

Evrysdi®

Risdiplam

La información que figura en la presente ficha técnica solo es aplicable a Evrysdi.

1. DATOS CLÍNICOS

1.1 Indicaciones y uso

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

1.2 Posología y forma de administración

1.2.1 Instrucciones de administración importantes

Preparación de la dosis

Antes de administrar la primera dosis, se recomienda que un profesional sanitario indique al paciente o al cuidador cómo se debe preparar la dosis diaria prescrita (*v. Instrucciones de uso*).

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

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

Administración de la dosis

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

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

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

Si el paciente no puede tragar y tiene una sonda nasogástrica o de gastrostomía, se puede administrar EVERYSDI a través de la sonda. La sonda debe purgarse con agua después de administrar EVERYSDI (*v. Instrucciones de uso*).

1.2.2 Información posológica

EVERYSDI se administra por vía oral una vez al día. La dosis recomendada se determina en función de la edad y el peso corporal (*v. tabla 1*).

Tabla 1 Esquema posológico en pacientes adultos y pediátricos por edad y peso corporal

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

1.2.3 Dosis omitidas

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

Si el paciente no traga toda la dosis o vomita después de tomar una dosis de EVRYSDI, no se debe administrar otra dosis para compensar la dosis perdida. El paciente debe esperar hasta el día siguiente para tomar la dosis siguiente a la hora habitualmente programada.

1.2.4 Preparación de la solución oral por el farmacéutico

Un farmacéutico debe reconstituir el polvo de EVRYSDI para preparar la solución oral antes de dispensarla al paciente.

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

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

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

1. Golpee suavemente el fondo del frasco de vidrio cerrado para descompactar el polvo.
2. Quite el tapón. No lo tire.
3. Vierta cuidadosamente 79 mL de agua purificada en el frasco de EVRYSDI para obtener la solución oral con 0,75 mg/mL. No mezcle EVRYSDI con una preparación para lactantes o con leche.
4. Inserte en la boca del frasco el adaptador a presión para el frasco, empujándolo hacia abajo contra el borde del frasco. Asegúrese de que está completamente apoyado contra el borde del frasco.
5. Vuelva a poner el tapón al frasco, apriételo bien y agite el frasco durante 15 segundos. Espere 10 minutos. Debe obtener una solución límpida. En caso contrario, vuelva a agitar bien el frasco durante otros 15 segundos.
6. Anote en la etiqueta del frasco la fecha de caducidad de la solución oral reconstituida (calculada como 64 días desde la reconstitución) y el número de lote. Despegue la parte de la etiqueta del frasco donde figura la fecha de caducidad del polvo.

7. Vuelva a colocar el frasco en su caja de cartón original.
8. Seleccione las jeringas para uso oral adecuadas (6 mL o 12 mL) en función de la dosis del paciente y saque de la caja las demás jeringas para uso oral.
9. Dispense junto con las «Instrucciones de uso» y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA. Advierta a los pacientes que lean la información importante para la manipulación que se describe en las instrucciones de uso.

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

1.3 Forma farmacéutica y presentación

EVRYSDI para solución oral: 60 mg como polvo para reconstitución de color amarillo claro, amarillo, amarillo grisáceo, amarillo verdoso o verde claro. Tras la reconstitución, el volumen de la solución de color amarillo verdoso a amarillo es de 80 mL y proporciona 60 mg/80 mL (0,75 mg/mL) de risdiplam.

1.4 Contraindicaciones

Ninguna.

1.5 Reacciones adversas

1.5.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

En ensayos clínicos en los que se incluyó a pacientes con AME de inicio infantil y AME de inicio tardío, un total de 337 pacientes (52 % eran mujeres, 72 % eran de raza blanca) estuvieron expuestos a EVRYSDI durante un máximo de 32 meses, y 209 pacientes recibieron tratamiento durante más de 12 meses. Cuarenta y siete (14 %) pacientes tenían 18 o más años de edad, 74 (22 %) tenían de 12 años a menos de 18 años, 154 (46 %) tenían de 2 años a menos de 12 años y 62 (18 %) tenían de 2 meses a menos de 2 años.

Ensayos clínicos en la AME de inicio tardío

La seguridad de EVRYSDI en la AME de inicio tardío se basa en datos de un estudio aleatorizado, comparativo con placebo, con enmascaramiento doble (parte 2 del estudio 2) realizado en pacientes con AME de tipo 2 o 3 ($n = 180$) (v. *Ensayos clínicos [3.5]*). La edad de la población de pacientes de la parte 2 del estudio 2 era de 2-25 años al comenzar el tratamiento.

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

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

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

¹ Incluye los términos de piroxia e hiperpirexia.

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

³ Incluye los términos de infección urinaria y cistitis.

Ensayo clínico en la AME de inicio infantil

La seguridad del tratamiento con EVRYSDI para la AME de inicio infantil se basa en datos de un estudio sin enmascaramiento realizado en 62 pacientes (estudio 1) (*v. Ensayos clínicos 3.5*). En la parte 1 ($n = 21$) y la parte 2 ($n = 41$) del estudio 1, 62 pacientes recibieron EVRYSDI durante un periodo de hasta 30 meses (31 pacientes durante más de 12 meses). La población de pacientes tenía de 2 a 7 meses de edad al iniciar el tratamiento (intervalo de peso corporal: 4,1-10,6 kg).

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

1.6 Interacciones farmacológicas

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

Según datos de estudios *in vitro*, EVRYSDI puede aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que se eliminan a través de MATE1 o MATE2-K (*v. Farmacología clínica [3]*), como la metformina. Se debe evitar la administración concomitante de EVRYSDI con sustratos de MATE. Si no se puede evitar la administración concomitante, se debe vigilar la aparición de efectos secundarios relacionados con el fármaco y plantear la reducción de la dosis del fármaco administrado concomitantemente (según se indique en la ficha técnica de dicho fármaco) si fuera necesario.

1.7 Uso en poblaciones específicas

1.7.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

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

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

Datos

Datos de estudios con animales

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

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

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

1.7.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

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

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

1.7.3 Mujeres y hombres con capacidad de procrear

En estudios de risdiplam en crías de rata y macaco y en ratas y macacos adultos se observaron en los machos efectos adversos sobre los órganos genitales, incluidas las células reproductoras, con exposiciones plasmáticas de trascendencia clínica (*v. Uso en poblaciones específicas [1.7]* y *Toxicología preclínica [3.4]*).

Pruebas de embarazo

Se recomienda realizar pruebas de embarazo a las mujeres con capacidad de procrear antes de comenzar el tratamiento con EVRYSDI (*v. Uso en poblaciones específicas [1.7]*).

Anticoncepción

EVRYSDI puede causar daños embriofetales si se administra a una mujer embarazada (*v. Uso en poblaciones específicas [1.7]*).

Pacientes de sexo femenino

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

Infertilidad

Pacientes de sexo masculino

El tratamiento con EVRYSDI puede afectar a la fecundidad masculina (*v. Toxicología preclínica [3.4]*).

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

1.7.4 Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de EVRYSDI en pacientes pediátricos de 2 o más meses de edad (*v. Estudios clínicos [3.5]*). No se han determinado la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 2 meses (*v. Farmacología clínica [3]*).

Datos de toxicidad en crías de animales

La administración oral de risdiplam (0, 0,75, 1,5 y 2,5 mg/kg/d) a crías de rata desde el día posnatal 4 al 31 dio lugar a una reducción del crecimiento (peso corporal, longitud de la tibia) y a un retraso de la maduración sexual en los machos con la dosis media y la alta. Las deficiencias esqueléticas y del peso corporal persistieron después de suspender la administración. Las alteraciones oculares consistieron en vacuolas en la parte anterior del vítreo, que se observaron con la dosis alta. Se observaron disminuciones de la cifra absoluta de linfocitos B con todas las dosis después de suspender la administración. Con la dosis media y la alta disminuyó el peso del testículo y el epidídimo, lo que se correlacionó con una degeneración del epitelio seminífero en el testículo; los signos histopatológicos fueron reversibles, pero el peso de estos órganos se

mantuvo tras suspender la administración. Con la dosis alta se observó una alteración del desempeño reproductivo femenino (disminución del índice de apareamiento, el índice de fecundidad y la tasa de concepción). No se identificó una dosis sin efecto para los efectos sobre el desarrollo en ratas antes del destete. La menor dosis analizada (0,75 mg/kg/d) se asoció a exposiciones plasmáticas (ABC) inferiores a la obtenida en el ser humano con la DMRH de 5 mg/d.

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

1.7.5 Uso en geriatría

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

1.7.6 Disfunción hepática

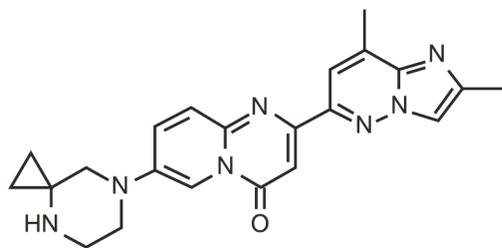
No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de EVRYSDI en pacientes con disfunción hepática. Debido a que risdiplam se metaboliza predominantemente en el hígado, es posible que la disfunción hepática aumente la exposición al risdiplam (*v. Farmacología clínica [3]*). Se debe evitar el uso de EVRYSDI en pacientes con disfunción hepática.

2. DESCRIPCIÓN

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

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

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



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

El polvo se reconstituye con agua purificada para obtener 60 mg/80 mL (0,75 mg/mL) de risdiplam después de la reconstitución (*v. Posología y forma de administración [1.2]*).

3. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

3.1 Mecanismo de acción

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

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

3.2 Farmacodinámica

En ensayos clínicos, EVRYSDI dio lugar a un aumento de la proteína SMN con una variación superior a 2 veces respecto al inicio en un plazo de 4 semanas desde el comienzo del tratamiento. Este aumento se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento (de al menos 12 meses) en todos los tipos de AME.

3.3 Farmacocinética

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

Tras administrar EVRYSDI en forma de solución oral, la farmacocinética del risdiplam fue aproximadamente lineal entre 0,6 y 18 mg en un estudio con dosis únicas crecientes realizado en sujetos adultos sanos y entre 0,02 y 0,25 mg/kg una vez al día en un estudio con dosis múltiples crecientes en pacientes con AME. Tras la administración oral de risdiplam una vez al día a sujetos sanos, se observó una acumulación de aproximadamente 3 veces de las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) y el área bajo la curva de concentración plasmática en función del

tiempo (ABC_{0-24h}). Las exposiciones al risdiplam alcanzaron el estado de equilibrio 7-14 días después de la administración una vez al día.

Absorción

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

Efecto de los alimentos

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

Distribución

El volumen aparente de distribución en el estado de equilibrio es de 6,3 L/kg.

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

Eliminación

El aclaramiento aparente (CL/F) de risdiplam es de 2,1 L/h en un paciente de 14,9 kg.

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

Metabolismo

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

El fármaco original fue el principal componente que se encontró en el plasma, y supuso el 83 % del material relacionado con el fármaco presente en la circulación. El metabolito farmacológicamente inactivo M1 se identificó como el principal metabolito circulante.

Eliminación

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

Poblaciones específicas

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

No se ha estudiado el efecto de la edad geriátrica y la disfunción hepática en la farmacocinética de EVRYSDI.

Pacientes pediátricos

Se observó que el peso corporal y la edad tenían un efecto significativo en la farmacocinética del risdiplam. La exposición estimada (media del ABC_{0-24h}) en los pacientes con AME de inicio infantil (edad de 2-7 meses en el momento de la inclusión) con la dosis recomendada de 0,2 mg/kg una vez al día fue de 1930 ng·h/mL. La exposición estimada en los pacientes con AME de inicio tardío (edad de 2-25 años en el momento de la inclusión) con la dosis recomendada fue de 2050 ng·h/mL (dosis de 0,25 mg/kg una vez al día en los pacientes con un peso corporal <20 kg) y de 5 mg una vez al día en los pacientes con un peso corporal \geq 20 kg). La

concentración máxima observada (media de la $C_{m\acute{a}x}$) fue de 184 ng/mL en los pacientes con AME de inicio infantil y de 148 ng/mL en los pacientes con AME de inicio tardío.

Teniendo en cuenta los artículos publicados, se espera que los pacientes menores de 2 meses tengan una actividad de FMO3 reducida, lo que puede dar lugar a un aumento de la exposición al risdiplam (*v. Eliminación*). No se dispone de datos sobre la farmacocinética del risdiplam en pacientes menores de 2 meses (*v. Uso en poblaciones específicas [1.7]*).

Estudios de interacciones farmacológicas

Efecto de otros fármacos sobre EVRYSDI

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

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

Efecto de EVRYSDI sobre otros fármacos

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

EVRYSDI es un inhibidor débil de la CYP3A. En sujetos adultos sanos, la administración de EVRYSDI una vez al día durante 2 semanas aumentó ligeramente la exposición al midazolam, un sustrato marcador de la CYP3A (ABC: 11 %; $C_{m\acute{a}x}$: 16 %); no se considera que este aumento tenga trascendencia clínica. Según el modelo farmacocinético de base fisiológica, se espera un aumento similar en los niños y en lactantes de tan solo 2 meses de edad.

En estudios *in vitro* se ha demostrado que el risdiplam y su metabolito principal no son inhibidores importantes de la MDR1 humana, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 (OATP1B1), el OATP1B3, los transportadores de aniones orgánicos 1 y 3 (OAT1 y OAT3) o el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) humano, a concentraciones de trascendencia clínica. Sin embargo, el risdiplam y su metabolito son inhibidores *in vitro* de los transportadores de expulsión de toxinas y múltiples fármacos (MATE) 1 (MATE1) y MATE2-K (*v. Interacciones farmacológicas [1.6]*).

3.4 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

3.4.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fecundidad

Carcinogénesis

No se ha evaluado completamente la capacidad carcinógena del risdiplam. El risdiplam no fue carcinógeno en ratones Tg.rasH2 a los que se administraron dosis orales de hasta 9 mg/kg/d durante 26 semanas.

Mutagénesis

El risdiplam no fue mutágeno *in vitro* en el ensayo de Ames. En un ensayo *in vivo* combinado de micronúcleos en médula ósea y del cometa realizado en ratas, el risdiplam fue clastógeno, tal como evidenció el aumento de los micronúcleos de la médula ósea, pero no lo fue en el ensayo del cometa. También se observó un aumento pronunciado de los micronúcleos en la médula ósea en estudios de toxicidad en ratas adultas y crías de rata (*v. Uso en poblaciones específicas [1.7]*).

Alteración de la fecundidad

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

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

La administración oral de risdiplam a crías de rata después del destete dio lugar a toxicidad para la función reproductora en los machos (degeneración o necrosis del epitelio seminífero testicular con oligospermia o aspermia asociada en el epidídimo y parámetros espermatoцíticos anormales). La dosis sin efecto en lo que respecta a los efectos adversos para la función reproductora en crías de rata macho después del destete se asoció a exposiciones plasmáticas aproximadamente 4 veces superiores a la obtenida en seres humanos con la DMRH (*v. Uso en poblaciones específicas [1.7]*).

3.4.2 Toxicología y farmacología en animales

Toxicidad retiniana

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

efecto en lo que respecta a los signos retinianos (1,5 mg/kg/d) se asoció a exposiciones plasmáticas (ABC) similares a la obtenida en seres humanos con la DMRH de 5 mg.

Efecto sobre tejidos epiteliales

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

3.5 Estudios clínicos

La eficacia de EVRYSDI para el tratamiento de pacientes con AME de inicio infantil y AME de inicio tardío se evaluó en dos estudios clínicos, el estudio 1 (NCT02913482) y el estudio 2 (NCT02908685).

Los resultados generales de estos estudios corroboran la eficacia de EVRYSDI en pacientes con AME de 2 o más meses de edad y parecen apoyar el inicio temprano del tratamiento con EVRYSDI.

AME de inicio infantil

El estudio 1 fue un estudio sin enmascaramiento, de 2 partes, para investigar la eficacia, la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica de EVRYSDI en pacientes con AME de tipo 1 (inicio de los síntomas entre los 28 días y los 3 meses de edad). La parte 1 de estudio 1 ($n = 21$) proporciona datos relativos a la eficacia y la seguridad en pacientes con AME de tipo 1. La parte 2 del estudio 1 ($n = 41$) proporciona información adicional de seguridad en pacientes con AME de tipo 1 (*v. Reacciones adversas [1.6]*).

En la parte 1 del estudio 1, se incluyó a los pacientes ($n = 21$) en alguna de las dos cohortes de dosis del estudio. En los pacientes de la cohorte de la dosis alta ($n = 17$), se ajustó la dosis hasta la dosis recomendada de 0,2 mg/kg/d antes de los 12 meses de tratamiento, ajuste que no se hizo en los pacientes de la cohorte de la dosis baja ($n = 4$).

La eficacia se estableció considerando la capacidad de sentarse sin apoyo durante al menos 5 segundos, determinada mediante el ítem 22 de la escala de motricidad gruesa de las Escalas Bayley del desarrollo infantil - Tercera edición (Bayley Scales of Infant and Toddler Development - Third Edition [BSID-III]) y teniendo en cuenta la supervivencia sin ventilación permanente. La ventilación permanente se definió como la necesidad de una traqueostomía o más de 21 días consecutivos de ventilación no invasiva (≥ 16 horas al día) o intubación, en ausencia de un evento agudo reversible.

La mediana de la edad de inicio de los signos y síntomas clínicos de AME de tipo 1 en los pacientes incluidos en la parte 1 del estudio 1 fue de 2,0 meses (intervalo: 0,9-3,0); el 71 % de los pacientes eran mujeres, el 81 % eran de raza blanca y el 19 % eran asiáticos. La mediana de la edad en el momento de la inclusión fue de 6,7 meses (intervalo: 3,3-6,9) y la mediana del tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la primera dosis fue de 4,0 meses (intervalo: 2,0-5,8). Todos los pacientes tenían una confirmación genética de delección homocigótica o de

heterocigosidad compuesta predictivas de una pérdida de función del gen *SMN1*, y dos copias del gen *SMN2*.

En la parte 1 del estudio 1, la mediana de la duración del tratamiento con EVRYSDI fue de 14,8 meses (intervalo: 0,6-26,0), y 19 pacientes fueron tratados durante un mínimo de 12 meses.

De los pacientes que fueron tratados con la dosis recomendada de EVRYSDI de 0,2 mg/kg/d, el 41 % (7/17) pudieron sentarse independientemente durante ≥ 5 segundos (BSID-III, ítem 22) tras 12 meses de tratamiento. Estos resultados indican una desviación de trascendencia clínica respecto al curso natural de la AME de inicio infantil sin tratamiento. Tal como se ha descrito, en el curso natural de la AME de inicio infantil no tratada no se espera que los pacientes consigan sentarse independientemente, ni se prevé que más del 25 % de estos pacientes sobrevivan sin ventilación permanente más allá de los 14 meses de edad. Tras 12 meses de tratamiento con EVRYSDI, el 90 % (19/21) de los pacientes continuaban con vida sin necesidad de ventilación permanente (y alcanzaron los 15 meses de edad o más). Tras un mínimo de 23 meses de tratamiento con EVRYSDI, el 81 % (17/21) de todos los pacientes continuaban con vida sin ventilación permanente (y alcanzaron una edad de 28 o más meses [mediana: 32 meses; intervalo: 28-45 meses]).

AME de inicio tardío

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

El criterio principal de valoración de la parte 2 del estudio 2 fue la variación desde el inicio hasta el mes 12 en la puntuación en la Escala de medición de la función motora de 32 ítems (MFM32). Un criterio secundario de valoración fundamental fue la proporción de pacientes con una variación ≥ 3 puntos en la puntuación total en la escala MFM32 desde el inicio hasta el mes 12. La escala MFM32 mide capacidades funcionales motoras que se relacionan con funciones diarias. La puntuación total de la escala MFM32 se expresa como porcentaje (intervalo: 0-100) de la puntuación máxima posible, y las puntuaciones más altas indican una función motora mayor. Otro criterio secundario de valoración fundamental fue el Módulo revisado de evaluación funcional de las extremidades superiores (Revised Upper Limb Module [RULM]). La escala RULM es una herramienta que se usa para evaluar la función motora de las extremidades superiores en pacientes con AME. Examina las funciones motoras proximales y distales del brazo. La puntuación total va de 0 (no se puede llevar a cabo ninguno de los ítems) a 37 (todas las actividades se realizan completamente sin ninguna maniobra compensatoria).

En la parte 2 del estudio 2 se incluyó a 180 pacientes no deambulantes con AME de tipo 2 (71 %) o de tipo 3 (29 %). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 2:1, a recibir EVRYSDI a la dosis recomendada (*v. Posología y forma de administración [1.2]*) 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) y la mediana del tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas iniciales de AME y el primer tratamiento fue de 102,6 meses (intervalo: 1-275). De los 180 pacientes incluidos en el ensayo, el 51 % eran mujeres, el 67 % eran blancos y el 19 % eran asiáticos. Al inicio, el 67 %

de los pacientes tenían escoliosis (el 32 % de ellos tenían escoliosis grave). Al inicio, la media de la puntuación fue de 46,1 en la escala MFM32 y de 20,1 en la escala RULM. Las características demográficas iniciales generales estaban razonablemente equilibradas entre los grupos de tratamiento (EVRYSDI y placebo), con la excepción de la escoliosis (63 % en el grupo de EVRYSDI frente al 73 % en el grupo del placebo).

El análisis principal sobre la variación de la puntuación total en la escala MFM32 en el mes 12 respecto al inicio mostró una diferencia estadísticamente significativa y de trascendencia clínica entre los pacientes tratados con EVRYSDI y los que recibieron el placebo. Los resultados del análisis principal y los criterios secundarios de valoración fundamentales se muestran en la tabla 3 y la figura 1.

Tabla 3 Resumen de la eficacia en pacientes con AME de inicio tardío en el mes 12 de tratamiento (parte 2 del estudio 2)

Criterios de valoración	EVRYSDI (N = 120)	Placebo (N = 60)
Criterio principal de valoración:		
Variación respecto al inicio en la puntuación total en la escala MFM32 en el mes 12, medias por mínimos cuadrados (IC95 %) ^{1, 2, 3}	1,36 (0,61, 2,11)	-0,19 (-1,22, 0,84)
Estimación de la diferencia respecto al placebo (IC95 %) ¹ Valor de <i>p</i>	1,55 (0,30, 2,81) 0,0156	
Criterios secundarios de valoración:		
Proporción de pacientes con una variación ≥ 3 puntos en la puntuación total en la escala MFM32 en el mes 12 con respecto al inicio (IC95 %) ^{2, 3}	38,3 % (28,9, 47,6)	23,7 % (12,0, 35,4)
Razón de posibilidades de la respuesta global (IC95 %) Valor de <i>p</i> ajustado ⁴ (no ajustado) ⁵	2,35 (1,01, 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Variación respecto al inicio en la puntuación total en la escala RULM en el mes 12, medias por mínimos cuadrados (IC95 %) ^{1, 6}	1,61 (1,00, 2,22)	0,02 (-0,83, 0,87)
Estimación de la diferencia respecto al placebo (IC95 %) Valor de <i>p</i> ajustado ⁴ (no ajustado) ¹	1,59 (0,55, 2,62) 0,0469 (0,0028)	

¹ El análisis del modelo de efectos mixtos para medidas repetidas (MMRM) incluyó la variación respecto al inicio en la puntuación total como variable dependiente, y como variables independientes incluyó la puntuación total al inicio, el grupo de tratamiento, el tiempo, la interacción entre tratamiento y tiempo, y la variable de estratificación de la aleatorización del grupo de edad (2-5, 6-11, 12-17, 18-25 años).

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

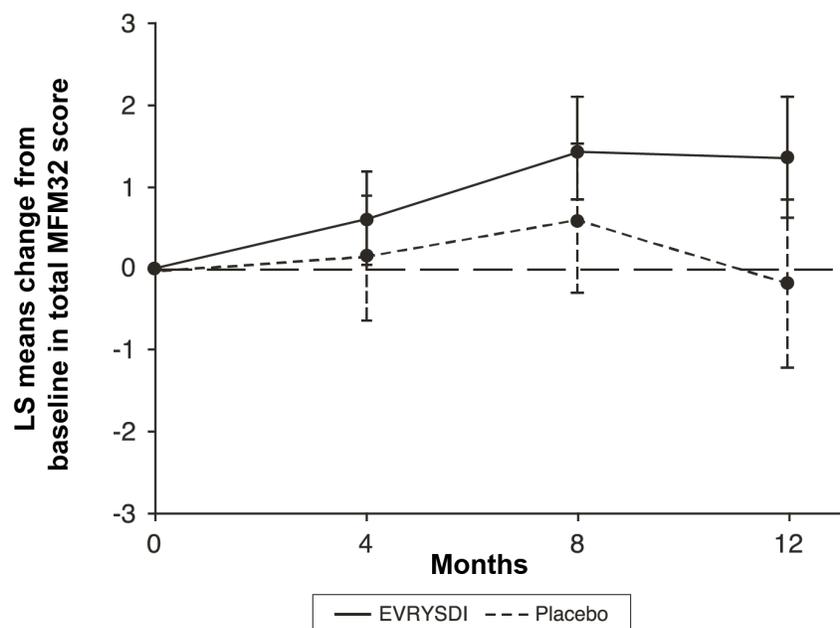
³ Teniendo en cuenta la regla de datos faltantes para la escala MFM32, se excluyó a 6 pacientes del análisis (EVRYSDI: *n* = 115; placebo: *n* = 59).

⁴ Se obtuvo el valor de *p* ajustado para los criterios de valoración incluidos en el análisis jerárquico y se calculó basándose en todos los valores de *p* de los criterios de valoración en el orden de la jerarquía hasta el criterio de valoración actual.

⁵ El análisis de regresión logística incluía la puntuación total al inicio, el tratamiento y el grupo de edad como variables independientes.

⁶ Teniendo en cuenta la regla de datos faltantes para la escala RULM, se excluyó a 3 pacientes del análisis (EVRYSDI: *n* = 119; placebo: *n* = 58).

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



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

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

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

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

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Presentación/conservación y manipulación

4.1.1 Presentación

Cada frasco de vidrio de color ámbar de EVRYSDI se envasa con un adaptador para el frasco, dos jeringas para uso oral de 6 mL reutilizables y dos jeringas para uso oral de 12 mL reutilizables. EVRYSDI para solución oral es un polvo de color amarillo claro, amarillo, amarillo grisáceo, amarillo verdoso o verde claro. Cada frasco contiene 60 mg de risdiplam (NDC 50242-175-07).

4.1.2 Conservación y manipulación

El polvo seco debe conservarse a 20-25 °C, permitiéndose oscilaciones entre 15 °C y 30 °C. Debe mantenerse en el caja de cartón original.

La solución oral reconstituida de EVRYSDI debe mantenerse en el frasco ámbar original para protegerla de la luz. Se debe conservar en el refrigerador a una temperatura de 2-8 °C (*v. Posología y forma de administración [1.2]*).

4.1.3 Información de orientación para los pacientes

Embarazo y riesgo fetal

Se debe informar a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad de procrear de que, según los estudios realizados con animales, EVRYSDI puede causar daño fetal (*v. Uso en poblaciones específicas [1.7]*).

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

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

Se debe advertir a las pacientes que informen de inmediato al médico prescriptor si están embarazadas o tienen previsto estarlo (*v. Uso en poblaciones específicas [1.7]*).

Posibles efectos sobre la fecundidad masculina

Se debe advertir a los pacientes de sexo masculino que su fecundidad puede verse afectada mientras siguen tratamiento con EVRYSDI (*v. Uso en poblaciones específicas [1.7]*).

Instrucciones para preparar la solución oral

Se debe advertir a los pacientes que comprueben si EVRYSDI está en forma líquida cuando lo reciban de la farmacia.

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

Se debe indicar a los pacientes o a los cuidadores que tomen o administren EVRYSDI inmediatamente después de haberlo introducido en la jeringa para uso oral reutilizable (*v. Posología y forma de administración [2.1]*).

4.2 Presentación

Frasco con 2,0 g de polvo para solución oral

1

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
--

Información de 07 de agosto, 2020.

Fabricado por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basilea, Suiza.