

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar VYONDYS 53 de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para VYONDYS 53.

Inyección de VYONDYS 53 (golodirsén) para uso intravenoso
Aprobación inicial de los EE. UU.: 2019

INDICACIONES Y USO

VYONDYS 53 es un oligonucleótido antisentido indicado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes que tienen una mutación confirmada del gen *DMD*, que es susceptible a la omisión del exón 53. Esta indicación está aprobada con aprobación acelerada según un aumento de la producción de distrofina en el músculo esquelético observado en pacientes tratados con VYONDYS 53. La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación del beneficio clínico en ensayos confirmatorios. (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Medir la tasa de filtración glomerular antes del inicio (2.1)
- 30 miligramos por kilogramo una vez por semana (2.2)
- Administrar como infusión intravenosa durante 35 a 60 minutos (2.2, 2.4)
- Es necesaria la dilución antes de la administración (2.3)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección: 100 mg/2 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 que incluyen erupción, pirexia, prurito, urticaria, dermatitis y exfoliación de la piel en pacientes tratados con VYONDYS 53. 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 VYONDYS 53. (2.3, 5.1)
- Toxicidad renal: según datos en animales, puede causar toxicidad renal. Se debe controlar la función renal; la creatinina puede no ser una medida confiable de la función renal en pacientes con DMD. (5.2, 13.2)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 20\%$ y mayor a la del placebo) fueron dolor de cabeza, pirexia, caída, dolor abdominal, nasofaringitis, tos, vómitos y náuseas. (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 (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: 03/2020

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Monitoreo para evaluar la seguridad
- 2.2 Información sobre la administración de dosis
- 2.3 Instrucciones de preparación
- 2.4 Instrucciones de administración

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.2 Toxicidad renal

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología animal

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

VYONDYS 53 se indica para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes que tienen una mutación confirmada del gen *DMD*, que es susceptible a la omisión del exón 53. Esta indicación está aprobada con aprobación acelerada según un aumento de la producción de distrofina en el músculo esquelético observado en algunos pacientes tratados con VYONDYS 53 [*consulte los Estudios clínicos (14)*]. La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación del beneficio clínico en ensayos confirmatorios.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Monitoreo para evaluar la seguridad

Se recomienda medir la tasa de filtración glomerular antes del inicio de VYONDYS 53 y controlar la toxicidad renal durante el tratamiento [*ver Advertencias y precauciones (5.2)*].

2.2 Información sobre la administración de dosis

La dosis recomendada de VYONDYS 53 es de 30 miligramos por kilogramo, administrados una vez por semana como una infusión intravenosa de 35 a 60 minutos.

Si se omite una dosis de VYONDYS 53, esta se puede administrar tan pronto como sea posible después de la dosis programada.

2.3 Instrucciones de preparación

VYONDYS 53 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 VYONDYS 53 que se debe administrar de acuerdo con el peso del paciente y la dosis recomendada de 30 miligramos por kilogramo. Determine el volumen de VYONDYS 53 necesario y la cantidad correcta de viales para suministrar la dosis calculada completa.
- b. Deje que los viales se calienten a temperatura ambiente. Mezcle el contenido de cada vial invirtiéndolo suavemente 2 o 3 veces. No lo agite.
- c. Inspeccione visualmente cada vial de VYONDYS 53. La solución es un líquido transparente e incoloro y levemente opalescente. No use la solución si los viales tienen cambios en la coloración o si hay partículas presentes.
- d. Con una jeringa adaptada con una aguja del calibre 21 o menor, extraiga el volumen calculado de VYONDYS 53 de la cantidad adecuada de viales.

- e. Diluya el VYONDYS 53 extraído en una inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, Farmacopea de los Estados Unidos, para formar un volumen total de 100 a 150 ml. Invierta suavemente de 2 a 3 veces para mezclar. No lo agite. Inspeccione visualmente la solución diluida para detectar partículas.
- f. VYONDYS 53 no contiene conservantes y se debe administrar inmediatamente después de la dilución. Complete la infusión de VYONDYS 53 diluido en el plazo de 4 horas de la dilución. Si no es posible un uso inmediato, el producto diluido puede almacenarse durante un máximo de 24 horas, a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F). No lo congele. Deseche el VYONDYS 53 sin usar.

2.4 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 VYONDYS 53.

VYONDYS 53 se administra a través de una infusión intravenosa. Enjuague la vía de acceso intravenoso con una inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, Farmacopea de los Estados Unidos, antes y después de la infusión.

Infunda VYONDYS 53 diluido durante 35 a 60 minutos. No mezcle otros medicamentos con VYONDYS 53 ni infunda otros medicamentos de forma concomitante a través de la misma vía de acceso intravenoso con VYONDYS 53.

Si se produce una reacción de hipersensibilidad, se debe considerar reducir la velocidad de la infusión o interrumpir la terapia con VYONDYS 53 (*consulte Advertencias y precauciones [5.1] y Reacciones adversas [6.1]*).

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

VYONDYS 53 es una solución transparente e incolora, levemente opalescente, y está disponible de las siguientes maneras:

- Inyección: 100 mg/2 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 que incluyen erupción, pirexia, prurito, urticaria dermatitis y exfoliación de la piel en pacientes tratados con VYONDYS 53, los cuales algunos requirieron tratamiento. 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 VYONDYS 53 [*consulte Dosificación y administración (2.4)*].

5.2 Toxicidad renal

La toxicidad renal se observó en los animales que recibieron golodirsén [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*]. Aunque no se observó toxicidad renal en los estudios clínicos con VYONDYS 53, se ha observado toxicidad renal, incluida la glomerulonefritis potencialmente mortal, tras la administración de algunos oligonucleótidos antisentido. Se debe controlar la función renal en pacientes que toman VYONDYS 53. Debido al efecto de la reducción de la masa muscular esquelética en las mediciones de creatinina, la creatinina puede no ser una medida confiable de la función renal en pacientes con DMD. Se recomienda la medición de la tasa de filtración glomerular (TFG) mediante la recolección de orina de 24 horas antes del inicio de la terapia. Se recomienda la monitorización mensual de la proteinuria mediante análisis de orina con tira reactiva y monitorización de la cistatina C sérica cada tres meses. En el caso de una tira reactiva que confirme proteinuria de 2+ o mayor o cistatina C sérica elevada, se debe realizar una recolección de orina de 24 horas para cuantificar la proteinuria y evaluar la TFG.

6 REACCIONES ADVERSAS

- Reacciones de hipersensibilidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]

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.

En el programa de desarrollo clínico de VYONDYS 53, 58 pacientes recibieron al menos una dosis intravenosa de VYONDYS 53, la cual osciló entre 4 mg/kg (0.13 veces la dosificación recomendada) y 30 mg/kg (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 a 13 años. La mayoría (86 %) de los pacientes eran caucásicos.

El VYONDYS 53 se estudió en 2 estudios doble ciego controlados con placebo.

En la parte 1 del estudio 1, los pacientes fueron aleatorizados para recibir infusiones intravenosas una vez a la semana de VYONDYS 53 (n = 8) en cuatro niveles de dosis crecientes de 4 mg/kg a 30 mg/kg o placebo (n = 4), durante al menos 2 semanas en cada nivel. Todos los pacientes que participaron en la parte 1 del estudio 1 (n = 12) continuaron en la parte 2 del estudio 1, una extensión abierta, durante la cual recibieron VYONDYS 53 a una dosis de 30 mg/kg intravenosa una vez a la semana [*ver Estudios Clínicos (14)*].

En el estudio 2, los pacientes recibieron VYONDYS 53 (n = 33) 30 mg/kg o placebo (n = 17) intravenoso una vez a la semana durante un máximo de 96 semanas, después de lo cual todos los pacientes recibieron VYONDYS 53 a una dosis de 30 mg/kg.

Las reacciones adversas observadas en al menos el 20 % de los pacientes tratados en las secciones controladas con placebo de los estudios 1 y 2 se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Reacciones adversas que se produjeron en al menos el 20 % de los pacientes tratados con VYONDYS 53 y a una tasa mayor que el placebo en los estudios 1 y 2

Reacción adversa	VYONDYS 53 (N = 41) %	Placebo (N = 21) %
Dolor de cabeza	41	10
Pirexia	41	14
Caídas	29	19
Dolor abdominal	27	10
Nasofaringitis	27	14
Tos	27	19
Vómitos	27	19
Náuseas	20	10

Otras reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia superior al 5 % de los pacientes tratados con VYONDYS 53 y con una frecuencia mayor que el placebo fueron: dolor en el lugar de administración, dolor de espalda, dolor, diarrea, mareos, esguince de ligamentos, contusión, gripe, dolor orofaríngeo, rinitis, abrasión cutánea, infección de oído, alergia estacional, taquicardia, reacción relacionada con el lugar del catéter, estreñimiento y fractura.

Se produjeron reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con VYONDYS 53 [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

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 VYONDYS 53 durante el embarazo. En la población general de los EE. UU., los defectos congénitos mayores se producen 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 VYONDYS 53 en la producción de leche, la presencia de golodirsén en la leche ni los efectos del VYONDYS 53 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 VYONDYS 53 y cualquier efecto adverso posible para el bebé lactante a partir del uso de VYONDYS 53 o de la afección subyacente de la madre.

8.4 Uso pediátrico

VYONDYS 53 está indicado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) en pacientes que tienen una mutación confirmada del gen *DMD*, que es susceptible a la omisión del exón 53, incluidos los pacientes pediátricos (*consulte los Estudios clínicos (14)*).

La administración intravenosa de golodirsén (0, 100, 300 o 900 mg/kg) a ratas macho jóvenes una vez por semana durante 10 semanas (14 a 77 días posnatales) no dio lugar a toxicidad en el desarrollo postnatal (por ejemplo, neuroconductual, función inmunitaria o reproductiva masculina). Sin embargo, en la dosis más alta evaluada (900 mg/kg/semana), golodirsén causó la muerte de animales debido a deterioro o insuficiencia renal. En animales sobrevivientes (incluido un animal con la dosis más baja probada), hubo un aumento dependiente de la dosis en la incidencia y gravedad de los efectos tubulares renales (que incluye degeneración/regeneración, fibrosis, vacuolación y dilatación), que se correlacionó con cambios en los parámetros de patología clínica, lo que reflejó un deterioro de la función renal dependiente de la dosis. Además, se observaron disminuciones en el área ósea, el contenido mineral y la densidad mineral en la dosis más alta probada (900 mg/kg/semana), pero sin efecto sobre el crecimiento óseo. No se identificó una dosis sin efecto para toxicidad renal; la dosis más baja probada (100 mg/kg/semana) se asoció con exposiciones plasmáticas (AUC) aproximadamente 2.5 veces que en seres humanos a la dosis recomendada en seres humanos de 30 mg/kg/semana.

8.5 Uso geriátrico

La DMD es principalmente una enfermedad de niños y adultos jóvenes; por lo tanto, no hay experiencia geriátrica con VYONDYS 53.

8.6 Pacientes con deterioro renal

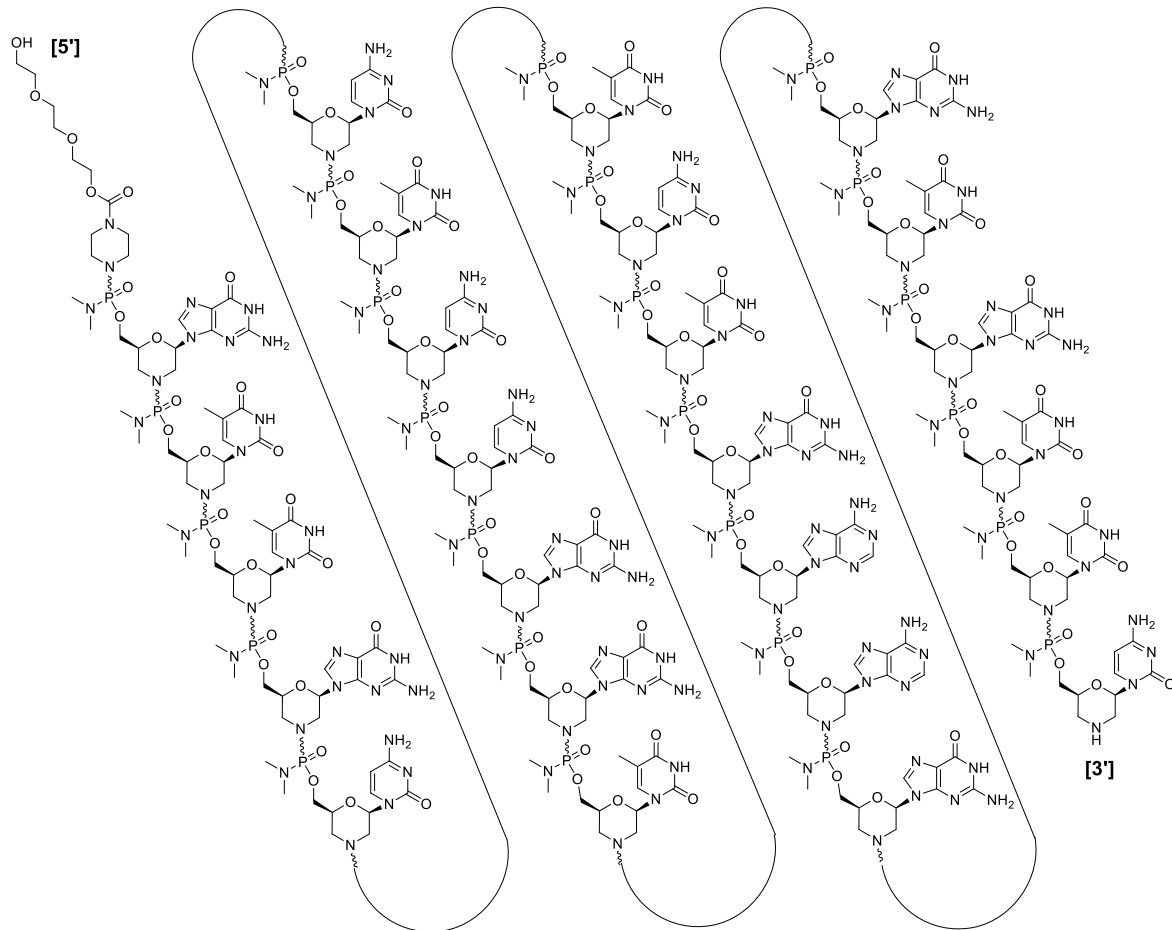
La depuración renal de golodirsén se reduce en adultos sin DMD con deterioro renal según la tasa de filtración glomerular estimada calculada con la ecuación de la modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD) [*consulte la Farmacología clínica (12.3)*]. Sin embargo, debido al efecto de la reducción 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 de acuerdo con la tasa de filtración glomerular estimada. Los pacientes con insuficiencia renal conocida deben ser monitoreados de cerca durante el tratamiento con VYONDYS 53.

11 DESCRIPCIÓN

La inyección de VYONDYS 53 (golodirsén) es una solución concentrada estéril, acuosa y sin conservantes para dilución antes de la administración intravenosa. VYONDYS 53 es transparente e incoloro y levemente opalescente. VYONDYS 53 se suministra en viales de dosis única que contienen 100 mg de golodirsén (50 mg/ml). VYONDYS 53 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 VYONDYS 53 contiene 50 mg de golodirsén; 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 golodirsén es un oligonucleótido antisentido de la subclase oligómero de morfolino fosforodiamidato (PMO). Los PMO son moléculas sintéticas en las cuales los anillos de ribosilo de cinco miembros hallados 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). El golodirsén contiene 25 subunidades unidas. La secuencia de base del extremo 5' al extremo 3' es GTTGCCTCCGGTTCTGAAGGTGTTTC. La fórmula molecular de golodirsén es $C_{305}H_{481}N_{138}O_{112}P_{25}$ y el peso molecular es 8647.28 daltones.

La estructura de golodirsén es la siguiente:



12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Golodirsén está diseñado para unirse al exón 53 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 53. La omisión del exón 53 está diseñada para permitir la producción de una proteína distrofina internamente truncada en pacientes con mutaciones genéticas que son susceptibles a la omisión del exón 53 (*consulte los Estudios clínicos (14)*).

12.2 Farmacodinámica

Después del tratamiento con VYONDYS 53, todos los pacientes evaluados (n = 25) en la parte 2 del estudio 1 [*consulte los Estudios Clínicos (14)*] tuvieron un aumento en la omisión del exón 53 demostrado por la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR), en comparación con el valor inicial.

En la parte 2 del estudio 1 [*consulte los Estudios clínicos (14)*], los niveles de distrofina aumentaron del 0.10 % (SD 0.07) de lo normal al inicio al 1.02 % (SD 1.03) de lo normal después de 48 semanas de tratamiento con VYONDYS 53. El cambio medio con respecto al valor inicial en la distrofina después de 48 semanas de tratamiento con VYONDYS 53 fue de 0.92 % (SD 1.01) de los niveles normales ($p < 0.001$); la mediana del cambio con respecto al inicio fue de 0.88 %. Este aumento en la expresión de la proteína distrofina se correlacionó positivamente con el nivel de la omisión del exón. La localización correcta de la distrofina truncada al sarcolema en las fibras musculares de los pacientes tratados con golodirsén se demostró mediante tinción de inmunofluorescencia.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de golodirsén se evaluó en pacientes con DMD después de la administración de dosis por vía intravenosa que osciló entre 4 mg/kg/semana y 30 mg/kg/semana (es decir, la dosis recomendada). La exposición a golodirsén aumentó de manera proporcional con la dosis, con acumulación mínima con una administración de dosis de una vez por semana. La variabilidad entre sujetos (como % de CV) para la $C_{máx}$ y el AUC osciló entre 38 % y 72 %, y entre 34 % y 44 %, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución en equilibrio estacionario fue similar entre pacientes con DMD y sujetos sanos. El volumen medio de distribución en equilibrio estacionario de golodirsén fue de 668 ml/kg (% de CV = 32.3) en una dosis de 30 mg/kg. La unión de proteínas plasmáticas de golodirsén osciló del 33 % al 39 % y no depende de la concentración.

Eliminación

La semivida (SD) de eliminación de golodirsén fue de 3.4 (0.6) horas y la depuración plasmática fue de 346 ml/h/kg en la dosis de 30 mg/kg.

Metabolismo

Golodirsén es metabólicamente estable. No se detectaron metabolitos en el plasma ni en la orina.

Excreción

El golodirsén es principalmente excretado sin cambios en la orina. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) fue 3.4 horas.

Poblaciones específicas

Edad:

La farmacocinética del golodirsén se evaluó en pacientes pediátricos de sexo masculino con DMD. No hay experiencia con el uso de VYONDYS 53 en pacientes de 65 años o más con DMD.

Sexo:

No se han evaluado los efectos del sexo; el VYONDYS 53 no ha sido estudiado en pacientes de sexo femenino.

Raza:

Se desconoce el posible impacto de la raza, dado que el 92 % de los pacientes en los estudios eran caucásicos.

Pacientes con deterioro renal:

El efecto del deterioro renal en la farmacocinética de golodirsén se evaluó en sujetos sin DMD entre 41 y 65 años con nefropatía crónica (CKD) en estadio 2 (n = 8, tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] ≥ 60 y < 90 ml/min/1.73 m²) o CKD en estadio 3 (n = 8, TFGe ≥ 30 y < 60 ml/min/1.73 m²) y sujetos sanos de similares características (n = 8, TFGe ≥ 90 ml/min/1.73 m²). Los sujetos recibieron una dosis intravenosa única de golodirsén de 30 mg/kg

En los sujetos con CKD en estadio 2 o en estadio 3, la exposición (AUC) aumentó, aproximadamente, 1.2 veces y 1.9 veces, respectivamente. No hubo ningún cambio en la C_{máx.} en sujetos con CKD en estadio 2; en sujetos con CKD en estadio 3, hubo un aumento de 1.2 veces en la C_{máx.} en comparación con sujetos con función renal normal. No se estudió el efecto de CKD en estadio 4 o estadio 5 en la farmacocinética y la seguridad de golodirsén.

Los valores estimados de la TFG derivados de las ecuaciones de la MDRD y las definiciones de umbral para varios estadios de CKD en adultos sanos no se extrapolarían a pacientes pediátricos con DMD. Por lo tanto, no se puede ajustar la dosis recomendada para pacientes con deterioro renal [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

Pacientes con deterioro hepático:

No se ha estudiado VYONDYS 53 en pacientes con deterioro hepático.

Estudios de interacción farmacológica

El golodirsén no inhibió CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4/5 *in vitro*. El golodirsén fue un inductor débil de CYP1A2 y no indujo CYP2B6 ni CYP3A4. Golodirsén no se metabolizó por microsomas hepáticos humanos y no fue un sustrato ni un inhibidor fuerte de ninguno de los transportadores de fármacos en seres humanos clave evaluados (OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, MATE1, P-gp, BCRP y MRP2, OATP1B3 y MATE2-K). De acuerdo con los datos *in vitro*, golodirsén tiene un potencial bajo de interacciones farmacológicas en seres humanos.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con golodirsén.

Mutagénesis

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

Deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios con golodirsén sobre la fertilidad en animales. No se observaron efectos en el sistema reproductor masculino después de la administración subcutánea semanal del golodirsén (0, 120, 300 o 600 mg/kg) a ratones macho o la administración intravenosa semanal (0, 80, 200 o 400 mg/kg) a monos macho. La exposición plasmática (AUC) en ratones y monos con la dosis más alta evaluada fueron aproximadamente 10 y 45 veces la de los seres humanos con la dosis humana intravenosa semanal recomendada de 30 mg/kg.

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

Se observó toxicidad renal en estudios en ratones y ratas macho; se observaron hallazgos en vejiga urinaria en ratones machos.

En ratones machos, golodirsén se administró semanalmente durante 12 semanas por inyección intravenosa (0, 12, 120 o 960 mg/kg) o durante 26 semanas por inyección subcutánea (0, 120, 300 o 600 mg/kg). En el estudio de 12 semanas, se observaron hallazgos microscópicos en el riñón (dilatación tubular, yeso basofílico o eosinofílico, vacuolación), correlacionados con aumentos en los marcadores séricos de la función renal (por ejemplo, nitrógeno ureico, creatinina), principalmente en la dosis más alta evaluada; hipertrofia del epitelio de transición del uréter o la vejiga urinaria se observó en todas las dosis. En el estudio de 26 semanas, se observaron degeneración tubular renal y degeneración del epitelio transitorio de la vejiga urinaria en todas las dosis.

En ratas macho, la administración intravenosa de golodirsén (0, 60, 100, 300 o 600 mg/kg) semanalmente durante 13 semanas dio lugar a una degeneración tubular total con todas las dosis excepto la dosis más baja evaluada; en la dosis alta, los cambios microscópicos se acompañaron de aumentos en el nitrógeno ureico sérico.

En monos macho, la administración intravenosa de golodirsén (0, 80, 200 o 400 mg/kg) semanal durante 39 semanas dio lugar a cambios microscópicos en el riñón (basofilia, dilatación o infiltración de células mononucleares) en todas las dosis, lo que se correlacionó con aumentos en los marcadores séricos de la función renal (nitrógeno ureico, creatinina) en la dosis más alta evaluada.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

El efecto de VYONDYS 53 en la producción de la distrofina se evaluó en un estudio en pacientes con DMD que tenían mutación confirmada del gen *DMD*, que es susceptible a la omisión del exón 53 (estudio 1; NCT02310906).

La parte 1 del estudio 1 fue un estudio doble ciego, controlado con placebo, de ajuste gradual de la dosis en 12 pacientes con DMD. Los pacientes se aleatorizaron 2:1 para recibir VYONDYS 53 o el placebo equivalente. Los pacientes tratados con VYONDYS 53 recibieron cuatro niveles de dosis crecientes, que oscilaron entre 4 mg/kg/semana (menos de la dosis recomendada) y 30 mg/kg/semana por infusión intravenosa durante 2 semanas en cada nivel de dosis.

La parte 2 del estudio 1 fue un estudio abierto de 168 semanas en el que se evaluó la eficacia y seguridad de VYONDYS 53 en una dosis de 30 mg/kg/semana en los 12 pacientes inscritos en la parte 1, además de 13 pacientes con DMD sin tratamiento previo adicionales susceptibles a la omisión del exón 53. En la inscripción en el estudio (ya sea en la parte 1 o en la parte 2), los

pacientes tenían una mediana de edad de 8 años y recibían una dosis estable de corticoesteroides durante al menos 6 meses. La eficacia se evaluó según el cambio con respecto al valor inicial en el nivel de proteína de distrofina (medido como el % del nivel de distrofina en sujetos sanos; es decir, % de lo normal) en la semana 48 de la parte 2. Se obtuvieron biopsias musculares al inicio del tratamiento y en la semana 48 de la parte 2 de todos los pacientes tratados con VYONDYS 53 (n = 25) y se analizaron los niveles de proteína de distrofina por Western Blot. Los niveles medios de distrofina aumentaron de 0.10 % (SD 0.07) de lo normal en el inicio a 1.02 % (SD 1.03) de lo normal en la semana 48 de la parte 2 del estudio 1, con un cambio medio en la distrofina de 0.92 % (SD 1.01) de los niveles normales ($p < 0.001$); la mediana del cambio con respecto al valor inicial fue de 0.88 %.

Los niveles de distrofina de pacientes individuales del estudio 1 se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Expresión de distrofina por paciente individual del estudio 1

Número de paciente	% normal la distrofina según Western Blot			Número de paciente	% normal la distrofina según Western Blot		
	Inicio	Parte 2 Semana 4 8	Cambio con respecto al valor inicial		Inicio	Parte 2 Semana 48	Cambio con respecto al valor inicial
1	0.08	0.09	0.01	14	0.22	0.28	0.06
2	0.11	0.11	0.01	15	0.14	0.21	0.07
3	0.21	0.22	0.01	16	0.05	0.42	0.37
4	0.05	0.12	0.08	17	0.07	1.03	0.97
5	0.03	0.12	0.09	18	0.02	1.57	1,55
6	0.06	0.14	0.09	19	0.12	1.17	1.05
7	0.12	0.37	0.25	20	0.03	1.72	1.69
8	0.11	1.06	0.95	21	0.11	1.77	1.66
9	0.06	0.54	0.48	22	0.31	4.30	3.99
10	0.05	0.97	0.92	23	0.11	0.36	0.25
11	0.06	1.55	1.49	24	0.03	0.91	0.88
12	0.07	1.91	1.84	25	0.07	1.29	1.22
13	0.10	3.25	3.15				

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

La inyección de VYONDYS 53 se suministra en viales de dosis única. La solución es un líquido transparente e incoloro y levemente opalescente.

- Viales de dosis única que contienen 100 mg/2 ml (50 mg/ml)
02

NDC 60923-465-

16.2 Almacenamiento y manipulación

Almacene VYONDYS 53 a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F). No lo congele. Protéjalo de la luz y almacene en la caja original hasta que esté listo para usarse.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Reacciones de hipersensibilidad

Aconseje a los pacientes y/o cuidadores que se han producido reacciones de hipersensibilidad, que incluyen erupción cutánea, pirexia, prurito, urticaria, dermatitis y exfoliación cutánea en pacientes tratados con VYONDYS 53. Indíqueles que deben buscar atención médica de inmediato si experimentan signos y síntomas de hipersensibilidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Toxicidad renal

Informe a los pacientes que se ha producido nefrotoxicidad con fármacos similares a VYONDYS 53. Asesore a los pacientes sobre la importancia de controlar la toxicidad renal por parte de sus proveedores de atención médica durante el tratamiento con VYONDYS 53 [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

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

SAREPTA y SAREPTA THERAPEUTICS 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. VYONDYS, VYONDYS 53 y el logotipo de Vyondys 53 son marcas comerciales de Sarepta Therapeutics, Inc.

 **VYONDYS 53**
(golodirsén) Inyección