

DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar EXONDYS 51® de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para EXONDYS 51.

EXONDYS 51 (eteplirsén), inyección, para uso intravenoso
Aprobación inicial de EE. UU.: 2016

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Dosificación y Administración (2.2) 08/2025

INDICACIONES Y USO

EXONDYS 51 es un oligonucleótido antisentido indicado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (Duchenne muscular dystrophy, DMD) en pacientes que tienen una mutación confirmada del gen DMD, la cual es susceptible a la omisión del exón 51. Esta indicación está aprobada con aprobación acelerada según un aumento de la distrofina en el músculo esquelético observado en algunos pacientes tratados con EXONDYS 51 (consulte los Estudios clínicos [14]). La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación del beneficio clínico en ensayos confirmatorios. (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 30 miligramos por kilogramo de peso corporal una vez por semana (2.1)
- Administrar como infusión intravenosa durante 35 a 60 minutos a través de un filtro de 0.2 micras en línea (2.1, 2.3)
- Es necesaria la dilución antes de la administración (2.2)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1	INDICACIONES Y USO
2	INFORMACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
2.1	Información de administración
2.2	Instrucciones de preparación
2.3	Instrucciones de administración
3	FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES
4	CONTRAINDICACIONES
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1	Reacciones de hipersensibilidad
6	REACCIONES ADVERSAS
6.1	Experiencia en ensayos clínicos
6.2	Experiencia posterior a la comercialización
8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1	Embarazo
8.2	Lactancia
8.4	Uso pediátrico
8.5	Uso geriátrico
8.6	Pacientes con deterioro renal

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección:

- 100 mg/2 ml (50 mg/ml) en un vial de dosis única (3)
- 500 mg/10 ml (50 mg/ml) en un vial de dosis única (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones de hipersensibilidad: se han producido reacciones de hipersensibilidad, como broncoespasmo, dolor en el pecho, tos, taquicardia y urticaria, en pacientes tratados con EXONDYS 51. Si se producen reacciones de hipersensibilidad, se debe implementar el tratamiento médico adecuado y considerar reducir la velocidad de la infusión o interrumpir la terapia con EXONDYS 51. (2.3, 5.1)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥ 35 % y mayor a la del placebo) fueron alteración del equilibrio y vómitos. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS PRESUNTAS, comuníquese con Sarepta Therapeutics, Inc. al 1-888-SAREPTA (1-888-727-3782) o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch.

Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE.

Revisado: 08/2025

11	DESCRIPCIÓN
12	FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1	Mecanismo de acción
12.2	Farmacodinámica
12.3	Farmacocinética
12.6	Inmunogenicidad
13	TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1	Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
14	ESTUDIOS CLÍNICOS
16	PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
16.1	Presentación
16.2	Almacenamiento y manipulación
17	INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*No se indican las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

EXONDYS 51 se indica para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes que tienen una mutación confirmada del gen DMD, la cual es susceptible a la omisión del exón 51. Esta indicación está aprobada con aprobación acelerada según un aumento de la distrofina en el músculo esquelético observado en algunos pacientes tratados con EXONDYS 51 (*consulte los Estudios clínicos [14]*). La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación del beneficio clínico en ensayos confirmatorios.

2 INFORMACIÓN DE DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información de administración

La dosis recomendada de EXONDYS 51 es de 30 miligramos por kilogramo, administrados una vez por semana como una infusión intravenosa de 35 a 60 minutos a través de un filtro de 0.2 micras en línea.

Si se omite una dosis de EXONDYS 51, esta se puede administrar tan pronto como sea posible después de la hora programada.

2.2 Instrucciones de preparación

EXONDYS 51 se suministra en viales de dosis única como solución concentrada sin conservantes que requiere dilución antes de la administración. Los productos farmacológicos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar partículas y cambios de coloración antes de la administración, cuando la solución y el recipiente lo permitan. Use una técnica aséptica.

- a. Calcule la dosis total de EXONDYS 51 que se debe administrar de acuerdo al peso del paciente y la dosis recomendada de 30 miligramos por kilogramo. Determine el volumen de EXONDYS 51 necesario y la cantidad correcta de viales para suministrar la dosis calculada completa.
- b. Permita que los viales se calienten a temperatura ambiente. Mezcle los contenidos de cada vial e inviértalos suavemente 2 o 3 veces. No lo agite.
- c. Visualmente inspeccione cada vial de EXONDYS 51. EXONDYS 51 es una solución transparente e incolora que puede tener un poco de opalescencia y puede contener partículas amorfas de color blanco a blancuzco. No la use si la solución en los viales es turbia, tiene cambios en la coloración o contiene partículas extrañas que no sean partículas amorfas de color blanco a blancuzco.
- d. Con una jeringa adaptada con una aguja tipo Huber del calibre 21 o menor, extraiga el volumen calculado de EXONDYS 51 de la cantidad adecuada de viales.
- e. Diluya el EXONDYS 51 extraído en una inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP, para formar un volumen total de 100-150 ml. Inspeccione visualmente la

- solución diluida. No la use si la solución es turbia, tiene cambios en la coloración o contiene partículas extrañas que no sean partículas amorfas de color blanco a blancuzco.
- f. Administre la solución diluida a través de un filtro de 0.2 micras en línea.
 - g. EXONDYS 51 no contiene conservantes y se debe administrar inmediatamente después de la dilución. Complete la infusión de la solución EXONDYS 51 diluida en el plazo de 8 horas de la dilución. Si no es posible usarla inmediatamente, la solución diluida se puede almacenar durante un máximo de 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F). No congelar. Deseche el EXONDYS 51 sin usar.

2.3 Instrucciones de administración

Se puede considerar la aplicación de una crema anestésica de uso tópico en el lugar de la infusión antes de la administración de EXONDYS 51.

EXONDYS 51 se administra a través de una infusión intravenosa. Enjuague la vía de acceso intravenoso con una inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP, antes y después de la infusión.

Infunda la solución EXONDYS 51 diluida durante 35 a 60 minutos a través de un filtro de 0.2 micras en línea. No mezcle otros medicamentos con EXONDYS 51 ni infunda otros medicamentos de forma concomitante a través de la misma vía de acceso intravenoso.

Si se produce una reacción de hipersensibilidad, se debe considerar reducir la velocidad de la infusión o interrumpir la terapia con EXONDYS 51 (*consulte Advertencias y precauciones [5.1] y Reacciones adversas [6.1]*).

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

EXONDYS 51 es una solución transparente e incolora que puede tener un poco de opalescencia y puede contener partículas amorfas de color blanco a blancuzco, y está disponible de las siguientes maneras:

- Inyección: solución de 100 mg/2 ml (50 mg/ml) en un vial de dosis única
- Inyección: solución de 500 mg/10 ml (50 mg/ml) en un vial de dosis única

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Se han producido reacciones de hipersensibilidad, como broncoespasmo, dolor en el pecho, tos, taquicardia y urticaria, en pacientes que recibieron tratamiento con EXONDYS 51. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, se debe implementar el tratamiento médico adecuado y considerar reducir

la velocidad de la infusión o interrumpir la terapia con EXONDYS 51 (*consulte Dosificación y administración [2.3]*).

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

El EXONDYS 51 se estudió en un estudio doble ciego controlado con placebo durante 24 semanas (Estudio 1), seguido por una extensión abierta (Estudio 2). En el Estudio 1, 12 pacientes fueron aleatorizados para recibir semanalmente infusiones intravenosas de EXONDYS 51 (n=8) o placebo (n=4) durante 24 semanas. Los 12 pacientes continuaron en el Estudio 2 y recibieron EXONDYS 51 abierto semanalmente durante un máximo de 208 semanas.

En el Estudio 1, 4 pacientes recibieron placebo, 4 pacientes recibieron EXONDYS 51 30 mg/kg, y 4 pacientes recibieron EXONDYS 51 50 mg/kg (1.7 veces la dosificación recomendada). En el Estudio 2, 6 pacientes recibieron EXONDYS 51 30 mg/kg/semana y 6 pacientes recibieron EXONDYS 51 50 mg/kg/semana (*consulte los Estudios clínicos [14]*).

Las reacciones adversas que ocurrieron en 2 o más pacientes que recibieron EXONDYS 51 y fueron más frecuentes que en el grupo de placebo en el Estudio 1 se presentan en la Tabla 1 (se combinaron los grupos de 30 y 50 mg/kg). Dada la pequeña cantidad de pacientes, estos representan las frecuencias sin analizar que posiblemente no reflejen las frecuencias observadas en la práctica. No se recomienda el régimen de administración de dosis de 50 mg/kg de EXONDYS 51 una vez por semana (*consulte Dosificación y administración [2.1]*).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron alteración del equilibrio y vómitos.

Tabla 1. Reacciones adversas en pacientes con DMD tratados con 30 o 50 mg/kg/semana¹ de EXONDYS 51 con una incidencia de al menos un 25 % más que en el grupo de placebo (Estudio 1)

Reacciones adversas	EXONDYS 51 (N=8) %	Placebo (N=4) %
Alteración del equilibrio	38	0
Vómitos	38	0
Dermatitis de contacto	25	0

¹ 50 mg/kg/semana = 1.7 veces la dosificación recomendada

Reacciones adversas de los estudios clínicos de observación

Durante los estudios de observación que se realizaron como parte del programa de desarrollo clínico y que continuaron después de la aprobación, se identificaron las siguientes reacciones adversas.

En estudios de observación abiertos, 163 pacientes recibieron al menos una dosis intravenosa de EXONDYS 51, con dosis que oscilaban entre 0.5 mg/kg (0.017 veces la dosificación

recomendada) y 50 mg/kg (1.7 veces la dosificación recomendada). Todos los pacientes eran hombres y tenían distrofia muscular de Duchenne genéticamente confirmada. La edad al momento de ingresar en el estudio era de 6 meses a 19 años. La mayoría (85 %) de los pacientes eran caucásicos.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en más del 10 % de la población del estudio fueron dolor de cabeza, tos, erupción cutánea y vómitos.

Se han producido reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con EXONDYS 51 (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de EXONDYS 51. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Las reacciones adversas posteriores a la comercialización que se produjeron durante la infusión incluyen broncoespasmo, cianosis de los labios y malestar general. También se han informado las siguientes reacciones adversas en pacientes que reciben EXONDYS 51: pirexia, enrojecimiento, presencia de proteínas en la orina y deshidratación.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos sobre seres humanos ni animales disponibles para evaluar el uso de EXONDYS 51 durante el embarazo. En la población general de los EE. UU., los defectos congénitos mayores ocurren en el 2 % al 4 % y el aborto espontáneo ocurre en el 15 % al 20 % de los embarazos clínicamente reconocidos.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre seres humanos ni animales para evaluar el efecto del EXONDYS 51 en la producción de leche, la presencia de eteplirsén en la leche ni los efectos del EXONDYS 51 en el bebé lactante.

Se deben considerar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir EXONDYS 51 y cualquier efecto adverso potencial para el bebé lactante a partir del uso de EXONDYS 51 o de la afección subyacente de la madre.

8.4 Uso pediátrico

EXONDYS 51 está indicado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes que tienen una mutación confirmada del gen DMD, la cual es susceptible a la omisión del exón 51, incluidos los pacientes pediátricos (*consulte los Estudios clínicos [14]*).

La administración intravenosa de eteplirsén (0, 100, 300 o 900 mg/kg) a ratas macho jóvenes una vez por semana durante 10 semanas a partir del día posnatal 14 derivó en una necrosis tubular renal con la dosis más alta evaluada y disminución de los parámetros de densitometría ósea (densidad mineral, contenido mineral, área) en todas las dosis. Los hallazgos renales se asociaron con cambios en la patología clínica (aumento del nitrógeno ureico en suero y la creatinina, disminución de la depuración de creatinina en la orina). No se observaron efectos en el sistema reproductor masculino, el desarrollo neuroconductual ni en la función inmunitaria. No se identificó una dosis sin efecto general. La exposición plasmática a eteplirsén (área bajo la curva [Area Under the Curve, AUC]) con la dosis más baja evaluada (100 mg/kg) fue similar a la de los seres humanos con la dosis humana recomendada (30 mg/kg).

8.5 Uso geriátrico

DMD es principalmente una enfermedad de niños y adultos jóvenes, por lo tanto, no hay experiencia geriátrica con EXONDYS 51.

8.6 Pacientes con deterioro renal

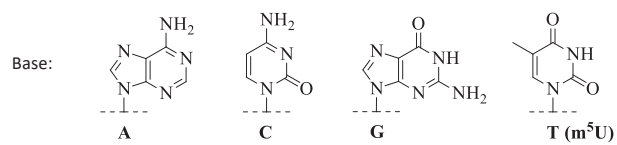
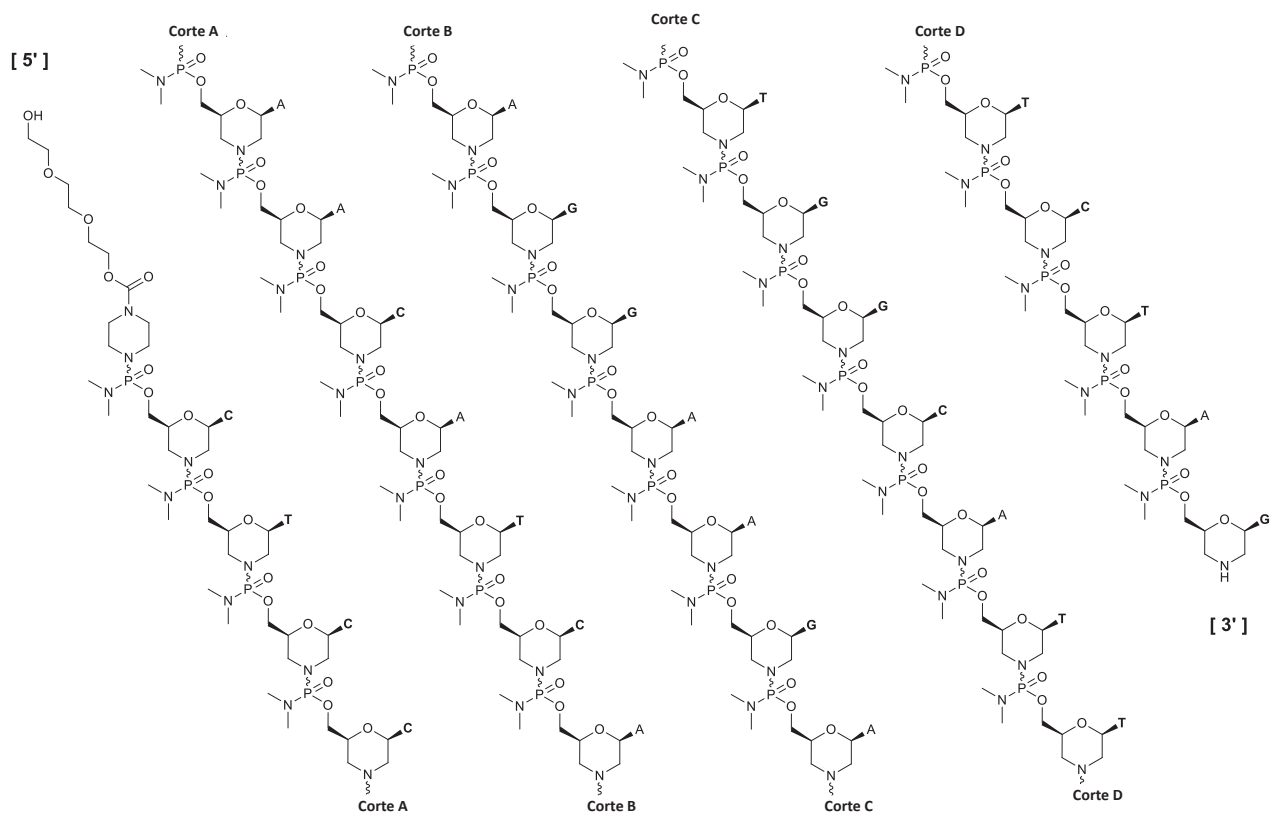
La depuración renal de eteplirsén se reduce en adultos sin DMD con deterioro renal según la depuración de creatinina estimada [*consulte la Farmacología clínica (12.3)*]. Sin embargo, debido al efecto de la reducción de la masa muscular esquelética en las mediciones de creatinina en pacientes con DMD, no se puede recomendar un ajuste de dosificación específico para pacientes con DMD con deterioro renal.

11 DESCRIPCIÓN

La inyección de EXONDYS 51 (eteplirsén) es una solución concentrada estéril, acuosa y sin conservantes para dilución antes de la administración intravenosa. EXONDYS 51 es transparente e incoloro, puede tener un poco de opalescencia y puede contener partículas amorfas de color blanco a blancuzco. EXONDYS 51 se suministra en viales de dosis única que contienen 100 mg o 500 mg de eteplirsén (50 mg/ml). EXONDYS 51 se formula como una solución salina isotónica tamponada con fosfato con una osmolalidad de 260 a 320 mOsm y un pH de 7.5. Cada mililitro de EXONDYS 51 contiene 50 mg de eteplirsén; 0.2 mg de cloruro de potasio, 0.2 mg de fosfato de potasio monobásico, 8 mg de cloruro de sodio y 1.14 mg de fosfato sódico dibásico, anhidro, en agua para inyección. El producto puede contener ácido clorhídrico o hidróxido sódico para ajustar el pH.

El eteplirsén es un oligonucleótido antisentido de la subclase oligómero de morfolino fosforodiamidato (phosphorodiamidate morpholino oligomer, PMO). Los PMO son moléculas sintéticas en las cuales los anillos de ribosilo de cinco miembros encontrados en el ADN y ARN natural se reemplazan por un anillo morfolino de seis miembros. Cada anillo morfolino está unido por medio de una fracción de fosforodiamidato sin carga, en lugar del enlace de fosfato con carga negativa que está presente en el ADN y ARN natural. Cada subunidad de morfolino fosforodiamidato contiene una de las bases heterocíclicas halladas en el ADN (adenina, citosina, guanina o timina). Eteplirsén contiene 30 subunidades unidas. La fórmula molecular del eteplirsén es $C_{364}H_{569}N_{177}O_{122}P_{30}$ y el peso molecular es 10305.7 daltones.

La estructura y la secuencia de base del eteplirsén son:



La secuencia de bases del extremo de 5' al extremo de 3' es:
CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El eteplirsén está diseñado para unirse al exón 51 de la distrofina antes del ARNm, lo cual deriva en la exclusión de este exón durante el proceso de ARNm en los pacientes con mutaciones genéticas que son susceptibles a la omisión del exón 51. La omisión del exón está diseñada para permitir la producción de una proteína distrofina internamente truncada, la cual se evaluó en el Estudio 2 y el Estudio 3 (*consulte los Estudios clínicos [14]*).

12.2 Farmacodinámica

Se halló que todos los pacientes tratados con EXONDYS 51 evaluados (n=36) producen ácido ribonucleico mensajero (ARNm) para una proteína distrofina truncada mediante reacción en cadena de polimerasa de transcripción inversa.

En el Estudio 2, el nivel de proteína distrofina promedio en el tejido muscular después de 180 semanas de tratamiento con EXONDYS 51 fue el 0.93 % del valor normal (es decir, 0.93 % del nivel de distrofina en sujetos sanos). Dada la información insuficiente sobre los niveles de proteína distrofina antes del tratamiento con EXONDYS 51 en el Estudio 1, no es posible calcular la producción de distrofina en respuesta a EXONDYS 51 en el Estudio 1.

En el Estudio 3, el nivel de proteína distrofina promedio fue el 0.16 % del valor normal antes del tratamiento, y el 0.44 % del valor normal después de 48 semanas de tratamiento con EXONDYS 51 (*consulte los Estudios clínicos [14]*). La mediana de aumento en la distrofina truncada en el Estudio 3 fue del 0.1 % (*consulte los Estudios clínicos [14]*).

Los niveles de distrofina evaluados por western blot pueden ser significativamente influenciados por las diferencias en el procesamiento de la muestra, la técnica analítica, los materiales de referencia, y las metodologías de cuantificación. Por lo tanto, la comparación de los resultados de la distrofina de diferentes protocolos de ensayo requerirá un material de referencia estandarizado y estudios puente adicionales.

12.3 Farmacocinética

Después de las infusiones intravenosas únicas o múltiples de EXONDYS 51 en pacientes pediátricos de sexo masculino con DMD, los perfiles de concentración plasmática-tiempo del eteplirsén en general fueron similares y mostraron disminución multifásica. La mayor parte de la eliminación del fármaco ocurrió en el plazo de 24 horas. Se observó una linealidad y proporcionalidad con la dosis aproximada en las propiedades farmacocinéticas (pharmacokinetics, PK) después de los estudios de dosis múltiples (0.5 mg/kg/semana [0.017 veces la dosificación recomendada] a 50 mg/kg/semana [1.7 veces la dosificación recomendada]). No hubo una acumulación de fármaco significativa después de la administración semanal en todo este rango de dosis. La variabilidad intersujeto para la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del eteplirsén osciló entre 20 y 55 %.

Después de las infusiones intravenosas simples o múltiples de EXONDYS 51, las concentraciones plasmáticas pico ($C_{\text{máx}}$) de eteplirsén ocurrieron cerca del final de la infusión (es decir, 1.1 a 1.2 horas en todo el rango de dosis de 0.5 mg/kg/semana a 50 mg/kg/semana).

Distribución

La investigación *in vitro* sugirió que la unión a proteínas plasmáticas del eteplirsén en seres humanos osciló entre el 6 % y el 17 %. El volumen de distribución (Vss) medio aparente del eteplirsén fue de 600 ml/kg después de la infusión intravenosa semanal de EXONDYS 51 con 30 mg/kg.

Veinticuatro horas después del final de la infusión, las concentraciones medias de eteplirsén fueron del 0.07 % de la $C_{\text{máx}}$. No se observó acumulación de eteplirsén durante la administración una vez por semana.

Eliminación

La depuración total del eteplirsén fue de 339 ml/h/kg después de 12 semanas de terapia con 30 mg/kg/semana.

Metabolismo

El eteplirsén no pareció ser metabolizado mediante microsomas hepáticos de ninguna especie evaluada, incluidos los seres humanos.

Excreción

La depuración renal de eteplirsén da cuenta de aproximadamente dos tercios de la dosis administrada en el plazo de 24 horas de la administración intravenosa. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) del eteplirsén fue de 3 a 4 horas.

Poblaciones específicas

Edad:

La farmacocinética del eteplirsén se evaluó en pacientes pediátricos de sexo masculino con DMD. No hay experiencia con el uso de EXONDYS 51 en pacientes de 65 años de edad o más.

Sexo:

No se han evaluado los efectos del sexo; el EXONDYS 51 no ha sido estudiado en pacientes de sexo femenino.

Raza:

Se desconoce el potencial impacto de la raza dado que el 89 % de los pacientes en los estudios eran caucásicos.

Pacientes con deterioro renal:

El efecto del deterioro renal en la farmacocinética de eteplirsén se evaluó en sujetos sin DMD entre 51 y 75 años con deterioro renal leve ($n=8$, depuración de creatinina ≥ 60 ml/min y <90 ml/min) o moderado ($n=8$, depuración de creatinina ≥ 30 ml/min y <60 ml/min) y sujetos sanos de similares características ($n=9$, depuración de creatinina >90 ml/min). Los sujetos recibieron una dosis intravenosa única de eteplirsén de 30 mg/kg.

Los sujetos con deterioro renal leve y moderado demostraron una exposición al eteplirsén mayor comparado con los sujetos con función renal normal. En sujetos con deterioro renal leve y moderado, la exposición (AUC) aumentó aproximadamente entre 1.4 y 2.4, veces

respectivamente. No se estudió el efecto del deterioro renal grave o la insuficiencia renal terminal en la farmacocinética y la seguridad de eteplirsén.

Los valores estimados de la depuración de creatinina derivados de la ecuación de Cockcroft-Gault y las definiciones del umbral para el deterioro renal leve, moderado y grave en adultos sanos de otro modo no se podrían generalizar para pacientes con DMD. Por lo tanto, no se puede recomendar un ajuste de dosificación específico para pacientes con deterioro renal.

Pacientes con deterioro hepático:

EXONDYS 51 no se estudió en pacientes con deterioro hepático.

Estudios de interacción farmacológica

Los datos *in vitro* muestran que el eteplirsén no inhibió significativamente el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni el CYP3A4/5. El eteplirsén no indujo el CYP2B6 ni el CYP3A4, y la inducción del CYP1A2 fue sustancialmente menor que la del inductor prototípico, omeprazol. El eteplirsén no fue un sustrato ni tuvo un potencial inhibitorio mayor para ninguno de los transportadores humanos clave evaluados (OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, gp-P, BCRP, MRP2 y BSEP). De acuerdo a los datos *in vitro* sobre la unión a proteínas plasmáticas, las interacciones con los CYP o los transportadores del fármaco y el metabolismo microsomal, se espera que el eteplirsén tenga un potencial bajo de interacciones farmacológicas en seres humanos.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de los anticuerpos antifármaco (ADA) depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo no permiten realizar comparaciones significativas de la incidencia de los ADA en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de los ADA en otros estudios, incluidos los de eteplirsén.

Con la administración de 30 mg/kg/semana de EXONDYS 51, durante el período de tratamiento de 192 semanas en tres estudios clínicos, 1 de cada 129 pacientes (0.78 %) fue positivo para la inmunoglobulina G (IgG) anti-eteplirsén y 3 de cada 21 pacientes con muestras no perdidas (14.3 %) fueron positivos para la inmunoglobulina E (IgE) anti-eteplirsén. Debido a la baja incidencia de anticuerpos anti-eteplirsén, se desconoce el impacto del estado de inmunogenicidad en los niveles de distrofina, la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad y/o la eficacia de EXONDYS 51.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

La administración de eteplirsén a ratones transgénicos macho (Tg.rasH2) (0, 200, 500 o 960 mg/kg) semanalmente durante 26 semanas (inyección intravenosa durante 15 semanas,

seguida de inyección subcutánea durante 11 semanas) y a ratas macho (0, 60, 180 o 600 mg/kg intravenosa) semanalmente durante 96 semanas no produjo un aumento de las neoplasias.

Mutagénesis

El eteplirsén fue negativo en ensayos *in vitro* (mutación bacteriana inversa y aberración microsomal en células de ovario de hámster chino [Chinese hamster ovary, CHO]) e *in vivo* (micronúcleos de médula ósea de ratón).

Deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios con eteplirsén sobre la fertilidad en animales. No se observaron efectos en el sistema reproductor masculino después de la administración intravenosa del eteplirsén (0, 5, 40 o 320 mg/kg) a monos machos una vez por semana durante 39 semanas. La exposición plasmática a eteplirsén (AUC) en monos con la dosis más alta evaluada fue 20 veces la de los seres humanos con la dosis humana recomendada (30 mg/kg).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

El EXONDYS 51 se evaluó en tres estudios clínicos en pacientes que tenían mutación confirmada del gen DMD, la cual es susceptible a la omisión del exón 51.

En el Estudio 1, los pacientes fueron aleatorizados para recibir semanalmente infusiones de EXONDYS 51 (30 mg/kg, n=4); EXONDYS 51 (50 mg/kg, n=4) o placebo (n=4) durante 24 semanas. El criterio de valoración principal fue la producción de distrofina; también se evaluó una medida de resultados clínicos, la prueba de caminata de 6 minutos (6-minute walk test, 6MWT). La 6MWT mide la distancia que un paciente puede caminar sobre una superficie plana y dura en un período de 6 minutos. Los pacientes tenían una edad media de 9.4 años, una media de distancia caminada en 6 minutos (6-minute walk distance, 6MWD) inicial de 363 metros, y habían recibido una dosis estable de corticoesteroides durante al menos 6 meses. No hubo una diferencia significativa en el cambio en la 6MWT entre los pacientes tratados con EXONDYS 51 y aquellos tratados con placebo.

Los 12 pacientes que participaron en el Estudio 1 continuaron el tratamiento con EXONDYS 51 abierto semanalmente durante 4 años adicionales en el Estudio 2. Los 4 pacientes que habían sido aleatorizados para recibir placebo fueron realeatorizados en una proporción de 1:1 para recibir EXONDYS 51 30 o 50 mg/kg/semana, de modo que había 6 pacientes con cada dosis. Los pacientes que participaron en el Estudio 2 fueron comparados con el grupo de control externo. La medida de resultados de eficacia clínicos principal fue la 6MWT. Once pacientes en el Estudio 2 se realizaron una biopsia muscular después de 180 semanas de tratamiento con EXONDYS 51, la cual se analizó para determinar el nivel de proteína distrofina mediante Sarepta western blot. El Estudio 2 no logró proporcionar evidencia del beneficio clínico de EXONDYS 51 en comparación con el grupo de control externo. El nivel de proteína distrofina promedio después de 180 semanas de tratamiento con EXONDYS 51 fue el 0.93 % del nivel de distrofina en sujetos sanos. Dada la información insuficiente sobre los niveles de proteína distrofina antes del tratamiento con EXONDYS 51 en el Estudio 1, no es posible calcular la producción de distrofina en respuesta a EXONDYS 51 en el Estudio 1.

En el Estudio 3, 13 pacientes fueron tratados con el EXONDYS 51 (30 mg/kg) abierto semanalmente durante 48 semanas y se realizaron una biopsia muscular en el inicio y después de 48 semanas de tratamiento. Los pacientes tenían una edad media de 8.9 años y habían recibido una dosis estable de corticoesteroides durante al menos 6 meses. Los niveles de distrofina en el tejido muscular se evaluaron mediante Western blot. En los 12 pacientes con resultados evaluables, el nivel de distrofina previo al tratamiento era de $0.16 \% \pm 0.12 \%$ (desviación estándar $\pm$ media) del nivel de distrofina en sujetos sanos y $0.44 \% \pm 0.43 \%$ después de 48 semanas de tratamiento con EXONDYS 51 ($p < 0.05$). La mediana de aumento después de 48 semanas fue de 0.1 %.

Los niveles de distrofina del paciente individual del Estudio 3 se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados de Sarepta Western Blot: Tratados con EXONDYS 51 (semana 48) frente a inicio previo al tratamiento (% normal de distrofina) (Estudio 301)

Número de paciente	Inicio % normal de distrofina	Semana 48 % normal de distrofina	Cambio con respecto al inicio % normal de distrofina
1	0.13	0.26	0.13
2	0.35	0.36	0.01
3	0.06	0.37	0.31
4	0.04	0.10	0.06
5	0.17	1.02	0.85
6	0.37	0.30	-0.07
7	0.17	0.42	0.25
8	0.24	1.57	1.33
9	0.11	0.12	0.01
10	0.05	0.47	0.43
11	0.02	0.09	0.07
12	0.18	0.21	0.03
Media	0.16	0.44	0.28; $p=0.008$

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

La inyección de EXONDYS 51 se suministra en viales de dosis única. La solución es transparente e incolora, puede tener un poco de opalescencia y puede contener partículas amorfas de color blanco a blancuzco.

- Viales de dosis única que contienen 100 mg/2 ml (50 mg/ml) de eteplirsén NDC 60923-363-02
- Viales de dosis única que contienen 500 mg/10 ml (50 mg/ml) de eteplirsén NDC 60923-284-10

16.2 Almacenamiento y manipulación

Almacene el EXONDYS 51 a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F). No congelar. Protéjalo de la luz y almacene el EXONDYS 51 en la caja original hasta que esté listo para ser usado.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes o a los cuidadores que con EXONDYS 51 se pueden producir síntomas de hipersensibilidad, como broncoespasmo, dolor en el pecho, tos, taquicardia y urticaria. Indíqueles que deben buscar atención médica de inmediato si experimentan signos y síntomas de hipersensibilidad (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

Fabricado para:
Sarepta Therapeutics, Inc.
Cambridge, MA 02142 EE. UU.

SAREPTA, SAREPTA THERAPEUTICS, EXONDYS, EXONDYS 51 y el logotipo EXONDYS 51 son marcas comerciales de Sarepta Therapeutics, Inc. registradas en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos y pueden estar registradas en varias otras jurisdicciones.



C-SRP-51-US-0551-V1