

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Translarna 125 mg гранули за перорална суспензия
Translarna 250 mg гранули за перорална суспензия
Translarna 1000 mg гранули за перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Translarna 125 mg гранули за перорална суспензия
Всяко саше съдържа 125 mg аталурен (ataluren).

Translarna 250 mg гранули за перорална суспензия
Всяко саше съдържа 250 mg аталурен (ataluren).

Translarna 1 000 mg гранули за перорална суспензия
Всяко саше съдържа 1 000 mg аталурен (ataluren).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорална суспензия.
Бели до почти бели гранули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Translarna е показан за лечение на мускулна дистрофия тип Duchenne, причинена от безсмислена (nonsense) мутация в дистрофиновия ген, при пациенти, на възраст 5 години и повече, способни да ходят (вж. точка 5.1). Ефикасността не е демонстрирана при пациенти, загубили способност да ходят.

Наличието на безсмислена мутация в дистрофиновия ген трябва да се определи чрез генетично изследване (вж. точка 4.4).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Translarna трябва да бъде започнато от специализирани лекари с опит в овладяването на мускулна дистрофия тип Duchenne/Becker.

Дозировка

Аталурен трябва да се прилага перорално, всеки ден, на 3 приема.

Първата доза трябва да се приеме сутрин, втората по обед, а третата вечер. Препоръчителните интервали между дозите са 6 часа между сутрешната и обедна доза, 6 часа между обедната и вечерната доза и 12 часа между вечерната доза и първата доза на следващия ден.

Препоръчителната доза е 10 mg/kg телесно тегло сутрин, 10 mg/kg телесно тегло по обед и 20 mg/kg телесно тегло вечер (за обща дневна доза 40 mg/kg телесно тегло).

Translarna се предлага в сашета от 125 mg, 250 mg или 1 000 mg. Таблицата по-долу дава информация за концентрацията(ите) на всяко саше, която трябва да се използва при приготвяне на препоръчителната доза, по диапазон на телесното тегло.

Диапазон на теглото (kg)		Брой сашета								
		Сутрин			По обед			Вечер		
		125 mg сашета	250 mg сашета	1 000 mg сашета	125 mg сашета	250 mg сашета	1000 mg сашета	125 mg сашета	250 mg сашета	1000 mg сашета
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Забавена или пропусната доза

Ако приложението на аталурен закъснява с не повече от 3 часа след сутрешната или обедната доза или с не повече от 6 часа след вечерната доза, дозата трябва да се приеме без промяна на схемата за следващите дози. Ако закъснението е повече от 3 часа след сутрешната или обедната доза или повече от 6 часа след вечерната доза, дозата не трябва да се приема и пациентите трябва да продължат с обичайната схема за прилагане на дози. Пациентите не трябва да приемат двойна или допълнителна доза, ако са пропуснали една доза. Важно е да се прилага правилната доза. Повишението на дозата над препоръчителната може да е свързано с редуцирана ефективност.

Специални популации

Старческа възраст

Безопасността и ефикасността на аталурен при пациенти на възраст 65 години и повече все още не са установени (вж. точка 5.2).

Бъбречни и чернодробни увреждания

Безопасността и ефикасността на аталурен при пациенти с бъбречни и чернодробни увреждания не са установени (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Translarna при деца на възраст от 6 месеца до 5 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Translarna трябва да се прилага перорално, след смесване, до суспензия в течност или полутвърда храна. Сашетата трябва да се отварят в момента на приготвяне на дозата. Цялото съдържимо на всяко саше трябва да се смеси с най-малко 30 ml течност (вода, мляко, плодов сок) или 3 супени лъжици полутвърда храна (кисело мляко или ябълково пюре). Пригответената доза трябва да се смеси добре преди приложение. Количеството на течността или полутвърдата храна трябва да се увеличи въз основа на предпочитанията на пациента. Пациентите трябва да приемат цялата доза.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременна употреба на интравенозни аминогликозиди (вж. точка 4.4 и 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти, които нямат безсмислена мутация

Пациентите трябва да имат безсмислена мутация в дистрофиновия ген, като част от подлежащото болестно състояние, както е определено чрез генетично изследване. Пациентите, които нямат безсмислена мутация, не трябва да приемат аталурен.

Чернодробно и бъбречно увреждане

Пациентите с бъбречни и чернодробни увреждания трябва да се наблюдават внимателно.

Промени в липидния профил

При някои пациенти, участващи в клинични изпитвания, се съобщават промени в профила на липидите (повишени триглицериди и холестерол). Препоръчва се при пациенти с мускулна дистрофия тип Duchenne, причинена от безсмислена мутация (nonsense mutation Duchenne Muscular Dystrophy, nmDMD), приемащи аталурен, общият холестерол, LDL, HDL и триглицеридите да се следят всяка година или по-често, както е необходимо въз основа на клиничното състояние на пациента.

Хипертония при едновременна употреба на системни кортикостероиди

При някои пациенти, участващи в клинични изпитвания, е съобщена хипертония, при едновременна употреба на системни кортикостероиди. Препоръчва се, при пациенти с nmDMD, едновременно приемащи аталурен и кортикостероиди, да се следят на всеки 6 месеца или по-често систолното и диастолното кръвно налягане в състояние на покой, както е необходимо въз основа на клиничното състояние на пациента.

Проследяване на бъбречните функции

В контролираните проучвания на nmDMD са наблюдавани леки повишения на средните стойности на серумния креатинин, уреиния азот в кръвта (BUN) и цистатин С. Препоръчва се,

при пациенти с nmDMD, серумният креатинин, BUN и цистатин С да се следят на всеки 6 до 12 месеца или по-често, както е необходимо, въз основа на клиничното състояние на пациента.

Потенциални взаимодействия с други лекарствени продукти

Трябва да се внимава, когато аталурен се прилага едновременно с лекарствени продукти, които са индуктори на UGT1A9, субстрати на OAT1, OAT3 или OATP1B3 (вж. точка 4.5).

Аминогликозиди

Демонстрирано е, че *in vitro* аминогликозидите редуцират действието на аталурен, изразяващо се в прочитане на терминатора. Освен това е установено, че аталурен увеличава нефротоксичността на интравенозните аминогликозиди. Едновременното приложение на тези лекарствени продукти с аталурен трябва да се избягва (вж. точка 4.3). Не се препоръчва едновременна употреба на други нефротоксични лекарствени продукти и аталурен, тъй като механизмът, по който аталурен повишава нефротоксичността на интравенозните аминогликозиди, е неизвестен. Ако това е неизбежно (напр. ванкомицин за лечение на Метицилин-резистентен *Staphylococcus aureus*, MRSA), се препоръчва внимателно наблюдение на бъбречните функции (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Аминогликозиди

Аталурен не трябва да се прилага едновременно с интравенозни аминогликозиди, поради случаи на понижени бъбречни функции, наблюдавани в клинично изпитване, при пациенти с безсмислена мутация, страдащи от кистозна фиброза (nonsense mutation cystic fibrosis, nmCF) (вж. точка 4.3).

Възникват повишения на серумния креатинин, при няколко пациенти с nmCF, лекувани с аталурен и интравенозни аминогликозиди, заедно с други антибиотици за ексацербации на кистозна фиброза. Повишенията на серумния креатинин преминават при всички случаи след прекъсване на интравенозния аминогликозид и продължаване или прекъсване на приема на Translarna. Тези резултати предполагат, че едновременното приложение на Translarna и интравенозни аминогликозиди може да засили нефротоксичния ефект на аминогликозидите. Поради това, ако е необходимо лечение с интравенозни аминогликозиди, лечението с Translarna трябва да спре и може да започне отново 2 дни след спиране на приложението на аминогликозида. Ефектът от едновременното приложение на аталурен с други нефротоксични лекарствени продукти е неизвестен.

Дехидратацията може да е допринасящ фактор при някои от тези случаи. Пациентите трябва да поддържат добра хидратация, докато приемат аталурен (вж. точка 4.4).

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аталурен

Въз основа на *in vitro* проучвания е установено, че аталурен е субстрат на UGT1A9. Едновременното приложение на рифампицин, който е мощен индуктор на метаболитни ензими, включително UGT1A9, намалява експозицията на аталурен с 30%. Значението на тези находки при хора не е известно. Трябва да се внимава, когато аталурен се прилага едновременно с лекарствени продукти, които са индуктори на UGT1A9 (напр. рифампицин).

Ефект на аталурен върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Въз основа на *in vitro* проучвания е установено, че аталурен има потенциал да инхибира UGT1A9, транспортера на органични аниони 1 (Organic anion transporter 1, OAT1), транспортера на органични аниони 3 (Organic anion transporter 3, OAT3) и транспортиращия органични аниони полипептид 1B3 (Organic anion transporter peptide 1B3, OATP1B3). Едновременното приложение на аталурен с микофенолат мофетил при здрави участници не повлиява експозицията на активния му метаболит, микофенолова киселина (субстрат на UGT1A9). Не се

изисква коригиране на дозата, когато аталурен се прилага едновременно с лекарствени продукти, които са субстрати на UGT1A9. Трябва да се внимава, когато аталурен се прилага едновременно с лекарствени продукти, които са субстрати на OAT1, OAT3 или OATP1B3, поради риск от повишена концентрация на тези лекарствени продукти (напр. озелтамивир, ацикловир, ципрофлоксацин, каптоприл, фуросемид, буметанид, валсартан, правастатин, розувастатин, аторвастатин, питавастатин). В клинично проучване, степента на експозиция на адефовир е с 60% по-висока в присъствието на аталурен. Изисква се повишено внимание, когато аталурен се прилага едновременно с адефовир.

Въз основа на *in vitro* проучвания, не се очаква аталурен да е инхибитор нито на р-gp медиацията на транспорт, нито на цитохром P450-медиацията на метаболитизъм. По сходен начин, не се очаква аталурен *in vivo* да е индуктор на цитохром P450 изоензимите.

Едновременното приложение на кортикостероиди (дефлазакорт, преднизон или преднизолон) и аталурен не влияе на плазмените концентрации на аталурен. Не се наблюдава клинично значима промяна на плазмените концентрации на кортикостероиди при едновременно приложение с аталурен. Тези данни показват липса на очевидни лекарствени взаимодействия между кортикостероидите и аталурен и не се изискват корекции на дозите.

Лекарствени продукти, които влияят на р-гликопротеиновия транспортер

In vitro аталурен не е субстрат за р-гликопротеиновия транспортер. Малко вероятно е фармакокинетиката на аталурен да се повлиява от лекарствени продукти, които инхибират р-гликопротеиновия транспортер.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни относно употребата на аталурен при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност само за дози, които водят до токсичност за майката (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка се препоръчва употребата на аталурен да се избягва по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали аталурен/метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните данни за фармакодинамика/токсичността при животни не показват екскреция на аталурен/метаболитите в кърмата (вж. точка 5.3). Рискът за новороденото/бебето не може да се изключи.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с аталурен.

Фертилитет

Неклиничните данни показват липса на опасност за хората въз основа на стандартни проучвания на фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектите на аталурен върху способността за шофиране, за каране на велосипед и за работа с машини не са изследвани. Пациентите, които почувстват замаяност, трябва да внимават при шофиране, каране на велосипед или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Профилът на безопасност на аталурен се основава на сборни данни от две рандомизирани, двойно заслепени, 48-седмични плацебо-контролирани проучвания, проведени при общо 232 пациенти от мъжки пол с мускулна дистрофия тип Duchenne, причинена от безсмислена мутация (nmDMD), лекувани с препоръчителната доза 40 mg/kg/ден (10, 10, 20 mg/kg; n=172) или с доза 80 mg/kg/ден (20, 20, 40 mg/kg; n=60), спрямо лекувани с плацебо пациенти (n=172).

Най-честите нежелани реакции в двете плацебо-контролирани проучвания са повръщане, диария, гадене, главоболие, болка в горната част на корема, метеоризъм, като всички те са възникнали при $\geq 5\%$ от пациентите, лекувани с аталурен. И в двете проучвания 1/232 (0,43%), пациентите, лекувани с аталурен са прекратили лечението поради нежелана реакция констипация и 1/172 (0,58%) пациенти, лекувани с плацебо са прекратили лечението поради нежелана реакция прогресия на заболяването (загуба на способността за ходене).

Нежеланите реакции като цяло са леки или умерени по тежест и не са съобщавани сериозни нежелани реакции, свързани с лечението сред пациентите, лекувани с аталурен в тези 2 проучвания.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при пациентите с nmDMD, лекувани с препоръчителната дневна доза 40 mg/kg/ден аталурен в двете плацебо-контролирани проучвания са представени в Таблица 1. Нежеланите реакции, съобщени при >1 пациент в групата с 40 mg/kg/ден, с честота по-голяма от тази в групата с плацебо, са представени съгласно системо-органата класификация по MedDRA, предпочитан термин и честота. Групирането по честота е определено съгласно следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени при >1 пациенти, лекувани с аталурен с nmDMD, с честота по-голяма от тази при плацебо в двете плацебо-контролирани проучвания (сборен анализ)

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит, хиперглицидемия	Промяна в липидния профил (повишени триглицериди и холестерол)
Нарушения на нервната система		Главоболие	
Съдови нарушения		Хипертония	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кашлица, епистаксис	
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане	Гадене, болка в горната част на корема, флатуленция, диария, стомашен дискомфорт, констипация	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Еритематозен обрив	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в крайниците, мускулно-скелетна гръдна болка	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Хематурия, енуреза	Промяна в изследванията на бъбречните функции (повишен креатинин, азот в кръвната урея, цистатин С)
Общи нарушения и заболявания на мястото на прилагане		Пирексия, намаляване на теллото	

В 48-седмично открито продължение на проучване при пациенти с nmDMD, способни да ходят или загубилите способността си да ходят, показаха сходен профил на безопасност. Дългосрочни данни за безопасността не са налични.

Описание на определени нежелани реакции (променени в лабораторните показатели)

Серумни липиди

При рандомизираните, плацебо-контролирани проучвания на nmDMD, средният общ холестерол и триглицериди са нормални при изходно ниво, но нарастват, достигайки гранично високи или високи стойности. Нивата на липидите се променят от нормални на изходното ниво до високи (над горната граница на нормата) на седмица 48 с малко по-високи процентни стойности при пациентите, получаващи аталурен, в сравнение с тези, получаващи плацебо (общ холестерол 15,1% спрямо 6,1%, съответно триглицериди 21,1% спрямо 13,4%). Стойностите проявяват тенденция за стабилизиране на ранен етап от проучването и не нарастват допълнително в хода на лечението.

Изследвания на бъбречните функции

При рандомизираните, плацебо-контролирани проучвания са наблюдавани леки повишения на средните стойности на серумния креатинин, урейния азот в кръвта (BUN) и цистатин С. Стойностите проявяват тенденция за стабилизиране на ранен етап от проучването и не нарастват допълнително в хода на лечението.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Здрави доброволци, които приемат една перорална доза аталурен 200 mg/kg получават преходни симптоми от нисък клас, изразяващи се в главоболие, гадене, повръщане и диария. При тези участници не са наблюдавани сериозни нежелани реакции. В случай на подозрения за предозиране, трябва да се осигури поддържаща медицинска грижа, включително консултация със здравен специалист и внимателно наблюдение на клиничното състояние на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за нарушения на мускулно-скелетната система, АТС код: M09AX03

Механизъм на действие

Безсмислената мутация в ДНК води до поява на преждевременен стоп кодон в информационната РНК (иРНК). Този преждевременен стоп кодон в иРНК причинява болестта, чрез прекъсване на транслацията, преди да се генерира протеин с пълна дължина. Аталурен прави възможно рибозомното прочитане на иРНК, съдържаща такъв преждевременен стоп кодон, което води до производство на протеин с пълна дължина.

Фармакодинамични ефекти

Неклиничните *in vitro* експерименти, с клетъчни анализи на безсмислени мутации и ларви на риба, отглеждани в разтвор на аталурен, показват, че аталурен дава възможност за рибозомно прочитане на терминатора, с камбановидна (обърната U-образна) връзка концентрация/отговор. Изказана е хипотезата, че *in vivo* връзката доза/отговор може също да е камбановидна, но *in vivo* данните са прекалено ограничени, за да потвърдят тази хипотеза при хора и при миши модел за nmDMD.

Неклиничните *in vitro* проучвания предполагат, че продължителната експозиция на аталурен може да е важна за максимално увеличаване на действието, както и че ефектите на активното вещество върху рибозомното прочитане на преждевременните стоп кодони реверсира малко след спиране на приема на аталурен.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на Translarna са оценени в 2 рандомизирани, двойнозаслепени, плацебо-контролирани проучвания на nmDMD. Първичната крайна точка за ефикасност при двете проучвания е промяната в извървяното за 6 минути разстояние (6MWD) на седмица 48.

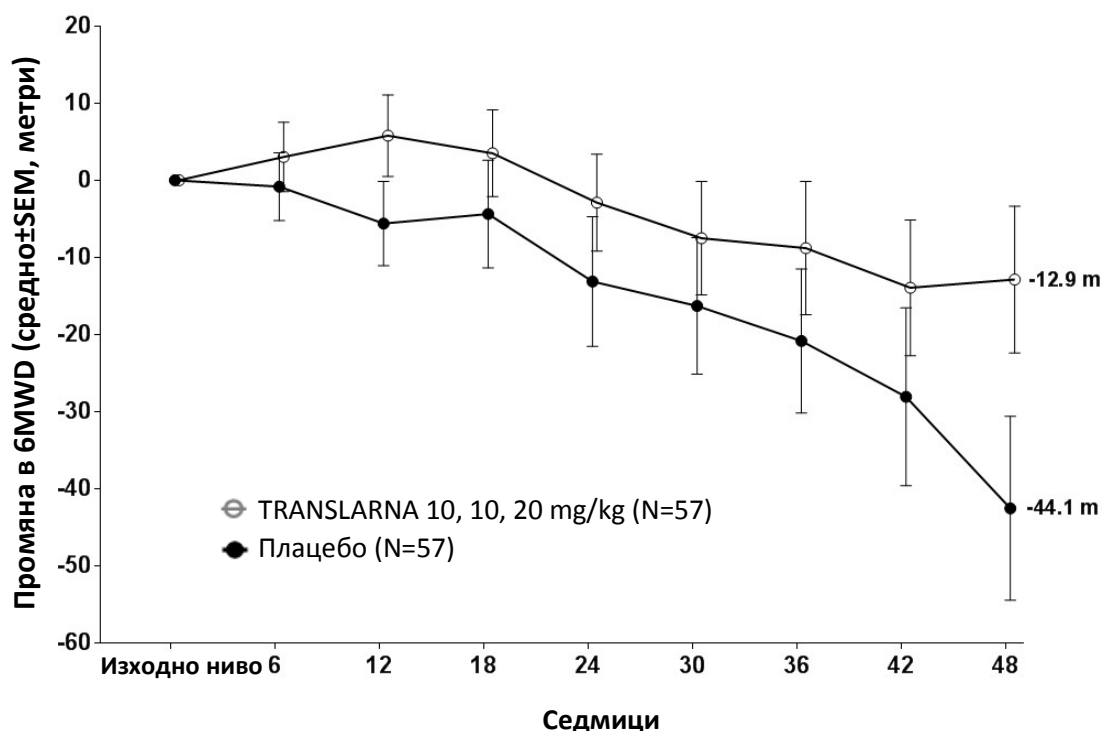
Другите крайни точки, включени в двете проучвания са време на персистиращо 10% влошаване на 6MWD, промяна във времето за пробягване/извървяване на 10 метра на седмица 48, промяна във времето за изкачване на 4 стъпала на седмица 48 и промяна във времето за слизане по 4 стъпала на седмица 48. От пациентите се изисква да имат документирано потвърждение за наличието на безсмислена мутация в дистрофиновия ген, както е определено при секвениране на гена.

В проучване 1 са оценени 174 пациенти от мъжки пол на възраст от 5 до 20 години. От всички пациенти се изисква да могат да извървят ≥ 75 метра, без необходимост от помощни уреди по време на скринингов 6-минутен тест с ходене (6MWT). Повечето пациенти във всички групи на лечение са от бялата раса (90%). Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1, получавайки аталурен или плацебо 3 пъти на ден (сутрин, обед и вечер), като 57 получават аталурен 40 mg/kg/ден (10, 10, 20 mg/kg), 60 получават аталурен 80 mg/kg/ден (20, 20, 40 mg/kg) и 57 получават плацебо.

В Проучване 1, *post hoc* анализът на първичната крайна точка показва, че от изходното ниво до седмица 48 пациентите, получаващи аталурен 40 mg/kg/ден, имат 12,9 метра средно намаление на 6MWD, а пациентите, получаващи плацебо, имат 44,1-метра средно намаление на 6MWD (Фигура 1). По този начин, средната промяна при наблюдаваните 6MWD от изходното ниво до седмица 48 е 31,3 метра повече за групата с аталурен 40 mg/kg/ден спрямо групата с плацебо ($p=0,056$). В статистически базиран модел, оценената средна разлика е 31,7 метра (коригиран $p=0,0367$). Липсва разлика между аталурен 80 mg/kg/ден и плацебо.

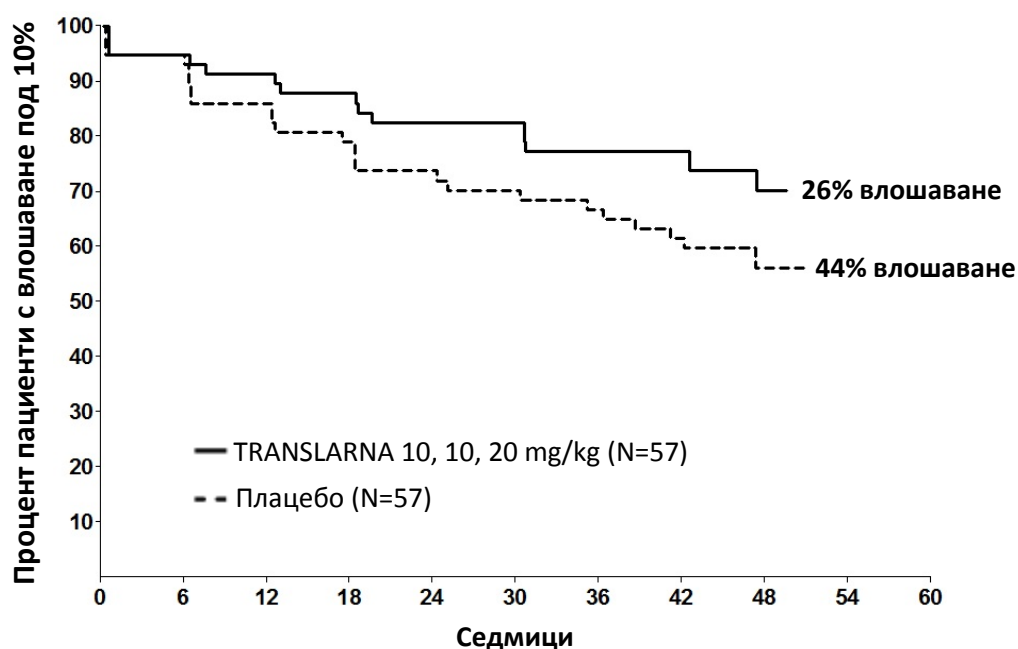
Тези резултати показват, че аталурен 40 mg/kg/ден забавя загубата на способността за ходене при пациентите с nmDMD.

Фигура 1. Средна промяна на разстоянието, извървяно за 6 минути (Проучване 1)



Post hoc анализ на времето до персистиращо 10% влошаване при 6MWD показва, че 26% от пациентите в групата с аталурен 40/ mg/kg/ден имат прогресия в седмица 48 в сравнение с 44% в групата с плацебо ($p=0,0652$) (Фигура 2). Няма разлика между аталурен 80/ mg/kg/ден и плацебо. Тези резултати показват, че по-малко пациенти, приемащи аталурен 40/ mg/kg/ден, се влошават по отношение на 6MWD в рамките на 48 седмици.

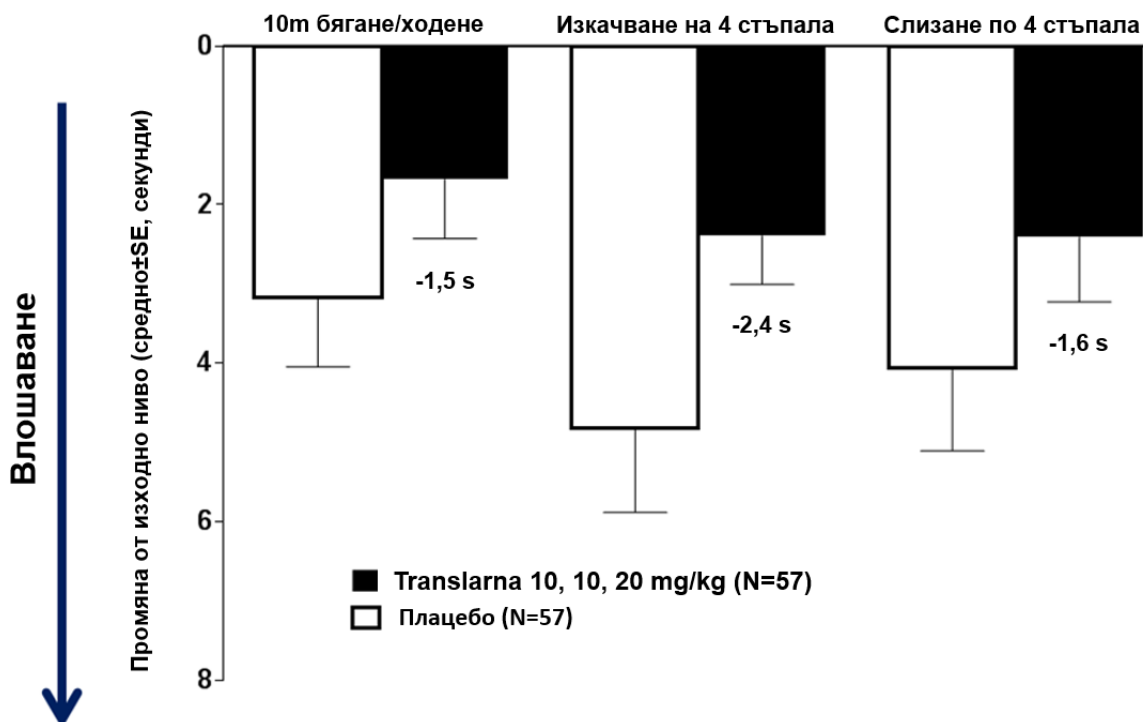
Фигура 2. Крива на Карпан-Меиер за времето до персистиращо 10% влошаване при 6MWD (Проучване 1)



Във функционални тестове със засичане на време (Timed function tests, TFT), тоест тестове за времето, за което се пробягват/извървяват 10 метра, времето, за което се изкачват 4 стъпала, и времето, за което се слиза по 4 стъпала, при лекуваните с аталурен пациенти е демонстрирано по-малко нарастване на времето, необходимо за пробягване/извървяване на 10 метра, изкачване на 4 стъпала и слизване по 4 стъпала, което показва забавяне на прогресията на nmDMD в сравнение с плацебо.

Средната промяна във функционалните тестове със засичане на време от изходно ниво до седмица 48 е по-добра в групата с аталурен 40/ mg/kg/ден, отколкото в групата с плацебо, по отношение на времето за пробягване/извървяване на 10 метра (по-добро с 1,5 секунди), времето за изкачване на 4 стъпала (по-добро с 2,4 секунди) и времето за слизване по 4 стъпала (по-добро с 1,6 секунди), Фигура 3.

Фигура 3. Средна промяна във функционалните тестове със засичане на време (Проучване 1)



Резултати за 6MWD при пациенти с 6MWD при изходно ниво < 350 метра.

При пациенти с 6MWD при изходно ниво <350 метра, средната промяна на наблюдаваното 6MWD от изходно ниво до седмица 48 е с 68 метра по-добра в групата с аталурен 40/ mg/kg/ден, отколкото в групата с плацебо ($p=0,0053$).

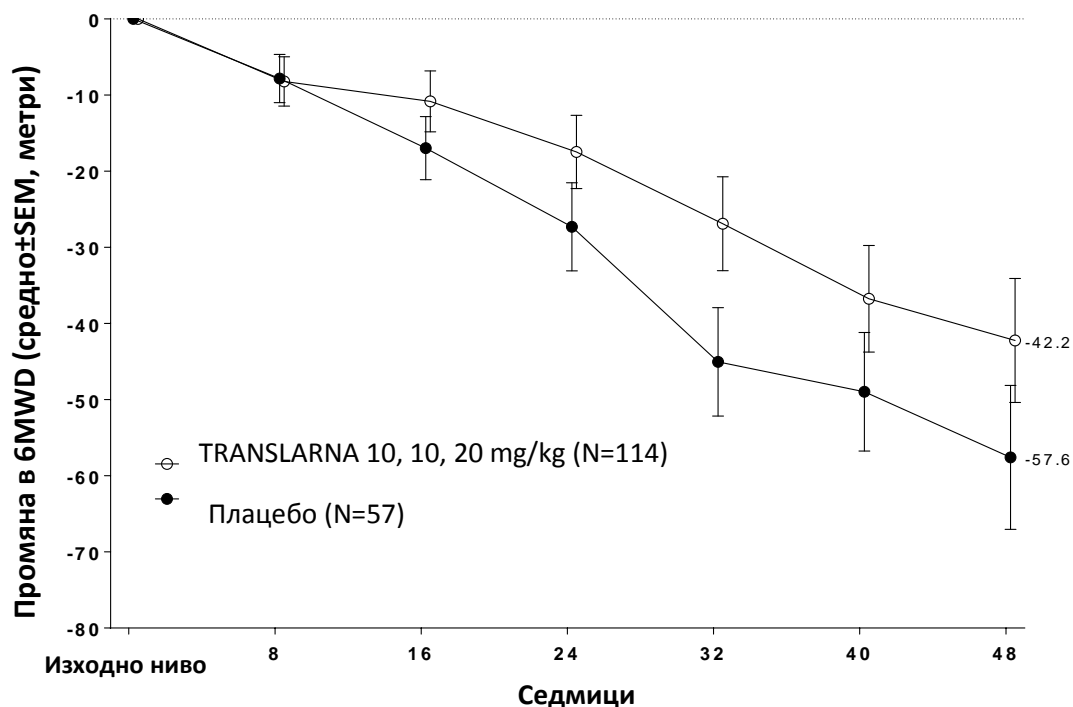
При тези пациенти средната промяна във функционалните тестове със засичане на време от изходно ниво до седмица 48 е по-добра в групата с аталурен 40/ mg/kg/ден, отколкото в групата с плацебо, по отношение на времето за пробягване/извървяване на 10 метра (по-добро с 3,5 секунди), времето за изкачване на 4 стъпала (по-добро с 6,4 секунди) и времето за слизане по 4 стъпала (по-добро с 5,0 секунди).

В проучване 2 са оценени 230 пациенти от мъжки пол на възраст от 7 до 14 години. От всички пациенти се изисква да могат да извървят ≥ 150 метра и не повече от 80% от прогнозираните без необходимост от помощни устройства по време на скрининг на 6MWT. Повечето пациенти в двете групи на лечение на лечение са от бялата раса (76%). Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 и получават аталурен 40 mg/kg/ден ($n=115$) или плацебо ($n=115$) 3 пъти на ден (сутрин, обед и вечер).

Пациентите, лекувани с аталурен имат клинична полза, измерена чрез изразени числено благоприятни разлики спрямо плацебо при първичната и вторичните крайни точки за ефикасност. Тъй като първичната крайна точка (промяна на 6MWD от изходно ниво на седмица 48) не постигна статистическа значимост ($p \leq 0,05$), всички други р-стойности трябва да се считат за номинални.

В популацията ИТТ, разликата между групите с аталурен и плацебо по отношение на средната промяна при наблюдаваното 6MWD от изходно ниво до седмица 48 е 15,4 метра повече в групата с аталурен 40 mg/kg/ден спрямо групата с плацебо. В статистически базиран модел, очакваната средна разлика е 13,0 метра ($p=0,213$), Фигура 4. Разликата между аталурен и плацебо се поддържа от седмица 16 до края на проучването.

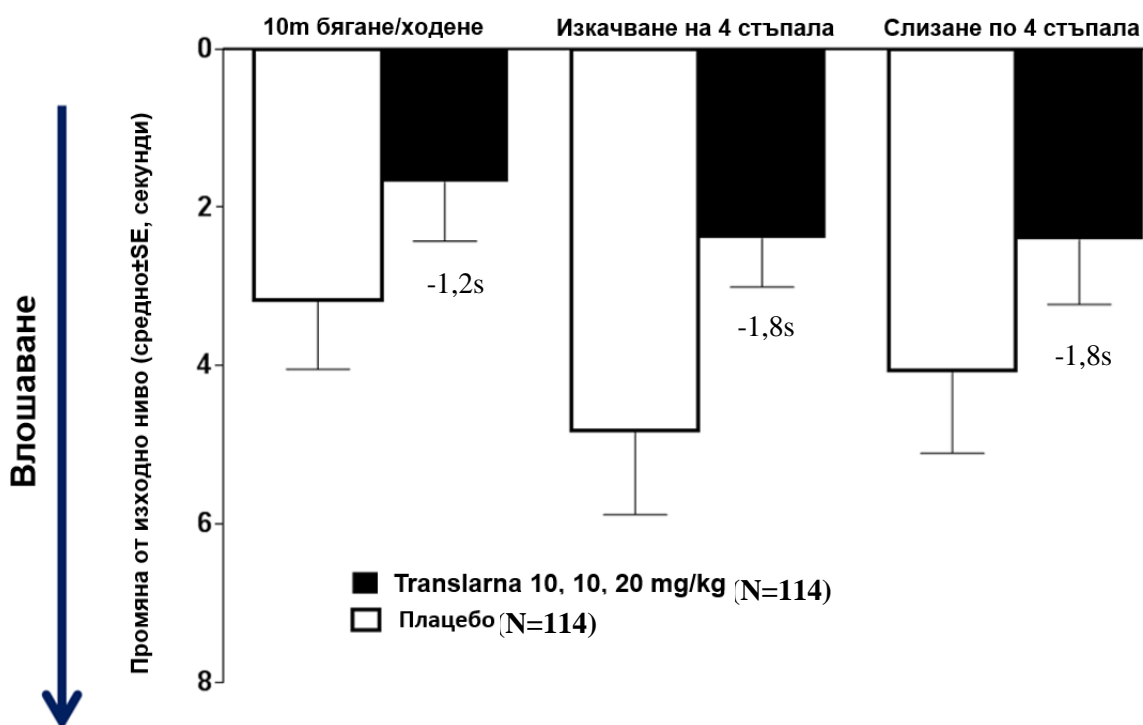
Фигура 4. Средна промяна в извървяването за 6 минути разстояние (Проучване 2)



През 48-те седмици при пациентите, лекувани с аталурен намаляването на мускулна функция е по-малко, което се вижда от по-малките увеличения на времето за пробягване/извървяване на 10 метра, изкачване на 4 стъпала и слизане на 4 стъпала в групата, лекувана с аталурен спрямо плацебо. Разликите в полза на аталурен спрямо плацебо по отношение на средните промени при функционалните тестове за време на седмица 48 в популацията ГТ достигат прага за клинично значима разлика (промени ~1 до 1,5 секунди).

Средната промяна при функционалните тестове за време от изходното ниво до седмица 48 е по-добра в групата с аталурен 40 mg/kg/ден спрямо плацебо в наблюдаваното време за пробягване/извървяване на 10 метра (по-добро с 1,2 секунди, $p=0,117$), време за изкачване на 4 стъпала (по-добро с 1,8 секунди, $p=0,058$) и време за слизане по 4 стъпала (по-добро с 1,8 секунди, $p=0,012$), Фигура 5.

Фигура 5. Средна промяна при функционалните тестове за време (Проучване 2)



Времето до достигане на 10% влошаване на резултата за 6MWD е определено като последното време, при което 6MWD не е 10% по-лошо от изходното ниво. В популацията ГТТ, коефициентът на риск за аталурен спрямо плацебо е 0,75 ($p=0,160$), представляващо 25% намаление на риска при 10% влошаване на резултата за 6MWD.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултати от проучвания с аталурен при nmDMD в две подгрупи на педиатричната популация, от раждане до възраст по-малка от 28 дни и кърмачета на възраст от 28 дни до под 6 месеца, съгласно решение на Плана за педиатрично изследване (Paediatric Investigation Plan, PIP), за разрешеното показание (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултати от проучвания с аталурен при nmDMD в една подгрупа на педиатричната популация на възраст от 6 месеца до под 5 години съгласно решението на Плана за педиатрично изследване (PIP), за разрешеното показание (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този продукт се очакват допълнителни данни.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт и неговата КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Приложението на аталурен, след корекция спрямо теглото (mg/kg), води до сходни експозиции в стационарно състояние (AUC) при деца и юноши, страдащи от nmDMD, с широк диапазон на телесното тегло. Въпреки че аталурен е практически неразтворим във вода, аталурен се абсорбира лесно след перорално приложение под формата на суспензия.

Общи характеристики на аталурен след приложение

Абсорбция

Върховете плазмени нива на аталурен се достигат приблизително 1,5 часа след прием на дозата при пациенти, приемащи лекарствения продукт в рамките на 30 минути след хранене. Оценено е, че пероралната бионаличност на аталурен е $\geq 55\%$, въз основа на възстановената радиоактивност в урината, в проучване с една доза радиомаркиран аталурен. Плазмените концентрации на аталурен в стационарно състояние нарастват пропорционално с нарастване на дозата. Плазмените концентрации в стационарно състояние са пропорционални на дозата за дози аталурен между 10 и 50 mg/kg, като след многократни дози не се наблюдава акумулиране.

Разпределение

In vitro аталурен се свързва в размер на 99,6% с човешките плазмени протеини, като свързването не зависи от плазмената концентрация. Аталурен не се разпределя в червените кръвни клетки.

Биотрансформация

Аталурен се метаболизира чрез конюгация, посредством уридин дифосфат глюкуронилтрансферазните (uridine diphosphate glucuronosyltransferase, UGT) ензими, предимно UGT1A9, в черния дроб и червата.

Аталурен-O-1 β -ацил глюкуронид е единственият метаболит, открит в плазмата, *In vivo*, след перорално приложение на радиомаркиран аталурен. Експозицията към този метаболит при хора е приблизително 8% от плазмената AUC на аталурен.

Елиминиране

Плазменият полуживот на аталурен варира между 2-6 часа и не се влияе от дозата и многократното приложение. Елиминирането на аталурен зависи от чернодробната и чревна глюкуронидация на аталурен, последвани от бъбречна екскреция на формирания глюкуронидов метаболит.

След единична перорална доза радиомаркиран аталурен, приблизително половината от приложената радиоактивна доза е възстановена в изпражненията, а остатъкът е възстановен в урината. В урината, непромененият аталурен и метаболита ацил глюкуронид възлизат на съответно <1% и 49% от приложената доза.

Линейност/нелинейност

Плазмените концентрации в стационарно състояние са пропорционални на дозата за дози аталурен между 10 и 50 mg/kg, като след многократни дози не се наблюдава натрупване. Въз основа на данни при здрави доброволци, относителната бионаличност на аталурен е приблизително 40% по-ниска в стационарно състояние, отколкото след началната доза. Оценено е, че началото на редукцията в относителната бионаличност възниква приблизително 60 часа след първата доза. Установено е стабилно състояние след приблизително две седмици прием на дози три пъти дневно.

Характеристики при специфични групи участници или пациенти

Възраст

Възрастта не оказва очевиден ефект върху плазмената експозиция на аталурен, въз основа на данните от участниците на възраст от 5 до 57 години. Не се изисква коригиране на дозите спрямо възрастта.

Пол

В клинични изпитвания на pmDMD не са проучвани жени. Въпреки това, полът не оказва очевиден ефект върху плазмената експозиция на аталурен при други популации.

Раса

Малко вероятно е фармакокинетиката на аталурен да се влияе значително от UTG1A9 полиморфизми при европейската популация. Поради ниския брой участници от други раси в клиничните проучвания, не може да се направи заключение за ефекта на UTG1A9 при други етнически групи.

Бъбречни и чернодробни увреждания

Не са провеждани проучвания с Translarna при пациенти с бъбречни или чернодробни увреждания. Пациентите с бъбречни или чернодробни увреждания трябва внимателно да се наблюдават.

Неспособност за ходене

Няма очевидни разлики в относителната бионаличност в стационарно състояние и клирънса поради загуба на способността за ходене. Не се изисква корекция на дозата при пациенти, които започват да губят способност за ходене.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и генотоксичност.

Наличен е стандартния пакет проучвания на репродуктивната токсичност. Не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъже и жени, но ефектите от лечението в ранна детска възраст върху фертилитета при съзряване не са изследвани. При плъхове и зайци са установени ембриофетална токсичност (напр. повишени ранни резорбции, постимплантационна загуба, намален брой жизнеспособни фетуси) и признаци на забавено развитие (повишени скелетни вариации) при наличие на токсичност за майката. Експозицията в ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции (no observed adverse effect level, NOAEL), е сходна с (зайци) или 4 пъти по-висока (плъхове) от системната експозиция при хора (40 mg/kg/ден). С радиомаркиран аталурен при плъхове е демонстрирано преминаване в плацентата. В изследване с една относително ниска доза 30 mg/kg, приложена на майката, концентрацията на радиоактивност във фетуса е $\leq 27\%$ от концентрацията при майката. В проучване на токсичността за пре/постнаталното развитие при експозиция около 5 пъти по-голяма от тази при хора, са наблюдавани значителна токсичност за майката, както и ефекти върху телесното тегло и развитието на двигателната дейност на малките. Относно неонаталната токсичност, системната експозиция при майката в ниво, при което не се наблюдава ефект (no observed effect level, NOEL), е около 3 пъти по-висока от експозицията при хора. При една относително ниска доза 30 mg/kg радиомаркиран аталурен, приложен на майката, най-високата измерена концентрация на радиоактивност в млякото на плъхове е 37% от плазмената концентрация при майката. Наличието на радиоактивност в плазмата на малките потвърждава, че те абсорбират аталурен от млякото.

Възниква токсичност за бъбреците (нефроза в дисталния нефрон) в проучвания с многократна перорална доза при мишки, чиято системна експозиция е 0,3 пъти по-висока от AUC в стационарно състояние при пациенти, които приемат Translarna в съответните сутрешни, обедни и вечерни дози, възлизали на или по-високи от 40 mg/kg.

В 26-седмичен трансгенен миши модел за карциногенност не са открити доказателства за карциногенност. В 2-годишно проучване на карциногенността при плъхове е установен един случай на хиберном. Освен това, при експозиция много по-висока, отколкото тази при пациенти, е установено нарастване на туморите на пикочния мехур (които възникват рядко). Малко вероятно е туморите на пикочния мехур да имат значение при хората.

Едно от двете 26-седмични проучвания с многократно прилагане при плъхове (чието приложение започва при плъхове на възраст 4-5 седмици) показва свързано с дозата повишаване на честотата на възникване на злокачествен хиберном, рядко срещан тумор при плъхове. Освен това, в 2-годишно проучване на карциногенността при плъхове е установен

един случай на злокачествен хиберном при прием на най-високата доза. Фоновата честота на този вид тумор при плъхове, както и при хора, е много ниска, като механизмът, причиняващ тези тумори в проучванията при плъхове (включително връзката му с лечението с аталурен) е неизвестен. Не е известно значението за хората.

В 1-годишно проучване при кучета на възраст 10-12 седмици са установени находки в надбъбречната жлеза (огнищно възпаление и дегенерация на зоните в кората, които произвеждат глюкокортикоиди) и леко нарушение на производството на кортизол след екзогенна стимулация с адренкортикотропен хормон. Тези находки са наблюдавани при кучета, чиято системна експозиция е 0,8 пъти по-висока от AUC в стационарно състояние при пациенти, които приемат Translarna в съответните сутрешни, обедни и вечерни дози, възлизащи на или по-високи от 40 mg/kg/ден. Наблюдавана е висока концентрация на аталурен в надбъбречната жлеза, в проучване на разпределението при плъхове.

В допълнение към гореспоменатите ефекти, са установени няколко други нежелани реакции с по-малко значение в проучвания с многократни дози. По-конкретно те се изразяват в понижено покачване на телесното тегло, намален прием на храна и увеличено тегло на черния дроб без хистологичен корелат и с неясно клинично значение. Също така проучванията при плъхове и кучета показват промени в плазмените липиди (холестерол и триглицериди) което предполага промени в метаболизма на мазнините.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полидекстроза (E1200)

Макрогол

Полоксамер

Манитол (E421)

Кросповидон

Хидроксиетил целулоза

Изкуствен аромат на ванилия: малтодекстрин, изкуствени аромати и пропиленгликол.

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)

Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

Най-добре е всяка приготвена доза да се приложи веднага след приготвяне. Приготвената доза трябва да се изхвърли, ако не е използвана в рамките на 24 часа след приготвянето ѝ, когато се съхранява в хладилник (2 - 8°C), или в рамките на 3 часа, когато се съхранява при стайна температура (15 - 30°C).

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Топлинно запечатано ламинирано саше от алуминиево фолио: полиетилен терефталат (защитен от деца), полиетилен (оцветяване и свързване полиестер/фолио), алуминиево фолио (влагоспиращо), лепило (от класа на полиуретана), съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат (запечатваща смола за цялост на опаковката).

Опаковка от 30 сашета.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Сашетата трябва да се отварят в момента на приготвяне на дозата. Цялото съдържание на всяко саше трябва да се смеси с най-малко 30 ml течност (вода, мляко, плодов сок) или 3 супени лъжици полутвърда храна (кисело мляко или ябълково пюре). Приготвената доза трябва да се смеси добре преди приложение. Количеството на течността или полутвърдата храна трябва да се увеличи въз основа на предпочитанията на пациента.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PTC Therapeutics International Limited
5th Floor
3 Grand Canal Plaza
Grand Canal Street Upper
Dublin 4
D04 EE70
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Translarna 125 mg гранули за перорална суспензия
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg гранули за перорална суспензия
EU/1/13/902/002

Translarna 1 000 mg гранули за перорална суспензия
EU/1/13/902/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 31 юли 2014 г.

Дата на последно подновяване: 09 януари 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Великобритания

PTC Therapeutics International Limited
5th Floor
3 Grand Canal Plaza
Grand Canal Street Upper
Dublin 4
D04 EE70
Ирландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт, са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал.7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР. Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД
РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

Това е разрешаване за употреба под условие и съгласно чл. 14, ал. 7 от Регламент (ЕО)
№ 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да потвърди ефикасността и безопасността на аталурен при лечението на пациенти, способни да ходят с pmDMD на възраст 5 или повече години, МАН трябва да проведе и представи резултатите от многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, 18-месечно, плацебо-контролирано проучване, последвано от открито, 18-месечно продължение съгласно приет протокол.	Дата на представяне на окончателен доклад по проучването: Септември, 2021 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Translarna 125 mg гранули за перорална суспензия
аталурен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 125 mg аталурен.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули за перорална суспензия.
30 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PTC Therapeutics International Limited
5th Floor
3 Grand Canal Plaza
Grand Canal Street Upper
Dublin 4
D04 EE70
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/902/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Translarna 125 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Алуминиево саше

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Translarna 125 mg гранули за перорална суспензия
аталурен

Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

125 mg

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Translarna 250 mg гранули за перорална суспензия
аталурен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 250 mg аталурен.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули за перорална суспензия.
30 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PTC Therapeutics International Limited
5th Floor
3 Grand Canal Plaza
Grand Canal Street Upper
Dublin 4
D04 EE70
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/902/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Translarna 250 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Алуминиево саше

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Translarna 250 mg гранули за перорална суспензия
аталурен

Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

250 mg

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Translarna 1 000 mg гранули за перорална суспензия
аталурен

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 1 000 mg аталурен.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули за перорална суспензия.
30 сашета

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PTC Therapeutics International Limited
5th Floor
3 Grand Canal Plaza
Grand Canal Street Upper
Dublin 4
D04 EE70
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/902/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Translarna 1 000 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Алуминиево саше

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Translarna 1 000 mg гранули за перорална суспензия
аталурен

Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 000 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Translarna 125 mg гранули за перорална суспензия
Translarna 250 mg гранули за перорална суспензия
Translarna 1000 mg гранули за перорална суспензия
Аталурен (Ataluren)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщавате всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Translarna и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Translarna
3. Как да приемате Translarna
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Translarna
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Translarna и за какво се използва

Translarna е лекарство, което съдържа активното вещество аталурен.

Translarna се използва за лечение на мускулна дистрофия тип Duchenne, причинена от специфичен генетичен дефект, който засяга нормалната мускулна функция.

Translarna се използва за лечение на пациенти на възраст 5 години и повече, които могат да ходят.

Вие или Вашето дете ще бъдете изследвани от Вашия лекар преди начало на лечението с Translarna, за да се потвърди, че е подходящо Вашата болест да се лекува с това лекарство.

Как действа Translarna?

Мускулната дистрофия тип Duchenne се причинява от генетични промени, които водят до аномалия в мускулния протеин, наречен дистрофин, който е необходим на мускулите, за да функционират правилно. Translarna позволява да се произвежда действащ дистрофин и помага на мускулите да функционират правилно.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Translarna

Не приемайте Translarna

- Ако сте алергични към аталурен или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- Ако приемате лечение с определени антибиотици като гентамицин, тобрамицин или стрептомицин чрез инжекция във вена.

Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар трябва да направи кръвно изследване, за да потвърди, че е подходящо Вашата болест да се лекува с Translarna. Ако имате някакви проблеми с бъбреците или черния дроб, Вашият лекар трябва редовно да проверява чернодробните и бъбречните Ви функции.

Вашият лекар ще изследва нивата на липидите (мазнини като холестерол и триглицериди) във кръвта Ви и бъбречните Ви функции на всеки 6 до 12 месеца. Вашият лекар ще следи кръвното Ви налягане на всеки 6 месеца, ако приемате кортикостероидно лекарство.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се дава на деца на възраст под 5 години, тъй като не е изследвано при тази група пациенти.

Други лекарства и Translarna

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. По-конкретно не приемайте Translarna с антибиотиците гентамицин, тобрамицин или стрептомицин, приложени чрез инжекция. Те могат да засегнат Вашите бъбречни функции.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

Лекарство	Обичайно предписвано за
ацикловир	лечение на лещенка [варицела]
адефовир	лечение на хроничен хепатит В и/или HIV
аторвастатин	понижаване на липидите
бензилпеницилин	тежки инфекции
буметанид	лечение или профилактика на застойна сърдечна недостатъчност
каптоприл	лечение или профилактика на застойна сърдечна недостатъчност
ципрофлоксацин	лечение на инфекции
фамотидин	лечение на активна язва на дванадесетопръстника, стомашно-чревна рефлуксна болест
фуросемид	лечение или профилактика на застойна сърдечна недостатъчност
метотрексат	ревматоиден артрит, псориазис
олмесартан	есенциална хипертония при възрастни
озелтамивир	профилактика на грип
фенобарбитал	сънотворно, профилактика на припадъци
питавастатин	понижаване на липидите
правастатин	понижаване на липидите
рифампицин	лечение на туберкулоза
розувастатин	понижаване на липидите
ситаглиптин	диабет тип 2
телмисартан	лечение или профилактика на застойна сърдечна недостатъчност
валсартан	лечение или профилактика на застойна сърдечна недостатъчност

Тези лекарства не са изследвани заедно с Translarna и Вашият лекар може да реши да Ви наблюдава внимателно.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Ако забременеете, докато приемате Translarna, незабавно се консултирайте с Вашия лекар, тъй като приемът на Translarna не се препоръчва по време на бременност или кърмене.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате замаяни, не шофирайте, не карайте велосипед и не работете с машини.

3. Как да приемате Translarna

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Translarna се предлага в сашета със следните концентрации: 125 mg, 250 mg и 1000 mg аталурен на саше. Вашият лекар или фармацевт ще Ви каже точния брой сашета и каква концентрация да приемате всеки път.

Вашата доза Translarna зависи от Вашето телесно тегло. Препоръчителната доза е 10 mg/kg телесно тегло сутрин, 10 mg/kg телесно тегло по обед и 20 mg/kg телесно тегло вечер (което прави обща дневна доза 40 mg/kg телесно тегло).

Лекарството се приема през устата, смесено с течност или с полутвърда храна.

Отваряйте сашето само в момента, в който приемате лекарството, и използвайте цялото количество от сашето. Цялото съдържание на всяко саше трябва да се смеси с най-малко 30 ml течност (вода, мляко, плодов сок) или 3 супени лъжици полутвърда храна (кисело мляко или ябълково пюре). Може да увеличите количеството на течността или полутвърдата храна в зависимост от Вашите предпочитания.

Таблица за дозирането

Диапазон на теглото (kg)		Брой сашета								
		Сутрин			По обед			Вечер		
		125 mg сашета	250 mg сашета	1000 mg сашета	125 mg сашета	250 mg сашета	1000 mg сашета	125 mg сашета	250 mg сашета	1000 mg сашета
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Translarna се приема през устата 3 пъти дневно - сутрин, обед и вечер. Трябва да изминат 6 часа между сутрешната и обедна доза, 6 часа между обедната и вечерната доза и 12 часа между вечерната доза и първата доза на следващия ден. Например може да приемете Translarna в 7:00 часа сутринта със закуска, в 1:00 часа следобед с обяд и отново около 7:00 часа вечерта с вечеря.

Редовно пийте вода или други течности, за да избегнете обезводняване, докато приемате Translarna.

Ако сте приели повече от необходимата доза Translarna

Свържете се с Вашия лекар, ако приемете повече от препоръчителната доза Translarna. Може да изпитате леко главоболие, гадене, повръщане или диария.

Ако сте пропуснали да приемете Translarna

Приемете дозата, ако приемът на Translarna закъснява с не повече от 3 часа след сутрешната или обедната доза или с не повече от 6 часа след вечерната доза. Помнете, че трябва да приемете следващата доза навреме.

Не приемайте дозата, ако приемът на Translarna закъснява с повече от 3 часа след сутрешната или обедната доза или с повече от 6 часа след вечерната доза. Приемете следващите дози навреме.

Не взимайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Важно е да се прилага правилната доза. Възможно е Translarna да не е толкова ефективен за лечение на Вашите симптоми, ако приемате по-голяма доза препоръчителната.

Ако сте спрели приема на Translarna

Не трябва да спирате приема на Translarna, без да сте говорили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Възможно е да получите една или повече от следните нежелани реакции след прием на Translarna:

Много чести нежелани реакции (възможно е да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Повръщане

Чести нежелани реакции (възможно е да засегнат до 1 на 10 души)

- Намален апетит
- Високи нива на триглицериди в кръвта
- Главоболие
- Гадене
- Загуба на тегло
- Високо кръвно налягане.
- Кашлица
- Кръвотечение от носа
- Констипация
- Газове
- Стомашен дискомфорт
- Стомашни болки
- Обрив
- Болки в ръцете или краката
- Болка в гърдите
- Неволево уриниране
- Кръв в урината
- Температура

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Повишени стойности на липидите в кръвта
- Повишени стойности в изследванията на бъбречните функции

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Translarna

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и сашето. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Приемайте всяка приготвена доза незабавно след приготвяне. Изхвърлете приготвената доза, ако тя не е приета в рамките на 24 часа след приготвянето ѝ, когато се съхранява в хладилник (2 - 8°C), или в рамките на 3 часа, когато се съхранява при стайна температура (15 - 30°C).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Translarna

Translarna се предлага в 3 концентрации, като всяка съдържа 125 mg, 250 mg и 1 000 mg активно вещество, наречено аталурен. Другите съставки са: полидекстроза (E1200), макрогол, полоксамер, манитол, (E421), кросповидон, хидроксиетил целулоза, изкуствен аромат на ванилия (малтодекстрин, изкуствени аромати и пропиленгликол), силициев диоксид, колоиден безводен (E551), магнезиев стеарат.

Как изглежда Translarna и какво съдържа опаковката

Translarna представлява бели до почти бели гранули за перорална суспензия в сашета. Translarna се предлага в опаковки, съдържащи 30 сашета.

Притежател на разрешението за употреба

PTC Therapeutics International Limited
5th Floor
3 Grand Canal Plaza
Grand Canal Street Upper
Dublin 4
D04 EE70
Ирландия

Производител

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Великобритания

PTC Therapeutics International Limited
5th Floor
3 Grand Canal Plaza
Grand Canal Street Upper
Dublin 4
D04 EE70
Ирландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.