

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 VYONDYS 53TM. Pro úplné informace viz úplná preskripční informace přípravku VYONDYS 53.

VYONDYS 53 (golodirsén), injekční roztok pro intravenózní aplikaci
Počáteční schválení pro USA: 2019

NEDÁVNÉ VÝZNAMNÉ ZMĚNY

Dávkování a podávání (2.1, 2.2, 2.3, 2.4) 2/2021
Upozornění a bezpečnostní opatření (5.2) 2/2021

INDIKACE A POUŽITÍ

Přípravek VYONDYS 53 je antisense oligonukleotid určený pro léčbu Duchennovy svalové dystrofie (DMD) u pacientů, u nichž byla potvrzena mutace genu DMD s delecemi přístupnými přeskočení exonu 53. Tato indikace je schválena zrychleným řízením s ohledem na prokázané zvýšení produkce dystrofínu v kosterních svalech, která byla pozorována u pacientů léčených přípravkem VYONDYS 53. Pokračující schválení této indikace může být podmíněno ověřením klinického přínosu v potvrzujících studiích. (1)

DÁVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ

- Před zahájením léčby přípravkem VYONDYS 53 je třeba změřit sérový cystatin C, vyšetření moči diagnostickým papírkem (urine dipstick) a poměr bílkovin ke kreatininu v moči 53 (2.1)
- 30 miligramů na kilogram jednou týdně (2.2)
- Podávejte formou intravenózní infuze po dobu 35 až 60 minut přes in-line filtr o velikosti 0,2 mikronu (2.2, 2.4)
- Před podáním je nutné ředění (2.3)

LÉKOVÉ FORMY A SÍLY

Injekční roztok: 100 mg/2 ml (50 mg/ml) v jednodávkové injekční lahvičce (3)

KONTRAINDIKACE

Žádné (4)

UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

- Reakce z přecitlivělosti: U pacientů léčených přípravkem VYONDYS 53 byly zaznamenány reakce z přecitlivělosti, které zahrnovaly vyrážku, horečku, svědění, kopřivku, dermatitidu a odlupování kůže, některé z nich vyžadovaly léčbu. Pokud se objeví reakce z přecitlivělosti, aplikujte vhodné lékařské ošetření a zvažte zpomalení dávkování infuze nebo přerušení léčby přípravkem VYONDYS 53 (2.3, 5.1)
- Renální toxicita: Na základě údajů o zvířatech může způsobit toxicitu pro ledviny. Je třeba sledovat funkci ledvin; kreatinin nemusí být spolehlivým ukazatelem funkce ledvin u pacientů s DMD. (5.2, 13.2)

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Nejběžnějšími pozorovanými nežádoucími účinky (incidence $\geq 20\%$ nebo vyšší než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo) byly bolest hlavy, horečka, pády, bolesti břicha, zánět nosohltanu, kašel, zvracení a nevolnost. (6.1)

Pro hlášení PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY kontaktujte Sarepta Therapeutics, Inc. na 1-888-SAREPTA (1-888-727-3782) nebo FDA na 1-800-FDA-1088 nebo www.fda.gov/medwatch.

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 na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Viz bod 17 pro INFORMACE K PORADENSTVÍ PRO PACIENTY

Revize: 2/2021

ÚPLNÁ PRESKRIPČNÍ INFORMACE: OBSAH*

1. INDIKACE A POUŽITÍ

2. DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ

- 2.1 Monitorování k posouzení bezpečnosti
- 2.2 Informace o dávkování
- 2.3 Pokyny pro přípravu
- 2.4 Pokyny pro podávání

3. LÉKOVÉ FORMY A SÍLY

5. UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

- 5.1 Reakce z přecitlivělosti
- 5.2 Renální toxicita

6. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

- 6.1 Zkušenosti z klinických studií

8. POUŽITÍ U SPECIFICKÝCH SKUPIN POPULACE

- 8.1 Těhotenství
- 8.2 Kojení
- 8.4 Pediatrické použití

8.5 Geriatrické použití

- 8.6 Pacienti s poruchou funkce ledvin

11 POPIS

12 KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

- 12.1 Mechanismus účinku
- 12.2 Farmakodynamika
- 12.3 Farmakokinetika

13 NEKLINICKÁ TOXIKOLOGIE

- 13.1 Karcinogeneze, mutogeneze, poškození zdraví a plodnosti
- 13.2 Toxikologie a/nebo farmakologie u zvířat

14 KLINICKÉ STUDIE

16 ZPŮSOB DODÁVÁNÍ/ UCHOVÁVÁNÍ A ZACHÁZENÍ

- 16.1 Způsoby dodávání
- 16.2 Uchovávání a zacházení

17 INFORMACE K PORADENSTVÍ PRO PACIENTY;

* Oddíly nebo pododdíly vynechané z úplných preskripčních informací nejsou uvedeny

ÚPLNÁ PRESKRIPČNÍ INFORMACE

1 INDIKACE A POUŽITÍ

Přípravek VYONDYS 53 je indikován k léčbě Duchennovy svalové dystrofie (DMD) u pacientů, u nichž byla potvrzena mutace genu DMD s delecemi přístupnými přeskočení exonu 53. Tato indikace je schválena zrychleným řízením s ohledem na prokázané zvýšení produkce dystrofinu v kosterních svalech, která byla pozorována u pacientů léčených přípravkem VYONDYS 53 [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 VYONDYS 53 je třeba změřit sérový cystatin C, vyšetřit moč diagnostickým papírkem (urine dipstick) a stanovit poměr bílkovin ke kreatininu v moči. Před zahájením léčby přípravkem VYONDYS 53 zvažte změření rychlosti glomerulární filtrace. Během léčby se doporučuje sledování toxicity pro ledviny. Vzoroky moči získejte před infuzí přípravku VYONDYS 53 nebo alespoň 48 hodin po poslední infuzi [viz bod Upozornění a bezpečnostní opatření (5.2)].

2.2 Informace o dávkování

Doporučené dávkování přípravku VYONDYS 53 je 30 miligramů na kilogram podávaných jednou týdně ve formě 35 až 60minutové intravenózní infuze přes in-line 0,2 mikronový filtr.

Pokud je dávka přípravku VYONDYS 53 vynechána, může být podána co nejdříve po plánované dávce.

2.3 Pokyny pro přípravu

Přípravek VYONDYS 53 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. Vypočtete celkovou dávku přípravku VYONDYS 53, která má být podána, na základě hmotnosti pacienta a doporučené dávky 30 miligramů na kilogram. Určete objem přípravku VYONDYS 53, který je potřeba, a správný počet lahviček pro podání plně 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 VYONDYS 53. Roztok je čirý až mírně opaleskující, bezbarvá kapalina a může obsahovat stopové množství malých, bílých až téměř bílých amorfních částic. Nepoužívejte, pokud je roztok v lahvičkách zakalený, změnil barvu nebo obsahuje cizí částice jiné než stopové množství malých, bílých až téměř bílých amorfních částic.
- d. Pomocí injekční stříkačky s jehlou bez jádra o průměru 21G nebo menším odeberte vypočtený objem přípravku VYONDYS 53 z odpovídajícího počtu lahviček.
- e. Zřeďte odebraný přípravek VYONDYS 53 v 0,9% injekčním roztoku chloridu sodného, USP, abyste získali celkový objem 100 až 150 ml. Jemně 2 až 3krát převraťte, aby došlo k promíchání. Netřepejte. Vizuálně naředěný roztok zkontrolujte. Nepoužívejte, pokud je roztok v lahvičkách zakalený, změnil barvu nebo obsahuje cizí částice jiné než stopové množství malých, bílých až

téměř bílých amorfních částic.

- f. Naředěný roztok podávejte přes in-line filtr o velikosti 0,2 mikronu.
- g. Přípravek VYONDYS 53 neobsahuje žádné konzervační látky a měl by být podán ihned po naředění. Připravenou infuzi zředěného přípravku VYONDYS 53 aplikujte do 4 hodin po naředění. Není-li okamžitá aplikace možná, zředěný přípravek může být skladován po dobu 24 hodin při teplotě 2-8 °C (36-46 °F). Nezmrazujte. Nepoužitý přípravek VYONDYS 53 zlikvidujte.

2.4 Pokyny pro podávání

Před podáním zvažte potření místa pro aplikaci infuze přípravku VYONDYS 53 krémem s lokálním anestetickým účinkem.

Přípravek VYONDYS 53 se podává intravenózní infuzí. Propláchněte intravenózní přístupovou cestu injekčním roztokem 0,9% chloridu sodného (USP) před a po podání infuze.

Zředěný přípravek VYONDYS 53 podávejte po dobu 35 až 60 minut přes in-line 0,2 mikronový filtr. Nemíchejte jiné léčivé přípravky s přípravkem VYONDYS 53 ani nepodávejte jiné léčivé přípravky stejnou intravenózní přívodní hadičkou současně s přípravkem VYONDYS 53.

Pokud se projeví reakce z přecitlivělosti, zvažte zpomalení infuze nebo přerušení léčby přípravkem VYONDYS 53 [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.1) a Nežádoucí účinky (6.1)*].

3 LÉKOVÉ FORMY A SÍLY

Přípravek VYONDYS 53 je čirá a mírně opaleskující bezbarvá kapalina, může obsahovat stopové množství malých, bílých až téměř bílých amorfních částic a je dostupný jako:

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

4 KONTRAINDIKACE

Žádné.

5 UPOZORNĚNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

5.1 Reakce z přecitlivělosti

U pacientů léčených přípravkem VYONDYS 53 byly zaznamenány reakce z přecitlivělosti, které zahrnovaly vyrážku, horečku, svědění, kopřivku, dermatitidu a odlupování kůže, některé z nich vyžadovaly léčbu. Pokud se objeví reakce z přecitlivělosti, aplikujte vhodné lékařské ošetření a zvažte zpomalení dávkování infuze nebo přerušení léčby přípravkem VYONDYS 53 [viz *Dávkování a způsob podání (2.4)*].

5.2 Renální toxicita

U zvířat, která dostávala golodirsén, byla pozorována renální toxicita [viz *Použití u specifických skupin populace (8.4)*]. Přestože v klinických studiích s přípravkem VYONDYS 53 nebyla pozorována renální toxicita, klinické zkušenosti s přípravkem VYONDYS 53 jsou omezené a po podání některých antisense oligonukleotidů byla pozorována renální toxicita, včetně potenciálně fatální glomerulonefritidy. U pacientů užívajících přípravek VYONDYS 53 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 VYONDYS 53 je třeba změřit

sérový cystatin C, vyšetřit moč diagnostickým papírkem (urine dipstick) a stanovit poměr bílkovin ke kreatininu v moči. Před zahájením léčby přípravkem VYONDYS 53 zvažte také měření rychlosti glomerulární filtrace pomocí exogenního markeru filtrace. Během léčby proveďte každý měsíc vyšetření moči diagnostickým papírkem (urine dipstick) a každé tři měsíce stanovte sérový cystatin C a poměr bílkovin ke kreatininu v moči. Pro sledování bílkovin v moči by měla být použita pouze moč, u které se předpokládá, že nebude obsahovat vyloučený přípravek VYONDYS 53. Lze použít moč získanou v den infuze přípravku VYONDYS 53, před infuzí nebo moč získanou nejméně 48 hodin po poslední infuzi. Případně použijte laboratorní test, který nepoužívá činidlo pyrogalolová červeň, protože toto činidlo má potenciál zkříženě reagovat s jakýmkoli přípravkem VYONDYS 53, který se vylučuje močí, a vést tak k falešně pozitivnímu výsledku na bílkovinu v moči.

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

6 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Následující závažné nežádoucí účinky jsou popsány níže a 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 VYONDYS 53 byla 58 pacientům podána alespoň jedna intravenózní dávka přípravku VYONDYS 53 v rozmezí 4 mg/kg (0,13násobek doporučené dávky) až 30 mg/kg (doporučená dávka). Všichni pacienti byli mužského pohlaví a měli geneticky potvrzené onemocnění Duchennovou svalovou dystrofií. Při zahájení studie se věk pacientů pohyboval mezi 6 a 13 lety. Většina (86 %) pacientů byli běloši.

Přípravek VYONDYS 53 byl testován ve 2 dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích.

V Části 1 Studie 1 byli pacienti randomizováni a jednou týdně jim byla podána intravenózní infuze přípravku VYONDYS 53 (n=8) ve čtyřech zvyšujících se dávkách ze 4 mg/kg na 30 mg/kg nebo placebo (n=4) po dobu nejméně 2 týdnů na každé dávce. Všichni pacienti, kteří se účastnili Části 1 Studie 1 (n=12) pokračovali Částí 2 Studie 1, otevřeným rozšířením studie, během něhož jim byl podáván přípravek VYONDYS 53 v dávce 30 mg/kg intravenózně jednou týdně [viz *Klinické studie (14)*].

Ve Studii 2 byl pacientům podáván přípravek VYONDYS 53 (n=33) v dávce 30 mg/kg nebo placebo (n=17) intravenózně jednou týdně po dobu až 96 týdnů. Po uplynutí této doby byl všem pacientům podán přípravek VYONDYS 53 v dávce 30 mg/kg.

Nežádoucí účinky, které byly pozorovány nejméně u 20 % léčených pacientů v placebem kontrolovaných částech Studií 1 a 2, jsou uvedeny v Tabulce 1.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky, které se projevily alespoň u 20 % pacientů léčených přípravkem VYONDYS 53 a ve větší míře než u pacientů užívající placebo podle Studie 1 a 2

Nežádoucí účinky	VYONDYS 53 (N = 41) %	Placebo (N = 21) %
Bolest hlavy	41	10
Horečka	41	14
Pády	29	19
Bolest břicha	27	10
Zánět nosohltanu	27	14
Kašel	27	19
Zvracení	27	19
Nevolnost	20	10

Další nežádoucí účinky, které se projevily u více než 5 % pacientů léčených přípravkem VYONDYS 53 a častěji než u pacientů, jimž bylo podáváno placebo, zahrnují: bolest v místě vpichu, bolest zad, bolest, průjem, závrať, podvrtnutí vazy, pohmoždění, chřipka, bolest v orofaryngeální oblasti, rýmu, oděrky na kůži, ušní infekce, sezónní alergie, tachykardii, reakce v místě zavedení katétru, zácpu a zlomeniny.

U pacientů léčených přípravkem VYONDYS 53 se rovněž projevily reakce z přecitlivělosti [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.1)*].

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 VYONDYS 53 během těhotenství u lidí nebo 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 VYONDYS 53 na produkci mateřského mléka, prostupování golodirsenu do mateřského mléka nebo o jeho vlivu na kojence nejsou k dispozici žádná lidská ani zvířecí data.

Při posuzování klinické potřeby podání přípravku VYONDYS 53 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 VYONDYS 53, tak na zdravotní stav matky.

8.4 Pediatrické použití

Přípravek VYONDYS 53 je indikován k léčbě Duchennovy svalové dystrofie (DMD) u pacientů, u nichž byla potvrzena mutace genu DMD s delecemi přístupnými přeskočení exonu 53 včetně pediatrických pacientů [viz *Klinické studie (14)*].

Intravenózní podání golodirsenu (0, 100, 300 anebo 900 mg/kg) u dospívajících samců potkanů jednou týdně po dobu 10 týdnů (14. až 77. den po narození) nevykázalo žádné postnatální vývojové toxicity (např. neurobehaviorální, imunitních funkcí nebo samčí reprodukční). U nejvyšší testované dávky (900 mg/kg/týden) vedlo nicméně podávání léčiva k úhynu zvířat v důsledku poškození nebo selhání ledvin. U přeživších zvířat (včetně jednoho zvířete testovaného na nejnižší dávku přípravku) byl zaznamenán nárůst výskytu a závažnosti renálních tubulárních poruch (včetně degenerace/regenerace, fibrózy, vakuolace a dilatace) úměrně závislý na velikosti dávky, který koreloval se změnami v klinické patologii parametrů a odrážel poškození ledvin v závislosti na velikosti dávky. Dále byl pozorován úbytek kostní hmoty, redukce obsahu minerálních látek a minerální hustoty u subjektů s nejvyšší testovanou dávkou (900 mg/kg/týden), ale bez vlivu na růst kostí. Stanovení maximální dávky bez vlivu na renální toxicitu nebylo provedeno, nejnižší testovaná dávka (100 mg/kg/týden) byla spojena s plazmatickými expozicemi (AUC) přibližně 2,5krát vyššími 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 VYONDYS 53 v oblasti geriatrického použití tudíž neexistují žádná data.

8.6 Pacienti s poruchou funkce ledvin

Renální clearance golodirsenu 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 VYONDYS 53 pečlivě sledováni.

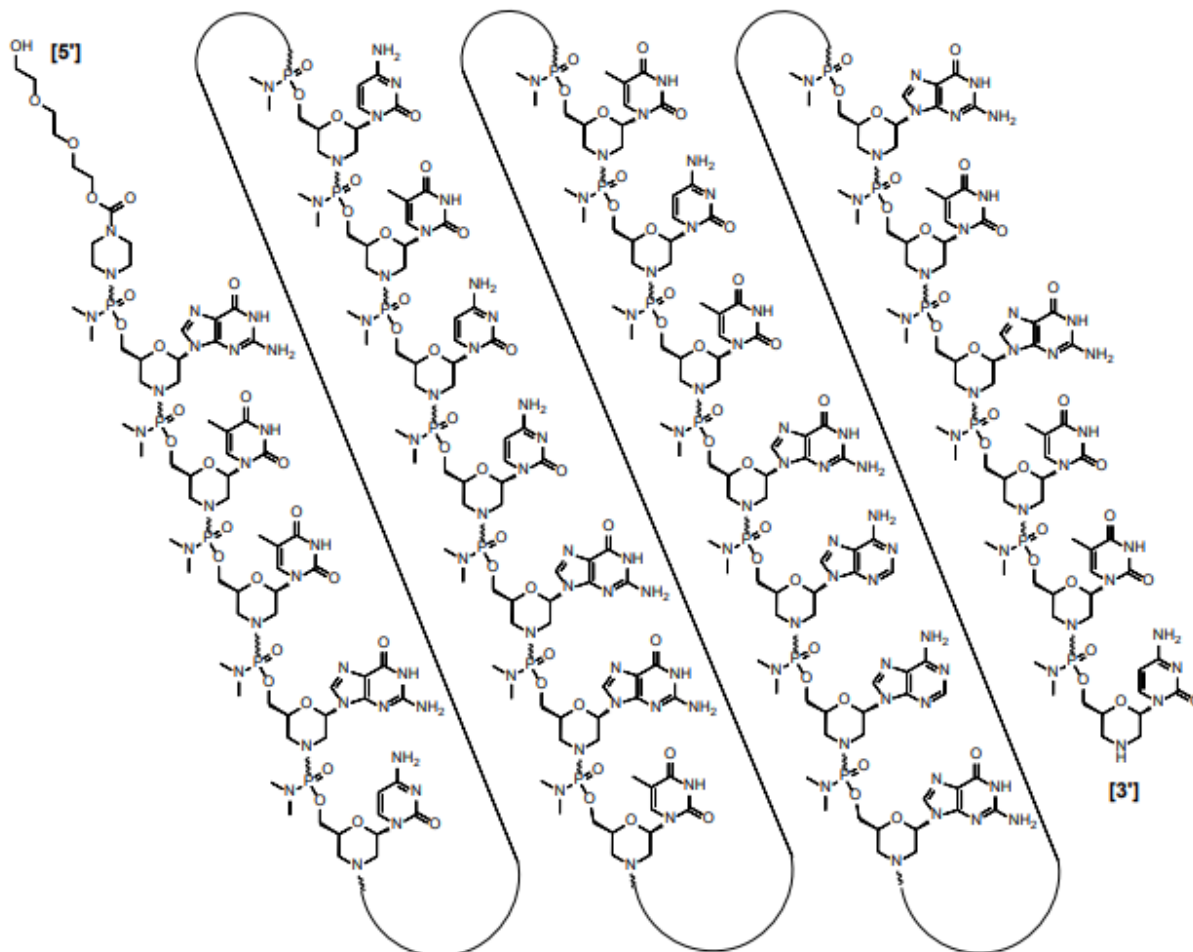
11 POPIS

Injekční roztok VYONDYS 53 (golodirsenu) je sterilní koncentrovaný vodný roztok bez konzervačních látek určený k naředění před intravenózním podáním. Přípravek VYONDYS 53 je čirá až mírně opaleskující bezbarvá kapalina a může obsahovat stopová množství malých, bílých až téměř bílých amorfních částic. Přípravek VYONDYS 53 je dodáván v jednodávkových lahvičkách obsahujících 100 mg golodirsenu (50 mg/ml). Přípravek VYONDYS 53 je ve formě izotonického fyziologického roztoku pufovaný fosfátem s osmolalitou 260 až 320 mOSM a pH 7,5. Jeden mililitr přípravku VYONDYS 53 obsahuje: 50 mg golodirsenu, 0,2 mg chloridu draselného, 0,2 mg dihydrogenfosforečnanu draselného, 8 mg chloridu sodného a 1,14 mg hydrogenfosforečnanu sodného bezvodého ve vodě na injekci. Přípravek může obsahovat kyselinu chlorovodíkovou nebo hydroxid sodný upravující pH.

Golodirsenu je antisense oligonukleotid z podtřídy fosforodiamidát morfolino 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 nukleových bází, které se nachází v DNA (adenin, cytosin, guanin nebo thymin). Golodirsén obsahuje 25 navázaných podjednotek. Sekvence bází od 5' konce do 3' konce je GTTGCCTCCGGTTCTGAAGGTGTC. Vzorec molekuly golodirsenu je $C_{305}H_{481}N_{138}O_{112}P_{25}$ a molekulová hmotnost je 8647,28 daltonů.

Struktura golodirsenu:



12 KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

12.1 Mechanismus účinku

Golodirsén byl navržen tak, aby se vázal na exon 53 dystrofinové pre-mRNA s cílem vyloučení tohoto exonu během zpracování mRNA u pacientů s genetickými mutacemi, které jsou přístupné přeskočení exonu 53. Přeskočení exonu 53 má umožnit produkci vnitřně zkráceného dystrofinového proteinu u pacientů s genetickými mutacemi, které jsou přístupné přeskočení exonu 53 [viz *Klinické studie (14)*].

12.2 Farmakodynamika

Po léčbě přípravkem VYONDYS 53 byla u všech pacientů (n=25) hodnocených v rámci Části 2 Studie 1 [viz *Klinické studie (14)*] zaznamenána zvýšená míra přeskokování exonu 53 projevující se reverzní transkripcí polymerázové řetězové reakce (RT-PCR) v porovnání s referenční hodnotou.

V Části 2 Studie 1 [viz *Klinické studie (14)*] se hladina dystrofinu zvýšila z 0,10 % (SD 0,07) normální referenční hodnoty na 1,02 % (SD 1,03) normální hodnoty po 48 týdnech léčby přípravkem VYONDYS 53 hodnocená testem Western blot Sarepta. Průměrná změna hladiny dystrofinu v porovnání s referenční hodnotou po 48 týdnech léčby přípravkem VYONDYS 53 byla 0,92 % (SD 1,01) normálních hodnot ($p < 0,001$). Medián změny porovnání s výchozí hodnotou byl 0,88 %. Toto zvýšení exprese dystrofinového proteinu pozitivně koreluje s úrovní přeskokování exonu. Hladiny dystrofinu hodnocené metodou western blot mohou být významně ovlivněny rozdíly ve zpracování vzorků, analytické technice, referenčních materiálech a metodikách kvantifikace. Proto bude porovnání výsledků dystrofinu z různých testovacích protokolů vyžadovat standardizovaný referenční materiál a další překlenovací studie.

Správná lokalizace zkráceného dystrofinu na sarkolemě svalových vláken pacientů léčených golodirsensem byla prokázána imunofluorescenční barvením.

12.3 Farmakokinetika

Farmakokinetické vlastnosti golodirsenu byly hodnoceny u pacientů s nemocí DMD po intravenózním podání dávek v rozmezí 4 mg/kg/týden až 30 mg/kg/týden (tedy doporučené dávky). Expozice golodirsenu se zvyšovala úměrně dávkou s minimální akumulací při týdenním dávkování. Variabilita mezi jedinci (určená jako % CV) pro C_{max} a AUC se pohybovala mezi 38 až 72 %, resp. 34 až 44 %.

Distribuce

Distribuční objem v ustáleném stavu byl podobný u pacientů s nemocí DMD i u zdravých subjektů. Průměrný distribuční objem golodirsenu v ustáleném stavu byl 668 ml/kg (%CV=32,3) při dávce 30 mg/kg. Schopnost golodirsenu vázat se na plazmatické proteiny se pohybovala mezi 33 až 39 % bez ohledu na koncentraci.

Eliminace

Při dávce 30 mg/kg byl poločas eliminace golodirsenu (SD) byl 3,4 (0,6) hodiny a plazmatická clearance byla 346 ml/h/kg.

Metabolismus

Golodirsens je metabolicky stabilní. Nebyly detekovány žádné metabolity v plazmě ani moči.

Vylučování

Golodirsens je vylučován močí převážně v nezměněné formě. Poločas eliminace ($t_{1/2}$) byl stanoven na 3,4 hodiny.

Specifické skupiny populace

Věk:

Farmakokinetické vlastnosti golodirsenu byly hodnoceny u dětských pacientů trpících nemocí DMD mužského pohlaví. Působení užívání přípravku VYONDYS 53 u pacientů ve věku 65 a více let nebylo testováno.

Pohlaví:

Vliv pohlaví na působení přípravku VYONDYS 53 nebyl hodnocen, během testování přípravek nebyl podáván pacientkám ženského pohlaví.

Rasa:

Potenciální vliv rasy na účinky přípravku není znám, jelikož 92 % pacientů v provedených studiích byly běloši.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

Vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku golodirsenu byl hodnocen u subjektů bez onemocnění DMD ve věku 41-65 let trpících 2. stádiem chronického selhání ledvin (CKD) (n=8, odhadovaná hodnota glomerulární filtrace (eGFR) ≥ 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) nebo 3. stádiem 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 golodirsenu 30 mg/kg.

U subjektů trpících 2. a 3. stádiem CKD se zvýšila expozice (AUC) přibližně 1,2násobně, resp. 1,9násobně. Hodnoty C_{max} zůstaly u subjektů trpících 2. stádiem CKD nezměněny, 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 golodirsenu 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 VYONDYS 53 nebyl testován u pacientů trpících poruchou funkce jater.

Studie lékových interakcí

Golodirsén neinhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4/5 při testování *in vitro*. Golodirsén je slabým induktorem CYP1A2 a neindukuje CYP2B6 ani CYP3A4. Golodirsén nebyl metabolizován lidskými jaterními mikrozomy a nebylo pozorováno, že by vykazoval charakter silného inhibitoru nebo substrátu testovaných klíčových lidských lékových transportérů (OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, MATE1, P-gp, BCRP a MRP2, OATP1B3 a MATE2-K). Na základě údajů z testování *in vitro* vykazuje golodirsén nízkým potenciál lékové interakce u lidí.

13 NEKLINICKÁ TOXIKOLOGIE

13.1 Karcinogeneze, mutageneze a zhoršení plodnosti

Karcinogeneze

Studie karcinogenity s golodirsénem nebyly provedeny.

Mutageneze

Výsledky testování golodirsenu *in vitro* (bakteriální reverzní mutace a chromozomové aberace buněk CHO) i *in vivo* (mikronukleus kostní dřeně myši) byly negativní.

Zhoršení plodnosti

Studie plodnosti nebyly u golodirsenu na zvířatech testovány. Zároveň nebyl pozorován žádný vliv golodirsenu na samčí reprodukční systém při subkutánním podávání (0, 120, 300 nebo 600 mg/kg) jednou týdně u samců myši nebo intravenózním podáváním (0, 80, 200 nebo 400 mg/kg) jednou týdně samcům opic. Plazmatická expozice (AUC) při nejvyšší testované dávce u myši a opic byla přibližně 10násobně a 45násobně vyšší, než je doporučená hodnota u člověka při týdenním intravenózním podání dávky 30 mg/kg.

13.2 Toxikologické a/nebo farmakologické zkoušky provedené na zvířatech

Toxicita přípravku pro ledviny byla sledována v rámci studií u samců myši a potkanů, nálezy na močovém měchýři byly sledovány u myších samců.

Samcům myši byl golodirsén podáván intravenózně jednou týdně po dobu 12 týdnů (0, 12, 120 nebo 960 mg/kg) nebo po dobu 26 týdnů do subkutánně (0, 120, 300 nebo 600 mg/kg). Ve 12týdenní studii byly odhaleny mikroskopické nálezy na ledvinách (tubulární dilatace, bazofilní nebo eozinofilní shluky, vakuolizace) korelující se zvýšením sérových markerů funkce ledvin (např. močovinového dusíku,

kreatininu), které se projeví primárně při testování vyšších dávek. Dále pak byla u všech dávek pozorována hypertrofie přechodného epitelu močového měchýře. V 26týdenní studii byla u všech dávek pozorována renální tubulární degenerace a degenerace přechodného epitelu močového měchýře.

U samců potkanů bylo provedeno intravenózní podání golodirsenu (0, 60, 100, 300 nebo 600 mg/kg) jednou týdně po dobu 13 týdnů, jehož výsledkem byla tubulární degenerace u všech kromě nejnižší testované dávky. Při podávání nejvyšší dávky byly mikroskopické změny doprovázeny zvýšením sérové koncentrace močovinnového dusíku.

U samců opic bylo provedeno intravenózní podání golodirsenu (0, 80, 200 nebo 400 mg/kg) jednou týdně po dobu 39 týdnů, jehož výsledkem byly mikroskopické změny na ledvinách (bazofilie, dilatace nebo infiltrace mononukleárními buňkami) u všech dávek korelující se zvýšením sérových markerů renální funkce (močovinnový dusík, kreatinin) u nejvyšší testované dávky.

14 KLINICKÉ STUDIE

Účinek přípravku VYONDYS 53 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 53 (Studie 1, NCT02310906).

V Části 1 Studie 1 byla provedena dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie s titrací dávky u 12 pacientů s nemocí DMD. Byla provedena randomizace pacienti v poměru 2:1, přičemž dvěma třetinám pacientů byl podáván přípravek VYONDYS 53 a jedné třetině odpovídající placebo. Pacientům, kterým byl podáván přípravek VYONDYS 53, byly aplikovány čtyři postupně se zvyšující dávky od 4 mg/kg/týden (méně než doporučená dávka) do 30 mg/kg/týden intravenózní infuzí vždy po dobu 2 týdnů na každou velikost dávky.

V Části 2 Studie 1 byla provedena otevřená studie trvající 168 týdnů a hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku VYONDYS 53 při dávce 30 mg/kg/týden u 12 pacientů ze Části 1 a dále 13 dalších pacientů s nemocí DMD s delecemi přístupnými přeskočení exonu 53, kteří nebyli nikdy léčeni. Při zahájení studie (jak v Části 1, tak v Části 2) byl průměrný věk pacientů 8 let a všichni byli léčeni stabilní dávkou kortikoidů po dobu nejméně 6 měsíců. Účinnost byla hodnocena na základě změny v porovnání se stanovenou referenční hodnotou dystrofínu (měřenou jako % podíl dystrofínu u zdravých jedinců, tedy jako % normální hodnoty) ve 48. týdnů Části 2. Před zahájením a ve 48. týdnů Části 2 byla provedena svalová biopsie u všech pacientů, kterým byl podán přípravek VYONDYS 53 (n=25), vzorky byly analyzovány s cílem stanovit množství dystrofínu metodou Imunoblot. Průměrné hodnoty hladiny dystrofínu se zvýšily z 0,10 % (SD 0,07) normální referenční hodnoty na 1,02% (SD 1,03) nad normál ve 48. týdnů Části 2 Studie 1 s průměrnou změnou množství dystrofínu 0,92 % (SD 1,01) v porovnání s normální hladinou ($p < 0,001$). Medián změny v porovnání s referenční hodnotou byl 0,88 %.

Hodnoty hladiny dystrofínu jednotlivých pacientů stanovené v rámci Studie 1 jsou uvedeny v Tabulce 2.

Tabulka 2: Exprese dystrofinu jednotlivými pacienty ve Studii 1

Číslo pacienta	Imunoblot % normálního dystrofinu			Číslo pacienta	Imunoblot % normálního dystrofinu		
	Referenční hodnota	Část 2 Týden 48	Změna proti referenční hodnotě		Referenční hodnota	Část 2 Týden 48	Změna proti referenční hodnotě
1	0,08	0,09	0,01	14	0,22	0,28	0,06
2	0,11	0,11	0,01	15	0,14	0,21	0,07
3	0,21	0,22	0,01	16	0,05	0,42	0,37
4	0,05	0,12	0,08	17	0,07	1,03	0,97
5	0,03	0,12	0,09	18	0,02	1,57	1,55
6	0,06	0,14	0,09	19	0,12	1,17	1,05
7	0,12	0,37	0,25	20	0,03	1,72	1,69
8	0,11	1,06	0,95	21	0,11	1,77	1,66
9	0,06	0,54	0,48	22	0,31	4,30	3,99
10	0,05	0,97	0,92	23	0,11	0,36	0,25
11	0,06	1,55	1,49	24	0,03	0,91	0,88
12	0,07	1,91	1,84	25	0,07	1,29	1,22
13	0,10	3,25	3,15				

16 ZPŮSOB DODÁVÁNÍ / UCHOVÁVÁNÍ A ZACHÁZENÍ

16.1 Způsob dodávání

Injekční roztok přípravku VYONDYS 53 je dodáván v jednodávkových lahvičkách. Roztok je čirá až mírně opaleskující bezbarvá kapalina, může obsahovat stopová množství malých, bílých až téměř bílých amorfních částic.

- Jednodávková injekční lahvička obsahuje 100 mg/2 ml (50 mg/ml) NDC 60923-465-02

16.2 Uchovávání a zacházení

Uchovávejte přípravek VYONDYS 53 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 přecitlivělosti

Poučte pacienty a/nebo ošetřovatele, že se u pacientů léčených přípravkem VYONDYS 53 vyskytly reakce způsobené přecitlivělostí včetně vyrážky, horečky, svědění, kopřivky, dermatitidy a odlupování kůže. Poučte je také o nutnosti okamžitého vyhledání lékařské pomoci v případě, že se objeví některé z uvedených symptomů přecitlivělosti [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.1)*].

Renální toxicita

Informujte pacienty, že při užívání léčiv podobných přípravku VYONDYS 53 byl zaznamenán výskyt nefrotoxicity. Poučte pacienty o důležitosti monitorování renální toxicity prostřednictvím jejich poskytovatele zdravotní péče během léčby přípravkem VYONDYS 53 [viz *Upozornění a bezpečnostní opatření (5.2)*].

Vyrobeno pro:

Sarepta Therapeutics, Inc.
Cambridge, MA 02142 USA

SAREPTA, SAREPTA THERAPEUTICS a VYONDYS jsou ochranné známky společnosti Sarepta Therapeutics, Inc. registrované u Úřadu pro patenty a ochranné známky USA a mohou být registrovány v USA. v různých jiných jurisdikcích. VYONDYS 53 a logo Vyondys 53 jsou ochranné známky společnosti Sarepta Therapeutics, Inc.

