

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

HLAVNÍ BODY PRESKRIPČNÍ INFORMACE

Tyto hlavní body neobsahují veškeré informace potřebné k bezpečnému a účinnému používání přípravku EXONDYS 51®. Viz úplná preskripční informace o přípravku EXONDYS 51.

EXONDYS 51 (eteplirsén) injekční roztok pro intravenózní podání

Počáteční schválení v USA: 2016

POSLEDNÍ VÝZNAMNÉ ZMĚNY

Dávkování a způsob podání (2.2)

08/2025

INDIKACE A POUŽITÍ

Přípravek EXONDYS 51 je antisense oligonukleotid indikovaný k léčbě Duchennovy svalové dystrofie (DMD) u pacientů, u nichž byla potvrzena mutace genu DMD s delecemi přístupnými přeskočení exonu 51. Tato indikace je schválena v rámci zrychleného schvalování na základě zvýšení dystrofínu v kosterním svalstvu pozorovaného u některých pacientů léčených přípravkem EXONDYS 51 [viz *Klinické studie (14)*]. Další schválení pro tuto indikaci může být podmíněno ověřením klinického přínosu v potvrzujících studiích. (1)

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ

- 30 miligramů na kilogram tělesné hmotnosti jednou týdně (2.1)
- Podávejte jako intravenózní infuzi po dobu 35 až 60 minut přes in-line filtr o velikosti 0,2 mikronu (2.1, 2.3)
- Před podáním je nutné ředění (2.2)

LÉKOVÉ FORMY A SÍLY

Injekce:

- 100 mg/2 ml (50 mg/ml) v jednodávkové injekční lahvičce (3)
- 500 mg/10 ml (50 mg/ml) v jednodávkové injekční lahvičce (3)

KONTRAINDIKACE

Žádné (4)

UPOZORNĚNÍ A OPATŘENÍ

Hypersenzitivní reakce U pacientů léčených přípravkem EXONDYS 51 se vyskytly hypersenzitivní reakce, včetně bronchospasmu, bolesti na hrudi, kašle, tachykardie a kopřivky. Pokud se objeví hypersenzitivní reakce, zaveďte odpovídající lékařskou léčbu a zvažte zpomalení infuze nebo přerušení léčby přípravkem EXONDYS 51. (2.3, 5.1)

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nejčastějšími nežádoucími účinky (výskyt $\geq 35\%$ a vyšší než u placeba) byly poruchy rovnováhy a zvracení. (6.1)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

INFORMACE K PORADENSTVÍ PRO PACIENTY viz 17.

Datum revize: 08/2025

ÚPLNÁ PRESKRIPČNÍ INFORMACE: OBSAH*

1	INDIKACE A POUŽITÍ	11	POPIS
2	DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ	12	KLINICKÁ FARMAKOLOGIE
2.1	Informace o dávkování	12.1	Mechanismus účinku
2.2	Pokyny pro přípravu	12.2	Farmakodynamika
2.3	Pokyny pro podávání	12.3	Farmakokinetika
3	LÉKOVÉ FORMY A SÍLY	12.6	Imunogenicita
4	KONTRAINDIKACE	13	NEKLINICKÁ TOXIKOLOGIE
5	UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ	13.1	Karcinogeneze, mutageneze, snížení plodnosti
5.1	Hypersenzitivní reakce	14	KLINICKÉ STUDIE
6	NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY	16	ZPŮSOB DODÁVÁNÍ /UCHOVÁVÁNÍ
6.1	Zkušenosti s klinickými studiemi	16.1	Způsob dodávání
6.2	Zkušenosti po uvedení na trh	16.2	Uchovávání a skladování
8	POUŽITÍ U SPECIFICKÝCH SKUPIN POPULACÍ	17	INFORMACE K PORADENSTVÍ PACIENTŮ
8.1	Těhotenství		
8.2	Kojení		
8.4	Použití u pediatrické populace		
8.5	Použití u starších pacientů		
8.6	Pacienti s poruchou funkce ledvin		

*Oddíly nebo pododdíly vynechané z úplných informací o předepisování nejsou uvedeny.

ÚPLNÁ PŘESKRIPČNÍ INFORMACE

1 INDIKACE A POUŽITÍ

Přípravek EXONDYS 51 je indikován k léčbě Duchennovy svalové dystrofie (DMD) u pacientů, u nichž byla potvrzena mutace genu DMD s delecemi přístupnými přeskočení exonu 51. Tato indikace je schválena v rámci zrychleného schvalování na základě zvýšení dystrofinu v kosterním svalstvu pozorovaného u některých pacientů léčených přípravkem EXONDYS 51 [viz *Klinické studie (14)*].

Další schválení pro tuto indikaci může být podmíněno ověřením klinického přínosu v potvrzujících studiích.

2 DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ

2.1 Informace o dávkování

Doporučená dávka přípravku EXONDYS 51 je 30 miligramů na kilogram podávaná jednou týdně formou 35 až 60minutové intravenózní infuze přes in-line filtr o velikosti 0,2 mikronu.

Pokud je dávka přípravku EXONDYS 51 vynechána, podejte ji co nejdříve.

2.2 Pokyny pro přípravu

Přípravek EXONDYS 51 se dodává v jednodávkových lahvičkách jako koncentrovaný roztok bez konzervačních látek, který je třeba před podáním naředit. Parenterální léčivé přípravky by měly být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost částic a změnu barvy, pokud to roztok a obal dovolují. Používejte aseptickou techniku.

- a. Celkovou dávku přípravku EXONDYS 51, která má být podána, vypočítejte na základě hmotnosti pacienta a doporučené dávky 30 miligramů na kilogram. Určete potřebný objem přípravku EXONDYS 51 a správný počet lahviček pro dodání celé vypočtené dávky.
- b. Nechte lahvičky zahřát na pokojovou teplotu. Obsah každé lahvičky promíchejte jemným převrácením 2 až 3krát. Netřepejte.
- c. Vizuálně zkontrolujte každou lahvičku přípravku EXONDYS 51. Přípravek EXONDYS 51 je čirý, bezbarvý roztok, který může být opalizující a může obsahovat stopové množství malých bílých až naředlých amorfních částic. Nepoužívejte, pokud je roztok v lahvičkách zakalený, zabarvený nebo obsahuje cizí částice jiné než bílé až téměř bílé amorfní částice.
- d. Injekční stříkačkou s jehlou bez jádra o průměru 21 G nebo menší odeberte z příslušného počtu lahviček vypočtený objem přípravku EXONDYS 51.
- e. Zřed'te odebraný přípravek EXONDYS 51 v 0,9 % injekčním roztoku chloridu sodného (USP), aby celkový objem činil 100–150 ml. Zředěný roztok vizuálně zkontrolujte. Nepoužívejte, pokud je roztok zakalený, zabarvený nebo obsahuje cizí částice než bílé až téměř bílé amorfní částice.

- f. Zředěný roztok podávejte přes in-line filtr o velikosti 0,2 mikronu.
- g. Přípravek EXONDYS 51 neobsahuje žádné konzervační látky a je nutné jej podat ihned po naředění. Dokončete infuzi naředěného roztoku EXONDYS 51 do 8 hodin od naředění. Pokud není možné naředěný roztok okamžitě použít, lze jej skladovat až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C. Nezmrazujte. Nepoužitý přípravek EXONDYS 51 zlikvidujte.

2.3 Pokyny pro podávání

Před podáním přípravku EXONDYS 51 lze zvážit aplikaci krémem s lokálním anestetickým účinkem na místo infuze.

Přípravek EXONDYS 51 se podává intravenózní infuzí. Intravenózní vstup musí být před a po podání infuze propláchnut injekčním roztokem chloridu sodného 0,9 %.

Zředěný roztok EXONDYS 51 podávejte infuzí po dobu 35 až 60 minut přes in-line filtr o velikosti 0,2 mikronu. Nemíchejte jiné léky s přípravkem EXONDYS 51 ani nepodávejte jiné léky současně stejnou intravenózní přístupovou linkou.

Pokud se objeví hypersenzitivní reakce, zvažte zpomalení infuze nebo přerušení léčby přípravkem EXONDYS 51 [viz *Upozornění a opatření (5.1) a Nežádoucí účinky (6.1)*].

3 LÉKOVÉ FORMY A SÍLY

Přípravek EXONDYS 51 je čirý a bezbarvý roztok, který může být opalizující a může obsahovat bílé až téměř bílé amorfni částice. K dispozici jsou tyto lékové formy a síly:

- Injekce: Roztok 100 mg/2 ml (50 mg/ml) v jednodávkové injekční lahvičce
- Injekce: Roztok 500 mg/10 ml (50 mg/ml) v jednodávkové injekční lahvičce

4 KONTRAINDIKACE

Žádné.

5 UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

5.1 Hypersenzitivní reakce

U pacientů, kteří byli léčeni přípravkem EXONDYS 51, byly zaznamenány hypersenzitivní reakce, včetně bronchospasmu, bolesti na hrudi, kašle, tachykardie a kopřivky. Pokud se objeví hypersenzitivní reakce, zahajte odpovídající lékařskou léčbu a zvažte zpomalení infuze nebo přerušení léčby přípravkem EXONDYS 51 [viz *Dávkování a způsob podání (2.3)*].

6 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

6.1 Zkušenosti z klinických studií

Vzhledem k tomu, že klinické studie probíhají za velmi rozdílných podmínek, nelze výskyt nežádoucích účinků pozorovaných v klinických studiích určitého léčiva přímo srovnávat s výskytem v klinických studiích jiného léčiva a nemusí odrážet výskyt pozorovaný v praxi.

Přípravek EXONDYS 51 byl zkoumán ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii po dobu 24 týdnů (studie 1), po níž následovalo otevřené prodloužení (studie 2). Ve studii 1 bylo 12 pacientů randomizováno k týdenním intravenózním infuzím přípravku EXONDYS 51 (n= 8) nebo placebo (n= 4) po dobu 24 týdnů.

Všech 12 pacientů pokračovalo ve studii 2 a dostávalo nezaslepený přípravek EXONDYS 51 jednou týdně po dobu až 208 týdnů.

Ve studii 1 dostávali 4 pacienti placebo, 4 pacienti přípravek EXONDYS 51 v dávce 30 mg/kg a 4 pacienti dostávali přípravek EXONDYS 51 v dávce 50 mg/kg (1,7násobek doporučené dávky). Ve studii 2 dostávalo 6 pacientů přípravek EXONDYS 51 v dávce 30 mg/kg/týden a 6 pacientů dostávalo přípravek EXONDYS 51 v dávce 50 mg/kg/týden [viz *Klinické studie (14)*].

Nežádoucí účinky, které se vyskytly u 2 nebo více pacientů, kteří dostávali přípravek EXONDYS 51, a byly častější než ve skupině s placebem ve studii 1, jsou uvedeny v tabulce 1 (skupiny dostávající dávku 30 a 50 mg/kg jsou sloučené). Vzhledem k malému počtu pacientů se jedná o hrubé četnosti, které nemusí odrážet četnosti pozorované v praxi. Dávkovací režim 50 mg/kg jednou týdně se u přípravku EXONDYS 51 nedoporučuje [viz *Dávkování a způsob podání (2.1)*].

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly poruchy rovnováhy a zvracení.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky u pacientů s DMD léčených dávkou 30 nebo 50 mg/kg/týden¹ přípravku EXONDYS 51 s výskytem nejméně o 25 % vyšším než u placeba (studie 1)

Nežádoucí účinky	EXONDYS 51 (N = 8)		Placebo (N = 4)	
		%		%
Porucha rovnováhy		38		0
Zvracení		38		0
Kontaktní dermatitida		25		0

¹ 50 mg/kg/týden = 1,7násobek doporučené dávky

Nežádoucí účinky z observačních klinických studií

Následující nežádoucí účinky byly zjištěny během observačních studií, které byly provedeny v rámci programu klinického vývoje a pokračovaly po schválení.

V otevřených observačních studiích dostalo 163 pacientů alespoň jednu intravenózní dávku přípravku EXONDYS 51 v rozmezí dávek 0,5 mg/kg (0,017násobek doporučené dávky) až 50 mg/kg (1,7násobek doporučené dávky). Všichni pacienti byli muži a měli geneticky potvrzenou Duchennovu svalovou dystrofii. Věk při vstupu do studie byl od 6 měsíců do 19 let. Většina (85 %) pacientů byli běloši.

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které se vyskytly u více než 10 % populace ve studii, byly bolest hlavy, kašel, vyrážka a zvracení.

U pacientů léčených přípravkem EXONDYS 51 se vyskytly hypersenzitivní reakce [viz *Upozornění a opatření (5.1)*].

6.2 Zkušenosti po uvedení na trh

Během poregistračního používání přípravku EXONDYS 51 po jeho schválení byly zjištěny níže uvedené nežádoucí účinky. Vzhledem k tomu, že tyto účinky jsou hlášeny dobrovolně z populace nejisté velikosti, není vždy možné spolehlivě odhadnout jejich četnost nebo stanovit příčinnou souvislost s expozicí léku.

Mezi poregistrační nežádoucí účinky, které se vyskytly během infuze, patří bronchospasmus, cyanózu rtů a malátnost. U pacientů, kteří dostávali přípravek EXONDYS 51, byly také hlášeny následující nežádoucí účinky: pyrexie, návaly horka, přítomnost bílkovin v moči a dehydratace.

8 POUŽITÍ U SPECIFICKÝCH SKUPIN POPULACE

8.1 Těhotenství

Shrnutí rizik

O použití přípravku EXONDYS 51 během těhotenství u lidí nebo zvířat nejsou k dispozici žádné údaje. V běžné populaci USA se závažné vrozené vady vyskytují u 2 až 4 % a potraty u 15 až 20 % klinicky rozpoznaných těhotenství.

8.2 Kojení

Shrnutí rizik

Neexistují žádné údaje o účincích přípravku EXONDYS 51 u lidí nebo zvířat, které by mohly posoudit vliv přípravku EXONDYS 51 na produkci mléka, přítomnost eteplirsenu v mléce nebo o účincích přípravku EXONDYS 51 na kojené dítě nejsou k dispozici žádné údaje.

Vývojové a zdravotní přínosy kojení by měly být zváženy spolu s klinickou potřebou matky užívat přípravek EXONDYS 51 a případnými nežádoucími účinky přípravku EXONDYS 51 nebo základního onemocnění matky na kojené dítě.

8.4 Použití u pediatrické populace

Přípravek EXONDYS 51 je indikován k léčbě Duchennovy svalové dystrofie (DMD) u pacientů, u nichž byla potvrzena mutace genu DMD s delecemi přístupnými přeskočení exonu 51 včetně pediatrických pacientů [viz *Klinické studie (14)*].

Intravenózní podávání eteplirsenu (0, 100, 300 nebo 900 mg/kg) nedospělým samcům potkanů jednou týdně po dobu 10 týdnů počínaje 14. postnatálním dnem vedlo při nejvyšší testované dávce k renální tubulární nekróze a ke snížení parametrů kostní denzitometrie (hustota minerálů, obsah minerálů, plocha) při všech dávkách. Nálezy na ledvinách byly spojeny s klinicko-patologickými změnami (zvýšení močovinového dusíku a kreatininu v séru, snížení clearance kreatininu v moči). Nebyly pozorovány žádné účinky na mužský reprodukční systém, neurobehaviorální vývoj ani imunitní funkce. Celková dávka bez účinku nebyla zjištěna.

Expozice eteplirsenu v plazmě (AUC) při nejnižší testované dávce (100 mg/kg) byla podobná jako u člověka při doporučené dávce pro člověka (30 mg/kg).

8.5 Použití u starších pacientů

DMD je z velké části onemocnění dětí a mladých dospělých, a proto nejsou s užíváním přípravku EXONDYS 51 u starší populace žádné zkušenosti.

8.6 Pacienti s poruchou funkce ledvin

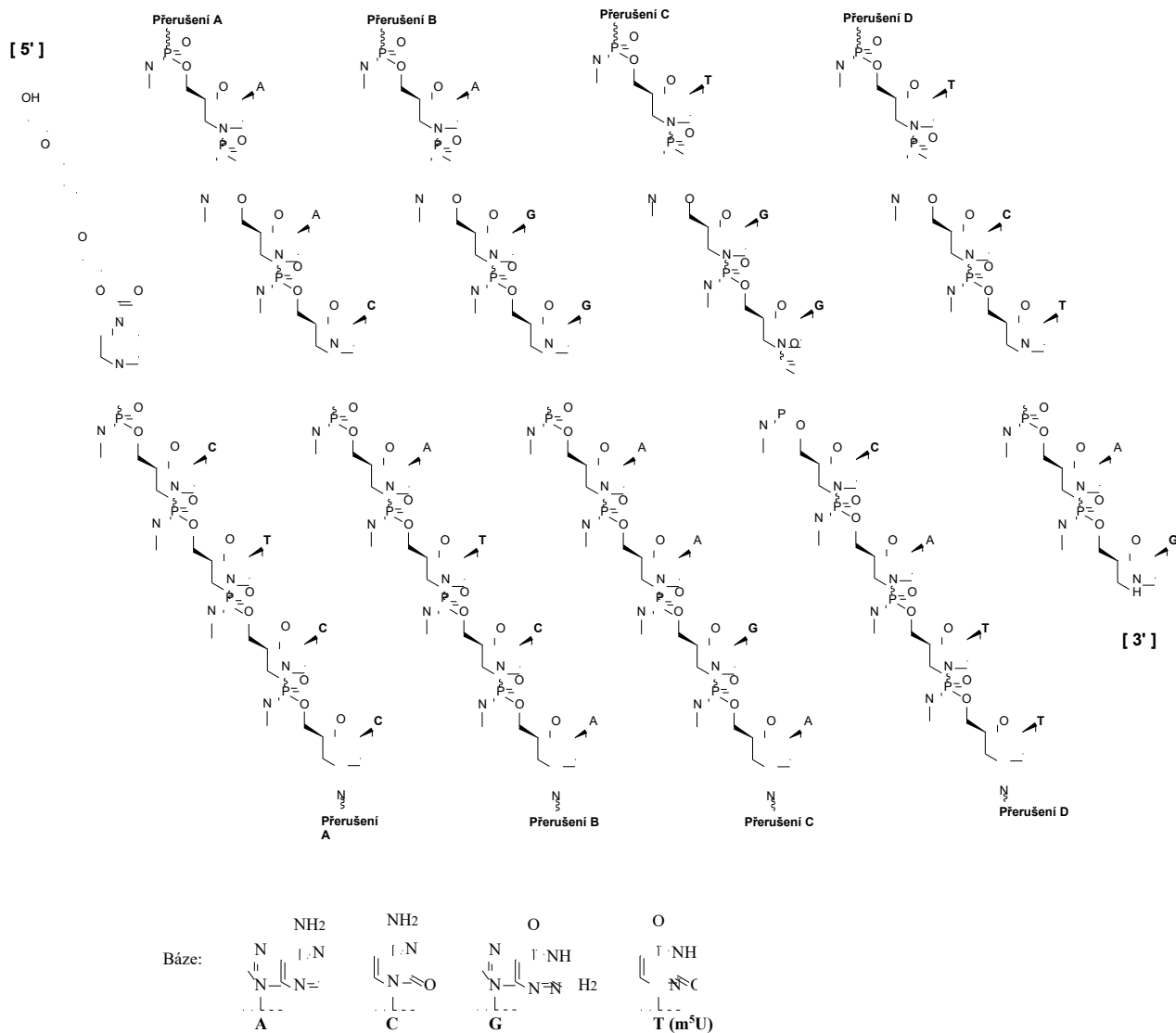
Renální clearance eteplirsenu je snižena u dospělých bez DMD s poruchou funkce ledvin na základě odhadované clearance kreatininu [viz *Klinická farmakologie (12.3)*]. Vzhledem k vlivu snížené hmoty kosterního svalstva na měření kreatininu u pacientů s DMD však nelze u pacientů s DMD s poruchou funkce ledvin doporučit žádnou specifickou úpravu dávkování.

11 POPIS

Přípravek EXONDYS 51 (eteplirsenu) injekce je sterilní vodný koncentrovaný roztok bez konzervačních látek určený k ředění před intravenózním podáním. Přípravek EXONDYS 51 je čirý a bezbarvý, může být mírně opalizující a může obsahovat bílé až téměř bílé amorfni částice. Přípravek EXONDYS 51 se dodává v jednodávkových injekčních lahvičkách obsahujících 100 mg nebo 500 mg eteplirsenu (50 mg/ml). Přípravek EXONDYS 51 je připraven jako izotonický, fosfátem pufrovaný fyziologický roztok s osmolalitou 260 až 320 mOsm a hodnotou pH 7,5. Každý mililitr přípravku EXONDYS 51 obsahuje 50 mg eteplirsenu; 0,2 mg chloridu draselného, 0,2 mg dihydrogenfosforečnanu draselného, 8 mg chloridu sodného a 1,14 mg bezvodého dihydrogenfosforečnanu sodného ve vodě pro injekci. Přípravek může obsahovat kyselinu chlorovodíkovou nebo hydroxid sodný k úpravě pH.

Eteplirsenu je antisense oligonukleotid podtřídy fosfordiamidátových morfolinových oligomerů (PMO). PMO jsou syntetické molekuly, v nichž jsou pětičlenná ribofuranosylová jádra, která se nacházejí v přirozené DNA a RNA, nahrazena šestičlenným morfolinovým kruhem. Každý morfolinový kruh je spojen prostřednictvím nenabitou fosfordiamidátovou skupinou namísto záporně nabitě fosfátové vazby, která je přítomna v přirozené DNA a RNA. Každá fosfordiamidátová morfolinová podjednotka obsahuje jednu z heterocyklických bází obsažených v DNA (adenin, cytosin, guanin nebo thymin). Eteplirsenu obsahuje 30 spojených podjednotek. Molekulární vzorec eteplirsenu je $C_{364}H_{569}N_{177}O_{122}P_{30}$ a molekulová hmotnost je 10305,7 daltonu.

Struktura a sekvence bází eteplirsenu jsou:



Sekvence bázi od konce 5' ke konci 3' je: CTCCAACATCAAGGAAGATGGCATTCTAG

12 KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

12.1 Mechanismus účinku

Eteplirsén je navržen tak, aby se vázal na exon 51 pre-mRNA dystrofinu, což vede k vyloučení tohoto exonu během zpracování mRNA u pacientů s genetickými mutacemi, které umožňují přeskocení („skipping“) exonu 51. Přeskakování exonu má umožnit produkci vnitřně zkráceného proteinu dystrofinu, což bylo hodnoceno ve studii 2 a studii 3 [viz *Klinické studie (14)*].

12.2 Farmakodynamika

U všech hodnocených pacientů léčených přípravkem EXONDYS 51 (n = 36) byla pomocí reverzní transkripční polymerázové řetězové reakce s reverzní transkripcí zjištěna produkce mediátorové ribonukleové kyseliny (mRNA) pro zkrácený protein dystrofin.

Ve studii 2 byla průměrná hladina dystrofinu ve svalové tkáni po 180 týdnech léčby přípravkem EXONDYS 51 0,93 % normálu (tj. 0,93 % hladiny dystrofinu u zdravých

jedinců). Vzhledem k nedostatečným informacím o hladinách proteinu dystrofinu před léčbou přípravkem EXONDYS 51 ve studii 1 není možné odhadnout produkci dystrofinu v reakci na přípravek EXONDYS 51 ve studii 1.

Ve studii 3 byla průměrná hladina proteinu dystrofinu 0,16 % normálu před léčbou a 0,44 % normálu po 48 týdnech léčby přípravkem EXONDYS 51 [viz *Klinické studie (14)*]. Medián zvýšení zkráceného dystrofinu ve studii 3 byl 0,1 % [viz *Klinické studie (14)*].

Hladiny dystrofinu hodnocené metodou Western blot mohou být významně ovlivněny rozdíly ve zpracování vzorků, analytické technice, referenčních materiálech a metodikách kvantifikace. Proto bude porovnání výsledných hodnot dystrofinu z různých testovacích protokolů vyžadovat standardizovaný referenční materiál a další překlenovací studie.

12.3 Farmakokinetika

Po jednorázové nebo opakované intravenózní infuzi přípravku EXONDYS 51 u pediatrických pacientů s DMD mužského pohlaví byly profily plazmatické koncentrace eteplirsenu v závislosti na čase obecně podobné a vykazovaly vícefázový pokles. Větší část léčiva byla vyloučena do 24 hodin. Po studiích s opakovanými dávkami (0,5 mg/kg/týden [0,017násobek doporučené dávky] až 50 mg/kg/týden [1,7násobek doporučené dávky]) byla pozorována přibližná proporcionalita dávky a linearita farmakokinetických vlastností. Po týdenním dávkování nedošlo v tomto dávkovacím rozmezí k významné akumulaci léčiva. Variabilita mezi subjekty C_{max} a AUC eteplirsenu se pohybuje v rozmezí od 20 do 55 %.

Po jednorázové nebo opakované intravenózní infuzi přípravku EXONDYS 51 se maximální koncentrace (C_{max}) eteplirsenu v plazmě vyskytovaly ke konci infuze (tj. za 1,1 až 1,2 hodiny v rozmezí dávek 0,5 mg/kg/týden až 50 mg/kg/týden).

Distribuce

Ze studie prováděné *in vitro* vyplývá, že vazba eteplirsenu na plazmatické bílkoviny se u člověka pohybuje mezi 6 a 17 %. Průměrný zdánlivý distribuční objem (V_{ss}) eteplirsenu byl 600 ml/kg po týdenní intravenózní infuzi přípravku EXONDYS 51 v dávce 30 mg/kg.

Průměrné koncentrace eteplirsenu za dvacet čtyři hodin po ukončení infuze byly 0,07 % hodnoty C_{max} . Kumulace eteplirsenu při dávkování jednou týdně nebyla pozorována.

Eliminace

Celková clearance eteplirsenu po 12 týdnech léčby dávkou 30 mg/kg/týden byla 339 ml/hod/kg.

Metabolismus

Eteplirsen se podle dostupných údajů nemetabolizuje v jaterních mikrosomech žádného testovaného druhu, včetně lidí.

Vylučování

Renální clearance eteplirsenu představuje přibližně dvě třetiny podané dávky během 24 hodin po intravenózním podání. Eliminační poločas ($t_{1/2}$) eteplirsenu byl 3 až 4 hodiny.

Specifické populace

Věk:

Farmakokinetika eteplirsenu byla hodnocena u pediatrických pacientů s DMD mužského pohlaví. S použitím přípravku EXONDYS 51 u pacientů ve věku starších 65 let nejsou žádné zkušenosti.

Pohlaví:

Vliv na pohlaví nebyl hodnocen; přípravek EXONDYS 51 nebyl studován u žen.

Rasa:

Potenciální vliv rasy není znám, protože 89 % pacientů ve studiích byli běloši.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku eteplirsenu byl hodnocen u osob bez DMD ve věku 51 až 75 let s mírnou ($n = 8$, clearance kreatininu ≥ 60 ml/min a < 90 ml/min) nebo středně těžkou ($n = 8$, clearance kreatininu ≥ 30 ml/min a < 60 ml/min) poruchou funkce ledvin a u odpovídajících zdravých subjektů ($n = 9$, clearance kreatininu > 90 ml/min). Subjekty dostaly jednu intravenózní dávku 30 mg/kg eteplirsenu.

U subjektů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce ledvin byla zjištěna vyšší expozice eteplirsenu ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. U subjektů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce ledvin se expozice (AUC) zvýšila přibližně 1,4krát, resp. 2,4krát. Vliv těžké poruchy funkce ledvin nebo konečného stadia onemocnění ledvin na farmakokinetiku a bezpečnost eteplirsenu nebyl zkoumán.

Odhadované hodnoty clearance kreatininu odvozené z rovnice podle Cockcrofta a Gaulta a definice prahových hodnot pro mírnou, středně těžkou a těžkou poruchu funkce ledvin u jinak zdravých dospělých by nebylo možné zobecnit na pacienty s DMD. U pacientů s poruchou funkce ledvin proto nelze doporučit žádnou zvláštní úpravu dávkování.

Pacienti s poruchou funkce jater:

Přípravek EXONDYS 51 nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater.

Studie lékových interakcí

Údaje ze studie *in vitro* ukázaly, že eteplirsen významně neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4/5. Eteplirsen neindukoval CYP2B6 ani CYP3A4 a indukce CYP1A2 byla podstatně nižší než u prototypického induktoru omeprazolu. Eteplirsen nebyl substrátem ani neměl významný inhibiční potenciál pro žádný z testovaných klíčových lidských transportérů (OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, P-gp, BCRP, MRP2 a BSEP). Na základě údajů ze studií *in vitro* o vazbě na plazmatické bílkoviny, interakcích s CYP nebo lékovými transportéry a o mikrosomálním metabolismu se očekává, že eteplirsen má u člověka nízký potenciál pro lékové interakce.

12.6 Imunogenicitá

Pozorovaný výskyt protilátek proti léčivu (ADA) je do značné míry závislý na citlivosti a specifitě testu. Rozdíly v metodách testování znemožňují smysluplné srovnání

výskytu ADA ve studiích popsaných níže s výskytem ADA v jiných studiích, včetně studií s eteplirsenem.

Při podávání přípravku EXONDYS 51 v dávce 30 mg/kg/týden během 192týdenní léčby ve třech klinických studiích byl 1 ze 129 pacientů (0,78 %) pozitivní na IgG proti eteplirsenu a 3 z 21 pacientů s nechybějícími vzorky (14,3 %) byli pozitivní na IgE proti eteplirsenu. Vzhledem k nízkému výskytu protilátek proti eteplirsenu není znám vliv stavu imunogenity na hladiny dystrofinu, farmakokinetiku, farmakodynamiku, bezpečnost a/nebo účinnost přípravku EXONDYS 51.

13 NEKLINICKÁ TOXIKOLOGIE

13.1 Karcinogeneze, mutagenese, poškození plodnosti

Karcinogeneze

Podávání eteplirsenu samcům transgenních (Tg.rasH2) myši (0, 200, 500 nebo 960 mg/kg) týdně po dobu 26 týdnů (intravenózní [i.v.] injekce po dobu 15 týdnů, následovaná subkutánní injekcí po dobu 11 týdnů) a samcům potkanů (0, 60, 180 nebo 600 mg/kg i.v.) týdně po dobu 96 týdnů nevedlo ke zvýšení počtu novotvarů.

Mutagenese

Eteplirsen byl negativní v testech *in vitro* (bakteriální reverzní mutace a chromozomální aberace v buňkách CHO) a *in vivo* (mikrojádra v kostní dřeni myši).

Poškození plodnosti

Studie plodnosti u zvířat nebyly s eteplirsenem prováděny. Po intravenózním podání eteplirsenu (0, 5, 40 nebo 320 mg/kg) samcům opic jednou týdně po dobu 39 týdnů nebyly pozorovány žádné účinky na samčí reprodukční systém. Plazmatická expozice eteplirsenu (AUC) u opic při nejvyšší testované dávce byla 20krát vyšší než u člověka při doporučené dávce pro člověka (30 mg/kg).

14 KLINICKÉ STUDIE

Přípravek EXONDYS 51 byl hodnocen ve třech klinických studiích u pacientů s potvrzenou mutací genu DMD, u níž je možné přeskočení („skipping“) exonu 51.

Ve studii 1 byli pacienti randomizováni do skupin, v nichž byly jednou týdně po dobu 24 týdnů aplikovány infuze přípravku EXONDYS 51 (30 mg/kg, n = 4); EXONDYS 51 (50 mg/kg, n = 4) nebo placebo (n = 4). Primárním cílovým ukazatelem byla produkce dystrofinu; hodnotil se také klinický výsledek, 6minutový test chůze (6MWT). 6MWT měří vzdálenost, kterou pacient ujde po rovném, tvrdém povrchu během 6 minut. Průměrný věk pacientů byl 9,4 roku, průměrná vzdálenost za 6 minut chůze (6MWD) na začátku léčby byla 363 metrů a pacienti užívali stabilní dávku kortikosteroidů po dobu nejméně 6 měsíců. Nebyl zjištěn žádný významný rozdíl ve změně 6MWD mezi pacienty léčenými přípravkem EXONDYS 51 a pacienty léčenými placebem.

Všech 12 pacientů, kteří se zúčastnili studie 1, pokračovalo další 4 roky ve studii 2 v léčbě nezaslepeným přípravkem EXONDYS 51 podávaným jednou týdně. Čtyři pacienti, kteří byli randomizováni do skupiny s placebem,

byli znovu randomizováni v poměru 1 : 1 do skupiny s přípravkem EXONDYS 51 v dávce 30 nebo 50 mg/kg/týden, takže každou z dávek dostávalo 6 pacientů. Pacienti, kteří se zúčastnili studie 2, byli porovnáváni s externí kontrolní skupinou. Primárním ukazatelem klinické účinnosti byl 6MWT. Jedenácti pacientům ve studii 2 byla po 180 týdnech léčby přípravkem EXONDYS 51 provedena biopsie svalu, která byla analyzována na hladinu proteinu dystrofinu metodou Western blot společnosti Sarepta. Studie 2 neprokázala klinický přínos přípravku EXONDYS 51 ve srovnání s externí kontrolní skupinou. Průměrná hladina dystrofinu po 180 týdnech léčby přípravkem EXONDYS 51 byla 0,93 % hladiny dystrofinu u zdravých osob. Vzhledem k nedostatečným informacím o hladinách proteinu dystrofinu před léčbou přípravkem EXONDYS 51 ve studii 1 není možné odhadnout produkci dystrofinu v reakci na přípravek EXONDYS 51 ve studii 1.

Ve studii 3 bylo 13 pacientů léčeno nezaslepeným přípravkem EXONDYS 51 (30 mg/kg) týdně po dobu 48 týdnů a na začátku a po 48 týdnech léčby byla jim provedena biopsie svalu. Průměrný věk pacientů byl 8,9 roku a pacienti užívali stabilní dávku kortikosteroidů po dobu nejméně 6 měsíců. Hladiny dystrofinu ve svalové tkáni byly hodnoceny metodou Western blot. U 12 pacientů s hodnotitelnými výsledky byla hladina dystrofinu před léčbou 0,16 % ± 0,12 % (průměr ± směrodatná odchylka) hladiny dystrofinu u zdravého subjektu a 0,44 % ± 0,43 % po 48 týdnech léčby přípravkem EXONDYS 51 ($p < 0,05$). Medián zvýšení po 48 týdnech byl 0,1 %.

Hladiny dystrofinu u jednotlivých pacientů ze studie 3 jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Výsledky zjištěné metodou Western blot společnosti Sarepta: Léčba přípravkem EXONDYS 51 (48. týden) vs. výchozí hodnota před léčbou (normální hladina dystrofinu v %) (studie 301)

Číslo pacienta	Výchozí stav normální hladina dystrofinu v %	Týden 48 normální hladina dystrofinu v %	Změna oproti výchozímu stavu normální hladina dystrofinu v %
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
Průměr	0,16	0,44	0,28; $p = 0,008$

16 ZPŮSOB DODÁVÁNÍ/ UCHOVAVÁNÍ A ZACHÁZENÍ

16.1 Způsob dodávání

Přípravek EXONDYS 51 injekce se dodává v jednodávkových injekčních lahvičkách. Roztok je čirý a bezbarvý, může být opalizující a může obsahovat bílé až téměř bílé amorfních částice.

- Jednodávkové injekční lahvičky obsahující 100 mg/2 ml (50 mg/ml) eteplirsenu NDC 60923-363-02
- Jednodávkové injekční lahvičky obsahující 500 mg/10 ml (50 mg/ml) eteplirsenu NDC 60923-284-10

16.2 Uchovávaní a skladování

Přípravek EXONDYS 51 skladujte při teplotě 2 °C až 8 °C. Chraňte před mrazem. Chraňte před světlem a přípravek EXONDYS 51 uchovávejte v původní krabici až do doby, než bude připraven k použití.

17 INFORMACE K PORADENSTVÍ PRO PACIENTY

Hypersenzitivní reakce

Informujte pacienty a/nebo ošetřovatele, že se u přípravku EXONDYS 51 mohou objevit hypersenzitivní reakce včetně bronchospasmu, bolesti na hrudi, kašle, tachykardie a kopřivky. Poučte je, aby v případě, kdy se objeví některé z uvedených symptomů hypersenzitivní reakce, okamžitě vyhledali lékařskou pomoc [viz bod *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.1)*].

Vyrobeno pro:
Sarepta Therapeutics, Inc.
Cambridge, MA 02142 USA

SAREPTA, SAREPTA THERAPEUTICS, EXONDYS, EXONDYS 51 a logo EXONDYS 51 jsou ochranné známky společnosti Sarepta Therapeutics, Inc. registrované u Úřadu pro patenty a ochranné známky USA a mohou být registrovány v různých dalších jurisdikcích.

