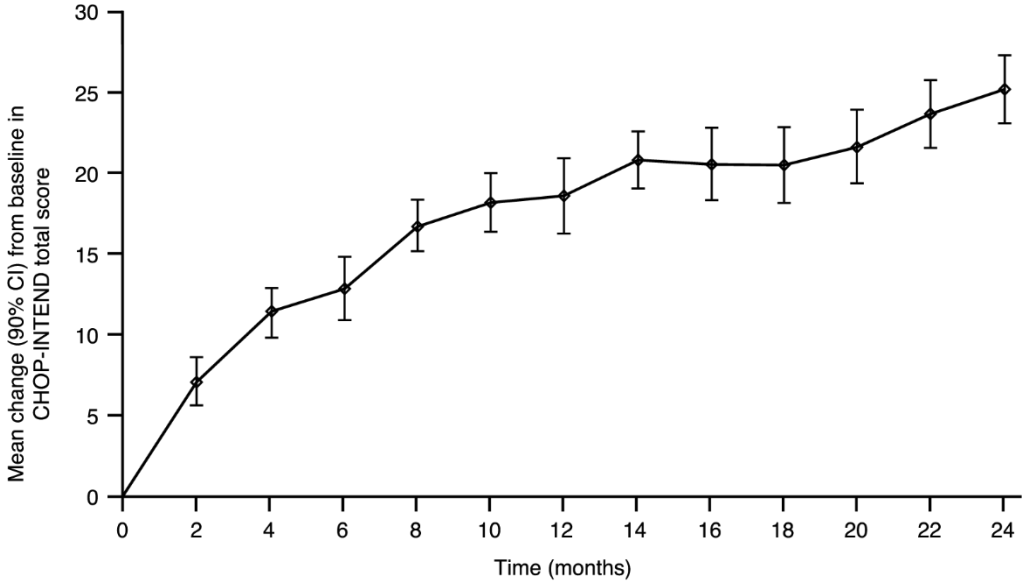
Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia sin eventos (partes 1 y 2 del estudio FIREFISH)



De arriba abajo: Probability of event-free survival: Probabilidad de supervivencia sin eventos; Time (months): Tiempo (meses); Number of patients at risk: N.º de pacientes en riesgo; All patients: Todos los pacientes; Censored: Sometidos a censura estadística.

+ Sometidos a censura estadística: Se sometió a censura estadística a dos pacientes porque habían acudido antes a la visita del mes 24. Un paciente fue sometido a censura estadística tras suspender el tratamiento; falleció 3,5 meses después.

Figura 2. Media de la variación respecto al inicio en la puntuación total en la escala CHOP-INTEND (partes 1 y 2 del estudio FIREFISH)



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

AME de inicio tardío

El estudio BP39055 (SUNFISH) es un ensayo multicéntrico, de 2 partes, para investigar la eficacia, la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica de Evrysdi en pacientes con AME de tipo 2 o tipo 3 de 2-25 años de edad. La parte 1 fue una porción exploratoria de búsqueda de dosis, y la parte 2 fue la porción confirmatoria aleatorizada, con enmascaramiento doble y comparativa con placebo. Los pacientes de la parte 1 no participaron en la parte 2.

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

Parte 2 del estudio SUNFISH

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

La mediana de la edad de los pacientes al inicio del tratamiento fue de 9,0 años (intervalo: 2-25 años) y la mediana del tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas iniciales de AME y el primer tratamiento fue de 102,6 (intervalo: 1-275) meses. De los 180 pacientes incluidos en el ensayo, el 51% eran mujeres, el 67% eran blancos y el 19% eran asiáticos. Al inicio, el 67% de los pacientes tenían escoliosis (32% de ellos tenían escoliosis grave). Al inicio, la media de la puntuación en la escala MFM32 fue de 46,1, y de 20,1 en el Módulo de la extremidad superior

revisado (RULM). Las características demográficas iniciales estaban equilibradas entre los grupos de Evrysdi y del placebo, con la excepción de un desequilibrio de pacientes con escoliosis (63,3% de los pacientes en el grupo de Evrysdi y 73,3% de los pacientes en el grupo de referencia que recibió el placebo).

En el análisis principal de la parte 2 del estudio SUNFISH, 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 de los criterios secundarios de valoración clave se muestran en la tabla 6 y en las figuras 3 y 4.

Tabla 6 Resumen de la eficacia en pacientes con AME de inicio tardío en el 12° mes de tratamiento (parte 2 del estudio SUNFISH)

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

MC = mínimos cuadrados.

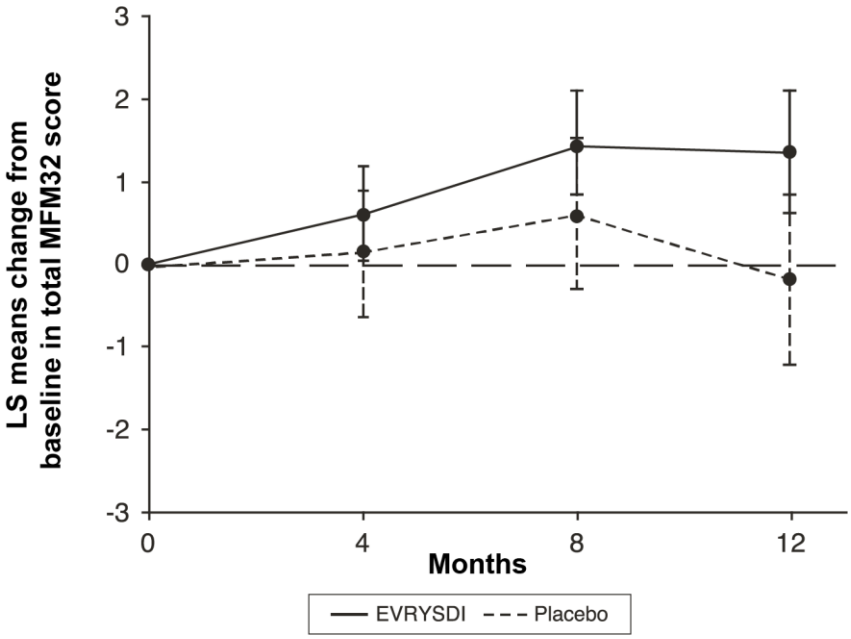
1. Teniendo en cuenta la regla de datos faltantes para la escala MFM32, se excluyó a 6 pacientes del análisis (Evrysdi: *n* = 115; placebo: *n* = 59).
2. Los datos se analizaron mediante un modelo de efectos mixtos para medidas repetidas con la puntuación total al inicio, el tratamiento, la visita, el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

En comparación con los pacientes que recibieron placebo, los pacientes tratados con Evrysdi presentaron una mejoría importante de la función motora evaluada mediante la escala MFM32 (diferencia media de 1,55 puntos; *p* = 0,0156) tras 12 meses de tratamiento. Los pacientes de 2-5 años de edad tratados con Evrysdi presentaron la mayor mejoría en la escala MFM32 en comparación con los pacientes de referencia que recibieron el placebo (aumento ≥3 puntos: 78,1% frente al 52,9%). Los pacientes de ≥18 años de edad tratados con Evrysdi alcanzaron la estabilización de la enfermedad (variación respecto al inicio en la puntuación total en la escala MFM32 ≥0 puntos: 57,1% frente al 37,5%). Se observó una mejoría constante en comparación con el valor inicial en la MFM32 tanto en pacientes con AME tipo 2 como en pacientes con AME tipo 3

(1,54 puntos [IC95%: 0,06, 3,02] y 1,49 puntos [IC95%: –0,94, 3,93], respectivamente) tratados con Evrysdi en comparación con los que recibieron el placebo.

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

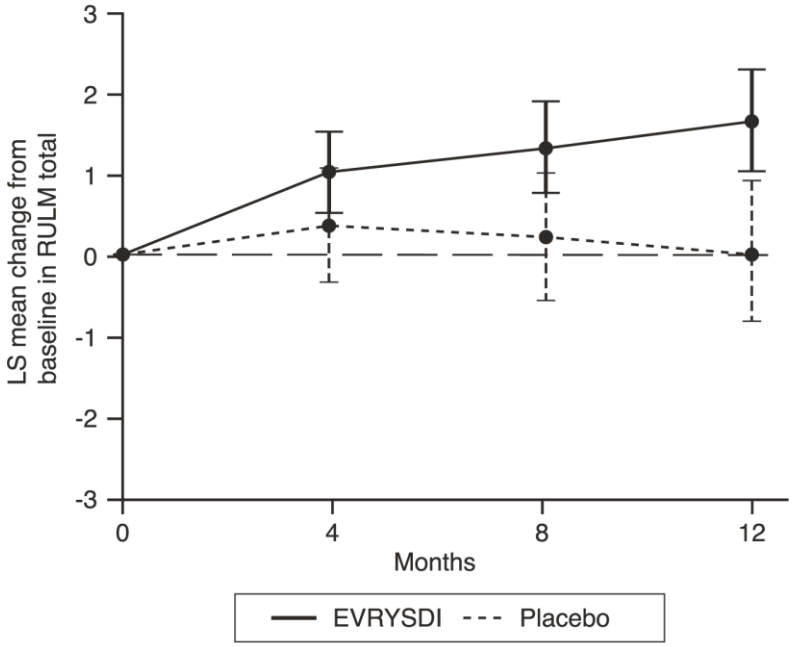
Figura 3: Media de la variación respecto al inicio en la puntuación total en la escala MFM32 durante 12 meses en la parte 2 del estudio SUNFISH[1]



De arriba abajo: LS mean change from baseline in MFM32 total = Media minimocuadrática de la variación respecto al inicio en la puntuación total en la escala MFM32; Months = Meses.

[1] Diferencia de medias minimocuadráticas de la variación respecto al inicio en la puntuación en la escala MFM32 [IC95%]

Figura 4: Media de la variación respecto al inicio en la puntuación total en el RULM durante 12 meses en la parte 2 del estudio SUNFISH[1]



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

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

Tras completar 12 meses de tratamiento, 117 pacientes siguieron recibiendo Evrysdi. En el momento del análisis realizado a los 24 meses, en estos pacientes tratados con Evrysdi durante 24 meses se mantuvo en general la mejoría de la función motora entre el mes 12 y el mes 24. La media de la variación respecto al inicio en la escala MFM32 fue de 1,83 (IC95%: 0,74, 2,92) y en el módulo RULM fue de 2,79 (IC95%: 1,94, 3,64) en el mes 24.

Parte 1 del estudio SUNFISH

La eficacia de Evrysdi en pacientes con AME de inicio tardío también estuvo respaldada por los resultados de la parte 1, la parte de búsqueda de dosis del estudio SUNFISH. En la parte 1, se incluyó a 51 pacientes con AME de tipo 2 y 3 (incluidos 7 pacientes ambulatorios) de 2-25 años de edad. Tras 1 año de tratamiento con la dosis terapéutica (la dosis seleccionada para la parte 2), hubo una mejoría de trascendencia clínica en la función motora determinada mediante la escala MFM32, con una variación media de 2,7 puntos (IC95% 1,5, 3,8) respecto al inicio. La mejoría en la escala MFM32 se mantuvo durante hasta 2 años bajo tratamiento con Evrysdi (media de la variación de 2,7 puntos [IC95%: 1,2, 4,2]).

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

teniendo en cuenta la progresión natural de la AME (tras 1 año: variación media de –0,6; tras 2 años: variación media de –2,0).

AME presintomática

El estudio BN40703 (RAINBOWFISH) es 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 todavía no presentan síntomas.

La eficacia en pacientes con AME presintomática se evaluó en el mes 12 en 26 pacientes [población por intención de tratar (IDT)] tratados con Evrysdi La mediana de la edad de estos pacientes al recibir la primera dosis fue de25 días (intervalo: 16-41 días), el 62% eran de sexo femenino y el 85% eran de raza blanca. Ocho pacientes , 13 pacientes y 5 pacientes 2, 3 ≥4 copias del gen *SMN2, respectivamente*. Al inicio, la mediana de la puntuación en la escala CHOP-INTEND fue de 51,5 (rango: 35-62,0), la mediana de la puntuación en el módulo HINE-2 fue de 2,5 (intervalo: 0-6,0) y la mediana del potencial de acción muscular compuesto (PAMC) cubital fue de 3,6mV (intervalo: 0,5-6,7mV).

La población del análisis principal de la eficacia (N = 5) estaba formada por pacientes con 2 copias del gen *SMN2* y una amplitud inicial del PAMC ≥ 1,5 mV. En estos pacientes, la mediana de la puntuación en la escala CHOP-INTEND fue de 48,0 (intervalo: de 36,0 a 52,0), la mediana de la puntuación en el módulo HINE-2 fue de 2,0 (intervalo: de 1,0 a 3,0) y la mediana de la amplitud del PAMC fue de 2,6 mV (intervalo: de 1,6 a 3,8 mV) al inicio.

El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes en la población del análisis principal de la eficacia con capacidad de sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos (escala de motricidad gruesa BSID-III, ítem 22) en el mes 12; una proporción estadísticamente significativa y de trascendencia clínica de pacientes alcanzó este hito en comparación con el criterio predefinido de desempeño del 5 %.

Los criterios de valoración clave de la eficacia en los pacientes tratados con Evrysdi se muestran en las tablas 7 y 8 y en la figura 5.

Tabla 7: Capacidad de sentarse según lo definido por el ítem 22 de la escala BSID-III en los pacientes presintomáticos en el mes 12

Criterio de valoración de la eficacia	**Población**		
	Eficacia primaria (N = 5)	Pacientes con 2 copias del gen *SMN2*[a] (N=8)	IDT (N=26)
Proporción de pacientes con capacidad de sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos (BSID-III, ítem 22); (IC90%)	80 % (34,3 %, 99,0 %) p <0,0001[b]	87.5 % (52.9 %, 99.4 %)	96.2 % (83.0 %, 99.8 %)

Abreviaturas: BSID-III = Escalas Bayley de desarrollo infantil - Tercera edición; IC = intervalo de confianza; IDT = intención de tratar.
[a] Los pacientes con 2 copias del gen *SMN2* tenían una mediana de amplitud del PAMC de 2,0 (intervalo: 0,5-3,8) al inicio.
[b] El valor de p se basa en una prueba binomial exacta unilateral. El resultado se comparó con un umbral del 5 %.

Además, el 80 % (4/5) de la población del análisis principal de la eficacia, el 87,5 % (7/8) de los pacientes con 2 copias del gen *SMN2* y el 80,8 % (21/26) de los pacientes de la población IDT lograron sentarse sin apoyo durante 30 segundos (BSID-III, ítem 26).

Los pacientes de la población IDT alcanzaron también hitos del desarrollo motor según el módulo HINE-2 en el mes 12 (N = 25). En esta población, el 96,0 % de los pacientes podían sentarse [1 paciente (1/8 pacientes con 2 copias del gen *SMN2*) consiguió sentarse de forma estable y 23 pacientes (6/8, 13/13, 4/4 de los pacientes con 2, 3 y ≥4 copias del gen *SMN2*, respectivamente) consiguieron pivotar/rotar]. Además, el 84 % de los pacientes podían mantenerse en pie; el 32 % (N = 8) de los pacientes podían mantenerse en pie con apoyo (3/8, 3/13 y 2/4 pacientes con 2, 3 y ≥4 copias del gen *SMN2*, respectivamente) y el 52 % (N = 13) de los pacientes podían mantenerse en pie sin ayuda (1/8, 10/13 y 2/4 de los pacientes con 2, 3 y ≥4 copias del gen *SMN2*, respectivamente). Además, el 72 % de los pacientes podían saltar, caminar con apoyo o caminar sin apoyo; el 8 % (N = 2) de los pacientes podían saltar (2/8 pacientes con 2 copias del gen *SMN2*), el 16 % (N = 4) podían caminar con apoyo (3/13 y 1/4 pacientes con 3 y ≥4 copias del gen *SMN2*, respectivamente) y el 48 % (N = 12) podían caminar de forma independiente (1/8, 9/13 y 2/4 pacientes con 2, 3 y ≥4 copias del gen *SMN2*, respectivamente). En siete pacientes no se evaluó la capacidad de caminar en el mes 12.

Tabla 8 Resumen de los criterios clave de valoración de la eficacia de pacientes presintomáticos en el mes 12

Criterios de valoración de la eficacia	Población IDT (N = 26)
Hitos de la función o mota	
Proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación total de 50 o superior en la escala CHOP-INTEND (IC90%)	92 %[a] (76,9 %, 98,6 %)
Proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación total de 60 o superior en la escala CHOP-INTEND (IC90%)	80%[a] (62,5%, 91,8%)
Alimentación	
Proporción de pacientes con capacidad para alimentarse por vía oral (IC90%)	96,2%[b] (83,0%, 99,8%)
Uso de los servicios de atención de salud	
Proporción de pacientes sin necesidad de hospitalizaciones[c] (IC90%)	92,3% (77,7%, 98,6%)
Supervivencia sin eventos[d] Proporción de pacientes con supervivencia sin eventos (IC90%)	100% (100%, 100%)

Abreviaturas: CHOP-INTEND: Prueba de trastornos neuromusculares infantiles del Children's Hospital of Philadelphia (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders); IC: Intervalo de confianza; IDT: por intención de tratar.

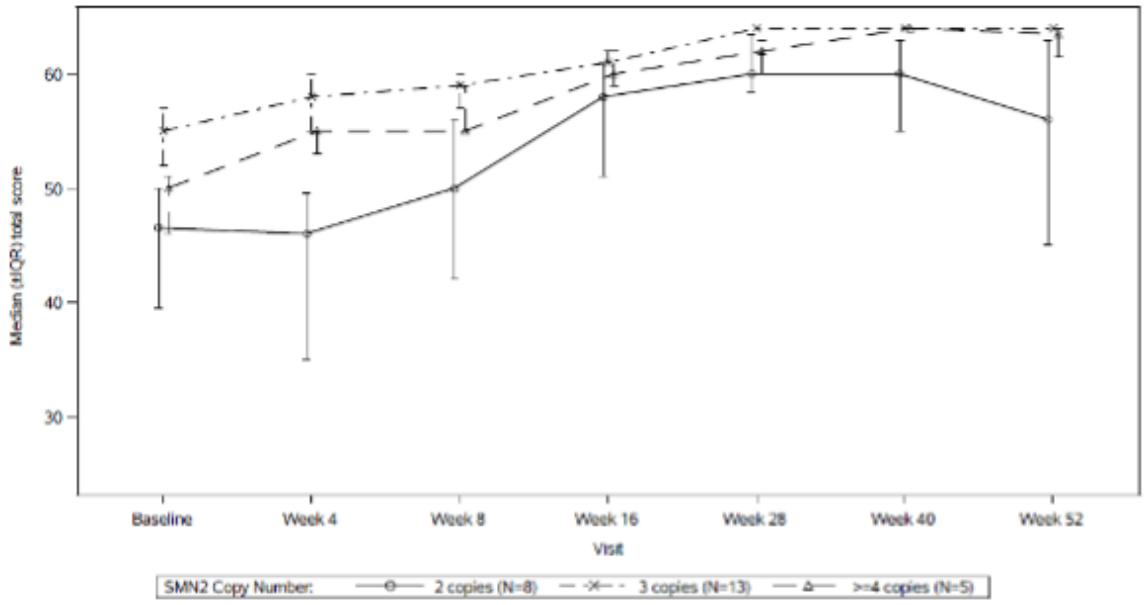
[a] Basado en N = 25.

[b] Un paciente no se evaluó

[c] Las hospitalizaciones abarcan todos los ingresos hospitalarios cuya duración fuera de 2 días como mínimo y que no se debieran a requisitos del estudio.

[d] Un evento se refiere a muerte o a ventilación mecánica permanente, definida como una 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.

Figura 5 Media de las puntuaciones totales i en la escala CHOP-INTEND por visita y número de copias de *SMN2* (población IDT)



De arriba abajo: Median (IQR) total score = Mediana de la puntuación total (RIC); Baseline = Inicio; Week = Semana; SMN2 Copy Number = Número de copias del gen *SMN2*; copies = copias.

Abreviaturas: RIC - recorrido intercuartílico; *SMN2* = gen de supervivencia de las motoneuronas 2

Uso en pacientes tratados previamente con otros tratamientos modificadores 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 de Evrysdi en pacientes con AME de inicio infantil o AME de inicio tardío de 6 meses a 60 años de edad tratados previamente con otros tratamientos modificadores de la AME (incluido el nusinersén y el onasemnogén abeparvovec). De los 174 pacientes incluidos, 76 habían recibido anteriormente tratamiento con nusinersén (9 pacientes con AME de tipo 1, 43 con AME de tipo 2 y 24 con AME de tipo 3) y 14 pacientes habían recibido anteriormente tratamiento con onasemnogén abeparvovec (4 pacientes con AME de tipo 1 y 10 con AME de tipo 2). La mediana de la edad de los pacientes al comenzar el tratamiento con Evrysdi era de 14 años (intervalo: 1-60 años). Al inicio del estudio, el 83% de los 168 pacientes de 2-60 años tenían escoliosis (el 39% de los pacientes tenían escoliosis grave) y el 63% de los pacientes tenían una puntuación <10 puntos en la versión ampliada de la Escala de valoración de la función motora de Hammersmith (HFMSE). En el estudio también se incluyó a 15 pacientes capaces de caminar (2-46 años).

Tras 4 semanas de tratamiento con Evrysdi, las concentraciones de proteína SMN en sangre fueron más de 2 veces (mediana) superiores a los valores iniciales. El aumento de la proteína SMN se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento de al menos 2 años.

La eficacia exploratoria se evaluó con medidas de la función motora apropiadas para la edad, como las escalas MFM-32 y RULM para los pacientes de 2-60 años, las escalas BSID-III y HINE-2 para los pacientes menores de 2 años y la prueba de la distancia caminada en 6 minutos en los pacientes de ≥6 años capaces de caminar. En el análisis principal programado para el mes 24 de tratamiento, los pacientes de 2-60 años mostraron una estabilización global de la función motora en las escalas MFM-32 y RULM (*n* = 137 y *n* = 133, respectivamente). Los pacientes menores de 2 años (*n* = 6) mantuvieron o alcanzaron hitos del desarrollo motor, como el control cefálico, el giro y la sedestación de forma independiente. Los resultados de la prueba de la distancia caminada en 6 minutos mostraron una mejoría media de 30,88 metros (IC95%: −5,54, 67,29, *n* = 8). Todos los pacientes ambulantes mantuvieron su capacidad para caminar. Los datos de seguridad obtenidos en el estudio JEWELFISH concuerdan con el conocido perfil de seguridad de los pacientes con AME no tratados previamente que recibieron Evrysdi.

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 farmacocinética de los comprimidos (tragados enteros o dispersados en agua) fue bioequivalente a la de la solución oral

La exposición estimada (media del $ABC_{0\text{-}24\ h}$) en los pacientes con AME de inicio infantil (edad de 2-7 meses en el momento de la inclusión) con la dosis única diaria terapéutica de 0,2 mg/kg fue de 1930 ng·h/mL. En lactantes presintomáticos de (de 16 días a <2 meses de edad) del estudio RAINBOWFISH, la exposición estimada es de 2020 ng·h/mL con la dosis de 0,15mg/kg tras la administración una vez al día durante 2 semanas.

La exposición estimada en los pacientes con AME de inicio tardío (edad de 2-25 años en el momento de la inclusión) en el estudio SUNFISH (parte 2) con la dosis terapéutica fue de 2070 ng·h/mL (dosis única diaria de 0,25 mg/kg en los pacientes con un peso corporal <20 kg) y de 1680 ng·h/mL (dosis única diaria de 5 mg en los pacientes con un peso corporal ≥20 kg). La concentración máxima observada (media de la $C_{máx}$) era 194 ng·h/mL con la dosis de 0,2 mg/kg en el estudio FIREFISH y de 120 ng/mL en la parte 2 del estudio SUNFISH, y la $C_{máx}$ estimada con la dosis de 0,15 mg/kg en el estudio RAINBOWFISH es de 111 ng/mL.

3.2.1 Absorción

El risdiplam se absorbió rápidamente en ayunas, con un $t_{máx}$ en plasma de 1-5 horas después de la administración oral de la solución, el comprimido o el comprimido dispersado. Los alimentos (desayuno hipercalórico y rico en grasas) no tuvieron un efecto notable en la exposición al risdiplam. En los estudios clínicos, el risdiplam se administró con la comida de la mañana o después de la lactancia materna.

3.2.2 Distribución

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

El Risdiplam se une predominantemente a la albúmina sérica, sin ninguna unión a la glicoproteína ácida 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 $C_{máx}$).

3.2.4 Eliminación

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

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

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

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

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 meses y 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 16 días.

Población geriátrica

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

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

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

Etnia

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

3.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

3.3.1 <u>Carcinogenicidad</u>

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

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas con dosis orales diarias de 0,3, 1 y 3 mg/kg de risdiplam. El risdiplam no indujo tumores con las dosis baja y media, que lograron unas exposiciones observadas en ratas equivalentes a las observadas en el ser humano con la dosis máxima recomendada en el ser humano (DMRH) de 5 mg. Se observaron aumentos estadísticamente significativos de los tumores de la glándula del prepucio en las ratas macho y del clítoris en las ratas hembra con la dosis alta de 4 veces la exposición de la DMRH. Dado que en ambos casos se trata de órganos específicos de roedores, estos hallazgos no se consideran aplicables al ser humano.

3.3.2 <u>Genotoxicidad</u>

El risdiplam no es mutagénico en la prueba de retromutaciones bacterianas. En células de mamífero *in vitro* y en médula ósea de ratas, el risdiplam aumenta la frecuencia de células micronucleadas. La inducción de los micronúcleos en la médula ósea se observó en varios estudios de toxicidad en

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

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 terapéutica de risdiplam en pacientes. Sin embargo, no se observó alteración de la fertilidad de los machos en un estudio respectivo realizado en ratas. Los efectos de risdiplam sobre los espermatozoides probablemente se relacionen con una interferencia del risdiplam en el ciclo celular de las células en división y son específicos de fase y reversibles. No se observaron efectos sobre los órganos reproductores femeninos en ratas ni en monos después del tratamiento con risdiplam.

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 terapéutica de Risdiplam en los pacientes. En estudios con conejas preñadas, se observaron efectos dismorfogénicos con exposiciones que se asociaron también a toxicidad materna: 4 fetos (4%) de 4 camadas (22%) presentaron hidrocefalia. La NOAEL fue aproximadamente 4 veces superior a los niveles de exposición alcanzados con la dosis terapéutica de Risdiplam en los pacientes.

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

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

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

Efecto sobre tejidos epiteliales

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

Efecto sobre parámetros hemáticos

En el ensayo de micronúcleos en médula ósea con exposición aguda realizado en ratas, se observó con la dosis alta (con una exposición más de 15 veces superior a la exposición promedio obtenida en el ser humano con la dosis terapéutica) una reducción de más del 50% en el cociente de los eritrocitos policromáticos (jóvenes) respecto a los normocromáticos (adultos), indicativa de una toxicidad notable para la médula ósea. Al tratar a ratas durante 4 semanas, no se observaron estos efectos hasta alcanzar la dosis máxima, con una exposición aproximadamente 7 veces superior a la exposición promedio obtenida en el ser humano con la dosis terapéutica, mientras que se observaron fallecimientos y sacrificios prematuros, probablemente como resultado de efectos hematológicos, con el tratamiento prolongado de ratas durante 26 semanas con la misma exposición. La NOAEL correspondiente a los efectos hematológicos en ratas tratadas durante 26 semanas se alcanzó con una exposición aproximadamente 3,5 veces superior a la obtenida en el ser humano con la dosis terapéutica. La inducción de los micronúcleos en la médula ósea se observó en varios estudios de toxicidad en ratas (animales adultos y crías), con una exposición en términos de NOAEL aproximadamente 1,5 veces superior a la exposición promedia obtenida en el ser humano con la dosis terapéutica. Los parámetros hematológicos se mantuvieron inalterados durante el tratamiento con Evrysdi en ensayos clínicos en pacientes con AME.

Estudios en crías

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

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 CONSERVACIÓN

Conservación

Evrysdi polvo para solución oral:

Manténgase en el frasco de color ámbar original.

Después de la reconstitución, la solución oral debe conservarse en el refrigerador (a 2-8 °C) durante un período de hasta 64 días. Si fuera necesario, el paciente o su cuidador pueden conservar la solución oral a temperatura ambiente (inferior a 40 ˚C) durante un periodo total combinado no superior a 5 días. No debe congelarse. La solución oral no se debe conservar a una temperatura superior a 40˚C. 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.

Evrysdi comprimidos recubiertos

Manténgase en el envase original para protegerlo de la humedad

Periodo de validez

Evrysdi polvo para solución oral:

Conforme al registro local.

Este medicamento no debe usarse y debe eliminarse:

- 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) presente en el envase o en el frasco.
- si la solución oral se mantiene fuera del refrigerador durante un periodo total combinado superior a 5 días a temperatura ambiente (inferior a 40 ˚C);
- o si la solución oral se mantiene a una temperatura superior a 40 ˚C.

Evrysdi comprimidos recubiertos:

Conforme al registro local.

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Evrysdi polvo para solución oral:

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

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

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

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

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

Tabla 8. Selección de la jeringa para uso oral para la dosis diaria prescrita de Evrysdi

Tamaño de la jeringa	Volumen de administración	Marcas de la jeringa
1 mL	0.3-1.0 mL	0,01 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 las marcas de la jeringa. Redondee el volumen de la dosis hasta la marca de graduación más próxima 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 *2.2 Posología y forma de administración* las instrucciones relativas al esquema posológico adecuado.

Para obtener instrucciones detalladas sobre la reconstitución y la administración, consúltense las instrucciones de uso y las instrucciones maestras para la reconstitución. Si no se toma en un plazo máximo de 5 minutos, se debe desechar esta dosis y preparar una nueva

Incompatibilidades

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

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

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

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

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

Preparación de la dispersión de los comprimidos recubiertos de Evrysdi

Se recomienda que un profesional sanitario comente con el paciente o el cuidador cómo preparar la dosis diaria prescrita antes de administrar la primera dosis.

Aprobado por el ISP bajo Resolución exenta RW N°37654/26 del 15-oct-2026

Véase en *2.2 Posología y forma de administración* las instrucciones relativas al esquema posológico adecuado.

Para obtener instrucciones detalladas sobre la dispersión y administración de los comprimidos recubiertos de Evrysdi en agua potable no clorada (p. ej., agua embotellada), véase el documento maestro de Instrucciones de uso.

Los comprimidos recubiertos de Evrysdi se deben tragar enteros con agua o dispersarse en una pequeña cantidad de agua potable no clorada (p. ej., embotellada) a temperatura ambiente (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación). No se deben masticar, cortar ni triturar los comprimidos.

Si el comprimido recubierto de Evrysdi se dispersa en agua potable no clorada (p. ej., embotellada), debe tomarse inmediatamente. Los comprimidos recubiertos de Evrysdi no se deben dispersar en ningún otro líquido que no sea agua potable no clorada (p. ej., embotellada). Se debe desechar la dispersión preparada si no se utiliza en los 10 minutos siguientes a la adición del agua. No se debe exponer la dispersión preparada a la luz solar.

Si la dispersión de Evrysdi preparada se derrama o entra en contacto con la piel, se debe lavar la zona con agua y jabón.

Eliminación de medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de medicamentos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Los comprimidos recubiertos de Evrysdi no se deben tirar por los desagües.

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

4.3 PRESENTACIÓN

Polvo para Solución oral (frasco)	1
Comprimidos recubiertos	28

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Información de (CDS 13.0 -15.0)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Instrucciones para la reconstitución (0,75 mg/mL)

Evrysdi®

(risdiplam) para solución oral

Instrucciones para la reconstitución

(PARA USO EXCLUSIVO DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS)

Cada caja de cartón de EVRYSDI contiene (ver figura A):

1. 1 Tapón
2. 1 Frasco de Evrysdi.
3. 1 Jeringa para uso oral de 12 mL (en bolsas)
4. 2 Jeringas para uso oral de 6 mL (en bolsas)
5. 2 Jeringas para uso oral de 1 mL (en bolsas)
6. 1 Adaptador de frasco a presión.
7. 1 folleto de información al paciente (no se muestra).

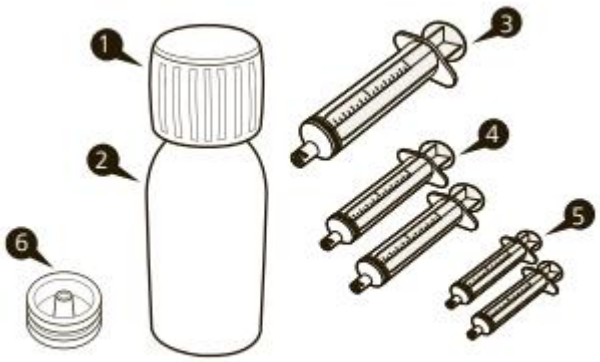


Figura A

Información importante sobre EVRYSDI

- **Evite inhalar el polvo EVRYSDI.**
- **Use guantes.**
- **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** dispense la solución reconstituida si la fecha de eliminación de la solución supera la fecha original de caducidad del polvo.
- **Evite el contacto** del medicamento con la piel. Si el medicamento cayera sobre su piel, lave la zona con agua y jabón.
- **No** use el medicamento si alguno de los elementos que se proporcionan está dañado o no está presente.
- Para reconstituir el medicamento, use agua purificada o agua para preparaciones inyectables.
- No añada jeringas para uso oral distintas de las que se proporcionan en la caja de cartón.

Aprobado por el ISP bajo Resolución exenta RW N°37654/26 del 15-oct-2026

Cómo almacenar EVRYSDI

- Conserve el polvo (medicamento no reconstituido) a temperatura ambiente, inferior a 25 °C y manténgalo en la caja de cartón.
- Conserve la solución (medicamento reconstituido) en el refrigerador a una temperatura de 2-8 °C
- Mantenga la solución oral en el frasco original y mantenga siempre el frasco posición vertical, boca arriba, con el tapón cerrando herméticamente el frasco.

Reconstitución

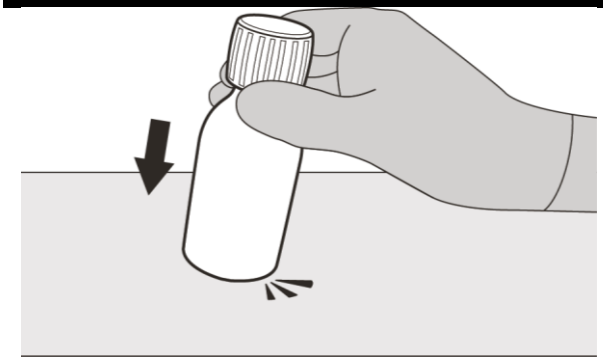


Figura B

Paso 1

Golpee suavemente el fondo del frasco para desapelmazar el polvo (ver Figura B)

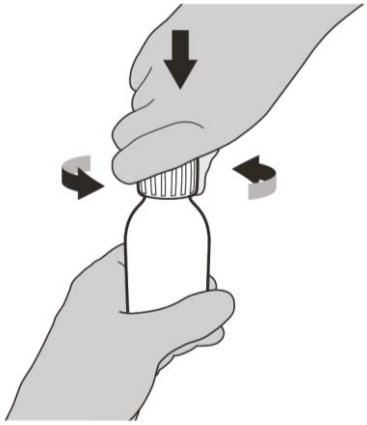


Figura C

Paso 2

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



Figura D

Paso 3

Con cuidado, vierta 79 mL de agua purificada o agua para preparaciones inyectables en el frasco del medicamento (ver Figura D).

Aprobado por el ISP bajo Resolución exenta RW N°37654/26 del 15-oct-2026

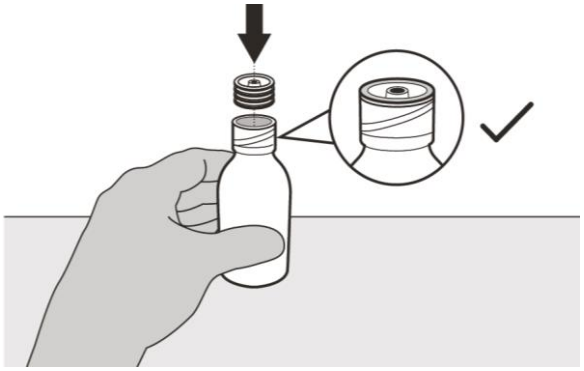


Figura E

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 (ver Figura E).

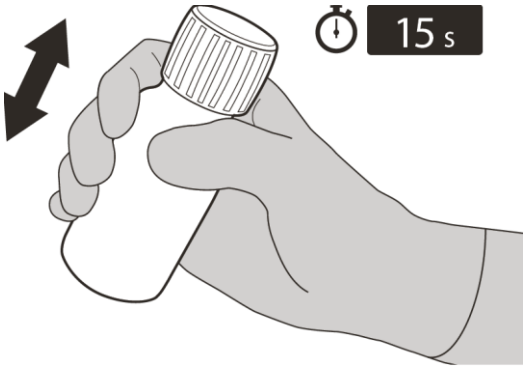


Figura F

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 (ver Figura F).

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

Después, vuelva a agitar bien el frasco durante otros 15 segundos.



Figura G

Paso 6

Calcule la fecha de eliminación **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 («Desechar después del») de la solución en la etiqueta del frasco (v. figura G). Vuelva a colocar el frasco en su caja de cartón original, con las jeringas (en bolsas) y el prospecto del envase. Conserve la caja de cartón en el refrigerador.

Aprobado por el ISP bajo Resolución exenta RW N°37654/26 del 15-oct-2026

6. Instrucciones de uso: Administración (0,75mg/mL)

EVRYSDI™

(risdiplam) para solución oral

Instrucciones de uso

Antes de comenzar a utilizar EVRYSDI, lea estas **instrucciones de uso** 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 profesional sanitario.

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

Información importante sobre EVRYSDI

- Pida a su profesional sanitario que le muestre cuál es la jeringa correcta que debe usar y cómo tiene que medir usted la dosis diaria recetada.
- Para medir la dosis diaria recetada, use siempre las jeringas para uso oral reutilizables que se incluyen en el envase. La jeringa para uso oral protege el medicamento de la luz.
- Se proporcionan dos jeringas para uso oral de cada tamaño por si alguna se perdiera o dañara. Póngase en contacto con su profesional sanitario si ambas jeringas para uso oral están dañadas o se han perdido. El profesional sanitario le indicará cómo puede seguir tomando o administrando el medicamento.
- Consulte el epígrafe **«Cómo seleccionar la jeringa para uso oral correcta que debe utilizar para la dosis diaria de EVRYSDI recetada»** para saber cuál es la jeringa para uso oral correcta que debe utilizar. Consulte a su profesional sanitario si tiene alguna duda sobre cómo seleccionar la jeringa para uso oral correcta.
- Si el adaptador para el frasco no está en el frasco, **no** use EVRYSDI y póngase en contacto con su profesional sanitario.
- **No utilice** EVRYSDI después de la fecha de eliminación («**Desechar después del**») escrita en la etiqueta del frasco. Pregunte a su profesional sanitario por la **fecha de eliminación** si no está escrita en la etiqueta del frasco.
- **No** mezcle EVRYSDI con alimentos o líquidos (por ejemplo, leche o leche artificial).
- **No** use EVRYSDI si el frasco o las jeringas para uso oral están dañados.
- **Evite** que EVRYSDI entre en contacto con la piel. Si el medicamento cayera sobre su piel, lave la zona con agua y jabón.
- Si se derrama EVRYSDI, seque la zona con papel absorbente seco y limpie con agua y jabón. 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 diaria recetada. **No mezcle** el contenido del nuevo frasco de EVRYSDI con el del frasco que está usando actualmente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Cada caja de cartón de EVRYSDI contiene (ver figura A):

1. 1 Frasco de EVRYSDI con adaptador para el frasco y tapón.
2. 1 Jeringa para uso oral de 12 mL (en bolsas)
3. 2 Jeringas para uso oral de 6 mL (en bolsas)
4. 2 Jeringas para uso oral de 1 mL (en bolsas)
5. 1 Adaptador de frasco a presión.
6. 1 folleto de información al paciente (no se muestra).

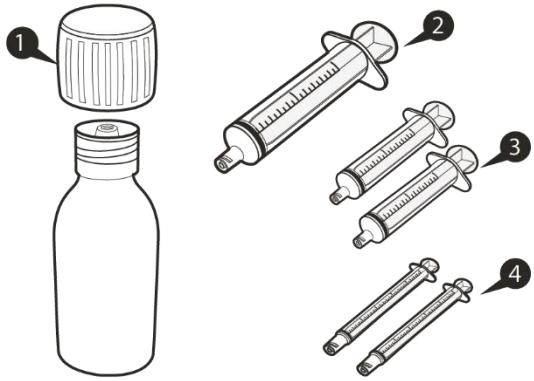


Figura A

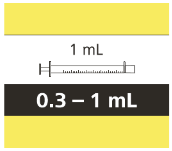
Cómo almacenar EVRYSDI

Véase el apartado ver 4.2. Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación para obtener información completa.

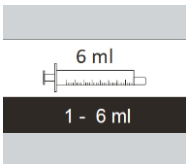
A) Preparación y extracción de la dosis diaria

Cómo seleccionar la jeringa para uso oral correcta que debe utilizar para la dosis diaria de EVRYSDI recetada

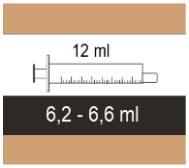
Si la dosis diaria de EVRYSDI recetada es de 0,3- 1,0 mL, utilice una jeringa para uso oral de 1 mL (etiqueta amarilla).



Si la dosis diaria de EVRYSDI recetada es de 1-6 mL, utilice una jeringa para uso oral de 6 mL (etiqueta gris).



Si le han recetado una dosis diaria de EVRYSDI de 6,2 mL o superior, utilice una jeringa para uso oral de 12 mL (etiqueta marrón). Pídale al médico o farmacéutico que redondee su dosis diaria o la de su hijo al volumen más cercano que marca la jeringa.



Cómo preparar su su dosis diaria de EVRYSDI

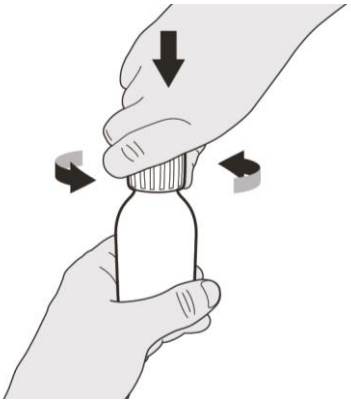


Figure B

Paso A1

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

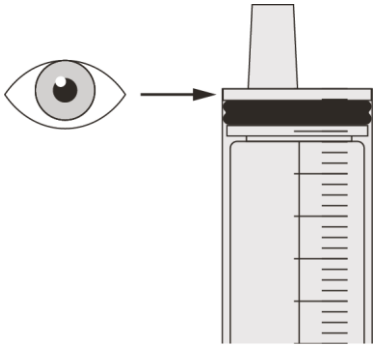


Figura C

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 C).

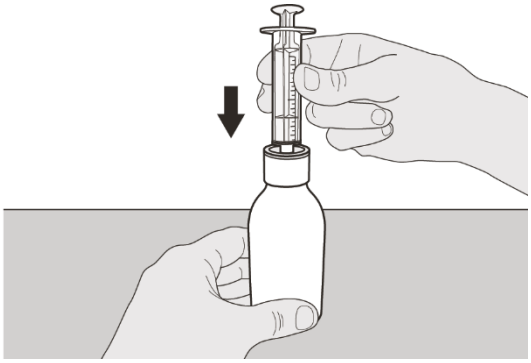


Figura D

Paso A3

Manteniendo el frasco en posición vertical, boca arriba, inserte la punta de la jeringa dentro del adaptador del frasco (v. figura D).

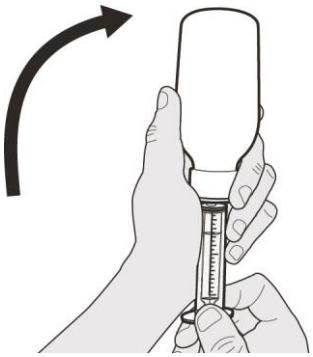


Figura E

Paso A4

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

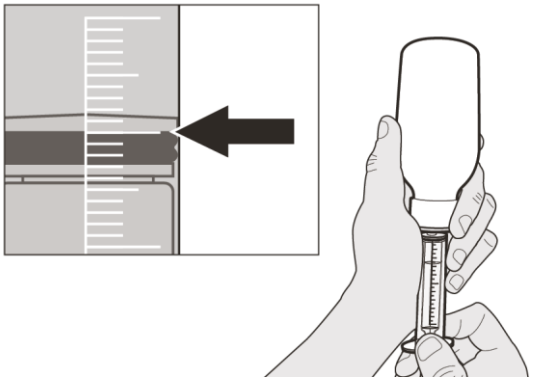


Figura F

Paso A5

Tire lentamente hacia atrás del émbolo para extraer la dosis diaria 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 F).

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

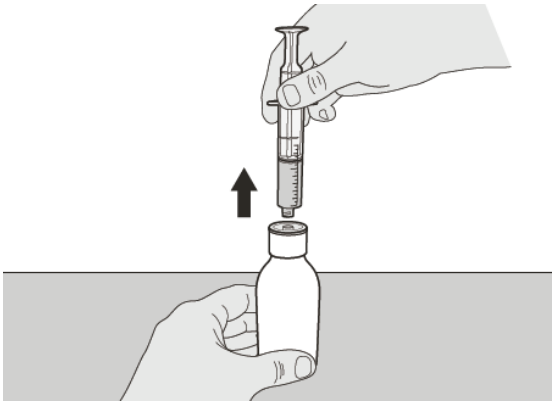


Figura G

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 (v. figura G).

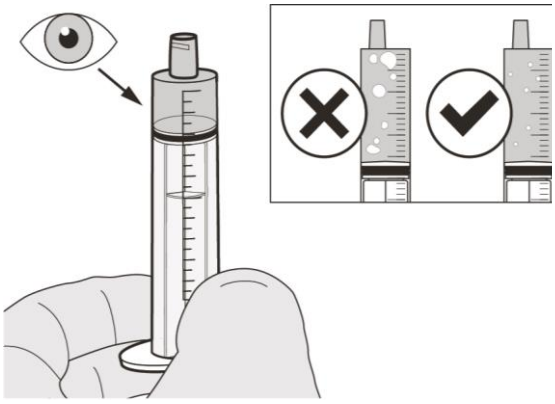


Figura H

Paso A7

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

Tome o administre EVRYSDI inmediatamente después de haberlo introducido en la jeringa para uso oral.

Si no se toma o administra en un **plazo máximo de 5 minutos**, elimínelo de la jeringa para uso oral y prepare una nueva dosis.

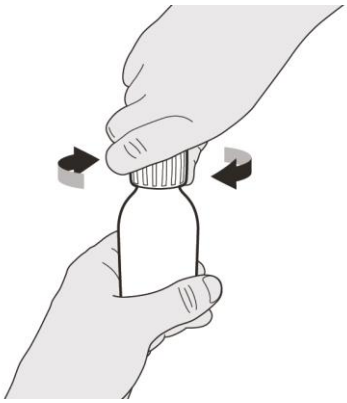


Figura I

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 I). No retire del frasco el adaptador.

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

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

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

Las jeringas para uso oral de Evrysdi están diseñadas específicamente para ser compatibles con el sistema ENFit®. Si su sonda de administración no es compatible con ENFit®, es posible que necesite usted un conector de transición ENFit para conectar la jeringa de Evrysdi a la sonda de gastrostomía o la sonda nasogástrica.

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

El paciente debe estar sentado erguido cuando se administre la dosis diaria de EVRYSDI por vía oral.



Figura J

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 J).

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

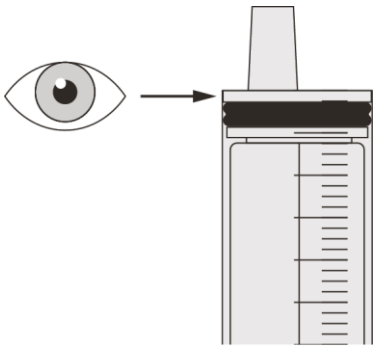


Figura K

Paso B2

Compruebe que no queda medicamento en la jeringa para uso oral (v. figura K).



Figura L

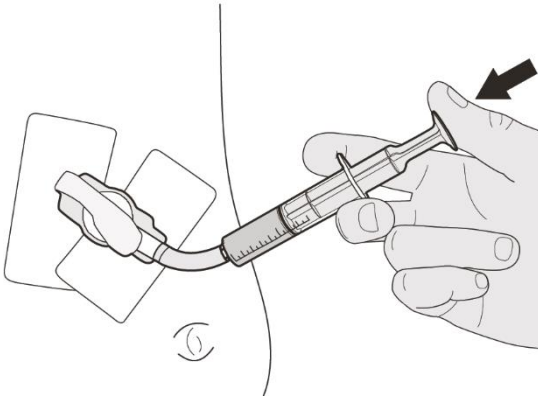
Paso B3

Beba un poco de agua justo después de tomar la dosis de EVRYSDI recetada (v. figura L).

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

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

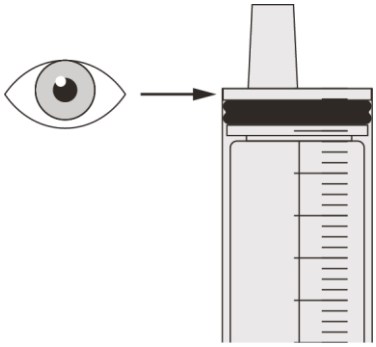
Si se está administrando EVRYSDI a través de una sonda de gastrostomía, pídale al médico que le muestre cómo examinar la sonda de gastrostomía antes de administrar EVRYSDI.



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 M).

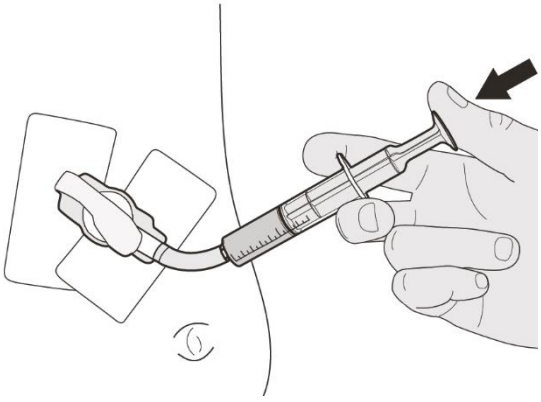
Figura M



Paso C2

Compruebe que no queda medicamento en la jeringa para uso oral (v. figura N).

Figura N



Paso C3

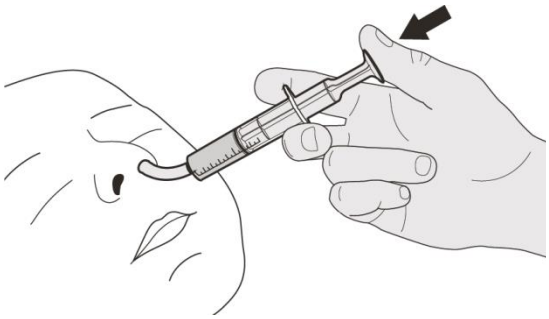
Purgue la sonda de gastrostomía con 10-20 mL de agua justo después de administrar la dosis de EVRYSDI recetada (v. figura O).

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

Figura O

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

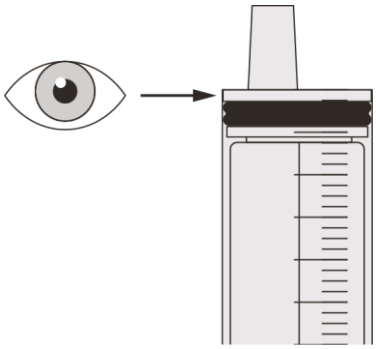
Si se está administrando EVRYSDI a través de una sonda nasogástrica, pídale al médico que le muestre cómo examinar la sonda nasogástrica antes de administrar EVRYSDI.



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 P).

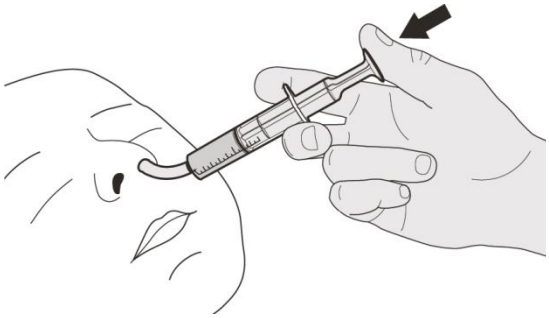
Figura P



Paso D2

Compruebe que no queda medicamento en la jeringa para uso oral (v. figura Q).

Figura Q



Paso D3

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

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

Figura R

E) Cómo limpiar la jeringa oral después de su uso

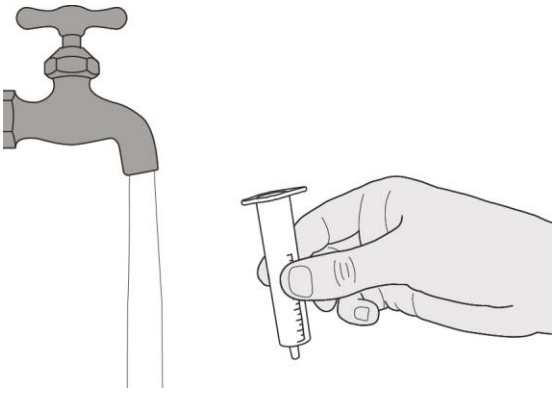


Figura S

Paso E1

Retire el émbolo de la jeringa para uso oral.

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

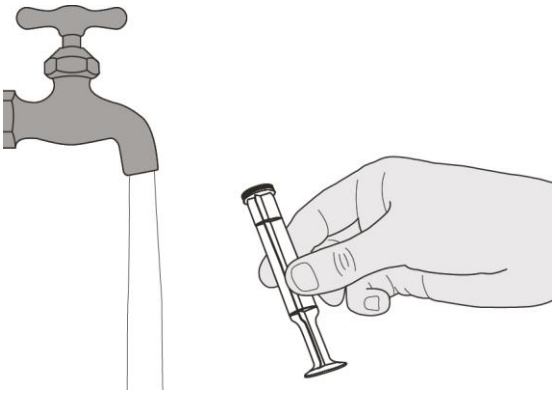


Figura T

Paso E2

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

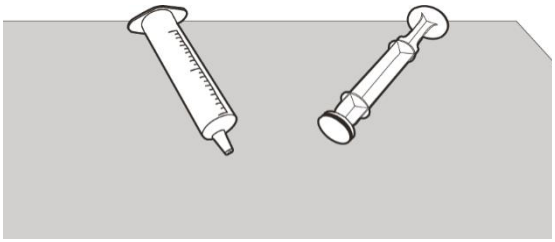


Figura U

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 U).

Lávese las manos.

Una vez secos, vuelva a montar el émbolo en el cuerpo de la jeringa para uso oral y conserve la jeringa junto con el medicamento.

Instrucciones de uso para los blísteres
EVRYSDI COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 5 MG

INSTRUCCIONES DE USO: ADMINISTRACIÓN

Estas instrucciones de uso contienen información sobre cómo preparar y tomar Evrysdi.

- La información de estas instrucciones de uso es para tomar o administrar este medicamento, pero aquí solo decimos «tomar».

Antes de comenzar

Lea estas instrucciones de uso antes de tomar Evrysdi en comprimidos recubiertos por primera vez y cada vez que renueve su receta. Es posible que haya información nueva.

Los comprimidos recubiertos de Evrysdi pueden tragarse enteros o mezclarse con una pequeña cantidad de agua potable no clorada (p. ej., agua embotellada) a temperatura ambiente y tomarse por vía oral.

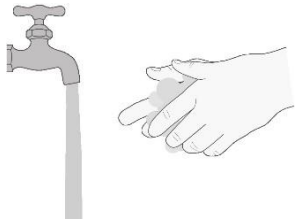
No administre los comprimidos recubiertos de Evrysdi con una sonda nasogástrica (sonda NG) o una sonda de gastrostomía (sonda G).

Información importante

- Su médico, farmacéutico o enfermero le enseñará cómo preparar y tomar los comprimidos de Evrysdi. Tome siempre los comprimidos de Evrysdi exactamente como el profesional sanitario le haya indicado que debe tomarlos.
- No tome ni administre este medicamento hasta que se le haya mostrado cómo preparar y tomar Evrysdi adecuadamente.
- Lávese las manos antes y después de preparar o tomar Evrysdi.
- Verifique la fecha de caducidad y compruebe si el producto está dañado antes de tomarlo. No lo tome si está caducado o dañado.
- Evite el contacto de la mezcla prepara con el comprimido de Evrysdi con la piel o los ojos. Si la mezcla preparada con el comprimido de Evrysdi entra en contacto con la piel, lave la zona con agua y jabón. Si la mezcla preparada con el comprimido entra en contacto con los ojos, lávelos con agua.
- Mantenga la mezcla preparada con el comprimido de Evrysdi fuera de la luz solar.
- Si derrama la mezcla preparada con el comprimido de Evrysdi, seque la zona con una toalla de papel seca y límpiela con agua y jabón. Tire la toalla de papel a la basura y lávese las manos con agua y jabón.

Cómo tomar Evrysdi en comprimidos

- Si está tomando Evrysdi en comprimidos, la dosis diaria es de 1 comprimido.
- Tome el comprimido entero con agua o como un líquido mezclando 1 comprimido con al menos 1 cucharadita (5 ml) de agua potable no clorada (p. ej., agua embotellada) a temperatura ambiente.
- **No** mastique, corte ni triture el comprimido.
- **No** mezcle Evrysdi con ningún líquido que no sea agua potable sin cloro (p. ej., agua embotellada).
- **No** tome la mezcla preparada con el comprimido de Evrysdi si han pasado más de 10 minutos desde que añadió agua al comprimido. Deseche la mezcla de acuerdo con los requisitos locales y prepare una nueva dosis.
- **No** tome una dosis adicional si vomita en algún momento después de tomar Evrysdi.

Prepárese para tomar un comprimido de Evrysdi	
Paso 1. Lávese las manos. (**Figura A**).	 **Figura A**
Paso 2. Saque 1 comprimido de Evrysdi del blíster (**Figura B**).	 **Figura B**

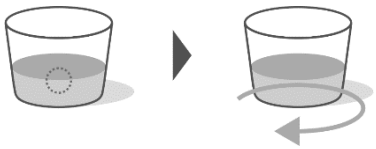
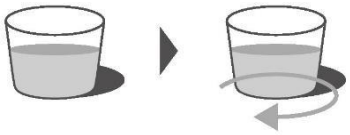
Opción A: trague el comprimido de Evrysdi entero

Paso A1 Trague el comprimido entero con un poco de agua. **No** mastique, corte ni triture el comprimido. **No** lo trague con ningún líquido que no sea agua.
Paso A2 Lávese las manos con agua y jabón.

Opción B: Tome el comprimido de Evrysdi mezclado con agua potable no clorada (p. ej., agua embotellada)

Qué se necesita para mezclar Evrysdi con agua potable no clorada (por ejemplo, agua embotellada):

- 1 comprimido de Evrysdi
- Un vaso pequeño vacío y limpio
- Al menos 1 cucharadita (5 ml) de agua potable no clorada (p. ej., agua embotellada) a temperatura ambiente para preparar la mezcla.
- Al menos 1 cucharada (15 ml) de agua potable no clorada (p. ej., agua embotellada) para enjuagar

Paso B1 Ponga al menos 1 cucharadita (5 ml) de agua potable no clorada (p. ej., agua embotellada) en un vaso y añada 1 comprimido. • **No** utilice ningún líquido que no sea agua potable sin cloro (por ejemplo, agua embotellada), • Mantenga la mezcla fuera de la luz solar.	 **Figura C**
Paso B2 Mueva suavemente el vaso en círculos hasta que esté completamente mezclado, esto puede tardar hasta 3 minutos (**Figura C**).	
Paso B3 Beba inmediatamente dentro de los 10 minutos posteriores a la adición de agua potable no clorada (por ejemplo, agua embotellada) al comprimido (**Figura D**).	 **Figura D**
Paso B4 Vuelva a llenar el vaso con al menos 1 cucharada (15 ml) de agua potable no clorada (p. ej., agua embotellada) y muévalo en círculos para obtener el medicamento que haya podido quedar en el vaso **Figura E**	 **Figura E**
Paso B5 Beba inmediatamente (**Figura F**).	 **Figura F**

Paso B6

Lávese las manos con agua y jabón.

Conservación de Evrysdi
• EVRYSDI comprimidos recubiertos debe conservarse a la temperatura de conservación declarada conforme al registro local. • Conserve EVRYSDI en el embalaje original para protegerlo de la humedad. • Mantenga Evrysdi y todos los medicamentos fuera de la vista y del alcance de los niños.