

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar AMONDYS 45® de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para AMONDYS 45.

### Inyección de AMONDYS 45 (casimersen), para administración intravenosa

Aprobación inicial de los EE. UU.: 2021

#### CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Contraindicaciones (4)	7/2024
Advertencias y precauciones (5.1)	7/2024

#### INDICACIONES Y USO

AMONDYS 45 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 45. Esta indicación está aprobada bajo aprobación urgente que se basa en un aumento de la producción de distrofina en el músculo esquelético observado en algunos pacientes tratados con AMONDYS 45 [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

- Se debe medir la cistatina C sérica, la tira reactiva de orina y el cociente proteína/creatinina en orina antes de iniciar la administración de AMONDYS 45. (2.1)
- 30 miligramos por kilogramo de peso corporal una vez por semana. (2.2)
- Administrar como infusión intravenosa (I.V.) durante 35 a 60 minutos mediante un filtro en línea de 0.2 micrones. (2.2, 2.4)
- Es necesaria la dilución antes de la administración. (2.3)

#### FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección: 100 mg/2 ml en un vial de dosis única (3)

## CONTRAINDICACIONES

AMONDYS 45 está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave a casimersen o a cualquiera de los componentes inactivos de AMONDYS 45. (4, 5.1)

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones de hipersensibilidad: Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluidos angioedema y anafilaxia, en pacientes tratados con AMONDYS 45. Si se produce una reacción de hipersensibilidad, se debe implementar el tratamiento médico institucional adecuado y considerar reducir la velocidad de la infusión, interrumpir o suspender la infusión de AMONDYS 45. (2.4, 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 >20 % y al menos un 5 % mayor que con placebo) fueron infección de las vías respiratorias superiores, tos, pirexia, dolor de cabeza, artralgia y dolor orofaríngeo. (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](http://www.fda.gov/medwatch).

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

Revisado: 7/2024

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

1	INDICACIONES Y USO	8.5	Uso geriátrico
2	DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN	8.6	Pacientes con deterioro renal
2.1	Monitoreo para evaluar la seguridad	11	DESCRIPCIÓN
2.2	Información sobre la dosificación	12	FARMACOLOGÍA CLÍNICA
2.3	Instrucciones de preparación	12.1	Mecanismo de acción
2.4	Instrucciones de administración	12.2	Farmacodinámica
3	FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES	12.3	Farmacocinética
4	CONTRAINDICACIONES	13	TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	13.1	Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
5.1	Reacciones de hipersensibilidad	13.2	Toxicología y/o farmacología animal
5.2	Toxicidad renal	14	ESTUDIOS CLÍNICOS
6	REACCIONES ADVERSAS	16	PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
6.1	Experiencia en ensayos clínicos	16.1	Presentación
6.2	Experiencia posterior a la comercialización	16.2	Almacenamiento y manipulación
8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS	17	INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE
8.1	Embarazo		
8.2	Lactancia		
8.4	Uso pediátrico		

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

# INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

## 1 INDICACIONES Y USO

AMONDYS 45 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 45. Esta indicación está aprobada bajo aprobación urgente que se basa en un aumento de la producción de distrofina en el músculo esquelético observado en algunos pacientes tratados con AMONDYS 45 [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

La cistatina C sérica, la tira reactiva de orina y el cociente proteína/creatinina en orina (UPCR) deben medirse antes de iniciar AMONDYS 45. Considere la medición de la tasa de filtración glomerular antes del inicio de AMONDYS 45. Se recomienda monitorear la toxicidad renal durante el tratamiento. Obtenga la muestra de orina antes de la infusión de AMONDYS 45 o al menos 48 horas después de la infusión [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

### 2.2 Información sobre la dosificación

La dosis recomendada de AMONDYS 45 es de 30 miligramos por kilogramo, administrados una vez por semana en forma de infusión intravenosa durante 35 a 60 minutos mediante un filtro en línea de 0.2 micrones.

Si se omite una dosis de AMONDYS 45, esta se puede administrar tan pronto como sea posible después de la dosis programada.

### 2.3 Instrucciones de preparación

AMONDYS 45 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 AMONDYS 45 que se debe administrar de acuerdo con el peso del paciente y la dosis recomendada de 30 miligramos por kilogramo. Determine el volumen de AMONDYS 45 necesario y la cantidad correcta de viales para suministrar la dosis calculada completa.
- b. Deje que los viales alcancen la temperatura ambiente. Mezcle el contenido de cada vial invirtiéndolo suavemente 2 o 3 veces. No lo agite.
- c. Inspeccione visualmente cada vial de AMONDYS 45. La solución es un líquido transparente a ligeramente opalescente e incoloro que puede contener pequeñas cantidades de partículas amorfas de color blanco a blanquecino. No utilice si la solución

de los viales está turbia, descolorida o contiene partículas extrañas distintas de las trazas de partículas pequeñas amorfas de color blanco a blanquecino.

- d. Con una jeringa adaptada con una aguja de calibre 21 o menor, extraiga el volumen calculado de AMONDYS 45 de la cantidad adecuada de viales. Para evitar desafilar la aguja y fragmentar los tapones, cambie la aguja periódicamente durante la preparación.
- e. Diluya el AMONDYS 45 extraído en una inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, Farmacopea de los Estados Unidos, para formar un volumen total de 100 ml a 150 ml. Invierta suavemente de 2 a 3 veces para mezclar. No lo agite. Inspeccione visualmente la solución diluida. No utilice si la solución está turbia, descolorida o contiene partículas extrañas distintas de las trazas de partículas pequeñas amorfas de color blanco a blanquecino.
- f. Administre la solución diluida mediante un filtro en línea de 0.2 micrones.
- g. AMONDYS 45 no contiene conservantes y se debe administrar inmediatamente después de la dilución. Complete la infusión de AMONDYS 45 diluido en el plazo de 4 horas a partir de la dilución. Si no es posible el 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 AMONDYS 45 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 AMONDYS 45.

AMONDYS 45 se administra a través de infusión intravenosa. Purgue 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.

Realice la infusión del AMONDYS 45 diluido durante 35 a 60 minutos mediante un filtro en línea de 0.2 micrones. No mezcle otros medicamentos con AMONDYS 45 ni administre otros medicamentos por infusión de forma concomitante con AMONDYS 45 a través del mismo acceso intravenoso.

Si se produce una reacción de hipersensibilidad, se debe considerar reducir la velocidad de la infusión, interrumpir o suspender la terapia con AMONDYS 45 [*consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1) y Reacciones adversas (6.2)*].

## **3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**

AMONDYS 45 es un líquido transparente a ligeramente opalescente e incoloro que puede contener pequeñas cantidades de partículas amorfas de color blanco a blanquecino y está disponible en la siguiente presentación:

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

## **4           CONTRAINDICACIONES**

AMONDYS 45 está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave conocida a casimersen o a cualquiera de los componentes inactivos de AMONDYS 45. Se han producido casos de hipersensibilidad, incluidos angioedema y anafilaxia, en pacientes que reciben AMONDYS 45 [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

## **5           ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **5.1        Reacciones de hipersensibilidad**

Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluidos angioedema y anafilaxia, en pacientes tratados con AMONDYS 45. Si se producen reacciones de hipersensibilidad, se debe implementar el tratamiento médico adecuado y considerar reducir la velocidad de la infusión [*consulte Posología y administración (2.4)*], interrumpir o suspender la infusión de AMONDYS 45 y monitorear hasta que la afección se resuelva. AMONDYS 45 está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave conocida a casimersen o a cualquiera de los componentes inactivos de AMONDYS 45 [*consulte Contraindicaciones (4)*].

### **5.2        Toxicidad renal**

Se observó toxicidad renal en animales que recibieron casimersen [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4) y Toxicología no clínica (13.2)*]. Aunque no se observó toxicidad renal en los estudios clínicos con AMONDYS 45, 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 reciben AMONDYS 45. 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 debe medir la cistatina C sérica, la tira reactiva de orina y el cociente proteína/creatinina en orina antes de iniciar la administración de AMONDYS 45. Considere también medir la tasa de filtración glomerular utilizando un marcador de filtración exógena antes de iniciar la administración de AMONDYS 45. Durante el tratamiento, controle la tira reactiva de orina cada mes y la cistatina C sérica y el cociente proteína/creatinina en orina (UPCR) cada tres meses. Solo se debe utilizar orina sin AMONDYS 45 excretado para el control de las proteínas en orina. Se puede utilizar la orina obtenida el día de la infusión de AMONDYS 45 antes de la infusión, o la orina obtenida al menos 48 horas después de la infusión más reciente. Como alternativa, use una prueba de laboratorio que no utilice el reactivo rojo de pirogalol, ya que este reactivo tiene el potencial de reaccionar de forma cruzada con cualquier rastro de AMONDYS 45 que se excrete en la orina y, por lo tanto, podría dar lugar a un resultado falso positivo para proteínas en orina.

Si se detecta un aumento persistente de la cistatina C sérica o la proteinuria, consulte a un nefrólogo pediátrico para realizar una evaluación adicional.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del etiquetado:

- Reacciones de hipersensibilidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Toxicidad renal [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]

### 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 AMONDYS 45, un total de 76 pacientes recibieron al menos una dosis intravenosa de AMONDYS 45 (30 mg/kg). Todos los pacientes eran hombres y tenían distrofia muscular de Duchenne genéticamente confirmada. La edad al momento de ingresar en el estudio fue de 7 a 20 años (media de 9.9 años). La mayoría (88 %) de los pacientes eran blancos y el 9 % eran asiáticos.

AMONDYS 45 se analizó en un estudio doble ciego controlado con placebo (estudio 1).

Los pacientes del estudio 1 en curso recibieron AMONDYS 45 (n = 57) 30 mg/kg o placebo (n = 31) por vía intravenosa una vez a la semana durante un máximo de 96 semanas, después de lo cual todos los pacientes recibieron o recibirán AMONDYS 45 30 mg/kg durante un máximo de 48 semanas.

Las reacciones adversas observadas en  $\geq 20$  % de los pacientes tratados con AMONDYS 45 y un 5 % más frecuentes que en el grupo de placebo en el estudio 1 se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Reacciones adversas producidas en al menos el 20 % de los pacientes tratados con AMONDYS 45 y con una frecuencia de al menos un 5 % mayor que en el grupo de placebo en el estudio 1**

Reacción adversa	AMONDYS 45 30 mg/kg una vez a la semana (n = 57) %	Placebo (n = 31) %
Infecciones de las vías respiratorias superiores*	65	55
Tos	33	26
Pirexia	33	23

Dolor de cabeza	32	19
Artralgia	21	10
Dolor orofaríngeo	21	7

\*Incluye infección de las vías respiratorias superiores, faringitis, nasofaringitis y rinitis.

Otras reacciones adversas que se produjeron en al menos el 10 % de los pacientes tratados con AMONDYS 45, y que se notificaron con una frecuencia de al menos un 5 % mayor en el grupo de AMONDYS 45 que en el grupo de placebo, fueron: dolor de oído, náuseas, infección de oído, dolor postraumático, mareos y vahídos.

## **6.2 Experiencia posterior a la comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de AMONDYS 45. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Las reacciones relacionadas con la infusión, que incluyen erupción, dolor de cabeza, tos, dolor abdominal (incluso dolor en la parte superior del abdomen) y vómitos, ocurrieron en el término de 24 horas desde el inicio de una infusión de AMONDYS 45.

Se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluidos angioedema y anafilaxia, en pacientes tratados con AMONDYS 45.

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen de riesgos

No hay datos disponibles sobre seres humanos ni animales para evaluar el uso de AMONDYS 45 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 de AMONDYS 45 en la producción de leche, la presencia de casimersen en la leche ni los efectos de AMONDYS 45 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 AMONDYS 45 y cualquier efecto adverso posible para el bebé lactante a partir del uso de AMONDYS 45 o de la afección subyacente de la madre.

## **8.4 Uso pediátrico**

AMONDYS 45 está indicado para el tratamiento de la DMD en pacientes que tienen una mutación confirmada del gen *DMD*, que es susceptible a la omisión del exón 45, incluidos pacientes pediátricos [consulte los Estudios clínicos (14)].

### Datos de toxicidad en animales juveniles

La administración intravenosa de casimersen (0, 100, 300 y 900 mg/kg) a ratas macho jóvenes una vez a la semana durante 10 semanas (días 14 a 77 posnatales) dio lugar a degeneración/necrosis tubular renal con la dosis más alta probada. No se observaron efectos en el sistema reproductor masculino, el desarrollo neuroconductual ni la función inmunitaria. Con la dosis total sin efecto (300 mg/kg), la exposición plasmática (AUC) fue 4 veces mayor que en humanos con la dosis recomendada en 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 con AMONDYS 45 en pacientes geriátricos con DMD.

## **8.6 Pacientes con deterioro renal**

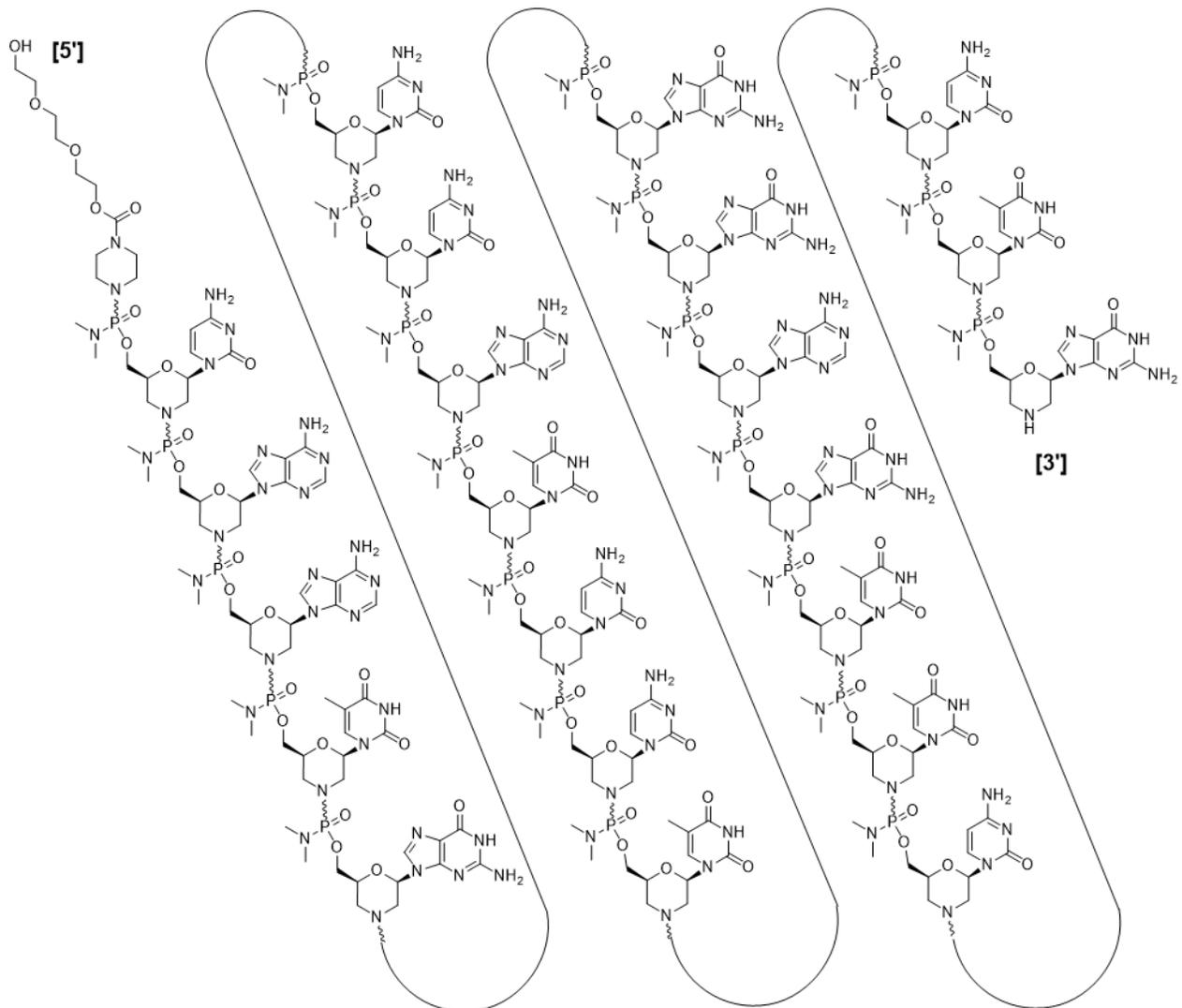
La depuración renal de casimersen se reduce en adultos sin DMD con deterioro renal según la tasa de filtración glomerular estimada (calculada con la ecuación de la modificación de la dieta en la enfermedad renal [MDRD]) [consulte la Farmacología clínica (12.3)]. Sin embargo, debido al efecto de la reducción 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 con base en la tasa de filtración glomerular estimada. Los pacientes con deterioro renal confirmado deben ser monitoreados estrictamente durante el tratamiento con AMONDYS 45.

# **11 DESCRIPCIÓN**

La inyección de AMONDYS 45 (casimersen) es una solución concentrada estéril, acuosa y sin conservantes para dilución antes de la administración intravenosa. AMONDYS 45 es un líquido transparente a ligeramente opalescente e incoloro que puede contener pequeñas cantidades de partículas amorfas de color blanco a blanquecino. AMONDYS 45 se suministra en viales de dosis única que contienen 100 mg de casimersen (50 mg/ml). AMONDYS 45 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 AMONDYS 45 contiene 50 mg de casimersen; 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 de sodio para ajustar el pH.

El casimersen es un oligonucleótido antisentido de la subclase oligómeros de morfolino fosfordiamidato (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 fosfordiamidato sin carga, en lugar del enlace de fosfato con carga negativa que está presente en el ADN y ARN natural. Cada subunidad de morfolino fosfordiamidato contiene una de las bases heterocíclicas halladas en el ADN (adenina, citosina, guanina o timina). El casimersen contiene 22 subunidades vinculadas. La secuencia de base del extremo 5' al extremo 3' es CAATGCCATCCTGGAGTTCCTG. La fórmula molecular del casimersen es  $C_{268}H_{424}N_{124}O_{95}P_{22}$  y el peso molecular es 7584.5 daltones.

La estructura del casimersen es la siguiente:



## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

El casimersen está diseñado para unirse al exón 45 de la distrofina antes del ARNm, lo cual resulta 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 45. La omisión del exón 45 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 45 [*consulte los Estudios clínicos (14)*].

### 12.2 Farmacodinámica

En el análisis provisional del tejido de biopsia muscular obtenido al inicio y en la semana 48 de los pacientes del estudio 1, los pacientes que recibieron AMONDYS 45 (n = 27) mostraron un aumento significativo en la omisión del exón 45 (p <0.001) en comparación con el inicio, demostrado por la reacción en cadena de la polimerasa en gotas digitales de transcripción inversa (RT-ddPCR). Los pacientes que recibieron placebo (n = 16) no mostraron un aumento significativo en la omisión del exón 45 (p = 0.808). El nivel de la omisión de exón se correlacionó de manera positiva con la expresión de la proteína distrofina [*consulte los Estudios clínicos (14)*].

En el estudio 1 [*consulte los Estudios clínicos (14)*], los niveles de distrofina evaluados por el ensayo Western blot de Sarepta aumentaron del 0.93 % (SD 1.67) de lo normal al inicio al 1.74 % (SD 1.97) de lo normal después de 48 semanas de tratamiento con AMONDYS 45. El cambio medio con respecto al valor inicial en la distrofina después de 48 semanas de tratamiento con AMONDYS 45 fue del 0.81 % (SD 0.70) de los niveles normales (p <0.001). Este aumento en la expresión de la proteína distrofina después del tratamiento con AMONDYS 45 se correlacionó de manera positiva con el nivel de la omisión de exón. El cambio medio con respecto al valor inicial en la distrofina después de 48 semanas de tratamiento con placebo fue del 0.22 % (SD 0.49). Los pacientes que recibieron AMONDYS 45 mostraron un aumento significativamente mayor en los niveles de proteína distrofina con respecto al inicio hasta la semana 48 en comparación con los que recibieron placebo (diferencia media del 0.59 %; p = 0.004). Los niveles de distrofina evaluados mediante Western blot pueden verse influidos de forma significativa por las diferencias en el procesamiento de muestras, 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 ensayos requerirá un material de referencia estandarizado y estudios de extrapolación adicionales.

La localización correcta de la distrofina en el sarcolema en los pacientes tratados con AMONDYS 45 se demostró mediante tinción de inmunofluorescencia.

## 12.3 Farmacocinética

La farmacocinética del casimersen se evaluó en pacientes con DMD después de la administración de dosis por vía intravenosa (i.v.) que osciló entre 4 mg/kg/semana y 30 mg/kg/semana (es decir, la dosis recomendada). Tras una dosis única i.v. de casimersen, la  $C_{\text{máx}}$  se alcanzó al final de la infusión. La exposición al casimersen aumentó de forma proporcional con el aumento de la dosis. No se observó acumulación del casimersen en plasma tras la administración de una dosis semanal. La variabilidad entre sujetos (como % de CV) para la  $C_{\text{máx}}$  y el AUC del casimersen osciló entre el 12 % y el 34 %, y entre el 16 % y el 34 %, respectivamente.

### Distribución

La unión del casimersen a la proteína plasmática humana no dependió de la concentración y osciló entre el 8.4 % y el 31.6 %. El volumen de distribución aparente medio en equilibrio estacionario ( $V_{\text{ss}}$ ) fue de 367 ml/kg (% de CV = 28.9) tras una dosis de 30 mg/kg de casimersen administrada por vía intravenosa.

### Eliminación

La depuración plasmática (CL) del casimersen fue de 180 ml/h/kg con la dosis de 30 mg/kg. La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) fue de 3.5 horas (SD 0.4 horas).

### *Metabolismo*

El casimersen es metabólicamente estable en incubaciones microsómicas hepáticas humanas. No se detectaron metabolitos en el plasma ni en la orina.

### *Excreción*

El casimersen es principalmente excretado sin cambios en la orina. En un estudio clínico con casimersen radiomarcado, más del 90 % del fármaco se excretó en la orina, con una excreción fecal insignificante.

### Poblaciones específicas

#### *Edad, sexo y raza*

La farmacocinética de AMONDYS 45 se ha evaluado en pacientes varones con DMD de 9 a 20 años de edad. No hay experiencia con el uso de AMONDYS 45 en pacientes de 65 años o más con DMD. AMONDYS 45 no se ha estudiado en pacientes de sexo femenino. Se desconoce el posible efecto de la raza sobre la farmacocinética del casimersen.

#### *Pacientes con deterioro renal*

El efecto del deterioro renal en la farmacocinética del casimersen se evaluó en sujetos sin DMD de 35 a 65 años con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 2 ( $n = 8$ , tasa de filtración glomerular estimada [TFGe]  $\geq 60$  y  $< 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o ERC en estadio 3 ( $n = 8$ , TFGe  $\geq 30$  y  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) y sujetos sanos de características similares ( $n = 9$ , TFGe  $\geq 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Los sujetos recibieron una dosis intravenosa única de 30 mg/kg de casimersen.

En los sujetos con ERC en estadio 2 o en estadio 3, la exposición (AUC) aumentó, aproximadamente, 1.2 veces y 1.8 veces, respectivamente, en comparación con sujetos con

función renal normal. La  $C_{m\acute{a}x}$  en sujetos con ERC en estadio 2 fue similar a la  $C_{m\acute{a}x}$  en sujetos con función renal normal; en sujetos con ERC en estadio 3 hubo un aumento de 1.2 veces en la  $C_{m\acute{a}x}$  en comparación con los sujetos con función renal normal. No se estudió el efecto de la ERC en estadio 4 o estadio 5 sobre la farmacocinética y la seguridad del casimersen.

Los valores estimados de la TFG derivados de las ecuaciones de la MDRD y las definiciones de umbral para varios estadios de ERC 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 AMONDYS 45 en pacientes con deterioro hepático. Sin embargo, el casimersen no se metaboliza en el hígado, y no se espera que la depuración sistémica del casimersen se vea afectada por el deterioro hepático.

#### Estudios de interacción farmacológica

Según datos *in vitro*, el casimersen tiene un bajo potencial de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con las principales enzimas y transportadores de CYP.

El casimersen no inhibió CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 ni CYP2D6 *in vitro*. El casimersen fue un posible inhibidor de CYP3A4/5, CYP2C9 y CYP2C19 *in vitro*; sin embargo, teniendo en cuenta su corta semivida plasmática y la falta de acumulación plasmática con el régimen de administración de dosis semanal, es poco probable que haya interacción farmacológica clínica con sustratos para estas enzimas. El casimersen no indujo CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4 al nivel del ARNm ni de la proteína (actividad). El casimersen no se metabolizó por microsomas hepáticos humanos y no fue un sustrato ni un inhibidor fuerte de los transportadores de fármacos en seres humanos clave evaluados (OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP y MRP2).

## **13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

### **13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

#### Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con el casimersen.

#### Mutagénesis

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

## Deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios con casimersen sobre la fertilidad en animales. No se observaron efectos del casimersen en el sistema reproductor masculino después de la administración semanal a ratones macho en dosis subcutáneas de hasta 960 mg/kg durante 26 semanas o a monos macho en dosis intravenosas de hasta 640 mg/kg durante 39 semanas. Las exposiciones plasmáticas con las dosis más altas evaluadas en ratones y monos fueron aproximadamente 9 y 35 veces, respectivamente, las de los seres humanos con la dosis recomendada en humanos de 30 mg/kg/semana.

## **13.2 Toxicología y/o farmacología animal**

Se observó toxicidad renal en estudios en ratones y ratas macho [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

En ratones macho, el casimersen se administró semanalmente durante 12 semanas (0, 12, 120 o 960 mg/kg) o durante 22 semanas (0, 300, 960, o 2000 mg/kg) por inyección intravenosa o durante 26 semanas por inyección subcutánea (0, 300, 600 o 960 mg/kg). En el estudio de 12 semanas de duración, se observaron hallazgos microscópicos en el riñón (basofilia citoplasmática y microvacuolización) con la dosis más alta probada. En los estudios de 22 y 26 semanas, se observó degeneración tubular renal en todas las dosis. No se identificó una dosis sin efecto para los efectos adversos en el riñón. La exposición plasmática (AUC) con la dosis más baja probada en el estudio de 26 semanas (300 mg/kg) fue aproximadamente 2 veces la de los seres humanos con la dosis recomendada en humanos (RHD) de 30 mg/kg/semana.

En ratas macho, la administración intravenosa de casimersen (0, 250, 500, 1000 o 2000 mg/kg) por semana durante 13 semanas dio lugar a una degeneración tubular renal con todas las dosis evaluadas; en la dosis más alta, los cambios microscópicos se acompañaron de aumentos en el nitrógeno ureico en sangre. No se identificó una dosis sin efecto para los efectos adversos en el riñón. La exposición plasmática (AUC) con la dosis más baja probada fue aproximadamente 4 veces superior a la de los seres humanos con la RHD.

## **14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

El efecto de AMONDYS 45 en la producción de la distrofina se evaluó en un estudio en pacientes de sexo masculino con DMD que tenían mutación confirmada del gen *DMD*, que es susceptible a la omisión del exón 45 (estudio 1; NCT02500381).

El estudio 1 es un estudio en curso, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de AMONDYS 45 en pacientes ambulatorios. Está previsto que el estudio incluya un total de 111 pacientes, de edades comprendidas entre los 7 y los 13 años, aleatorizados a AMONDYS 45 o placebo en una proporción de 2 a 1. Los pacientes debían haber recibido una dosis estable de corticoesteroides por vía oral durante al menos 24 semanas antes de la administración de AMONDYS 45 o placebo. Después del período doble ciego de 96 semanas, todos los pacientes comenzaron o van a comenzar un período de tratamiento abierto adicional de 48 semanas. La eficacia provisional se evaluó según el cambio con respecto al valor inicial en el nivel de proteína distrofina (medido como el % del nivel de distrofina en sujetos sanos; es decir, % de lo normal) en la semana 48 del estudio 1.

Los resultados provisionales de 43 pacientes evaluables (n = 27, AMONDYS 45; n = 16, placebo) que se sometieron a una biopsia muscular en la semana 48 del período doble ciego se presentan en la Tabla 2. Los pacientes que proporcionaron datos de biopsia muscular tenían una mediana de edad de 9 años y el 86 % eran blancos.

**Tabla 2. Niveles de distrofina (% de lo normal) al inicio y en la semana 48 a partir de los resultados provisionales de la biopsia muscular en el estudio 1**

	Placebo	AMONDYS 45 30 mg/kg/semana i.v.
Distrofina mediante Western blot de Sarepta	n = 16	n = 27
Media al inicio (SD)	0.54 (0.79)	0.93 (1.67)
Media a la semana 48 (SD)	0.76 (1.15)	1.74 (1.97)
Media del cambio con respecto al inicio (SD)	0.22 (0.49)	0.81 (0.70)
Cambio en el valor de p con respecto al inicio hasta la semana 48	0.09	<0.001
Media de la diferencia entre grupos	0.59	
Valor de p entre grupos	p = 0.004	

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 16.1 Presentación

La inyección de AMONDYS 45 se suministra en viales de dosis única. La solución es un líquido transparente a ligeramente opalescente e incoloro que puede contener pequeñas cantidades de partículas amorfas de color blanco a blanquecino.

- Viales de dosis única que contienen 100 mg/2 ml (50 mg/ml) NDC 60923-227-02

### 16.2 Almacenamiento y manipulación

Almacene AMONDYS 45 a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F). No lo congele. Protéjalo de la luz y guárdelo en la caja original hasta que esté listo para usarse.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

### Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes y/o cuidadores que se han producido reacciones de hipersensibilidad, incluidos angioedema y anafilaxia, en pacientes tratados con AMONDYS 45. 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 AMONDYS 45. Advierta a los pacientes sobre la importancia de controlar la toxicidad renal durante el tratamiento con AMONDYS 45 por parte de sus proveedores de atención médica [*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. AMONDYS 45 y el logotipo de AMONDYS 45 son marcas comerciales de Sarepta Therapeutics, Inc.



C-SRP-45-US-0187\_V1