

RESUMEN DE LA INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO RECETADO
Este resumen no incluye toda la información necesaria para utilizar YUVIWEL de forma segura y eficaz. Consulte la información del medicamento receta completa de YUVIWEL.

YUVIWEL® (navepegritide) inyectable, para uso subcutáneo
Aprobación inicial estadounidense: 2026

INDICACIONES Y USO

YUVIWEL es un análogo del péptido natriurético tipo C (CNP) indicado para aumentar el crecimiento lineal en pacientes pediátricos de dos años o más con acondroplasia y epífisis abiertas. (1)
Esta indicación se ha aprobado mediante un procedimiento de aprobación acelerada basado en una mejora de la velocidad de crecimiento anualizada. La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos de confirmación. (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Administre la inyección una vez por semana por vía subcutánea. La dosis depende del peso corporal. (2.1)
- Supervise el crecimiento de forma periódica y ajuste la dosis de acuerdo con el peso corporal. Suspenda el tratamiento cuando ya no haya potencial de crecimiento, tal y como indica el cierre de las epífisis. (2.2)
- Consulte la información completa de prescripción para ver las instrucciones sobre la preparación y administración. (2.3, 2.4)

FORMAS DE DOSIS Y CONCENTRACIONES

Inyectable: 1.3 mg, 2.8 mg y 5.5 mg como polvo liofilizado en un vial monodosis para la reconstitución. (3)

CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de presión arterial baja: Se han notificado descensos transitorios de la presión arterial con un análogo del CNP de administración única diaria. Se debe recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica si experimentan síntomas de disminución de la presión arterial durante el tratamiento con YUVIWEL. (5.1)

REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$): vómitos, reacción en el sitio de la inyección, dolor en las extremidades y náuseas. (6.1)

Para informar SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Ascendis Pharma llamando al 1-844-442-7236 o a la FDA al 1-800-FDA-1088. También puede visitar el sitio web www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Insuficiencia renal: No se recomienda para pacientes con insuficiencia renal moderada o grave ($eGFR < 60$ ml/min/1.73 m²). (8.6)

Consulte el punto 17 para ver INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA.

Fecha de revisión: 2/2026

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

1	INDICACIONES Y USO	8.4	Uso pediátrico
2	DOSIS Y ADMINISTRACIÓN	8.6	Insuficiencia renal
2.1	Dosis y administración recomendada	11	DESCRIPCIÓN
2.2	Supervisar el crecimiento	12	FARMACOLOGÍA CLÍNICA
2.3	Preparación de YUVIWEL para administrarlo	12.1	Mecanismo de acción
2.4	Instrucciones de administración	12.2	Farmacodinámica
2.5	Dosis olvidada	12.3	Farmacocinética
3	FORMAS DE DOSIS Y CONCENTRACIONES	12.6	Inmunogenicidad
4	CONTRAINDICACIONES	13	TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES	13.1	Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad
5.1	Riesgo de presión arterial baja	14	ESTUDIOS CLÍNICOS
6	REACCIONES ADVERSAS	16	CÓMO SE SUMINISTRA/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN
6.1	Experiencia en ensayos clínicos	17	INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE
8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS		
8.1	Embarazo		
8.2	Lactancia		

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

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

YUVIWEL® está indicado para aumentar el crecimiento lineal en pacientes pediátricos de dos años y más con acondroplasia y epífisis abiertas. Esta indicación se ha aprobado mediante un procedimiento de aprobación acelerada basado en una mejora de la velocidad de crecimiento anualizada [ver Estudios clínicos (14)]. La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos de confirmación.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis y administración recomendada

La dosis semanal recomendada de YUVIWEL se basa en el peso corporal del paciente (véase la Tabla 1). YUVIWEL se administra mediante inyección subcutánea. YUVIWEL debe reconstituirse antes de su uso [véase Dosis y administración (2.3)].

Tabla 1: Dosis semanal y volumen de inyección recomendados de YUVIWEL

Peso corporal del paciente	Dosis semanal	Volumen de inyección	Concentración del vial para reconstitución*
De 8 a 9.9 kg	0.88 mg	0.4 ml	1.3 mg
De 10 a 13.4 kg	1.2 mg	0.55 ml	
De 13.5 a 17.5 kg	1.6 mg	0.35 ml	2.8 mg
De 17.6 a 23 kg	2.1 mg	0.45 ml	
De 23.1 a 30.5 kg	2.8 mg	0.6 ml	
De 30.6 a 41.2 kg	3.6 mg	0.65 ml	5.5 mg
De 41.3 a 55.9 kg	5 mg	0.9 ml	
De 56 a 73.5 kg	6.6 mg	1.2 ml (use dos kits) Administre 0.6 ml de cada kit	
De 73.6 a 90 kg	8.8 mg	1.6 ml (use dos kits) Administre 0.8 ml de cada kit	

*La concentración de navepegitide es de 2.2 mg/ml en un vial reconstituido de 1.3 mg, de 4.6 mg/ml en un vial reconstituido de 2.8 mg y de 5.5 mg/ml en un vial reconstituido de 5.5 mg.

Cambio desde un análogo del péptido natriurético tipo C (CNP) de administración diaria

Inicie el tratamiento con YUVIWEL una vez por semana el día siguiente a completar la última dosis del tratamiento diario con CNP.

2.2 Supervisar el crecimiento

Supervise de forma periódica el crecimiento del paciente y ajuste la dosis de acuerdo con el peso corporal real [ver Dosis y administración (2.1)]. Suspenda el tratamiento con YUVIWEL al confirmarse que ya no hay potencial de crecimiento, tal y como indica el cierre de las epífisis.

2.3 Preparación de YUWIWEL para administrarlo

Los pacientes y cuidadores que vayan a administrar YUWIWEL deben recibir la capacitación adecuada por parte de un proveedor de atención médica antes de usar dicho medicamento. Consulte las Instrucciones de uso para obtener instrucciones completas sobre la preparación y la administración, acompañadas de ilustraciones.

Antes de la administración, reconstituya YUWIWEL utilizando la jeringa precargada con diluyente que se proporciona, que contiene agua estéril para inyección, tal y como se describe a continuación.

- Las agujas y jeringas suministradas con YUWIWEL son de un solo uso.
- Si el producto se ha refrigerado, deje que el vial de YUWIWEL y la jeringa precargada con diluyente alcancen la temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos) antes de la reconstitución.
- Enrosque una aguja de preparación en la jeringa precargada con diluyente e inyecte todo el volumen de diluyente en el vial. Agite el vial de arriba abajo durante 15 segundos. No lo agite girándolo ni haciéndolo rodar. El vial de YUWIWEL reconstituido debe reposar a temperatura ambiente durante 5 minutos después de agitarlo. Deseche la jeringa con diluyente y la aguja de preparación acoplada inmediatamente después de inyectar el diluyente en el vial.
- Antes de la administración, se debe inspeccionar visualmente YUWIWEL para detectar partículas o decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Una vez reconstituido, YUWIWEL es una solución transparente e incolora. No utilice la solución si está decolorada, turbia o contiene partículas visibles. Es posible que se observen burbujas de aire, lo cual es normal.
- Enrosque una aguja de preparación nueva en la jeringa de inyección y extraiga el volumen de inyección indicado del vial reconstituido. Elimine el aire del volumen de dosis extraído antes de continuar y asegúrese de que el volumen de dosis extraído sea correcto después de eliminar el aire.
- Retire y deseche la aguja de preparación de la jeringa de inyección.
- Enrosque la aguja de inyección en la jeringa antes de la administración.
- Se necesitan dos kits para completar la dosis en pacientes con un peso corporal igual o superior a 56 kg cuando el volumen de inyección indicado sea superior a 1 ml.
- YUWIWEL reconstituido se puede almacenar a temperatura ambiente, hasta 30 °C (86 °F), durante un máximo de 4 horas.

2.4 Instrucciones de administración

Consulte las Instrucciones de uso para obtener instrucciones completas sobre la administración, acompañadas de ilustraciones.

- Utilizando la jeringa preparada, administre el volumen de inyección indicado [*véase Dosis y administración (2.1, 2.3)*].
- Administre YUWIWEL por vía subcutánea en la zona abdominal (a unas 2 pulgadas del ombligo) o en los muslos. Si usted es un cuidador que administra YUWIWEL, también puede aplicar la inyección subcutánea en los glúteos o en la parte posterior de la parte superior del brazo.
- Alterne los sitios de la inyección. No administre la inyección en sitios distintos a los que se describieron anteriormente. Evite inyectar en zonas donde la piel esté enrojecida, inflamada o presente cicatrices.
- Administre YUWIWEL una vez a la semana, el día de la dosis, a cualquier hora del día.
- Todos los componentes de YUWIWEL son de uso único. No extraiga más del volumen de una inyección de un vial, tal y como se especifica en la [Tabla 1](#). En casos de volúmenes de inyección superiores a 1 ml, utilice dos kits para alcanzar la dosis completa. Las dos inyecciones tienen que administrarse una tras otra, utilizando sitios de inyección diferentes.
- Deseche la solución reconstituida sin utilizar.

2.5 Dosis olvidada

- Si se olvida una dosis de YUWIWEL, adminístrela lo antes posible, pero no más de 2 días después del día en que se la olvidó.
- Para evitar olvidos, YUWIWEL se puede tomar hasta dos días antes o dos días después del día de la dosis programada. Reanude la dosificación semanal para la siguiente dosis en el día de dosificación programado previamente.
- Si han transcurrido más de dos días desde el día de dosificación, omita la dosis olvidada y administre la siguiente en el día previsto.
- Deben transcurrir al menos cinco días entre dosis.

3 FORMAS DE DOSIS Y CONCENTRACIONES

Inyectable: 1.3 mg, 2.8 mg y 5.5 mg de CNP(89-126) en forma de polvo liofilizado de color blanco a blanquecino en un vial monodosis para la reconstitución.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo de presión arterial baja

Se han notificado descensos transitorios de la presión arterial con un análogo del CNP de administración única diaria. Se excluyó de los ensayos clínicos con navepegritide a los pacientes con enfermedades cardiovasculares hemodinámicamente significativas. Se debe recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica si experimentan síntomas de disminución de la presión arterial (p. ej., mareos, fatiga o náuseas) durante el tratamiento con YUWIWEL.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento; además, es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de YUWIWEL se evaluó en pacientes pediátricos con acondroplasia en dos ensayos aleatorizados y controlados con placebo de navepegritide. El Ensayo 1 incluyó un período de 52 semanas, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, seguido de un estudio de extensión abierta (OLE) de 52 semanas, de un solo grupo. En el Ensayo 1, se asignó al azar a 84 participantes pediátricos con acondroplasia (edad media de 5,7 años; rango etario: de 2 a 12 años) para recibir navepegritide subcutánea en una dosis de 0.1 mg/kg/semana ($n = 57$) o placebo ($n = 27$) [véase *Estudios clínicos* (14)]. El Ensayo 2 incluyó un período de determinación de la dosis, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. En el Ensayo 2, se asignó al azar a 57 participantes pediátricos con acondroplasia (edad media de 5,9 años; rango etario: de 2 a 10 años) en una proporción de 3:1 para recibir navepegritide subcutánea en dosis de 0.006, 0.02, 0.05 o 0.1 mg/kg, o placebo, durante 52 semanas. En la semana 52, todos los participantes pasaron a un estudio de extensión abierta (OLE), durante el cual recibieron navepegritide en una dosis de 0.1 mg/kg/semana durante 104 semanas.

Las tasas de reacciones adversas de la navepegritide se obtuvieron de los participantes pediátricos con acondroplasia que recibieron una dosis de 0.1 mg/kg/semana de navepegritide o placebo durante el período doble ciego de los Ensayos 1 y 2. De las dosis evaluadas en los Ensayos 1 y 2, la de 0.1 mg/kg/semana es la más similar a la dosis aprobada basada en el peso que se indica en la [Tabla 1](#).

Las reacciones adversas notificadas en los períodos combinados controlados con placebo de los Ensayos 1 y 2 en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con navepegritide y con una incidencia al menos un 2 % mayor que con el placebo se presentan en la [Tabla 2](#).

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en $\geq 5\%$ de los participantes tratados con navepegritide 0.1 mg/kg/semana y en $\geq 2\%$ más que con el placebo durante el período controlado con placebo de los Ensayos 1 y 2

Reacción adversa	NAVEPEGITIDE 0.1 mg/kg/semana N = 68 n (%)	Placebo N = 42 n (%)
Vómitos	14 (21)	6 (14)
Reacción en el sitio de la inyección*	13 (19)	6 (14)
Dolor en las extremidades	8 (12)	3 (7)
Náuseas	4 (6)	0

*Incluye hinchazón en el sitio de la inyección, eritema en el sitio de la inyección, hematomas en el sitio de la inyección, reacción en el sitio de la inyección, prurito en el sitio de la inyección, decoloración en el sitio de la inyección, hemorragia en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección, vesículas en el sitio de la inyección y edema en el sitio de la inyección.

Reacciones en el sitio de la inyección

Durante el período de 52 semanas a doble ciego de los Ensayos 1 y 2, 13 de 68 (19 %) participantes que recibieron navepegritide 0.1 mg/kg/semana experimentaron un total de 25 acontecimientos de reacciones en el sitio de la inyección, mientras que 6 de 42 (14 %) participantes que recibieron placebo experimentaron un total de 6 acontecimientos de reacciones en el sitio de la inyección, lo que corresponde a 0.4 acontecimientos por persona-año de exposición y 0.2 acontecimientos por persona-año de exposición, respectivamente.

Otras reacciones adversas de Ensayos 1 y 2 (agrupados)

Hipertrichosis

Se notificó hipertrichosis en 2 de 68 pacientes (3 %) que recibieron 0.1 mg/kg/semana de navepegritide, en comparación con ninguno de los que recibieron placebo durante los períodos doble ciego de los Ensayos 1 y 2. Los casos se manifestaron como crecimiento piloso localizado en los sitios de inyección o como un aumento generalizado del vello corporal que afectaba a las extremidades, la espalda o los hombros. Para reducir el riesgo de cambios locales en la piel, alterne el sitio de inyección con cada dosis.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles sobre el uso de YUWIWEL en mujeres embarazadas que permitan evaluar el riesgo asociado al medicamento de que se produzcan defectos congénitos graves, abortos espontáneos o resultados adversos para la madre o el feto. En estudios de reproducción en animales, la administración subcutánea de navepegritide durante el período de organogénesis en ratas y conejas gestantes no tuvo ningún impacto en la supervivencia embrionaria y fetal ni en las malformaciones congénitas en dosis de hasta 10 y 7 veces, respectivamente, la exposición a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) (véase Datos).

La acondroplasia es un trastorno genético autosómico dominante con una penetrancia del 100 %. Por lo tanto, existe un riesgo del 50 % de que un progenitor con acondroplasia tenga un hijo con el mismo trastorno. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos conllevan un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdida u otros

acontecimientos adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo de defectos congénitos graves y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio de toxicidad para el desarrollo embrionario y fetal en ratas gestantes, se administró navepegritide por vía subcutánea durante el período de organogénesis (días 6 a 20 de gestación) en dosis de 0.45 a 1.3 mg/kg/día.

No se observaron efectos sobre la supervivencia embrionaria y fetal, la toxicidad fetal ni el desarrollo embrionario y fetal hasta la dosis más alta evaluada, que correspondía a 10 veces la exposición a la MRHD [basada en el área bajo la curva (AUC)].

En un estudio de toxicidad para el desarrollo embrionario y fetal en conejas gestantes, se administró navepegritide por vía subcutánea durante el período de organogénesis (días 7 a 27 de gestación) en dosis de 0.3 a 0.9 mg/kg/día cada cuatro días. No se observaron efectos sobre la supervivencia embrionaria y fetal, la toxicidad fetal ni las malformaciones congénitas hasta la dosis más alta evaluada, que correspondía a 7 veces la exposición a la MRHD (basada en el AUC).

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información disponible sobre la presencia de navepegritide en la leche materna ni sobre los posibles efectos en la producción de leche o en el recién nacido o lactante amamantado. Se prevé que los compuestos terapéuticos de alto peso molecular, incluida la navepegritide, tengan una baja transmisión a la leche materna. Además, la absorción oral nula o baja prevista de la navepegritide limitará cualquier biodisponibilidad sistémica en el recién nacido o lactante amamantado. Se deben considerar los beneficios del desarrollo y la salud que aporta la lactancia materna, junto con la necesidad clínica de la madre de recibir YUWIWEL y cualquier posible efecto adverso en el lactante amamantado derivado de YUWIWEL o de la afección materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de YUWIWEL para aumentar el crecimiento lineal se han demostrado en pacientes pediátricos de 2 años o más con acondroplasia con epífisis abiertas.

El uso de YUWIWEL para esta indicación está respaldado por las pruebas de un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, de 52 semanas de duración en 84 pacientes pediátricos con acondroplasia [véase *Reacciones adversas* (6.1), *Estudios clínicos* (14)].

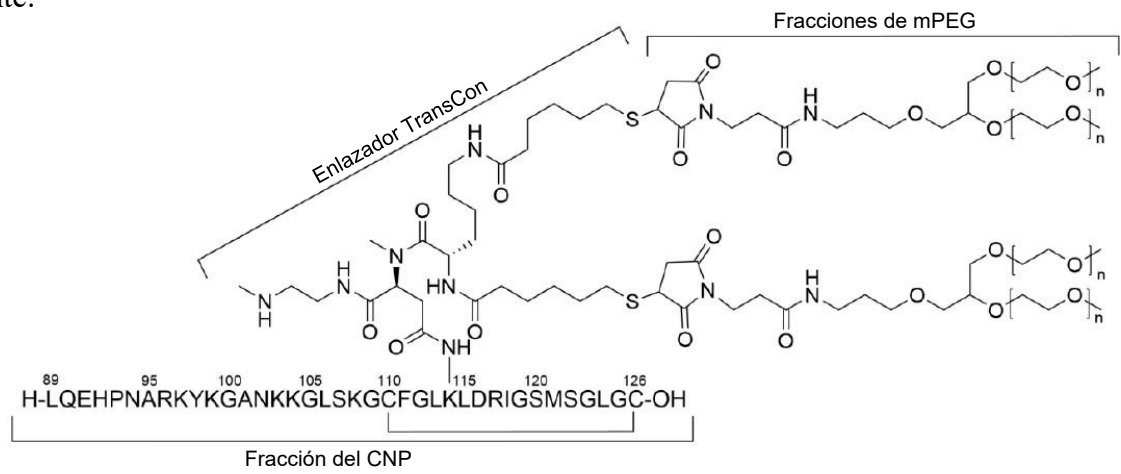
No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de YUWIWEL en pacientes pediátricos menores de 2 años.

8.6 Insuficiencia renal

YUWIWEL no se recomienda para pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (eGFR < 60 ml/min/1.73 m²). La dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m²) es la misma que la dosis recomendada para pacientes con función renal normal [véase *Farmacología clínica* (12.3)].

11 DESCRIPCIÓN

YUVIWEL inyectable contiene navepegritide, un análogo del péptido natriurético tipo C (CNP). La navepegritide es un profármaco del CNP activo que consiste en una fracción del CNP conjugado de forma transitoria con dos fracciones ramificadas de metoxipolietilenglicol (mPEG) de 20 kDa mediante un enlazador TransCon[®] patentado. La secuencia de aminoácidos de la fracción del CNP es idéntica a la secuencia de 38 aminoácidos de los residuos 89-126 del CNP humano. La fórmula estructural de la navepegritide es la siguiente:



Abreviaturas: CNP = péptido natriurético tipo C; mPEG = metoxipolietilenglicol; n ≈ 200-250

La fórmula molecular es C₂₃₁H₃₈₆N₆₄O₆₇S₅ + 4 × (C₂H₄O)_n, donde n está entre 200 y 250. El peso promedio molecular es de aproximadamente 45 kDa.

YUVIWEL se suministra en forma de polvo estéril liofilizado de color blanco a blanquecino, destinado a reconstituirse en una solución incolora con agua estéril para inyección, USP (diluyente). El diluyente para la reconstitución de YUVIWEL se suministra en una jeringa precargada.

Las composiciones de YUVIWEL se indican en la [Tabla 3](#).

Tabla 3: Contenido de YUVIWEL

Concentración	Composición de YUVIWEL (contenido bruto por vial)*	CNP(89-126) Concentración tras la reconstitución
Vial de 1.3 mg	Navepegritide equivalente a 1.9 mg del CNP(89-126), ácido succínico (1.0 mg), trehalosa dihidratada (72.2 mg), trometamina y ácido clorhídrico (c. s. p. para ajustar el pH a 5.0)	2.2 mg/ml
Vial de 2.8 mg	Navepegritide equivalente a 4.0 mg del CNP(89-126), ácido succínico (1.0 mg), trehalosa dihidratada (66.7 mg), trometamina y ácido clorhídrico (c. s. p. para ajustar el pH a 5.0)	4.6 mg/ml
Vial de 5.5 mg	Navepegritide equivalente a 6.9 mg del CNP(89-126), ácido succínico (1.5 mg), trehalosa dihidratada (91.9 mg), trometamina y ácido clorhídrico (c. s. p. para ajustar el pH a 5.0)	5.5 mg/ml

*Se ha agregado un exceso de contenido al vial para compensar las pérdidas que se producen en este y durante el trasvase.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El CNP liberado por navepegritide tiene la misma afinidad de unión al receptor y la misma actividad que el CNP endógeno. El CNP se une al receptor B de los péptidos natriuréticos (NPR-B), lo que inhibe la vía de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK).

La acondroplasia es causada por una variante de ganancia de función en el receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3), lo que conduce a una señalización descendente hiperactiva. La hiperactividad del FGFR3 inhibe la osificación endocondral, lo que provoca baja estatura y displasia esquelética. Al igual que el CNP endógeno, el CNP liberado por navepegritide se une al NPR-B, estimulando un aumento del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) y la señalización a través de la proteína quinasa G, lo que se traduce en una inhibición de la vía de señalización MAPK y; por lo tanto, antagoniza la hiperactividad del FGFR3 en la acondroplasia. El CNP promueve la diferenciación y proliferación de los condrocitos, estimulando así el crecimiento óseo en pacientes con acondroplasia.

12.2 Farmacodinámica

Marcador de actividad del receptor B del péptido natriurético (NPR-B)

Se observó un aumento dosis-dependiente (de 0.006 mg/kg/semana a 0.1 mg/kg/semana) en los niveles plasmáticos de cGMP en pacientes pediátricos con acondroplasia tras 52 semanas de administración semanal de navepegritide.

Electrofisiología cardíaca

En la dosis recomendada y aprobada, YUVIWEL no prolonga el intervalo QT de forma clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

Se investigó la farmacocinética de la navepegritide, un profármaco que libera CNP tras su administración subcutánea, en dosis únicas de 0.003 a 0.15 mg/kg en adultos sanos y en dosis semanales de 0.006 a 0.1 mg/kg en pacientes con acondroplasia. Las concentraciones plasmáticas de navepegritide y de CNP liberado por navepegritide aumentaron proporcionalmente con la dosis en el rango de 0.01 a 0.15 mg/kg.

En pacientes con acondroplasia a los que se administró navepegritide 0.1 mg/kg una vez por semana, la concentración plasmática máxima (C_{max}) media geométrica (CV) prevista en estado estable fue de 1360 ng/ml (8.3 %) y la exposición media geométrica (CV) prevista durante la AUC del intervalo de dosificación semanal fue de 193 000 h*ng/ml (6.1 %). Para el CNP liberado por navepegritide, la C_{max} media geométrica (CV) prevista fue de 36.0 pmol/L (23 %) y la AUC media geométrica (CV) prevista durante el intervalo de dosificación semanal fue de 4410 h*pmol/L (23 %).

En pacientes con acondroplasia, se alcanzaron niveles estables de navepegritide y CNP liberado por navepegritide tras aproximadamente 3 dosis semanales. Las tasas de acumulación medianas de navepegritide y CNP liberado de navepegritide tras la administración de una dosis semanal fueron de 1.9 y 1.7, respectivamente.

Absorción

En pacientes con acondroplasia a los que se administró navepegritide 0.1 mg/kg una vez por semana, el tiempo medio geométrico (CV) para alcanzar la concentración máxima (T_{max}) de navepegritide fue de 43.4 horas (15 %). Para el CNP liberado por navepegritide, la T_{max} media geométrica (CV) fue de 24.4 horas (13 %).

No se ha investigado la biodisponibilidad absoluta de navepegritide tras la administración subcutánea.

Distribución

El volumen aparente de distribución (CV) medio geométrico de navepegritide y de CNP liberado por navepegritide, calculado mediante el modelo, fue de 1.8 l (33 %) y 5.1 l (30 %), respectivamente.

Eliminación

El aclaramiento aparente en estado estable (CV) medio geométrico de navepegritide y de CNP liberado por navepegritide, calculado mediante el modelo, fue de 0.052 l/día (33 %) y 1950 l/día (39 %), respectivamente.

En pacientes con acondroplasia a los que se administró navepegritide 0.1 mg/kg una vez por semana, la semivida de eliminación aparente media prevista de la navepegritide fue de 6.7 días, y la semivida de eliminación aparente media del CNP liberado por navepegritide fue de 5.3 días.

Metabolismo

Tras la administración subcutánea de la dosis, la navepegritide libera CNP mediante el autoclivaje del enlazador TransCon, que sigue una cinética de primer orden, lo que se traduce en una exposición sistémica continua del CNP durante el intervalo de dosificación semanal.

El metabolismo del CNP sigue las vías de degradación naturales de los péptidos, lo que da lugar a pequeños fragmentos peptídicos y aminoácidos.

Poblaciones específicas

Según un análisis farmacocinético poblacional, no se observaron efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de navepegritide en función de la edad (de 2 a 59.6 años), el sexo (66 % hombres, 34 % mujeres), la raza (21 % asiáticos, 1.8 % negros o afroamericanos, 75 % blancos y 1.8 % de otras razas), la etnia (11 % hispanos o latinos, 87 % no hispanos o latinos, 1 % no informado o desconocido) ni la insuficiencia renal leve (eGFR: de 60 a < 89 ml/min/1.73 m²). No se estudió el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de navepegritide.

Estudios de interacciones farmacológicas

No se han realizado evaluaciones *in vitro* ni estudios clínicos que evalúen el potencial de interacción farmacológica de la navepegritide.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos contra el fármaco depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad de los ensayos utilizados. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas entre la incidencia de anticuerpos contra el fármaco en los estudios que se describen a continuación y la incidencia de anticuerpos contra el fármaco en estudios de otros productos.

De 73 pacientes que recibieron navepegritide 0.1 mg/kg una vez por semana durante un máximo de 3 años, el 30 % (22/73) desarrolló anticuerpos contra la navepegritide o el CNP. Estos anticuerpos se detectaron de forma transitoria a un nivel bajo, sin que se identificara ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética, la eficacia o la seguridad de la navepegritide. Se desconoce la capacidad neutralizante de los anticuerpos contra el fármaco debido a las limitaciones del ensayo de anticuerpos neutralizantes.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Carcinogénesis y mutagénesis

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la navepegritide.

La navepegritide no fue genotóxica en un ensayo *in vitro* de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames), un ensayo *in vitro* de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos ni un ensayo *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de rata.

Alteración de la fertilidad

En estudios de fertilidad, se administró navepegritide mediante inyección subcutánea en dosis de 0.5, 1.0 y 2.0 mg/kg/semana a ratas macho y hembra. La navepegritide no tuvo ningún efecto sobre el rendimiento de apareamiento, la fertilidad, las características de la camada ni el desarrollo embrionario-fetal temprano hasta la dosis más alta probada, que corresponde a 3 veces la MRHD en ratas macho (según la superficie corporal) y a 4 veces la exposición en ratas hembra (según la AUC).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de YUWIWEL se ha demostrado en un ensayo clínico de navepegritide que consistió en un período aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 52 semanas, seguido de un estudio de extensión abierta de 52 semanas con un solo grupo (Ensayo 1; NCT05598320).

En el Ensayo 1, participaron 84 pacientes pediátricos sin tratamiento previo con acondroplasia genéticamente confirmada: 57 pacientes recibieron navepegritide 0.1 mg/kg administrada por vía subcutánea una vez por semana y 27 recibieron placebo.

La edad media al inicio del estudio fue de 5.7 años (rango etario: de 2 a 12). Cuarenta y cinco pacientes (54 %) eran varones y 39 pacientes (46 %) eran mujeres. En total, 74 pacientes (88 %) eran blancos, 8 pacientes (10 %) eran asiáticos y 2 pacientes (2 %) eran de raza mixta. Los pacientes presentaban una puntuación Z de estatura basal media según los criterios de los CDC de -5.0 y una estatura basal media de 89 cm (rango: de 64 a 120).

El criterio de valoración principal de eficacia fue la velocidad de crecimiento anualizada (VCA) en la semana 52. También se evaluaron las puntuaciones Z de la estatura calculadas con datos de referencia de niños con acondroplasia no tratados (puntuación Z de estatura específica para acondroplasia) y con datos de referencia de la población general (puntuación Z de estatura basada en los CDC).

El tratamiento con navepegritide una vez por semana durante 52 semanas se tradujo en una diferencia media de tratamiento de mínimos cuadrados en la VCA de 1.5 cm/año y un aumento medio de mínimos cuadrados con respecto al valor basal en la puntuación Z de la estatura específica para acondroplasia de 0.3 (véase la [Tabla 4](#)).

Tabla 4: Parámetros de crecimiento en pacientes pediátricos con acondroplasia tratados con navepegritide y placebo en la semana 52 en el Ensayo 1

	NAVEPEGITIDE (N = 57)	Placebo (N = 27)	Diferencia en el tratamiento [95 % de IC] ^a	p-valor
Velocidad de crecimiento anualizada (cm/año)	5.9	4.4	1.5 [1.0, 1.9]	< 0.0001
Cambio del valor basal				
Puntuación Z de estatura específica para acondroplasia ^b	0.3	0.0	0.3 [0.2, 0.4]	< 0.0001
Puntuación Z de estatura del CDC ^c	0.1	-0.2	0.3 [0.1, 0.5]	NA ^d

Nota: Los datos presentados son medias de mínimos cuadrados (LS), a menos que se indique lo contrario.

Abreviaturas: VCA: velocidad de crecimiento anualizada, IC: intervalo de confianza, NA: no aplicable.

^aLas diferencias de tratamiento entre YUWIWEL y placebo se estimaron mediante un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) que incluyó el tratamiento, los estratos (definidos por sexo y edad), la edad basal y la puntuación Z de estatura basal específica para la acondroplasia como covariables.

^bCalculado usando los datos de referencia de pacientes sin tratamiento con acondroplasia (estudio de historia natural de CLARITY).

^cCalculado utilizando los datos de referencia de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de la población general.

^dEl criterio de valoración se analizó fuera de la estrategia de pruebas múltiples preespecificada.

Se observaron mejoras en la VCA y las puntuaciones Z de estatura en los pacientes tratados con navepegritide en todos los subgrupos predefinidos analizados, incluidos grupo de edad, sexo y región. En pacientes < 5 años, la diferencia media de tratamiento por mínimos cuadrados para la VCA en la semana 52 fue de 1.0 cm/año. En pacientes ≥ 5 años, la diferencia media de tratamiento por mínimos cuadrados fue de 1.8 cm/año.

Efecto del tratamiento a largo plazo

Los 57 pacientes que participaron en un ensayo de fase 2 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 52 semanas de duración para determinar la dosis (Ensayo 2; NCT04085523) ingresaron al estudio de extensión abierta de un solo grupo y continuaron el tratamiento con navepegritide. La VCA se mantuvo entre aquellos que habían recibido 2 años de tratamiento con navepegritide 0.1 mg/kg una vez por semana.

16 CÓMO SE SUMINISTRA/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

Cómo se suministra

YUWIWEL (navepegritide) inyectable se presenta como un polvo liofilizado de color blanco a blanquecino en viales, en tres concentraciones: 1.3 mg, 2.8 mg y 5.5 mg (véase la [Tabla 5](#)). Cada caja de YUWIWEL incluye 4 kits, junto con una información de prescripción y unas Instrucciones de uso.

Tabla 5: Concentraciones y contenido de cada kit de YUWIWEL

Concentración	Contenido de cada kit (4 kits por caja)	Código NDC de la caja
Vial de 1.3 mg	• Un vial monodosis de 1.3 mg de YUWIWEL inyectable con tapón amarillo • Un envase de agua estéril de 0.8 ml para inyección, USP (jeringa precargada con diluyente transparente e incoloro) • 2 agujas de preparación de un solo uso (calibre 21) • 1 jeringa de inyección de un solo uso • 1 aguja de inyección de un solo uso (calibre 30)	73362-201-01
Vial de 2.8 mg	• Un vial monodosis de 2.8 mg de YUWIWEL inyectable con tapón azul • Un envase de agua estéril de 0.8 ml para inyección, USP (jeringa precargada con diluyente transparente e incoloro) • 2 agujas de preparación de un solo uso (calibre 21) • 1 jeringa de inyección de un solo uso • 1 aguja de inyección de un solo uso (calibre 30)	73362-202-01
Vial de 5.5 mg	• Un vial monodosis de 5.5 mg de YUWIWEL inyectable con tapón violeta • Un envase de agua estéril de 1.1 ml para inyección, USP (jeringa precargada con diluyente transparente e incoloro) • 2 agujas de preparación de un solo uso (calibre 21) • 1 jeringa de inyección de un solo uso • 1 aguja de inyección de un solo uso (calibre 30)	73362-203-01

Solo utilice el vial, las agujas y las jeringas que están en los kits para manipular YUWIWEL [véase *Dosis y administración* (2.3)] y no use los componentes para otros productos medicinales.

Conservación y manipulación

- Conserve YUWIWEL refrigerado a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (de 36 °F a 46 °F). Conserve en el envase original hasta el momento de uso para protegerlo de la luz. No lo congele.
- YUWIWEL también se puede conservar a temperatura ambiente de hasta 30 °C (86 °F) durante un máximo de 6 meses y se puede volver a refrigerar dentro de ese plazo de 6 meses. No utilice YUWIWEL después de la fecha de vencimiento o 6 meses después de la fecha en que se sacó del refrigerador por primera vez (lo que ocurra primero).
- YUWIWEL reconstituido se puede almacenar a temperatura ambiente de hasta 30 °C (86 °F) durante un máximo de 4 horas.
- Deseche la solución reconstituida sin utilizar.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente o al cuidador que lea el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA (Información para el paciente e Instrucciones de uso).

Instrucciones de administración

Proporcione al paciente o al cuidador las instrucciones adecuadas para la inyección, basándose en las Instrucciones de uso de YUWIWEL (disponibles en www.Yuviwel.com). Los pacientes, cuidadores y proveedores de atención médica también pueden llamar al número gratuito de Atención al Cliente de Ascendis Pharma al 1-844-442-7236 (1-844-44ASCENDIS), para obtener ayuda o capacitación adicional, si es necesario.

- Recomendé a los pacientes o cuidadores que consulten las Instrucciones de uso que vienen con YUWIWEL para ver las instrucciones de reconstitución y administración completas con ilustraciones [véase *Dosis y administración* (2.3, 2.4)].
- Recomendé a los pacientes y cuidadores que administren YUWIWEL una vez a la semana, el día de la dosis, a cualquier hora del día.
- Recomendé a los pacientes y cuidadores que alternen el sitio de inyección para reducir el riesgo de reacciones en el sitio de inyección [véase *Dosis y administración* (2.4)].

Dosis olvidada [véase *Dosis y administración* (2.5)]

- Recomendé a los pacientes o cuidadores que eviten olvidarse dosis; YUWIWEL se puede tomar hasta dos días antes o dos días después del día de la dosis programado.
- Si se olvida una dosis y han transcurrido más de dos días desde la fecha prevista, indique a los pacientes o cuidadores que omitan la dosis olvidada y administren la siguiente dosis en el día previsto.
- Para cambiar el día habitual de administración a otro día de la semana, indique a los pacientes o cuidadores que se aseguren de que transcurran al menos 5 días entre la última dosis y el nuevo día habitual de dosificación.

Riesgo de presión arterial baja

Recomiende a los pacientes o cuidadores que se comuniquen con su proveedor de atención médica si experimentan síntomas de disminución de la presión arterial (p. ej., mareos, fatiga o náuseas) mientras se los trata con YUWIWEL [véase *Advertencias y precauciones* (5.1)].

Fabricado para:

Ascendis Pharma Growth Disorders A/S
Tuborg Boulevard 12
DK-2900 Hellerup, Dinamarca

Para obtener información acerca de YUVIWEL, comuníquese con:

Ascendis Pharma Endocrinology, Inc.
Princeton, New Jersey 08540, EE. UU.
1-844-442-7236
www.YUVIWEL.com