

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 užívání přípravku AMONDYS 45. Pro úplné informace viz Úplná preskripční informace přípravku AMONDYS 45.

AMONDYS 45 (kasimersen) injekční roztok pro intravenózní podání
Počáteční schválení pro USA: 2021

INDIKACE A POUŽITÍ

AMONDYS 45 je antisense oligonukleotid určený pro léčbu Duchennovy svalové dystrofie (DMD) u pacientů, u nichž byla potvrzena mutace genu DMD s delecemi přístupnými přeskočením exonu 45. Tato indikace je schválena zrychleným řízením s ohledem na prokázané zvýšení produkce dystrofínu v kosterních svalech, která byla pozorována u pacientů léčených přípravkem AMONDYS 45 [viz *Klinické studie (14)*]. Pokračující schválení této indikace může být podmíněno ověřením klinického přínosu v potvrzujících studiích. (1)

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ

- Před zahájením léčby přípravkem AMONDYS 45 je doporučováno provést měření sérové koncentrace cystatinu C, vyšetření moči diagnostickým proužkem (urine dipstick) a stanovení poměru bílkoviny v moči ke kreatininu (2.1)
- Jednou týdně 30 miligramů na kilogram tělesné hmotnosti (2.2)
- Podávejte jako intravenózní (IV) infuzi po dobu 35-60 minut přes 0,2 mikronový in-line filtr (2.2, 2.4)
- Před podáním je nutné přípravek rozředit (2.3)

LÉKOVÉ FORMY A SÍLY

Injekční roztok: 100 mg / 2 ml v jednodávkové injekční lahvičce (3)

KONTRAINDIKACE

AMONDYS 45 je kontraindikován u pacientů s vážnou přecitlivělostí na kasimersen nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku AMONDYS 45. (4, 5.1)

UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

- Reakce z přecitlivělosti: U pacientů léčených přípravkem AMONDYS 45 se vyskytly reakce přecitlivělosti, včetně angioedému a anafylaxe. Pokud se reakce přecitlivělosti vyskytne, je třeba zahájit odpovídající léčbu a zvážit zpomalení infuze přerušeni nebo ukončení infuze přípravku AMONDYS 45 (body 2.4, 5.1).

- Renální toxicita: Na základě údajů získaných na zvířatech může způsobit renální toxicitu. Je třeba sledovat funkci ledvin; kreatinin nemusí být u pacientů s DMD spolehlivým měřítkem funkce ledvin. (5.2, 13.2)

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nejčastější nežádoucí účinky (výskyt >20 % a alespoň o 5 % vyšší než u placeba) byly infekce horních cest dýchacích, kašel, horečka, bolest hlavy, artralgie a orofaryngeální bolest. (6.1)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky 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/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

Viz bod 17 pro INFORMACE K PORADENSTVÍ PRO PACIENTY

Revize: 01/2026

ÚPLNÁ PRESKRIPČNÍ INFORMACE: OBSAH *

1	INDIKACE A POUŽITÍ	8.4	Pediatrické použití
2	DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ	8.5	Geriatrické použití
2.1	Monitorování pro posouzení bezpečnosti	8.6	Pacienti s poruchou funkce ledvin
2.2	Informace k dávkování	11	POPIS
2.3	Pokyny k přípravě	12	KLINICKÁ FARMAKOLOGIE
2.4	Pokyny k podávání	12.1	Mechanismus účinku
3	LÉKOVÉ FORMY A SÍLY	12.2	Farmakodynamika
4	KONTRAINDIKACE	12.3	Farmakokinetika
5	UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ	13	NEKLINICKÁ TOXIKOLOGIE
5.1	Reakce z přecitlivělosti	13.1	Karcinogeneze, mutageneze a porucha plodnosti
5.2	Renální toxicita	13.2	Toxikologické a/nebo farmakologické zkoušky provedené na zvířatech
6	NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY	14	KLINICKÉ STUDIE
6.1	Zkušenosti z klinických studií	16	ZPŮSOB DODÁVÁNÍ / UCHOVÁVÁNÍ A ZACHÁZENÍ
6.2	Zkušenosti po uvedení na trh	16.1	Způsob dodávání
8	POUŽITÍ U SPECIFICKÝCH SKUPIN POPULACE	16.2	Uchovávání a zacházení
8.1	Těhotenství	17	INFORMACE K PORADENSTVÍ PRO PACIENTY
8.2	Kojení		

* Sekce nebo podsekce, které byly vynechány z úplných informací k předepisování nejsou v seznamu uvedeny

ÚPLNÁ PRESKRIPČNÍ INFORMACE

1 INDIKACE A POUŽITÍ

AMONDYS 45 je přípravek určený pro léčbu Duchennovy svalové dystrofie (DMD) u pacientů, u nichž byla potvrzena mutace genu DMD s delecemi přístupnými přeskočení exonu 45. Tato indikace je schválená zrychleným řízením s ohledem na prokázané zvýšení produkce dystrofínu v kosterních svalech, která byla pozorována u pacientů léčených přípravkem AMONDYS 45 [viz *Klinické studie (14)*]. Pokračující schválení této indikace může být podmíněno ověřením klinického přínosu v potvrzujících studiích.

2 DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ

2.1 Monitorování pro posouzení bezpečnosti

Před zahájením léčby přípravkem AMONDYS 45 je doporučováno provést měření sérové koncentrace cystatinu C, vyšetření moči diagnostickým proužkem (urine dipstick) a stanovení poměru bílkoviny v moči ke kreatininu (UPCR). Rovněž zvažte stanovení hodnoty glomerulární filtrace. Během léčby se doporučuje monitorování renální toxicity. Vzorek moči odeberte před podáním infuze přípravku AMONDYS 45 anebo alespoň do 48 hodin po podání infuze [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.2)*].

2.2 Informace k dávkování

Doporučená dávka přípravku AMONDYS 45 je 30 miligramů na kilogram jednou týdně ve formě intravenózní infuze po dobu 35-60 minut přes 0,2mikronový in-line filtr.

Vynecháte-li jednu dávku přípravku AMONDYS 45, měla by být podána co nejdříve po plánované dávce.

2.3 Pokyny k přípravě

Přípravek AMONDYS 45 je dodáván v jednodávkových lahvičkách jako koncentrovaný roztok bez konzervačních látek, který je potřeba před podáním naředit. Parenterální léčivé přípravky je nutné před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně barvy, umožňuje-li to roztok nebo obal. Použijte aseptickou techniku.

- a. Vypočítejte celkovou dávku přípravku AMONDYS 45, která má být podána, na základě hmotnosti pacienta a doporučené dávky 30 miligramů na kilogram. Určete objem přípravku AMONDYS 45, který je potřeba, a správný počet lahviček pro podání plné vypočtené dávky.
- b. Nechte lahvičky ohřát na pokojovou teplotu. Promíchejte obsah každé lahvičky opatrným převrácením 2 až 3krát. Netřepejte.
- c. Vizuálně zkontrolujte každou lahvičku přípravku AMONDYS 45, roztok je čirá až mírně opaleskující bezbarvá kapalina, která může obsahovat stopové množství malých bílých nebo bělavých amorfních částic. Nepoužívejte roztok v případě, že je lahvička zakalená, je v ní patrná změna barvy nebo

obsahuje cizí částice jiné než zmíněné stopové množství malých bílých nebo bělavých amorfních částic.

- d. Pomocí injekční stříkačky s jehlou bez jádra o průměru 21 nebo menším odeberte vypočtený objem přípravku AMONDYS 45 z odpovídajícího počtu lahviček. Abyste předešli ztupění jehly nebo poškození zátky pravidelně jehlu během přípravy měňte.
- e. Rozřed'te odebraný objem přípravku AMONDYS 45 v injekčním roztoku 0,9% chloridu sodného (USP) tak, aby konečné množství roztoku bylo 100 až 150 ml. Opatrně 2 až 3krát směs převra'tte, aby se promíchala. Netřepajte. Vizually zkontrolujte rozředěný roztok. Nepoužívejte roztok v případě, že je zakalený, je v něm patrná změna barvy nebo obsahuje cizí částice jiné než stopové množství malých bílých nebo bělavých amorfních částic.
- f. Podávejte rozředěný roztok přes 0,2mikronový in-line filtr.
- g. Přípravek AMONDYS 45 neobsahuje žádné konzervační látky a měl by být podán ihned po naředění. Dokončete infuzi naředěného přípravku AMONDYS 45 do 4 hodin po naředění. Není-li okamžitá aplikace možná, naředěný přípravek může být skladován po dobu 24 hodin při teplotě 2-8 °C (36-46 °F). Nezmrazujte. Nepoužitý přípravek AMONDYS 45 zlikvidujte.

2.4 Pokyny k podávání

Před podáním zvažte potřeby místa pro aplikaci infuze přípravku AMONDYS 45 krémem s lokálním anestetickým účinkem.

Přípravek AMONDYS 45 se podává intravenózní infuzí. Propláchněte nitrožilní přístupovou cestu injekčním roztokem 0,9% chloridu sodného (USP) před a po podání infuze.

Infuzi naředěného přípravku AMONDYS 45 nechte vykapávat 35 až 60 minut přes 0,2mikronový in-line filtr. Nekombinujte přípravek AMONDYS 45 s jinými léčivy ani nepodávejte jiná léčiva současně s přípravkem AMONDYS 45 prostřednictvím stejné intravenózní přívodní hadičky.

Pokud se objeví reakce z důvodu hypersenzitivity, zvažte zpomalení infuze, přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem AMONDYS 45 [viz *Kontraindikace (4)*, *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.1)* a *Nežádoucí účinky (6.2)*].

3 LÉKOVÉ FORMY A SÍLY

Přípravek AMONDYS 45 je čirá až mírně opaleskující bezbarvá kapalina, která může obsahovat stopová množství malých bílých nebo bělavých amorfních částic a je dostupný jako:

- Injekční roztok: 100 mg / 2 ml (50 mg/ ml) roztok v jednodávkové lahvičce

4 KONTRAIINDIKACE

AMONDYS 45 je kontraindikován u pacientů se známou závažnou přecitlivělostí na kasimersen nebo na kteroukoliv pomocnou látku přípravku AMONDYS 45. U pacientů užívajících přípravek AMONDYS 45 se vyskytly případy přecitlivělosti, včetně angioedému a anafylaxe [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.1)*].

5 UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

5.1. Reakce z přecitlivělosti

U pacientů léčených přípravkem AMONDYS 45 se vyskytly reakce přecitlivělosti, včetně angioedému a anafylaxe. Pokud se reakce přecitlivělosti vyskytne, zaveďte příslušné lékařské ošetření a zvažte zpomalení infuze [viz článek: *Pokyny k podávání (2.4)*], přerušení nebo ukončení infuze přípravku AMONDYS 45 a sledujte pacienta, dokud se stav nezlepší [viz *Kontraindikace (4)*]. Přípravek AMONDYS 45 je kontraindikován u pacientů se známou závažnou přecitlivělostí na kasimersen nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku AMONDYS 45 [viz *Kontraindikace (4)*].

5.2 Renální toxicita

U zvířat, která dostávala kasimersen, byla pozorována renální toxicita [viz *Použití u specifických skupin populace (8.4)* a *Neklinická toxikologie (13.2)*]. Ačkoli v klinických studiích s přípravkem AMONDYS 45 nebyla pozorována renální toxicita, renální toxicita, včetně potenciálně fatální glomerulonefritidy, byla pozorována po podání některých antisense oligonukleotidů. U pacientů užívajících přípravek AMONDYS 45 by měla být sledována funkce ledvin. Vzhledem k vlivu snížené hmotnosti kosterního svalstva na měření kreatininu nemusí být kreatinin u pacientů s DMD spolehlivým měřítkem funkce ledvin. Před zahájením léčby přípravkem AMONDYS 45 je třeba změřit sérový cystatin C, provést vyšetření moči diagnostickým proužkem (urine dipstick) a stanovení poměru bílkovin ke kreatininu v moči. Před zahájením léčby přípravkem AMONDYS 45 zvažte také měření rychlosti glomerulární filtrace pomocí exogenního markeru filtrace. Během léčby proveďte každý měsíc vyšetření moči diagnostickým proužkem (urine dipstick) a každé tři měsíce stanovte poměr cystatinu C v séru a poměr bílkovin ke kreatininu v moči (UPCR). Ke sledování bílkovin v moči by měla být použita pouze moč, u které se předpokládá, že nebude obsahovat vyloučený přípravek AMONDYS 45. Lze použít moč odebranou v den infuze přípravku AMONDYS 45 před infuzí nebo moč odebranou alespoň 48 hodin po poslední infuzi. Případně použijte laboratorní test, který nepoužívá činidlo pyrogalolová červeň, protože toto činidlo má potenciál zkříženě reagovat s jakýmkoli přípravkem AMONDYS 45 a může vést tak k falešně pozitivnímu výsledku na bílkovinu v moči.

Pokud je zjištěno trvalé zvýšení sérového cystatinu C nebo proteinurie, obraťte se na dětského nefrologa, který provede další vyšetření.

Následující klinicky významné nežádoucí účinky jsou popsány dále v jiných částech:
- Reakce z přecitlivělosti [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.1)*].

6.1 Zkušenosti z klinických studií

Jelikož jsou klinické studie realizovány za značně rozdílných podmínek, míra výskytu nežádoucích účinků pozorovaných během klinických studií jednoho léčiva nemohou být přímo porovnávány s hodnotami stanovenými klinickou studií jiného léčiva a nemusí reflektovat míry pozorované v praxi.

V programu klinického vývoje přípravku AMONDYS 45 byla 76 pacientům podána alespoň jedna intravenózní dávka přípravku AMONDYS 45 (30 mg/kg). Všichni pacienti byli mužského pohlaví a měli geneticky potvrzené onemocnění Duchennovu svalovou dystrofií. Při zahájení studie se věk pacientů pohyboval mezi 7 a 20 lety (průměr byl 9,9 roku). Většina (88 %) pacientů byli běloši, 9 % tvořili Asiaty.

Přípravek AMONDYS 45 byl testován ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii (Studie 1). Pacientům byl v probíhající Studii 1 podáván přípravek AMONDYS 45 (n=57) v dávce 30 mg/kg nebo placebo (n=31), a to nitrožilně jednou týdně po dobu 96 týdnů. Po uplynutí této doby byl nebo bude všem pacientům podáván přípravek AMONDYS 45 v dávce 30 mg/kg po dobu až 48 týdnů.

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány nejméně u 20 % pacientů léčených přípravkem AMONDYS 45 a o 5 % častěji než u pacientů v kontrolní skupině užívající placebo ve Studii 1, jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky, které se projevily alespoň u 20 % pacientů léčených přípravkem AMONDYS 45 a alespoň o 5 % častěji než ve skupině užívající placebo ve Studii 1

Nežádoucí účinek	AMONDYS 45 30 mg/kg jednou týdně (n = 57) %	Placebo (n = 31) %
Zánět horních cest dýchacích*	65	55
Kašel	33	26
Horečka	33	23
Bolest hlavy	32	19
Bolesti kloubů	21	10
Bolest v orofaryngeální oblasti	21	7

*Zahrnuje infekci horních cest dýchacích, faryngitidu, nazofaryngitidu a rhinitidu.

Další nežádoucí účinky, které se projevily u více než 10 % pacientů léčených přípravkem AMONDYS 45 a které byly alespoň o 5 % častěji hlášeny u pacientů, jimž byl podáván přípravek než těmi z kontrolní skupiny užívající placebo, zahrnují: bolesti uší, nevolnost, infekce ucha, posttraumatická bolest, závratě a točení hlavy.

6.2 ZKUŠENOSTI PO UVEDENÍ NA TRH

Během poregistračního užívání přípravku AMONDYS 45 byly zjištěny následující nežádoucí účinky.

Vzhledem k tomu, že tyto reakce byly hlášeny dobrovolně z populace nejisté velikosti, není možné vždy spolehlivě odhadnout jejich četnost nebo stanovit příčinnou souvislost s léčivým přípravkem a s expozicí léku.

Reakce související s infuzí, včetně vyrážky, bolesti hlavy, kašel, bolesti břicha (včetně bolesti v horní části břicha) a zvracení, se vyskytly do 24 hodin od zahájení infuze přípravku AMONDYS 45.

U pacientů léčených přípravkem AMONDYS 45 se vyskytly reakce z přecitlivělosti, včetně angioedému a anafylaxe.

8. POUŽITÍ U SPECIFICKÝCH SKUPIN POPULACE

8.1 Těhotenství

Shrnutí rizika Nejsou k dispozici žádné údaje, na jejichž základě by bylo možné zhodnotit rizika užívání přípravku AMONDYS 45 během těhotenství u lidí a zvířat. V běžné populaci USA se u klinicky potvrzených těhotenství vyskytují velké vrozené vady průměrně ve 2-4 % a k samovolným potratům dochází průměrně u 15-20 %.

8.2 Kojení

Shrnutí rizik

Pro posouzení vlivu přípravku AMONDYS 45 na produkci mateřského mléka, prostupování kasimersenu do mateřského mléka nebo jeho vlivu na kojence nejsou k dispozici žádné údaje u lidí a zvířat.

Při posuzování klinické potřeby podání přípravku AMONDYS 45 kojící matce by měly být zváženy vývojové a zdravotní benefity kojení a také všechny potenciální nežádoucí účinky na kojence, a to jak v návaznosti na přípravek AMONDYS 45, tak na zdravotní stav matky.

8.4 Pediatrické použití

Přípravek AMONDYS 45 je určen pro léčbu Duchennovy svalové dystrofie (DMD) u pacientů, u nichž byla potvrzena mutace genu DMD s delecemi přístupnými přeskočení exonu 45 včetně pediatrických pacientů [viz *Klinické studie (14)*].

Údaje o toxicitě u zvířecích mláďat

Při intravenózním podání kasimersenu (0, 100, 300 a 900 mg/kg) byla u dospívajících samic potkanů jednou týdně po dobu 10 týdnů (14. až 77. den po narození) pozorována renální tubulární degenerace/nekróza při nejvyšší testované dávce. Nebyl pozorován žádný vliv na samčí reprodukční systém, neurobehaviorální vývoj nebo imunitní funkce. Při celkové dávce bez účinku (300 mg/kg) byla plazmatická expozice (AUC) 4krát vyšší než u lidí při doporučené dávce pro člověka 30 mg/kg/týden.

8.5 Geriatrické použití

Nemoci DMD trpí především děti a mladí dospělí, o účincích přípravku AMONDYS 45 v oblasti geriatrického použití tudíž neexistují žádná data.

8.6 Pacienti s poruchou funkce ledvin

Renální clearance kasimersenu se u dospělých jedinců s poruchou funkce ledvin, kteří netrpí nemocí DMD, s ohledem na odhadovanou hodnotu glomerulární filtrace (stanovenou rovnicí MDRD (Modification of Diet and Renal Disease)) snížila [viz *Klinická farmakologie (12.3)*]. Kvůli vlivu redukce hmoty kosterního svalstva na měření kreatininu u pacientů trpících nemocí DMD nelze na základě odhadované hodnoty glomerulární filtrace doporučit žádnou specifickou úpravu dávkování pro pacienty trpící nemocí DMD a současně poruchou funkce ledvin. Pacienti, jimž byla diagnostikována porucha funkce ledvin musí být během léčby přípravkem AMONDYS 45 pečlivě sledováni.

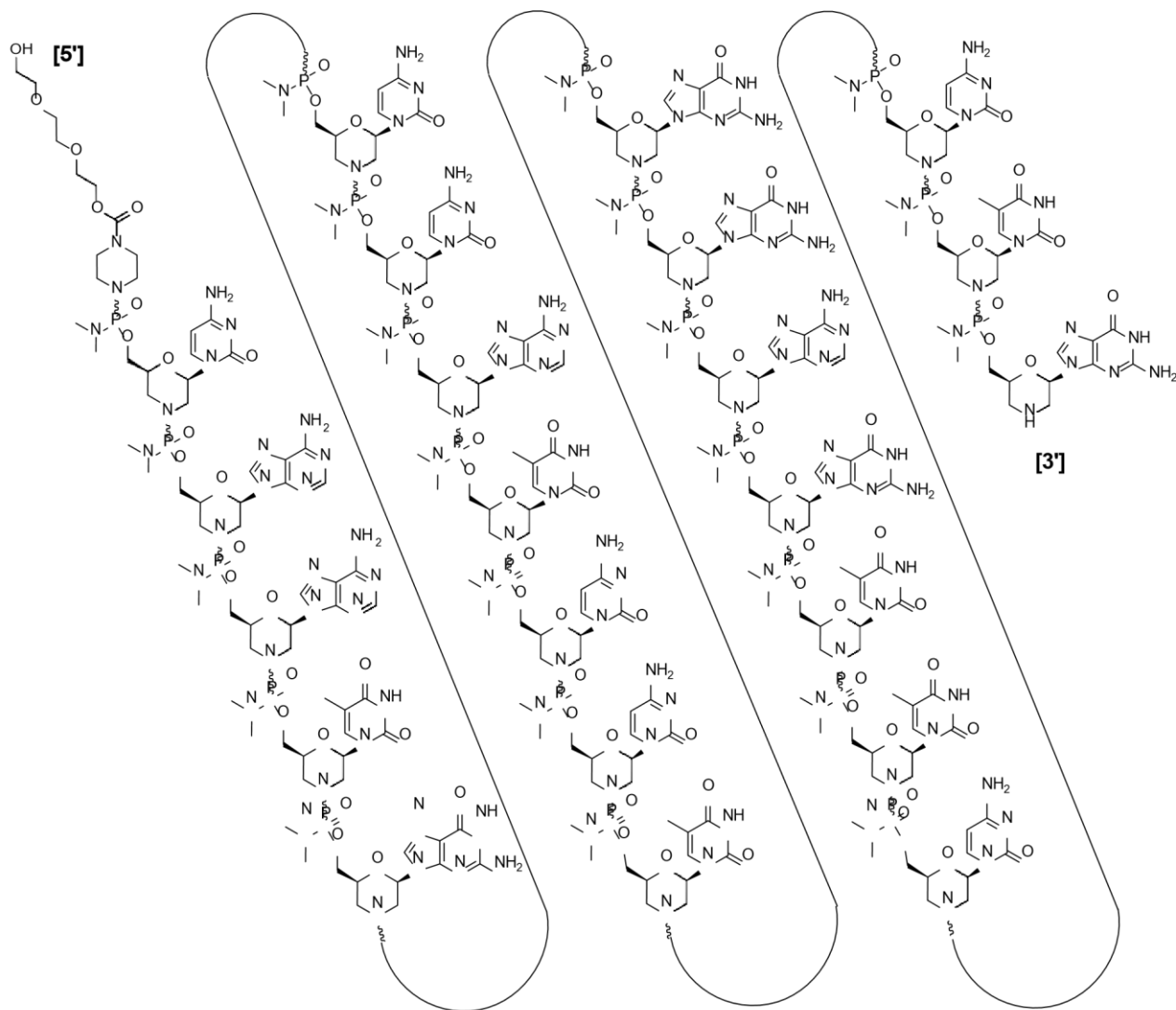
11 POPIS

AMONDYS 45 (kasimersen) injekce je sterilní, koncentrovaný, vodný roztok bez konzervačních látek určený k naředění před intravenózním podáním. Přípravek AMONDYS 45 je čirá až mírně opaleskující bezbarvá kapalina, která může obsahovat stopová množství malých bílých nebo bělavých amorfních částic. Přípravek AMONDYS 45 je dodáván v jednodávkových injekčních lahvičkách obsahující 100 mg kasimersenu (50 mg/ml). Přípravek AMONDYS 45 je formulován jako izotonický fyziologický roztok pufrovaný fosfátem s osmolalitou 260 až 320 mOsm a pH 7,5. Jeden mililitr přípravku AMONDYS 45 obsahuje: 50 mg kasimersenu, 0,2 mg chloridu draselného, 0,2 mg dihydrogenfosforečnanu draselného, 8 mg chloridu sodného a 1,14 mg hydrogenfosforečnanu sodného bezvodého ve vodě pro injekci. Přípravek může obsahovat kyselinu chlorovodíkovou nebo hydroxid sodný pro úpravu pH.

Kasimersen je antisense oligonukleotid z podtřídy fosfordiamidátových morfolinových oligomerů (PMO). Jedná se o syntetické molekuly, v nichž jsou pětičlenné ribofuranosylové kruhy nacházející se v přirozené DNA a RNA nahrazeny šestičlenným morfolinovým kruhem. Každý morfolinový kruh je navázán prostřednictvím fosfordiamidátové skupiny bez náboje, a ne záporně nabitou fosfátovou vazbou, která je přítomna v přirozené DNA a RNA.

Každá fosfordiamidátová morfolinová podjednotka obsahuje jednu z heterocyklických bázi, které se nachází v DNA (adenin, cytosin, guanin nebo thymin). Kasimersen obsahuje 22 navázaných podjednotek. Sekvence bázi od 5' konce ke 3' konci je CAATGCCATCCTGGAGTTCCTG. Molekulární vzorec kasimersenu je C₂₆₈H₄₂₄N₁₂₄O₉₅P₂₂ a molekulová hmotnost je 7584,5 daltonů.

Struktura kasimersenu:



12 KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

12.1 Mechanismus účinku

Kasimersen byl navržen tak, aby se vázal na exon 45 dystrofinové pre-mRNA s cílem vyloučení tohoto exonu během zpracování mRNA u pacientů s genetickými mutacemi, které jsou přístupné přeskočení exonu 45. Přeskočení exonu 45 má umožnit produkci vnitřně zkráceného dystrofinového proteinu u pacientů s genetickými mutacemi, které jsou přístupné přeskočení exonu 45 [viz *Klinické studie (14)*].

12.2 Farmakodynamika

Při průběžné analýze vzorku tkáně ze svalové biopsie odebraného na začátku studie ve 48. týdnu pacientům ze Studie 1 vykazovali pacienti, kterým byl podán přípravek AMONDYS 45 (n=27) významný nárůst míry přeskokování exonu 45 ($p < 0,001$) v porovnání s referenční hodnotou, což bylo prokázáno reverzní transkripční digitální kapénkovou polymerázovou řetězovou reakcí (RT-ddPCR). Pacienti, kterým bylo podáváno placebo (n=16), nevykazovali významný nárůst míry přeskokování exonu 45 ($p=0,808$). Míra přeskokování exonu pozitivně koreluje s expresí dystrofinového proteinu [viz *Klinické studie (14)*].

Ve Studii 1 [viz *Klinické studie (14)*] se hladiny dystrofinu stanovené testem Western blot od firmy Sarepta zvýšila z 0,93 % (SD 1,67) normální referenční hodnoty zdravých jedinců na 1,74 % (SD 1,97) normální hodnoty po 48 týdnech léčby přípravkem AMONDYS 45. Průměrná hodnota změny od referenční hodnoty dystrofinu po 48 týdnech léčby přípravkem AMONDYS 45 byla 0,81 % (SD 0,70) z normální hodnoty ($p < 0,001$). Tento nárůst exprese dystrofinového proteinu po léčbě přípravkem AMONDYS 45 pozitivně koreluje s mírou přeskokování exonu. Průměrná změna od referenční hodnoty dystrofinu po 48 týdnech podávání placebo byla 0,22 % (SD 0,49). Pacienti, kterým byl podáván přípravek AMONDYS 45, vykazovali významně vyšší nárůst hladiny dystrofinového proteinu z referenční hodnoty do stavu ve 48. týdnu v porovnání s těmi, kteří dostávali placebo (průměrný rozdíl 0,59 %, $p = 0,004$). Hladiny dystrofinu stanovené testem Western blot mohou být značně ovlivněny rozdílným zpracováním vzorků, analytickou technikou, referenčními materiály a metodologií kvantifikace. Proto bude srovnávání výsledků měření dystrofinu z různých testovacích protokolů vyžadovat standardizovaný referenční materiál a dodatečné překlenovací studie.

Správná lokalizace dystrofinu na sarkolemě pacientů léčených přípravkem AMONDYS 45 byla prokázána imunofluorescenční barvením.

12.3 Farmakokinetika

Farmakokinetika kasimersenu byla hodnocena u pacientů s nemocí DMD po intravenózním podání dávek v rozmezí od 4 mg/kg/týden až 30 mg/kg/týden (tj. doporučené dávky). Po jedné intravenózní dávce kasimersenu byla dosažena hodnota C_{max} na konci infuze. Expozice kasimersenu se zvyšovala úměrně se zvyšováním dávky. Po podávání jednou týdně nebyla pozorována žádná akumulace kasimersenu v plazmě.

Interindividuální variabilita (určená jako % CV) pro C_{max} kasimersenu a AUC se pohybovala mezi 12 až 34 %, resp. 16 až 34 % v daném pořadí.

Distribuce

Schopnost kasimersenu vázat se na plazmatické proteiny se pohybovala mezi 8,4 až 31,6 % bez ohledu na koncentraci.

Průměrný zdánlivý distribuční objem v ustáleném stavu byl po intravenózní dávce 30 mg/kg kasimersenu (V_{ss}) 367 ml/kg (%CV = 28,9).

Eliminace

Při dávce 30 mg/kg byl poločas eliminace ($t_{1/2}$) kasimersenu byl 3,5 hodiny (SD 0,4 hod) a plazmatická clearance (CL) 180 ml/h/kg.

Metabolismus

Kasimersen je v lidských jaterních mikrozomálních inkubacích metabolicky stabilní. Nebyly detekovány žádné metabolity v plazmě ani moči.

Vylučování

Kasimersen je vylučován močí převážně v nezměněné formě. V klinické studii s radioaktivně značeným kasimersenem bylo prokázáno až 90% vylučování léčiva močí doprovázeného zanedbatelným vylučováním stolicí.

Specifické populace

Věk, pohlaví a rasa

Farmakokinetika přípravku AMONDYS 45 byla hodnocena u pacientů trpících nemocí DMD mužského pohlaví ve věku 9 až 20 let. Nejsou žádné zkušenosti s použitím přípravku AMONDYS 45 u pacientů s DMM ve věku 65 a starších. Přípravek AMONDYS 45 nebyl podáván pacientkám ženského pohlaví. Potenciální vliv rasy na farmakokinetiku kasimersenu není znám.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku kasimersenu byl hodnocen u subjektů bez onemocnění DMD ve věku 35-65 let s chronickým selháním ledvin (CKD) ve 2. stádiu ($n=8$, odhadovaná hodnota glomerulární filtrace [eGFR] ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) nebo ve 3. stádiu CKD ($n=8$, eGFR ≥ 30 a < 60 ml/min/1,73 m²) a srovnán se zdravými subjekty ($n=8$, eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Subjektům byla intravenózně podána jedna dávka kasimersenu 30 mg/kg.

U subjektů ve 2. a 3. stádiu CKD se zvýšila expozice (AUC) přibližně 1,2násobně, resp. 1,8násobně v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Hodnoty C_{max} u subjektů ve 2. stádiu CKD byly stejné jako hodnoty C_{max} u subjektů s normální funkcí ledvin. U subjektů ve 3. stádiu CKD se zvýšila hodnota C_{max} 1,2násobně ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Vliv 4. a 5. stádia onemocnění CKD na farmakokinetiku a bezpečnost kasimersenu nebyl testován.

Odhadované hodnoty GFR byly stanoveny z rovnic MDRD s limitními hodnotami pro různá stádia onemocnění CKD u jinak zdravých dospělých jedinců a nelze je zobecnit pro pediatrické pacienty trpící onemocněním DMD. Také proto není možné doporučit specifické

úpravy dávkování pro pacienty trpící poruchou funkce ledvin [viz Použití u specifických skupin populace (8.6)].

Pacienti s poruchou funkce jater

Přípravek AMONDYS 45 nebyl testován u pacientů s poruchou funkce jater. Kasimersen nepodléhá jaternímu metabolismu a neočekává se, že by byla systémová clearance kasimersenu ovlivněna poruchou funkce jater.

Studie lékových interakcí

Z dat získaných testováním *in vitro* vyplývá, že kasimersen disponuje nízkým potenciálem klinicky relevantních lékových interakcí s hlavními enzymy a transportéry CYP.

Kasimersen neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8 nebo CYP2D6 při testování *in vitro*. Kasimersen je potenciálním inhibítoem CYP3A4/5, CYP2C9 a CYP2C19 *in vitro*. Pokud ovšem uvážíme jeho krátký plazmatický poločas a nedostatečnou akumulaci v plazmě při týdenním dávkovacím režimu, klinické lékové interakce s těmito enzymy jsou velmi nepravděpodobné. Kasimersen neindukuje CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4, a to ani na úrovni (aktivity) proteinu ani mRNA. Kasimersen nebyl metabolizován lidskými jaterními mikrozomy a nebylo pozorováno, že by vykazoval charakter silného inhibítoem nebo substrátu testovaných klíčových lidských lékových transportérů (OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP, a MRP2).

13 NEKLINICKÁ TOXIKOLOGIE

13.1 Karcinogeneze, mutageneze a porucha plodnosti

Karcinogeneze

Podávání kasimersenu samcům transgenních myší (Tg.rasH2) (0, 100, 300 nebo 1000 mg/kg) týdně po dobu 26 týdnů subkutánní injekcí a samcům potkanů (0, 125, 250 nebo 500 mg/kg) po dobu až 104 týdnů intravenózní injekcí nevedlo k žádnému zvýšení výskytu novotvarů.

Mutageneze

Kasimersen byl negativní v testech *in vitro* (bakteriální reverzní mutační test a test chromozomálních aberací v CHO buňkách) i *in vivo* (mikronukleární test v kostní dřeni myší) byly negativní.

Porucha plodnosti

Studie plodnosti nebyly s kasimersenem na zvířatech provedeny. Zároveň nebyl pozorován žádný vliv kasimersenu na samčí reprodukční systém při subkutánním podávání dávky až 960 mg/kg jednou týdně u samců myší po dobu 26 týdnů nebo nitrožilním podáváním dávky až 640 mg/kg jednou týdně po dobu 39 týdnů samcům opic. Plazmatická expozice při nejvyšší testované dávce u myší a opic byla přibližně 9násobně, resp. 35násobně vyšší, než u lidí při doporučené dávce 30 mg/kg/týden.

13.2 Toxikologické a/nebo farmakologické zkoušky provedené na zvířatech

Renální toxicita byla sledována ve studiích u samců myši a potkanů [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.1)*].

Samcům myši byl kasimersen podáván intravenózně jednou týdně po dobu 12 týdnů (0, 12, 120 nebo 960 mg/kg) nebo po dobu 22 týdnů (0, 300, 960 nebo 2000 mg/kg) nebo po dobu 26 týdnů do podkožní tkáně (subkutánně – 0, 300, 600 nebo 960 mg/kg). Ve 12týdenní studii byly odhaleny nálezy na ledvinách (cytoplazmatická bazofilie a mikrovakuolizace) při nejvyšší testované dávce. V 22 a 26týdenních studiích byla pozorována renální tubulární degenerace u všech testovaných dávek. Maximální dávka bez nežádoucího vlivu ledviny nebyla stanovena. Plazmatická expozice (AUC) u nejnižší testované dávky ve 26týdenní studii (300 mg/kg) byla přibližně 2krát vyšší než u lidí při doporučené dávce (RHD) 30 mg/kg/týden.

U samců potkanů byl kasimersen podáván intravenózně (0, 250, 500, 1000 nebo 2000 mg/kg) jednou týdně po dobu 13 týdnů a projevil se renální tubulární degenerací u všech testovaných dávek. U nejvyšší dávky byly zaznamenány mikroskopické změny doprovázeny zvýšením hladiny močovinného dusíku v krvi. Maximální dávka bez nežádoucího vlivu ledviny nebyla stanovena. Plazmatická expozice (AUC) u nejnižší testované dávky byla přibližně 4krát vyšší než u lidí při doporučené dávce (RHD) 30 mg/kg/týden.

14 KLINICKÉ STUDIE

Účinek přípravku AMONDYS 45 na produkci dystrofínu byl hodnocen v jedné studii provedené u pacientů s nemocí DMD, u kterých byla potvrzena mutace genu *DMD* s delecemi přístupnými přeskočení exonu 45 (Studie 1, NCT02500381).

Studie 1 je probíhající, dvojitě zaslepená studie, placebem kontrolovaná, multicentrická studie určená k hodnocení bezpečnosti a účinnosti přípravku AMONDYS 45 u ambulantních pacientů. Podle plánu má studie vyhodnotit data celkem 111 pacientů ve věku 7 až 13 let, kterým je podáván buď přípravek AMONDYS 45 nebo placebo při randomizaci v poměru 2:1. Pro účast na studii bylo požadováno, aby pacienti užívali stabilní dávku perorálních kortikosteroidů po dobu nejméně 24 týdnů před podáním první dávky přípravku AMONDYS 45 nebo placeba. Po 96týdenním dvojitě zaslepeném období začali nebo začnou všichni pacienti druhou fázi otevřené léčby, která by měla probíhat po dobu dalších 48 týdnů. Průběžná účinnost byla hodnocena podle změny v porovnání s referenční hodnotou hladiny dystrofínového proteinu (měřeno v % hladiny dystrofínu u zdravých subjektů, tedy % normálu / normální hodnoty) ve 48. týdnu Studie 1. Průběžné výsledky u 43 hodnotitelných pacientů (n = 27 s dávkami přípravku AMONDYS 45, n = 16 s dávkami placeba), u nichž byla provedena biopsie svalové tkáně ve 48. týdnu dvojitě zaslepené studie jsou uvedeny v Tabulce 2.

Pacienti, u nichž byla provedena biopsie svalové tkáně, měli průměrný věk 9 let a byly z 86 % běloši.

Tabulka 2. Hladina dystrofinu (v % z normální hodnoty) na začátku studie a ve 48. týdnu z průběžných výsledků biopsie svalové tkáně ve Studii 1

	Placebo	AMONDYS 45 30 mg/kg/týden intravenózně
Dystrofin měřený testem Western blot (Sarepta)	n=16	n=27
Střední referenční hodnota na začátku studie (SD)	0,54 (0,79)	0,93 (1,67)
Střední hodnota ve 48. týdnu (SD)	0,76 (1,15)	1,74 (1,97)
Střední hodnota změny ke referenční hodnotě (SD)	0,22 (0,49)	0,81 (0,70)
p-hodnota změny z referenční hodnoty na hodnotu ve 48. týdnu	0,09	<0,001
Střední hodnota rozdílu mezi skupinami	0,59	
p-hodnota mezi skupinami	p=0,004	

16 ZPŮSOB DODÁVÁNÍ / UCHOVÁVÁNÍ A ZACHÁZENÍ

16.1 Způsob dodávání

Přípravek AMONDYS 45 injekce je dodáván v jednodávkových injekčních lahvičkách. Roztok je čirá a mírně opaleskující, bezbarvá kapalina, která může obsahovat stopová množství malých bílých nebo bělavých amorfních částic.

- Jednodávkové injekční lahvičky obsahující 100 mg / 2 ml (50 mg/ml) NDC 60923-227-02

16.2 Uchovávání a zacházení

Uchovávejte přípravek AMONDYS 45 při teplotě 2-8 °C (36-46 °F). Nezmrazujte. Uchovávejte v původním obalu až do podání, aby byl přípravek chráněn před světlem.

17 INFORMACE K PORADENSTVÍ PRO PACIENTY

Reakce z přecitlivosti

Informujte pacienty a/nebo pečovatele, že u pacientů léčených přípravkem AMONDYS 45 se vyskytly reakce přecitlivělosti, včetně angioedému a anafylaxe. Poučte je, aby okamžitě vyhledali lékařskou péči, pokud by se u nich objevily známky a příznaky přecitlivělosti [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.1)*].

Renální toxicita

Informujte pacienty, že při užívání léčiv podobných přípravku AMONDYS 45 byl zaznamenán výskyt nefrotoxicity. Poučte pacienty o důležitosti monitorování renální toxicity prostřednictvím jejich poskytovatele zdravotní péče během léčby přípravkem AMONDYS 45 [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.2)*].

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

Sarepta a Sarepta Therapeutics jsou ochrannými známkami společnosti Sarepta Therapeutics, Inc. registrované u Úřadu pro patenty a ochranné známky USA (U.S. Patent and Trademark Office) a může být registrována u různých jiných jurisdikcí. AMONDYS 45 a logo AMONDYS 45 jsou ochrannými známkami společnosti Sarepta Therapeutics, Inc.

