

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Translarna 125 mg granule pro perorální suspenzi
Translarna 250 mg granule pro perorální suspenzi
Translarna 1 000 mg granule pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Translarna 125 mg granule pro perorální suspenzi
Jeden sáček obsahuje atalurenium 125 mg.

Translarna 250 mg granule pro perorální suspenzi
Jeden sáček obsahuje atalurenium 250 mg.

Translarna 1 000 mg granule pro perorální suspenzi
Jeden sáček obsahuje atalurenium 1 000 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Granule pro perorální suspenzi.
Bílé až téměř bílé granule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Translarna je indikován k léčbě Duchennovy svalové dystrofie vzniklé v důsledku nonsense mutace v genu pro dystrofin u chodících pacientů ve věku od 5 let (viz bod 5.1). U nechodících pacientů účinnost nebyla prokázána.

Přítomnost nonsense mutace v genu pro dystrofin má být stanovena genetickými testy (viz bod 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Translarna má zahajovat pouze specializovaný lékař se zkušenostmi s léčbou Duchennovy/Beckerovy svalové dystrofie.

Dávkování

Ataluren se podává perorálně každý den ve 3 dávkách.

První dávka se užívá ráno, druhá v poledne a třetí večer. Doporučené intervaly mezi dávkami jsou 6 hodin mezi ranní a polední dávkou, 6 hodin mezi polední a večerní dávkou a 12 hodin mezi večerní dávkou a první dávkou podanou následující den.

Doporučená dávka přípravku je 10 mg/kg tělesné hmotnosti ráno, 10 mg/kg tělesné hmotnosti v poledne a 20 mg/kg tělesné hmotnosti večer (pro dosažení celkové denní dávky 40 mg/kg tělesné hmotnosti).

Přípravek Translarna je dostupný v sáčcích obsahujících 125 mg, 250 mg nebo 1 000 mg atalurenu. Následující tabulka poskytuje informace, kolik sáčků o určité síle je třeba použít při přípravě doporučené dávky pro dané rozmezí tělesné hmotnosti.

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg)		Počet sáčků								
		Ráno			V poledne			Večer		
		125mg sáčky	250mg sáčky	1 000mg sáčky	125mg sáčky	250mg sáčky	1 000mg sáčky	125mg sáčky	250mg sáčky	1 000mg sáčky
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

Opožděná nebo vynechaná dávka

Jestliže zpoždění při podání atalurenu činí méně než 3 hodiny po ranní či polední dávce nebo méně než 6 hodin po večerní dávce, dávka by měla být užita beze změny následujícího dávkovacího schématu. Jestliže je zpoždění delší než 3 hodiny po ranní nebo polední dávce nebo delší než 6 hodin po večerní dávce, neměla by se dávka užívat a pacient by měl pokračovat podle obvyklého dávkovacího schématu. V případě vynechání dávky by pacienti neměli dávku zdvojnásobovat ani užívat dávku navíc. Je důležité podávat správnou dávku. Zvýšení doporučené dávky může být spojeno se snížením účinnosti.

Zvláštní populace

Starší lidé

Bezpečnost a účinnost atalurenu u pacientů ve věku 65 let a starších nebyla dosud stanovena (viz bod 5.2.)

Insuficience ledvin a jater

Bezpečnost a účinnost atalurenu u pacientů s poruchou funkce ledvin a jater nebyla dosud stanovena (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Translarna u dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Translarna se užívá perorálně po smísení do formy suspenze v tekutině nebo v polotekuté stravě. Sáčky se mají otevírat až v době přípravy dávky. Celý obsah každého sáčku by se měl smísit s minimálně 30 ml tekutiny (vody, mléka, ovocného džusu), nebo 3 lžícemi polotekuté stravy (jogurtu nebo jablečného protlaku). Připravená dávka by se před podáním měla dobře promísit. Množství tekutin nebo polotekuté stravy lze zvýšit podle preferencí pacienta. Pacienti by měli užít celou dávku.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné užívání intravenózních aminoglykosidů (viz bod 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti, kteří nenesou nonsense mutaci

Onemocnění pacientů musí být založeno na nosičství nonsense mutace v genu pro dystrofin, stanovené genetickými testy. Pacientům, kteří nonsense mutaci nenesou, nemá být ataluren podáván.

Porucha funkce ledvin a jater

Pacienti s poruchami funkce ledvin či jater by měli být pečlivě sledováni.

Změny lipidového profilu

Protože u některých pacientů v klinických studiích byly hlášeny změny lipidového profilu (zvýšené triglyceridy a cholesterol), u pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií s nonsense mutací (nmDMD), kterým je podáván ataluren, se doporučuje každoročně nebo podle klinického stavu pacienta i častěji monitorovat celkový cholesterol, LDL, HDL a triglyceridy.

Hypertenze při současném užívání systémových kortikosteroidů

Protože v klinických studiích byla u některých pacientů při současném užívání systémových kortikosteroidů hlášena hypertenze, u pacientů s DMD s nonsense mutací, kterým je podáván ataluren souběžně s kortikosteroidy, se doporučuje každých 6 měsíců nebo podle klinického stavu pacienta i častěji monitorovat klidový systolický a diastolický krevní tlak.

Monitorování renálních funkcí

Protože v kontrolovaných studiích nonsense mutace v genu pro dystrofin byl pozorován mírný vzestup průměrné hodnoty sérového kreatininu, dusíku močoviny (BUN) v krvi a cystatinu C, u pacientů s DMD s nonsense mutací, kterým je podáván ataluren, se doporučuje každých 6 až 12 měsíců nebo podle klinického stavu pacienta i častěji monitorovat hladiny sérového kreatininu, BUN a cystatinu C.

Možné interakce s jinými léčivými přípravky

Při současném podávání atalurenu s léčivými přípravky, které jsou induktory UGT1A9 nebo substráty OAT1, OAT3 nebo OATP1B3 (viz bod 4.5), je zapotřebí opatrnosti.

Aminoglykosidy

Bylo prokázáno, že aminoglykosidy snižují čtecí aktivitu atalurenu *in vitro*. Bylo navíc zjištěno, že ataluren zvyšuje nefrotoxicitu intravenózních aminoglykosidů. Je nutné se vyvarovat současného podávání těchto léčivých přípravků s atalurenem (viz bod 4.3). Protože není znám mechanismus, kterým ataluren zvyšuje nefrotoxicitu intravenózních aminoglykosidů, souběžné použití jiných nefrotoxických léčivých přípravků s atalurenem se nedoporučuje. Pokud se této situaci nelze vyhnout (např. vankomycin k léčbě MRSA), doporučuje se pečlivé monitorování renálních funkcí (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aminoglykosidy

Ataluren by neměl být podáván současně s intravenózními aminoglykosidy, protože v klinické studii u pacientů s nmCF byly zjištěny případy snížených renálních funkcí (viz bod 4.3).

U několika pacientů s nmCF léčených atalurenem a intravenózními aminoglykosidy spolu s dalšími antibiotiky z důvodu exacerbace cystické fibrózy došlo ke zvýšení hladin sérového kreatininu. Zvýšení sérového kreatininu ve všech případech ustoupilo při ukončení podávání intravenózních aminoglykosidů bez ohledu na pokračování nebo přerušování podávání přípravku Translarna. Tato zjištění naznačují, že současné podávání přípravku Translarna a intravenózních aminoglykosidů může zvyšovat nefrotoxický účinek aminoglykosidů. Proto je-li nezbytná léčba intravenózními aminoglykosidy, měla by být léčba přípravkem Translarna přerušena a poté znovu zahájena 2 dny po ukončení podávání aminoglykosidů. Účinek současného podávání atalurenu s jinými nefrotoxickými léčivými přípravky není znám.

V některých z těchto případů může být přispívajícím faktorem dehydratace. Pacienti by měli při užívání atalurenu zachovávat dostatečnou hydrataci (viz bod 4.4).

Účinek jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku atalurenu

Studie *in vitro* ukázaly, že ataluren je substrátem UGT1A9. Současné podávání rifampicinu, který je silným induktorem metabolických enzymů včetně UGT1A9, snížilo expozici atalurenu o 30 %. Význam těchto nálezů pro člověka není známý. Při současném podávání atalurenu s léčivými přípravky, které jsou induktory UGT1A9 (např. s rifampicinem), je zapotřebí opatrnosti.

Účinek atalurenu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Studie *in vitro* ukázaly, že ataluren má potenciál inhibovat UGT1A9, OAT1 (transportéru organických aniontů 1), OAT3 (transportéru organických aniontů 3) a OATP1B3 (transportního polypeptidu organických aniontů). Současné podávání atalurenu s mofetil-mykofenolátem zdravým subjektům nemělo žádný vliv na expozici jeho aktivnímu metabolitu, kyselině mykofenolové (substrátu UGT1A9). Jestliže je ataluren podáván současně s léčivými přípravky, které jsou substráty UGT1A9, není potřebná žádná úprava dávkování. Když je ataluren podáván současně s léčivými přípravky, které jsou substráty OAT1 nebo OATP1B3 (např. oseltamivirem, acyklovirem, kaptoprilem, furosemidem, bumetanidem, valsartanem, pravastatinem, rosuvastatinem, atorvastatinem, pitavastatinem), je zapotřebí opatrnosti vzhledem k riziku zvýšení koncentrace těchto léčivých přípravků. Opatrnosti je zapotřebí rovněž, když je ataluren podáván současně se substráty OAT3 (např. ciprofloxacinem), a to obzvláště s těmi substráty OAT3, které mají úzké terapeutické okno. V klinické studii byla míra expozice ciprofloxacinu o 32 % vyšší v přítomnosti atalurenu. V samostatné klinické studii byla míra expozice adefoviru o 60 % vyšší v přítomnosti atalurenu. Při současném podávání atalurenu s adefovirem je zapotřebí opatrnosti.

Na základě studií *in vitro* se očekává, že ataluren není inhibítorem ani p-gp mediovaného transportu ani metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450. Podobně se očekává, že ataluren není *in vivo* induktorem izoenzymů cytochromu P450.

Současné podávání kortikosteroidů (deflazakortu, prednisonu nebo prednisolonu) s atalurenem neovlivňuje plazmatické koncentrace atalurenu. Při současném podávání atalurenu nebyla pozorována klinicky významná změna plazmatických koncentrací kortikosteroidů. Tyto údaje nenaznačují zjevnou interakci léčivo-léčivo mezi kortikosteroidy a atalurenem a není nutná úprava dávky.

Léčivé přípravky, které postihují transportér p-glykoprotein

In vitro ataluren není substrátem transportéru p-glykoprotein. Farmakokinetika atalurenu pravděpodobně není ovlivněna léčivými přípravky, které inhibují transportér p-glykoprotein.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Není k dispozici dostatek údajů o použití atalurenu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu pouze v dávkách, které jsou toxické pro matku (viz bod 5.3).

Jako preventivní opatření se doporučuje vyhnout se použití atalurenu během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se ataluren/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování atalurenu/metabolitů do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit.

Kojení má být během léčby atalurenem přerušeno.

Fertilita

Neklinické údaje na základě standardní studie samčí a samičí toxicity u potkanů neodhalily riziko pro člověka (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinek atalurenu na řízení, na jízdu na kole nebo na obsluhu strojů nebyl testován. Pacienti, u kterých dochází k závratím, by měli být při řízení, jízdě na kole nebo při obsluze strojů opatrní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil atalurenu je založen na sdružených údajích ze dvou randomizovaných dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných, 48týdenních studií prováděných celkem na 232 mužských pacientech s Duchennovou svalovou dystrofií způsobenou nonsense mutací (nmDMD), kteří byli léčeni doporučenou dávkou 40 mg/kg/den (10, 10, 20 mg/kg; n=172) nebo dávkou 80 mg/kg/den (20, 20, 40 mg/kg, n=60) ve srovnání s pacienty léčenými placebem (n=172).

Nejčastějšími nežádoucími účinky ve 2 placebem kontrolovaných studiích byly zvracení, průjem, nauzea, bolest hlavy, bolest v nadbříšku a plynatost, vše se vyskytovalo u $\geq 5\%$ všech pacientů léčených atalurenem. V obou studiích 1/232 (0,43 %) pacientů léčených atalurenem přerušil léčbu kvůli nežádoucímu účinku zácpě a 1/172 (0,58 %) pacientů na placebo přerušil léčbu kvůli nežádoucímu účinku progresi onemocnění (ztráta schopnosti chůze).

Nežádoucí účinky byly všeobecně mírné nebo středně závažné a nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí příhody související s léčbou, které by se týkaly pacientů léčených v těchto 2 studiích atalurenem.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s nmDMD léčených doporučenou denní dávkou 40 mg/kg/den alaturenu ve 2 placebem kontrolovaných studiích jsou uvedeny v tabulce 1. Nežádoucí účinky hlášené u >1 pacienta ve skupině 40 mg/kg/den při vyšší frekvenci než u skupiny s placebem, jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů MedDRA, upřednostňovaných termínů a frekvence. Skupiny frekvencí jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u > 1 pacientů léčených atalurenem a nmDMD při vyšší frekvenci než u placebo ve 2 placebem kontrolovaných studiích (sdružená analýza)

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Frekvence neznámá
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu, hypertriglyceridémie	Změna lipidového profilu (zvýšené triglyceridy a cholesterol)
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy	
Cévní poruchy		Hypertenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, epistaxe	
Gastrointestinální poruchy	Zvracení	Nauzea, bolest v nadbřišku, břišní dyskomfort, zácpa	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Erytematózní vyrážka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Bolest končetin, muskuloskeletální bolest hrudníku	
Poruchy ledvin a močových cest		Hematurie, enuréza	Změna testů renálních funkcí (zvýšený kreatinin, dusík močoviny v krvi, cystatin C)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie, snížení tělesné hmotnosti	

Ve 48týdenní otevřené prodloužené studii s pacienty s nmDMD byl zjištěn podobný bezpečnostní profil u pacientů léčených ambulantně i u pacientů léčených neambulantně. Údaje o dlouhodobé bezpečnosti nejsou dostupné.

Popis vybraných nežádoucích účinků (abnormálních laboratorních hodnot)

Sérové lipidy

V průběhu randomizovaných, placebem kontrolovaných studií u nmDMD byly průměrné celkové hladiny cholesterolu a triglyceridů ve výchozím bodě normální a zvyšovaly se, přičemž dosáhly hraničně vysokých nebo vysokých hodnot. Hladiny lipidů se posunuly od normální hodnoty ve výchozím stavu k vyšším hodnotám (nad horní hranici normálu) ve 48. týdnu u mírně vyššího procentuálního podílu u pacientů dostávajících ataluren v porovnání s pacienty užívajícími placebo (celkový cholesterol 15,1 % vůči 6,1 %, triglyceridy 21,1 % vůči 13,4 % v pořadí ataluren vůči placebo). Hodnoty se v časně fázi studie obvykle stabilizovaly a při pokračování léčby se dále nezvyšovaly.

Testy renálních funkcí

Během randomizovaných, placebem kontrolovaných studií nmDMD byl pozorován mírný vzestup průměrných hodnot sérového kreatininu, BUN a cystatinu C. Hodnoty se v časně fázi studie obvykle stabilizovaly a při pokračování léčby se dále nezvyšovaly.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V*](#).

4.9 Předávkování

U zdravých dobrovolníků, kterým byla podána jedna perorální dávka 200 mg/kg atalurenu, došlo k přechodným, málo intenzivním symptomům bolesti hlavy, nevolnosti, zvracení a průjmu. U těchto subjektů nebyly pozorovány žádné závažné nežádoucí účinky. V případě podezření na předávkování by měla být poskytnuta podpůrná lékařská péče včetně konzultace se zdravotnickým pracovníkem a pečlivého sledování klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

jiná léčiva pro poruchy muskuloskeletálního systému,
ATC kód: M09AX03

Mechanismus účinku

Nonsense mutace v DNA má za následek předčasný stop kodon v mRNA. Tento předčasný stop kodon v mRNA způsobuje onemocnění tím, že ukončuje translaci ještě před vytvořením proteinu o plné délce. Ataluren umožňuje ribozomální čtení mRNA obsahující tento předčasný stop kodon, které vede k tvorbě proteinu o plné délce.

Farmakodynamické účinky

Neklinické experimenty *in vitro* s buňkami a rybími larvami s nonsense mutacemi pěstovanými v roztoku atalurenu ukázaly, že ataluren umožňuje ribozomální čtení, přičemž křivka závislosti odpovědi na koncentraci má zvonovitý tvar (tvar obráceného písmene U). Existují hypotézy, že *in vivo* může být křivka závislosti odpovědi na dávce také zvonovitá, údaje *in vivo* jsou ale příliš omezené na to, aby tuto hypotézu bylo možné potvrdit u myšího modelu DMD s nonsense mutací a u člověka.

Neklinické studie *in vitro* naznačují, že kontinuální expozice atalurenu může být důležitá z hlediska maximalizace aktivity a že účinky léčivé látky na ribozomální čtení kodonů předčasného ukončení vymizí krátce po vysazení atalurenu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku Translarna byla hodnocena ve 2 randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích u nmDMD Primárním cílovým parametrem účinnosti v obou klinických studiích byla změna vzdálenosti, kterou pacient ujde během 6minutového testu chůze (6MWD) ve 48. týdnu. Ostatními cílovými parametry zahrnutými do obou klinických studií byly doba do přetrvávajícího 10% zhoršení 6MWD, změna doby pro uběhnutí/ujití 10 metrů ve 48. týdnu, změna doby výstupu do 4 schodů ve 48. týdnu a změna doby sestupu ze 4 schodů ve 48. týdnu. U pacientů muselo být také zdokumentováno potvrzení přítomnosti nonsense mutace v genu pro dystrofín zjištěné pomocí genového sekvenování.

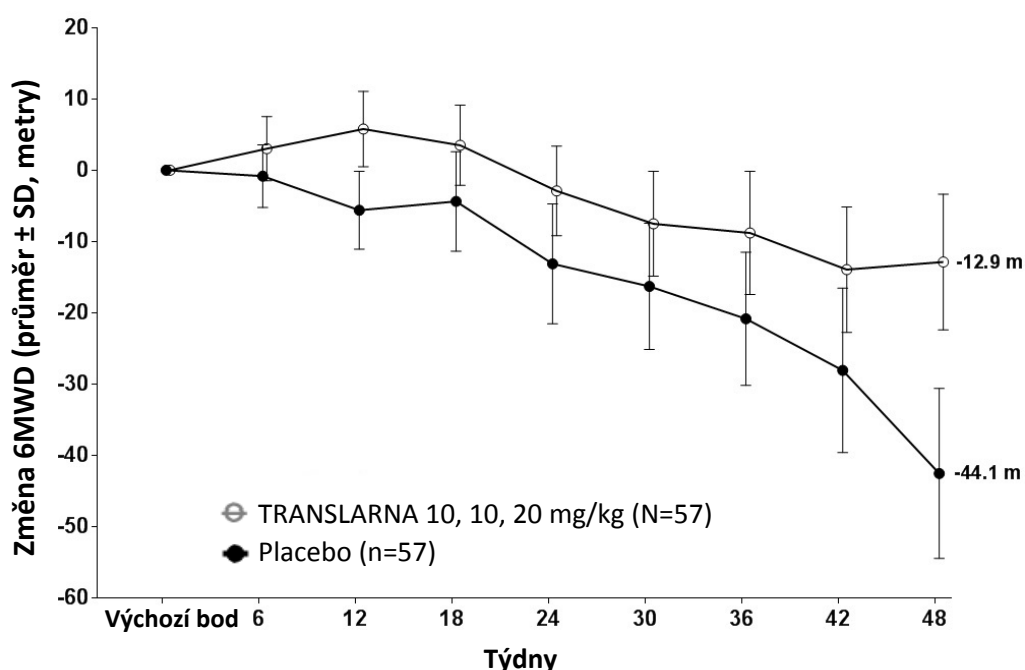
Studie 1 hodnotila 174 pacientů mužského pohlaví ve věku 5 až 20 let. Bylo nutné, aby všichni pacienti byli schopni ujit během screeningového 6minutového testu chůze (6MWT) ≥ 75 metrů bez podpůrných pomůcek. Většina pacientů (90 %) ve všech léčených skupinách byli běloši. Pacienti byli

randomizováni v poměru 1:1:1 a dostávali 3krát denně (ráno, v poledne, večer) ataluren nebo placebo, přičemž 57 pacientů dostávalo placebo, 57 pacientů dostávalo ataluren v dávce 40 mg/kg/den (10, 10, 20 mg/kg) 60 pacientů dostávalo ataluren v dávce 80 mg/kg/den (20, 20, 40 mg/kg).

Ve studii 1 *post hoc* analýza primárního cílového parametru ukázala, že u pacientů dostávajících 40 mg/kg/den atalurenu došlo mezi výchozím bodem a 48. týdnem k poklesu vzdálenosti 6MWD průměrně o 12,9 metrů, zatímco u pacientů dostávajících placebo došlo k poklesu této vzdálenosti průměrně o 44,1 metrů (Obr. 1). Průměrná změna vzdálenosti 6MWD mezi výchozím bodem a 48. týdnem byla tedy v rameni s atalurenem 40 mg/kg/den o 31,3 metrů lepší než v rameni s placebem ($p=0,056$). Ve statistickém modelu odhadu byl průměrný rozdíl 31,7 metru (upravená hodnota $p=0,0367$). Mezi atalurenem v dávce 80 mg/kg/den a placebem nebyly rozdíly.

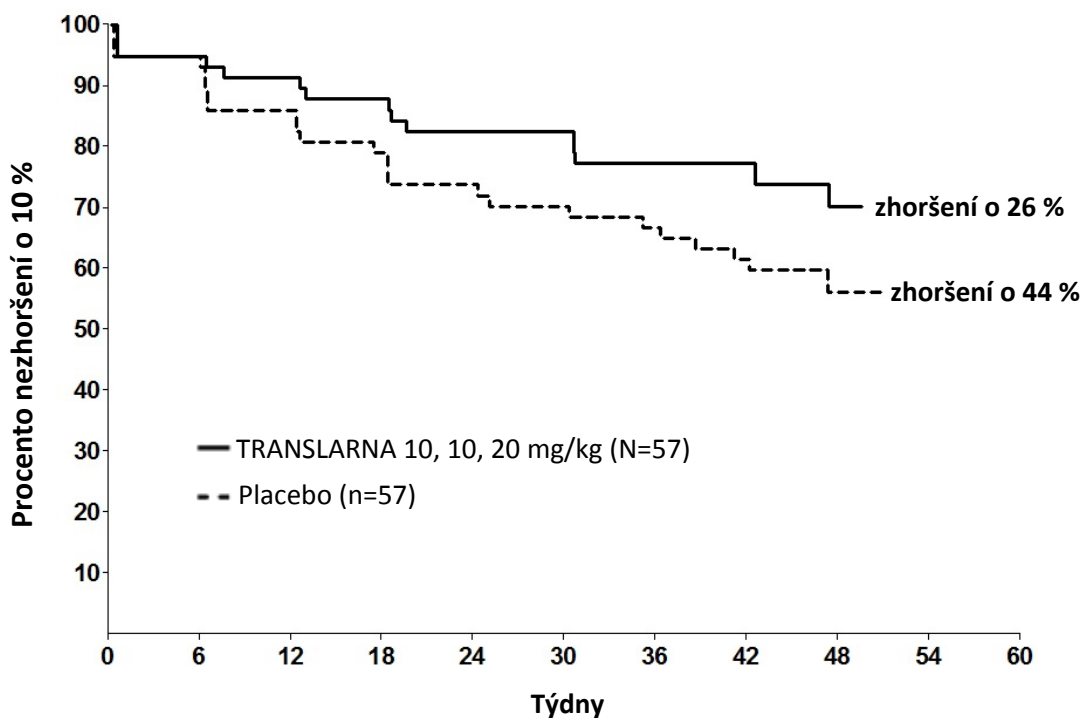
Tyto výsledky ukazují, že ataluren v dávce 40 mg/kg/den snižuje u pacientů s nmDMD ztrátu schopnosti chůze.

Obrázek 1. Průměrná změna vzdálenosti, kterou pacient ujede za 6 minut (studie 1)



Post hoc analýza doby do trvalého zhoršení vzdálenosti 6MWD o 10 % ukázala, že v rameni s atalurenem 40 mg/kg/den došlo do 48. týdne k progresi u 26 % pacientů oproti 44 % pacientů ve skupině s placebem ($p=0,0652$) (obrázek 2). Mezi atalurenem v dávce 80 mg/kg/den a placebem nebyly rozdíly. Tyto výsledky ukazují, že za 48 týdnů došlo ke zhoršení vzdálenosti 6MWD u nižšího počtu pacientů dostávajících ataluren 40 mg/kg/den.

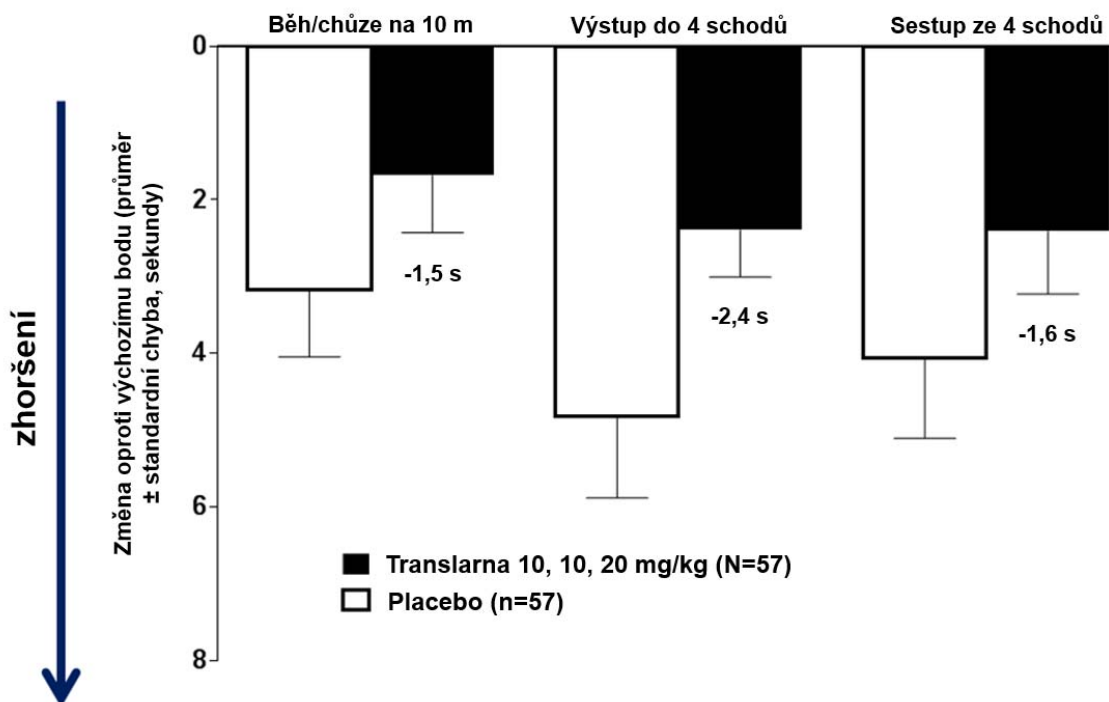
Obrázek 2. Kaplan-Meierova křivka doby do trvalého zhoršení vzdálenosti 6MWD o 10 % (studie 1)



Ve funkčních testech s měřením času (TFT), testech času potřebného k uběhnutí/ujití 10 metrů, k výstupu do 4 schodů a k sestupu ze 4 schodů byl u pacientů léčených atalurenem prokázán menší nárůst času potřebného k uběhnutí/ujití 10 metrů, výstupu do 4 schodů a sestupu ze 4 schodů, což naznačuje zpomalení progresu nmDMD vůči placebo.

Průměrná změna ve funkčních testech s měřením času mezi výchozím bodem a 48. týdnem byla v rameni s atalurenem 40 mg/kg/den lepší než u placebo u času potřebného k uběhnutí/ujití 10 metrů (lepší o 1,5 sekundy), času potřebného k výstupu do 4 schodů (lepší o 2,4 sekundy) i času potřebného k sestupu ze 4 schodů (lepší o 1,6 sekundy), obrázek 3.

Obrázek 3. Průměrná změna ve funkčních testech s měřením času (studie 1)



Výsledky testu vzdálenosti 6MWD u pacientů s výchozí vzdáleností 6MWD < 350 metrů.

U pacientů s výchozí vzdáleností 6MWD < 350 metrů byla průměrná změna vzdálenosti 6MWD mezi výchozím bodem a 48. týdnem v rameni s atalurenem 40 mg/kg/den o 68 metrů lepší než v rameni s placebem ($p=0,053$).

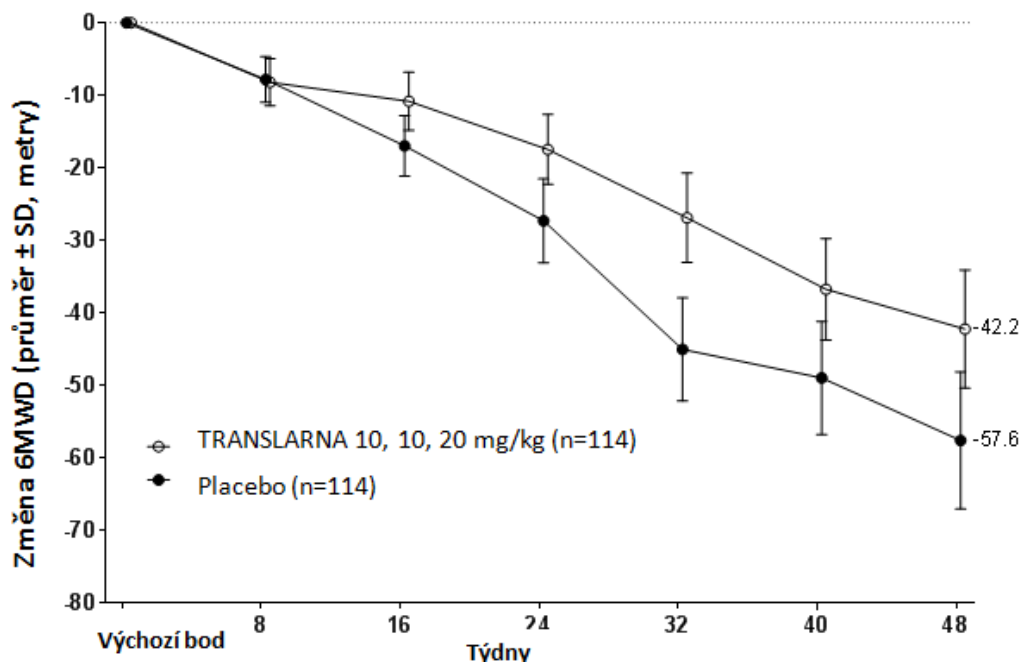
U těchto pacientů byla průměrná změna ve funkčních testech s měřením času mezi výchozím bodem a 48. týdnem v rameni s atalurenem 40 mg/kg/den lepší než u placeba u času potřebného k uběhnutí/ujití 10 metrů (lepší o 3,5 sekundy), času potřebného k výstupu do 4 schodů (lepší o 6,4 sekundy) i času potřebného k sestupu ze 4 schodů (lepší o 5,0 sekundy).

Studie 2 hodnotila 230 pacientů mužského pohlaví ve věku od 7 do 14 let. Všichni pacienti museli být schopni ujit ≥ 150 metrů a u méně než 80 % pacientů bylo predikováno, že nebudou potřebovat podpůrné pomůcky během screeningového 6MWT. Většina pacientů v obou léčebných skupinách byli běloši (76 %). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 a dostávali ataluren 40 mg/kg/den ($n=115$) nebo placebo ($n=115$) 3krát denně (ráno, v poledne a večer).

Pacienti léčení atalurenem vykazovali klinický prospěch měřený pomocí číselně příznivých rozdílů vůči placebu ve všech primárních a sekundárních cílových parametrech účinnosti. Protože primární cílový parametr (změna 6MWD od výchozího stavu do 48. týdne) nedosáhl statistické významnosti ($p \leq 0,05$), všechny ostatní hodnoty p by měly být považovány za nominální.

V populaci ITT byl rozdíl mezi rameny s atalurenem a placebem v průměrné změně u pozorovaného 6MWD od výchozího stavu do 48. týdne 15,4 metrů ve prospěch ramena atalurenu 40 mg/kg/den vůči rameni s placebem. Ve statisticky podloženém modelu byl odhadovaný průměrný rozdíl 13,0 metrů ($p=0,213$), obrázek 4. Oddělení atalurenu od placeba se udržovalo od 16. týdne až do konce studie.

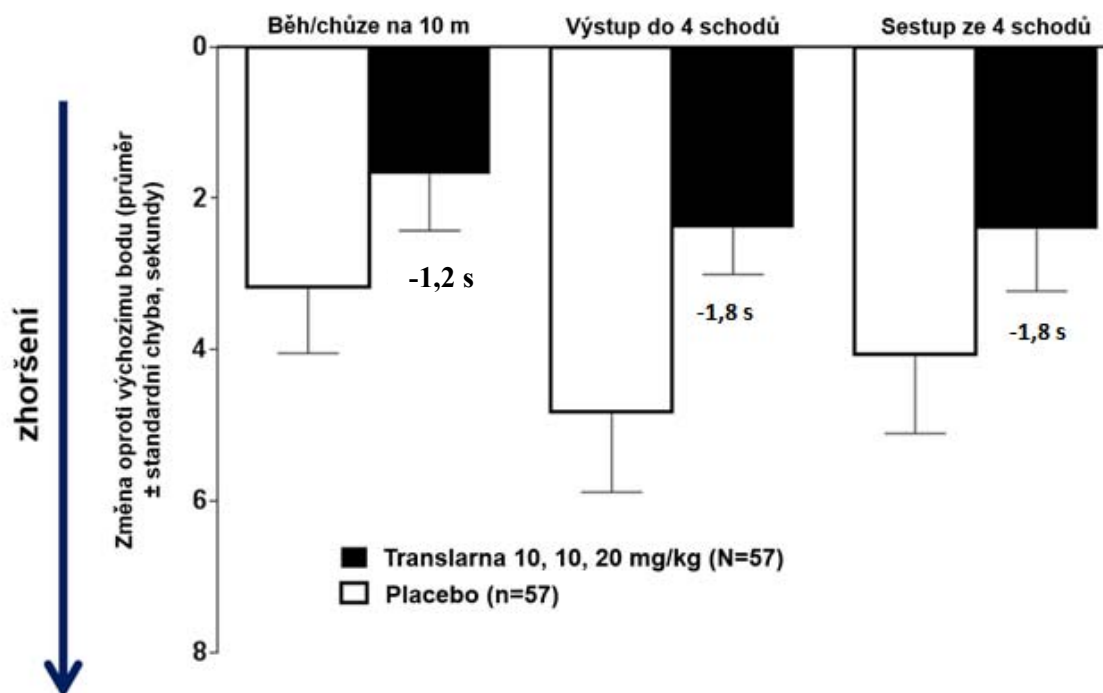
Obrázek 4. Průměrná změna vzdálenosti, kterou pacient ujde za 6 minut (studie 2)



Za více než 48 týdnů vykazovali pacienti léčení atalurenem menší pokles svalové funkce, o čemž svědčí menší nárůsty doby pro uběhnutí/ujití 10 metrů, k výstupu do 4 schodů a k sestupu ze 4 schodů ve skupině léčené atalurenem v porovnání s placebem. Rozdíly upřednostňující ataluren vůči placebu v průměrných změnách v časových funkčních testech ve 48. týdnu u populace ITT dosáhly prahové hodnoty pro klinicky významný rozdíl (změny ~1 až 1,5 sekundy).

Průměrná změna v časových funkčních testech od výchozího stavu do 48. týdne byla lepší u ramena atalurenu 40 mg/kg/den než u placeba v pozorované době pro uběhnutí/ujití 10 metrů (lepší o 1,2 sekundy, $p=0,117$), době k výstupu do 4 schodů (lepší o 1,8 sekundy, $p=0,058$) a době k sestupu ze 4 schodů (lepší o 1,8 sekundy, $p=0,012$), obrázek 5.

Obrázek 5. Průměrná změna v časových funkčních testech (studie 2)



Doba do 10% zhoršení 6MWD byla definována jako poslední doba, kdy 6MWD nebyla o 10% horší než ve výchozím stavu. U populace ITT byl poměr rizik pro ataluren vůči placebu 0,75 ($p=0,160$), což představuje 25% snížení rizika 10% zhoršení 6MWD.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s atalurenem u nmDMD u dvou podskupin pediatrické populace ve věku od narození do 28 dní a u kojenců od 28 dní do 6 měsíců v souladu s Plánem pediatrického výzkumu (PIP), ve schválené indikaci (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s atalurenem u nmDMD u jedné podskupiny pediatrické populace ve věku od 6 měsíců do 5 let v souladu s Plánem pediatrického výzkumu (PIP), ve schválené indikaci (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Podávání atalurenu v dávkách upravených podle tělesné hmotnosti (mg/kg) vedlo u dětí i dospívajících s nmDMD se širokým rozmezím tělesné hmotnosti k podobným hodnotám expozice v ustáleném stavu (AUC). Ačkoli je ataluren ve vodě prakticky nerozpustný, po perorálním podání ve formě suspenze se snadno vstřebává.

Obecné charakteristiky atalurenu po podání

Absorpce

Vrcholné plazmatické hladiny atalurenu se u subjektů, které dostávaly léčivý přípravek do 30 minut po jídle, udržovaly přibližně po dobu 1,5 hodiny. Biologická dostupnost atalurenu je na základě vylučování radioaktivity v moči ve studii s jednou dávkou radioaktivně značeného atalurenu odhadována na $\geq 55\%$. Plazmatické koncentrace atalurenu v ustáleném stavu se zvyšují úměrně se zvyšující se dávkou. U atalurenu v dávce mezi 10 a 50 mg/kg jsou plazmatické koncentrace v ustáleném stavu dávkově závislé a po opakovaném podání dávky nebyla pozorována akumulace.

Distribuce

In vitro se ataluren z 99,6 % váže na lidské plazmatické proteiny a jeho vazba je nezávislá na plazmatické koncentraci. Ataluren se nedistribuuje do červených krvinek.

Biotransformace

Ataluren je metabolizován konjugací prostřednictvím enzymů UGT (uridindifosfát-glukuronyltransferáz), převážně UGT1A9 v játrech a ve střevě.

In vivo byl jediným metabolitem detekovaným v plazmě po perorálním podání radioaktivně značeného atalurenu ataluren-O-1 β -acylglukuronid; expozice tomuto metabolitu u lidí činila přibližně 8 % plazmatické hodnoty AUC pro ataluren.

Eliminace

Plazmatický poločas atalurenu se pohybuje v rozmezí 2–6 hodin a není ovlivněn ani dávkou ani opakovaným podáním. Eliminace atalurenu pravděpodobně závisí na jaterní a střevní glukuronidaci atalurenu, po níž následuje renální exkrece vzniklého glukuronidového metabolitu.

Po podání jedné perorální dávky radioaktivně značeného atalurenu došlo k vyloučení přibližně poloviny podané radioaktivní látky ve stolici a zbytek byl vyloučen močí. V moči tvoří nezměněný ataluren < 1 % a acylglukuronidový metabolit 49 % podané dávky.

Linearita/nelinearita

U atalurenu v dávce mezi 10 a 50 mg/kg jsou plazmatické koncentrace v ustáleném stavu dávkově závislé a po opakovaném podání dávky nebyla pozorována akumulace. Na základě údajů od zdravých dobrovolníků byla relativní biologická dostupnost atalurenu v ustáleném stavu přibližně o 40 % nižší než po zahajovací dávce. Odhaduje se, že relativní biologická dostupnost začíná klesat přibližně po 60 hodinách od podání první dávky. Ustáleného stavu je dosaženo po přibližně dvou týdnech podávání přípravku třikrát denně.

Charakteristika u specifických skupin subjektů nebo pacientů

Věk

Na základě údajů od subjektů ve věkovém rozmezí 5 až 57 let nemá věk zjevný vliv na plazmatickou expozici atalurenu. Úprava dávky podle věku není nutná.

Pohlaví

V klinických studiích nmDMD nebyly zkoumány ženy. V jiných populacích se účinek pohlaví na plazmatickou expozici atalurenu nicméně neprojevil.

Rasa

Farmakokinetika atalurenu pravděpodobně není významně ovlivněna polymorfismy UTG1A9 v bělošské populaci. Vzhledem k nízkému počtu jiných ras zahrnutých do klinických studií nelze odvodit ohledně účinku UTG1A9 v jiných etnických skupinách žádné závěry.

Porucha funkce ledvin nebo jater

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebyly s přípravkem Translarna provedeny žádné studie. Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater by měli být pečlivě sledováni.

Nechodící pacienti

Ztráta schopnosti chůze nevede ke zjevným rozdílům ani u relativní biologické dostupnosti v ustáleném stavu ani u zjevné clearance. U pacientů, kteří přestanou být schopni chůze, není nutná úprava dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Byl dostupný standardní balík studií reprodukční toxicity. Nebyly pozorovány účinky na mužskou ani ženskou fertilitu, nebyly ale zkoumány účinky časné léčby v dětství na fertilitu v dospělosti. U potkanů a králíků byla za přítomnosti toxicity pro matku zjištěna embryonální/fetální toxicita (např. zvýšená časná resorpce, postimplantační ztráty, snížené množství životaschopných plodů) a příznaky opožděného vývoje (zvýšené množství skeletálních variací). Expozice na úrovni dávky bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL) byla podobná (králík) nebo 4krát vyšší (potkan) než systémová expozice u člověka (40 mg/kg/den). Ukázalo se, že radioaktivně značený ataluren prochází placentou. Při testování jedné relativně nízké dávky 30 mg/kg radioaktivně značeného atalurenu u matky byla koncentrace fetální radioaktivity $\leq 27\%$ koncentrace v plazmě matky. Ve studii prenatalní/postnatalní vývojové toxicity u potkanů byla při expozici ve výši přibližně 5násobku expozice u člověka pozorována významná toxicita pro matku i účinky na tělesnou hmotnost a vývoj chůze u potomstva. Systémová expozice u matky na úrovni dávky bez pozorovaného účinku (NOEL) u neonatální toxicity odpovídala přibližně 3násobku expozice u člověka. Při jedné relativně nízké dávce 30 mg/kg radioaktivně značeného atalurenu u matky odpovídala nejvyšší naměřená koncentrace radioaktivity v potkaním mléce 37 % koncentrace v plazmě matky. Přítomnost radioaktivity v plazmě mláďat potvrdila u mláďat absorpci z mléka.

U myši se ve studiích s opakovanou perorální dávkou při systémové expozici ekvivalentní 0,3násobku hodnoty AUC v ustáleném stavu u pacientů, kterým je podáván přípravek Translarna v ranní, polední a večerní dávce 10 – 10 – 20 mg/kg a vyšší, objevila renální toxicita (nefróza distálního nefronu).

U 26týdenního transgenního myšního modelu kancerogenity nebyly zjištěny žádné známky kancerogenity. V dvouleté studii kancerogenity u potkanů byl zjištěn jeden případ hibernomu. Při expozici mnohem vyšší než u pacientů byl navíc zjištěn zvýšený výskyt (vzácných) nádorů močového měchýře. Významný výskyt nádorů močového měchýře u člověka není považován za pravděpodobný.

Jedna ze dvou studií s opakovanou dávkou u 26týdenních potkanů, zahájená u 4–5týdenních potkanů, ukázala na dávce závislý vzestup incidence maligního hibernomu, tumoru u potkanů vzácného. V dvouleté studii kancerogenity u potkanů byl navíc při nejvyšší dávce zjištěn jeden případ maligního hibernomu. Základní incidence tohoto typu nádoru u potkanů i u člověka je velmi nízká a mechanismus způsobující tyto nádory ve studiích u potkanů (včetně vztahu k léčbě atalurenem) není znám. Význam pro člověka není znám.

V jednoleté studii u 10–12týdenních psů byly zjištěny nálezy na nadledvinách (lokální zánět a degenerace oblastí kůry produkujících glukokortikoidy) a mírné narušení produkce kortizolu po exogenní stimulaci adrenokortikotropním hormonem. Tyto nálezy byly pozorovány u psů při systémové expozici ekvivalentní 0,8násobku hodnoty AUC v ustáleném stavu u pacientů, kterým je

podáván přípravek Translarna v ranní, polední a večerní dávce 40 mg/kg/den a vyšší. Ve studii distribuce u potkanů byla pozorována vysoká koncentrace atalurenu v nadledvinách.

Kromě výše zmíněných účinků bylo ve studiích s opakovanou dávkou zjištěno několik dalších méně závažných nežádoucích účinků, zvláště snížený hmotnostní přírůstek, snížený příjem potravy a zvýšená hmotnost jater bez histologické korelace a s nejasným klinickým významem. Studie u potkanů a psů také ukázaly změny lipidů v plazmě (cholesterolu a triglyceridů) naznačující změny metabolismu tuků.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polydextrosa (E1200)

Makrogol

Poloxamer

Mannitol (E421)

Krosповidon

Hyetelóza

Umělé vanilkové aroma (maltodextrin, umělé aroma a propylenglykol)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Každou připravenou dávku je nejlépe užít bezprostředně po její přípravě. Jestliže připravená dávka není zkonsumována do 24 hodin od přípravy při skladování v chladničce (2–8 °C) nebo do 3 hodin při pokojové teplotě (15–30 °C), měla by být zlikvidována.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tepelně uzavřený laminovaný sáček z hliníkové fólie: polyethylentereftalát (odolný vůči porušení dětmi), polyethylen (zbarvení a polyesterový/fóliový spoj), hliníková fólie (ochrana proti vlhkosti), lepidlo (ze třídy polyurethanů), kopolymer etylenu a kyseliny metakrylové (těsnicí pryskyřice pro zachování neporušeného balení).

Balení 30 sáčků.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Sáčky by se měly otevírat až v době přípravy dávky. Celý obsah každého sáčku by se měl smísit s minimálně 30 ml tekutiny (vody, mléka, ovocného džusu) nebo 3 lžícemi poloteuté stravy (jogurtu nebo jablečného protlaku). Připravená dávka by se před podáním měla dobře promísit. Množství tekutin nebo poloteuté stravy lze zvýšit podle preferencí pacienta.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Translarna 125 mg granule pro perorální suspenzi
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg granule pro perorální suspenzi
EU/1/13/902/002

Translarna 1 000 mg granule pro perorální suspenzi
EU/1/13/902/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. července 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 16. června 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO
PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO
PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14 odst. 7 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Aby bylo možné potvrdit účinnost a bezpečnost atalurenu v léčbě ambulantních pacientů s nmDMD ve věku 5 let a starších, musí držitel rozhodnutí o registraci provést a předložit výsledky 18měsíční multicentrické randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie a poté 18měsíční nezaslepené prodloužené studie v souladu se schváleným protokolem.	Konečná zpráva o klinickém hodnocení musí být předložena dne: září 2021

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**Krabička****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Translarna 125 mg granule pro perorální suspenzi
atalurenum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje atalurenum 125 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Granule pro perorální suspenzi
30 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Perorální použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/902/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Translarna 125 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Hliníkový sáček

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Translarna 125 mg granule pro perorální suspenzi
atalurenium

Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

125 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**Krabička****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Translarna 250 mg granule pro perorální suspenzi
atalurenum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje atalurenum 250 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Granule pro perorální suspenzi
30 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Perorální použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/902/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Translarna 250 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Hliníkový sáček

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Translarna 250 mg granule pro perorální suspenzi
atalurenum

Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

250 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**Krabička****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Translarna 1 000 mg granule pro perorální suspenzi
atalurenium

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje atalurenium 1 000 mg

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Granule pro perorální suspenzi
30 sáčků

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Perorální použití

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/902/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Translarna 1 000 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Hliníkový sáček

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Translarna 1 000 mg granule pro perorální suspenzi
atalurenium

Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 000 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Translarna 125 mg granule pro perorální suspenzi
Translarna 250 mg granule pro perorální suspenzi
Translarna 1 000 mg granule pro perorální suspenzi
atalurenium

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Translarna a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Translarna užívat.
3. Jak se přípravek Translarna užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Translarna uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Translarna a k čemu se používá

Translarna je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku ataluren.

Přípravek Translarna se používá k léčbě Duchennovy svalové dystrofie způsobené specifickým genetickým defektem, který ovlivňuje normální funkci svalů.

Přípravek Translarna se používá k léčbě pacientů ve věku od 5 let, kteří jsou schopni chůze.

Aby se potvrdilo, že tento léčivý přípravek je pro léčbu Vašeho onemocnění vhodný, před zahájením léčby přípravkem Translarna budete Vy nebo Vaše dítě svým lékařem testováni.

Jak přípravek Translarna působí?

Duchennova svalová dystrofie je způsobena genetickými změnami, které vedou k abnormalitě u svalového proteinu zvaného dystrofin, který je nutný pro správné fungování svalů. Přípravek Translarna umožňuje tvorbu funkčního dystrofinu a napomáhá správnému fungování svalů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Translarna užívat

Neužívejte přípravek Translarna

- jestliže jste alergický(á) na ataluren nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže jste léčen určitými antibiotiky, např. gentamycinem, tobramycinem nebo streptomycinem podávanými injekčně do žíly.

Upozornění a opatření

Lékař Vám musí provést krevní test potvrzující, že Vaše onemocnění je vhodné léčit přípravkem Translarna. Jestliže máte jakékoli potíže s játry či ledvinami, lékař Vám bude pravidelně kontrolovat jaterní a ledvinné funkce.

Váš lékař u Vás bude testovat hladiny lipidů (tuků, např. cholesterolu a triglyceridů) v krvi a Vaše ledvinné funkce každých 6 až 12 měsíců. Jestliže užíváte léčivý přípravek ze skupiny kortikosteroidů, bude Váš lékař každých 6 měsíců sledovat Váš krevní tlak.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem mladším 5 let, protože u této skupiny pacientů nebyl testován.

Další léčivé přípravky a přípravek Translarna

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek Translarna neužívejte zejména s injekčně podávanými antibiotiky gentamycinem, tobramycinem nebo streptomycinem. Mohlo by dojít k ovlivnění Vašich ledvinných funkcí.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte některé z následujících léčiv:

Léčivý přípravek	Obvyklý důvod předepsání
acyklovir	léčba planých neštovic [varicelly]
adefovir	léčba chronické hepatitidy (žloutenky) B a/nebo HIV
atorvastatin	snižování hladin tuků v krvi
benzylpenicilin	závažné infekce
bumetanid	léčba nebo prevence městnavého srdečního selhání
kaptopril	léčba nebo prevence městnavého srdečního selhání
ciprofloxacin	léčba infekcí
famotidin	léčba aktivního dvanáctíkového vředu, gastroezofageální refluxní nemoci (zpětný tok žaludečních šťáv do jícnu)
furosemid	léčba nebo prevence městnavého srdečního selhání
metotrexát	revmatoidní artritida, lupénka
olmesartan	esenciální hypertenze (vysoký krevní tlak) u dospělých
oseltamivir	prevence chřipky
fenobarbital	navození spánku, prevence epileptických záchvatů
pitavastatin	snižování hladin tuků v krvi
pravastatin	snižování hladin tuků v krvi
rifampicin	léčba tuberkulózy
rosuvastatin	snižování hladin tuků v krvi
sitagliptin	diabetes typu 2 (cukrovka)
telmisartan	léčba nebo prevence městnavého srdečního selhání
valsartan	léčba nebo prevence městnavého srdečního selhání

Některá z těchto léčiv nebyla s přípravkem Translarna testována a Váš lékař se může rozhodnout Vás proto pečlivě sledovat.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Jestliže při užívání přípravku Translarna otěhotníte, poraďte se okamžitě se svým lékařem, protože během těhotenství nebo kojení se užívání přípravku Translarna nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Jestliže pociťujete závrať, neřid'te, nejezd'te na kole nebo neobsluhujte stroje.

3. Jak se přípravek Translarna užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek Translarna je dostupný v sáčcích v následujících silách: 125 mg, 250 mg a 1 000 mg atalurenu v jednom sáčku. Váš lékař či lékárník Vám řekne, jaký počet sáčků o jaké síle máte pokaždé užívat.

Vaše dávka přípravku Translarna závisí na Vaší tělesné hmotnosti. Doporučená dávka přípravku je 10 mg/kg tělesné hmotnosti ráno, 10 mg/kg tělesné hmotnosti v poledne a 20 mg/kg tělesné hmotnosti večer (pro dosažení celkové denní dávky 40 mg/kg tělesné hmotnosti).

Léčivý přípravek se užívá perorálně v podobě směsi s tekutinou nebo polotekutou stravou.

Sáček otevírejte až v době užívání léčivého přípravku a použijte celý obsah sáčku. Celý obsah sáčku promíchejte nejméně s 30 ml tekutiny (vody, mléka, ovocného džusu) nebo 3 lžícemi polotekuté stravy (jogurtu nebo jablečného protlaku). Připravenou dávku před užitím dobře promíchejte.

Množství tekutin nebo polotekuté stravy lze zvýšit podle Vašich preferencí.

Tabulka dávkování

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg)		Počet sáčků								
		Ráno			V poledne			Večer		
		125mg sáčky	250mg sáčky	1 000mg sáčky	125mg sáčky	250mg sáčky	1 000mg sáčky	125mg sáčky	250mg sáčky	1 000mg sáčky
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

Přípravek Translarna užívejte perorálně 3krát denně, ráno, v poledne a večer. Mezi ranní a polední dávkou má být interval 6 hodin, mezi polední a večerní dávkou interval 6 hodin a mezi večerní dávkou a první dávkou následujícího dne interval 12 hodin. Přípravek Translarna můžete např. užívat v 7 hodin ráno spolu se snídaní, ve 13 hodin spolu s obědem a opět přibližně v 19 hodin spolu s večeří.

Aby při užívání přípravku Translarna nedocházelo k dehydrataci, pijte pravidelně vodu či jiné tekutiny.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Translarna, než jste měl(a)

Jestliže užijete více přípravku Translarna, než je doporučená dávka, obraťte se na svého lékaře. Může u Vás dojít k mírné bolesti hlavy, nevolnosti, zvracení či průjmů.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Translarna

Jestliže se při užívání přípravku Translarna opozdíte o méně než 3 hodiny při podání ranní nebo polední dávky nebo o méně než 6 hodin při podání večerní dávky, dávku si vezměte. Nezapomeňte si příští dávku vzít včas.

Jestliže se při užívání přípravku Translarna opozdíte o více než 3 hodiny při podání ranní nebo polední dávky nebo o více než 6 hodin při podání večerní dávky, dávku neužívejte. Další dávku si nicméně vezměte včas.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Je důležité užít správnou dávku. Jestliže užijete více, než je doporučená dávka, nemusí být přípravek Translarna u Vás tak účinný při léčbě příznaků onemocnění.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Translarna

Nepřestávejte užívat přípravek Translarna bez konzultace se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Po užívání přípravku Translarna se u Vás může objevit jeden nebo více nežádoucích účinků:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- zvracení.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- snížená chuť k jídlu,
- vysoké hladiny triglyceridů (tuků) v krvi,
- bolest hlavy,
- nevolnost,
- úbytek tělesné hmotnosti,
- vysoký krevní tlak,
- kašel,
- krvácení z nosu,
- zácpa,
- nadýmání,
- nepříjemný pocit v břiše,
- bolest břicha,
- vyrážka,
- bolest horních nebo dolních končetin,
- bolest na hrudi,
- nechtěný únik moči,
- krev v moči,
- horečka.

Neznámá frekvence (z dostupných údajů ji nelze určit):

- zvýšení hladin lipidů v krvi,
- zvýšení hodnot testů hodnotících funkci ledvin.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)*. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Translarna uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a sáčku. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Každou připravenou dávku užíjte bezprostředně po přípravě. Jestliže připravenou dávku neužijete do 24 hodin při skladování v chladničce (2–8 °C) nebo do 3 hodin při pokojové teplotě (15–30 °C), dávku zlikvidujte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Translarna obsahuje

Přípravek Translarna je dostupný ve třech silách s obsahem 125 mg, 250 mg a 1 000 mg léčivé látky zvané atalurenium. Dalšími složkami jsou: polydextrosa (E1200), makrogol, poloxamer, mannitol (E421), krosповidon, hyetelóza, umělé vanilkové aroma (maltodextrin, umělé aroma a propylenglykol), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551), magnesium-stearát.

Jak přípravek Translarna vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Translarna jsou bílé až téměř bílé granule pro perorální suspenzi v sáčku. Přípravek Translarna je dostupný v balení obsahujícím 30 sáčků.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Velká Británie

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.