

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Translarna 125 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα  
Translarna 250 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα  
Translarna 1000 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Translarna 125 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα  
Κάθε φακελίσκος περιέχει 125 mg αταλουρένης.

Translarna 250 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα  
Κάθε φακελίσκος περιέχει 250 mg αταλουρένης.

Translarna 1000 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα  
Κάθε φακελίσκος περιέχει 1000 mg αταλουρένης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα.  
Λευκά έως υπόλευκα κοκκία.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Translarna ενδείκνυται για τη θεραπεία της μυϊκής δυστροφίας τύπου Duchenne που προκαλείται από ανεμηνεύσιμη μετάλλαξη στο γονίδιο της δυστροφίνης, σε περιπατητικούς ασθενείς ηλικίας 5 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.1). Η αποτελεσματικότητα δεν έχει τεκμηριωθεί σε μη περιπατητικούς ασθενείς.

Η παρουσία ανεμηνεύσιμης μετάλλαξης στο γονίδιο της δυστροφίνης πρέπει να προσδιορίζεται με γενετική εξέταση (βλ. παράγραφο 4.4).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με Translarna πρέπει να πραγματοποιείται από ειδικό γιατρό με εμπειρία στη διαχείριση της μυϊκής δυστροφίας τύπου Duchenne/Becker.

#### Δοσολογία

Η αταλουρένη πρέπει να λαμβάνεται καθημερινά από το στόμα, σε 3 δόσεις.

Η πρώτη δόση πρέπει να λαμβάνεται το πρωί, η δεύτερη το μεσημέρι και η τρίτη το βράδυ. Το συνιστώμενο μεσοδιάστημα μεταξύ της πρωινής και της μεσημεριανής δόσης, αλλά και μεταξύ της μεσημεριανής και της βραδινής δόσης είναι 6 ώρες, ενώ μεταξύ της βραδινής δόσης και της πρώτης δόσης της επόμενης ημέρας είναι 12 ώρες.

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους το πρωί, 10 mg/kg σωματικού βάρους το μεσημέρι και 20 mg/kg σωματικού βάρους το βράδυ (συνολική ημερήσια δόση 40 mg/kg σωματικού βάρους).

Το Translarna διατίθεται σε φακελίσκους των 125 mg, 250 mg ή 1.000 mg. Ο ακόλουθος πίνακας περιέχει πληροφορίες σχετικά με την περιεκτικότητα του φακελίσκου που πρέπει να χρησιμοποιήσετε κατά την προετοιμασία της συνιστώμενης δόσης, ανάλογα με το σωματικό βάρος.

Εύρος βάρους (kg)		Αριθμός φακελίσκων								
		Πρωί			Μεσημέρι			Βράδυ		
		φακελίσκοι 125 mg	φακελίσκοι 250 mg	φακελίσκοι 1.000 mg	φακελίσκοι 125 mg	φακελίσκοι 250 mg	φακελίσκοι 1.000 mg	φακελίσκοι 125 mg	φακελίσκοι 250 mg	φακελίσκοι 1.000 mg
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

#### *Καθυστερημένη ή παραλειπόμενη δόση*

Εάν η καθυστέρηση στη λήψη της δόσης αταλουρένης είναι μικρότερη από 3 ώρες για την πρωινή ή μεσημεριανή δόση και μικρότερη από 6 ώρες για τη βραδινή δόση, η δόση πρέπει να λαμβάνεται χωρίς καμία αλλαγή στο υπόλοιπο δοσολογικό σχήμα. Εάν η καθυστέρηση στη λήψη της δόσης είναι μεγαλύτερη από 3 ώρες για την πρωινή ή μεσημεριανή δόση και μεγαλύτερη από 6 ώρες για τη βραδινή δόση, ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει τη δόση που παρέλειψε και πρέπει να συνεχίσει το σύνηθες δοσολογικό σχήμα. Εάν ο ασθενής παραλείψει μια δόση δεν πρέπει να λάβει διπλή ή πρόσθετη δόση. Είναι σημαντικό να χορηγείται η σωστή δόση. Η αύξηση της δόσης σε επίπεδα άνω της συνιστώμενης σχετίζεται ενδεχομένως με μειωμένη αποτελεσματικότητα.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αταλουρένης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αταλουρένης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Translarna σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

## Τρόπος χορήγησης

Το Translarna πρέπει να χορηγείται από το στόμα μετά την ανάμειξή του με υγρή ή ημιστερεά τροφή για τη δημιουργία εναιωρήματος. Οι φακελίσκοι πρέπει να ανοίγονται μόνο κατά την προετοιμασία της δόσης. Ολόκληρο το περιεχόμενο κάθε φακελίσκου πρέπει να αναμειγνύεται με τουλάχιστον 30 ml υγρού (νερό, γάλα, χυμός φρούτων), ή με 3 κουταλιές της σούπας ημιστερεά τροφή (γιαούρτι ή πολτό μήλου). Η δόση πρέπει να αναμειγνύεται καλά πριν από τη χορήγηση. Η ποσότητα της υγρής ή ημιστερεάς τροφής μπορεί να αυξάνεται ανάλογα με τις προτιμήσεις του ασθενή. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν ολόκληρη τη δόση.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συντρέχουσα χρήση ενδοφλέβιων αμινογλυκοσιδών (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ασθενείς χωρίς ανεμνηύσιμη μετάλλαξη

Τα αποτελέσματα των γενετικών εξετάσεων πρέπει να υποδεικνύουν ως υποκείμενη νόσο των ασθενών ανεμνηύσιμη μετάλλαξη στο γονίδιο της δυστροφίνης. Οι ασθενείς χωρίς ανεμνηύσιμη μετάλλαξη δεν πρέπει να λαμβάνουν αταλουρένη.

#### Ασθενείς με ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

#### Αλλαγές στην εικόνα λιπιδίων

Στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών αναφέρθηκαν αλλαγές στην εικόνα των λιπιδίων (αυξημένα τριγλυκερίδια και επίπεδα χοληστερόλης) ορισμένων ασθενών. Για τον λόγο αυτό, οι ασθενείς με μυϊκή δυστροφία τύπου Duchenne που προκαλείται από ανεμνηύσιμη μετάλλαξη (nmDMD) και οι οποίοι λαμβάνουν αταλουρένη συνιστάται να παρακολουθούν τη συνολική τους χοληστερόλη (LDL, HDL) και τα τριγλυκερίδια σε ετήσια βάση ή και συχνότερα, ανάλογα με την κλινική κατάσταση του εκάστοτε ασθενή.

#### Υπέρταση στο πλαίσιο συντρέχουσας θεραπείας με συστηματικά κορτικοστεροειδή

Στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών συντρέχουσας θεραπείας με συστηματικά κορτικοστεροειδή αναφέρθηκαν περιστατικά υπέρτασης σε ορισμένους ασθενείς. Για τον λόγο αυτό, οι ασθενείς με μυϊκή δυστροφία τύπου Duchenne που προκαλείται από ανεμνηύσιμη μετάλλαξη (nmDMD) και οι οποίοι λαμβάνουν αταλουρένη ταυτόχρονα με κορτικοστεροειδή συνιστάται να παρακολουθούν τη συστολική και διαστολική αρτηριακή τους πίεση σε κατάσταση ηρεμίας κάθε 6 μήνες ή και συχνότερα, ανάλογα με την κλινική κατάσταση του εκάστοτε ασθενή.

## Παρακολούθηση νεφρικής λειτουργίας

Στο πλαίσιο των ελεγχόμενων μελετών σε ασθενείς με μυϊκή δυστροφία τύπου Duchenne που προκαλείται από ανερμηνεύσιμη μετάλλαξη (nmDMD) παρατηρήθηκαν μικρές αυξήσεις στη μέση κρεατινίνη ορού, στο άζωτο ουρίας του αίματος και στην κυστατίνη C. Για τον λόγο αυτό, στους εν λόγω ασθενείς που λαμβάνουν αταλουρένη συνιστάται η παρακολούθηση της κρεατινίνης ορού, του αζώτου ουρίας του αίματος και της κυστατίνης C κάθε 6 έως 12 μήνες ή και συχνότερα, ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενή.

## Δυνητικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Προσοχή πρέπει να δίδεται κατά τη συγχορήγηση αταλουρένης με φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν επαγωγείς του UGT1A9, ή υπόστρωμα του OAT1, του OAT3, ή του OATP1B3 (βλ. παράγραφο 4.5).

### Αμινογλυκοσίδες

Οι αμινογλυκοσίδες μειώνουν τη δραστηριότητα προσπέλασης της αταλουρένης *in vitro*. Επιπλέον, η αταλουρένη αποδείχθηκε ότι αυξάνει τη νεφροτοξικότητα των ενδοφλέβιων αμινογλυκοσιδών. Η συγχορήγηση των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων με αταλουρένη πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.3). Καθώς ο μηχανισμός με τον οποίο η αταλουρένη αυξάνει τη νεφροτοξικότητα των ενδοφλέβιων αμινογλυκοσιδών δεν είναι γνωστός, δεν συνιστάται η συντρέχουσα χρήση άλλων νεφροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων με την αταλουρένη. Εάν κάτι τέτοιο είναι αναπόφευκτο (π.χ. βανκομυκίνη για τη θεραπεία του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη χρυσίζοντα σταφυλόκοκκου), συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.5).

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Αμινογλυκοσίδες

Κατόπιν των περιστατικών μειωμένης νεφρικής λειτουργίας που παρατηρήθηκαν στο πλαίσιο της κλινικής πρακτικής σε ασθενείς με κυστική ίνωση προκαλούμενη από ανερμηνεύσιμη μετάλλαξη (nmCF) η αταλουρένη δεν πρέπει να συγχορηγείται με ενδοφλέβιες αμινογλυκοσίδες (βλ. παράγραφο 4.3).

Αυξήσεις στα επίπεδα της κρεατινίνης ορού παρατηρήθηκαν σε αρκετούς ασθενείς με κυστική ίνωση που προκαλείται από ανερμηνεύσιμη μετάλλαξη (nmCF) και οι οποίοι έλαβαν αταλουρένη και ενδοφλέβιες αμινογλυκοσίδες σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά για τις εξάρσεις της κυστικής ίνωσης. Οι αυξήσεις των επιπέδων κρεατινίνης του ορού υποχώρησαν σε όλες τις περιπτώσεις μετά τη διακοπή των ενδοφλέβιων αμινογλυκοσιδών και τη συνέχιση ή διακοπή της θεραπείας με Translarna. Τα εν λόγω ευρήματα υποδηλώνουν ότι η συγχορήγηση Translarna και ενδοφλέβιων αμινογλυκοσιδών ενδέχεται να ενισχύει τη νεφροτοξική επίδραση των αμινογλυκοσιδών. Συνεπώς, εάν η θεραπεία με ενδοφλέβιες αμινογλυκοσίδες κρίνεται απαραίτητη, η θεραπεία με Translarna πρέπει να διακόπτεται και να συνεχίζεται 2 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης αμινογλυκοσιδών. Η επίδραση της συγχορήγησης αταλουρένης με άλλα νεφροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα δεν είναι γνωστή.

Η αφυδάτωση ενδέχεται να είναι ένας από τους παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση ορισμένων εξ αυτών των περιστατικών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αταλουρένη, οι ασθενείς πρέπει να φροντίζουν για την επαρκή ενυδάτωσή τους (βλ. παράγραφο 4.4).

### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της αταλουρένης

Σύμφωνα με μελέτες *in vitro*, η αταλουρένη αποτελεί υπόστρωμα του UGT1A9. Η συγχορήγηση της ριφαμπικίνης που επάγει ιδιαίτερα τα μεταβολικά ένζυμα μεταξύ άλλων και το UGT1A9, μείωσε την έκθεση σε αταλουρένη κατά 30%. Δεν είναι γνωστή η σημασία αυτών των ευρημάτων στους ανθρώπους. Η συγχορήγηση αταλουρένης με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το UGT1A9 (π.χ. ριφαμπικίνη) χρήζει προσοχής.

#### *Επιδράσεις της αταλουρένης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων*

Σύμφωνα με μελέτες *in vitro*, η αταλουρένη έχει τη δυνατότητα να αναστείλει το UGT1A9, τον μεταφορέα οργανικών ανιόντων (OAT) 1 ή 3 και το πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B3 (OATP1B3). Η συγχορήγηση της αταλουρένης με μυκοφαινόλη μοφετίλ σε υγιείς ασθενείς δεν επηρέασε την έκθεση του ενεργού μεταβολίτη της, του μυκοφαινόλικου οξέος (ένα υπόστρωμα του UGT1A9). Δεν απαιτείται η προσαρμογή δόσης όταν η αταλουρένη χορηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν υποστρώματα του UGT1A9. Η συγχορήγηση αταλουρένης με φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν υπόστρωμα του OAT1, του OAT3, ή του OATP1B3 χρήζει προσοχής λόγω του κινδύνου αυξημένης συγκέντρωσης των εν λόγω φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. οσελαμιβίρη, ασικλοβίρη, σιπροφλοξασίνη, καπτοπρίλη, φουροσεμίδη, βουμετανίδη, βαλσαρτάνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πιταβαστατίνη).

Σύμφωνα με μελέτες *in vitro*, η αταλουρένη δεν αναμένεται να αναστείλει τη μεταφορά της P-gp με διαμεσολάβηση ή τον μεταβολισμό του κυτοχρώματος P450 με διαμεσολάβηση. Παρομοίως, η αταλουρένη δεν αναμένεται να αποτελέσει επαγωγή των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 *in vivo*. Σε μια κλινική μελέτη, ο βαθμός έκθεσης για αδεφοβίρη ήταν κατά 60% υψηλότερος παρουσία αταλουρένης. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν η αταλουρένη συγχορηγείται με την αδεφοβίρη.

Η συγχορήγηση κορτικοστεροειδών (δεφλαζακόρτη, πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη) με αταλουρένη δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις της αταλουρένης στο πλάσμα. Καμία κλινικά σημαντική αλλαγή δεν παρατηρήθηκε στις συγκεντρώσεις κορτικοστεροειδών του πλάσματος με τη συγχορήγηση αταλουρένης. Τα δεδομένα αυτά δεν υποδεικνύουν καμία φαινομενική αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων για τα κορτικοστεροειδή και την αταλουρένη και, συνεπώς, δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τον διαβιβαστή της p-γλυκοπρωτεΐνης

*In vitro*, η αταλουρένη δεν αποτελεί υπόστρωμα του διαβιβαστή της p-γλυκοπρωτεΐνης. Η φαρμακοκινητική της αταλουρένης δεν είναι πιθανό να επηρεαστεί από φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τον διαβιβαστή της p-γλυκοπρωτεΐνης.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της αταλουρένης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα μόνο με δόσεις που προκάλεσαν μητρική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Ως μέτρο προφύλαξης, πρέπει να αποφεύγεται η χρήση της αταλουρένης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η αταλουρένη/οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει ότι η αταλουρένη/οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος για τα θηλάζοντα νεογνήντα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αταλουρένη.

### Γονιμότητα

Σύμφωνα με μια τυποποιημένη μελέτη γονιμότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμους τα μη κλινικά δεδομένα δεν έδειξαν κάποιον κίνδυνο για τους ανθρώπους (βλ. παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι επιδράσεις της αταλουρένης στην οδήγηση, στην ποδηλασία ή στη χρήση μηχανών δεν έχουν μελετηθεί. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ζάλη πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν, κάνουν ποδήλατο ή χειρίζονται μηχανές.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη της εικόνας ασφάλειας

Η εικόνα ασφαλείας της αταλουρένης βασίζεται σε συγκεντρωμένα δεδομένα από δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες 48 εβδομάδων που διενεργήθηκαν σε συνολικά 232 άνδρες ασθενείς με μυϊκή δυστροφία τύπου Duchenne που προκαλείται από ανερμηνεύσιμη μετάλλαξη (nmDMD), που έλαβαν θεραπεία στη συνιστώμενη δόση 40 mg/kg/ημέρα (10, 10, 20 mg/kg, n=172) ή σε δόση 80 mg/kg/ημέρα (20, 20, 40 mg/kg, n=60), σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (n=172).

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στις 2 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες ήταν έμετος, διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία, πόνος στην άνω κοιλιακή χώρα και μετεωρισμός. και όλα συνέβησαν σε  $\geq 5\%$  όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αταλουρένη. Και στις δύο μελέτες, 1/232 (0,43%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αταλουρένη διέκοψαν λόγω μίας ανεπιθύμητης ενέργειας δυσκοιλιότητας και 1/172 (0,58%) ασθενείς με εικονικό φάρμακο διέκοψαν τη θεραπεία λόγω μίας ανεπιθύμητης αντίδρασης της εξέλιξης της νόσου (απώλεια περιπατητικής ικανότητας).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν γενικά ήπιες ή μέτριες σε βαρύτητα και δεν αναφέρθηκαν σχετικές με τη θεραπεία σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αταλουρένη σε αυτές τις 2 μελέτες.

##### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε ασθενείς με μυϊκή δυστροφία τύπου Duchenne που προκαλείται από ανερμηνεύσιμη μετάλλαξη (nmDMD) και οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τη συνιστώμενη καθημερινή δόση των 40 mg/kg/ημέρα στις 2 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρονται σε >1 ασθενείς στην ομάδα 40 mg/kg/ημέρα με συχνότητα μεγαλύτερη από την ομάδα εικονικού φαρμάκου παρουσιάζονται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος MeDRA, Προτιμώμενο όρο και συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης προσδιορίζονται βάσει της ακόλουθης συνθήκης: Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ) και Συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ).

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε >1 ασθενείς με μυϊκή δυστροφία τύπου Duchenne που προκαλείται από ανεμηνεύσιμη μετάλλαξη (nmDMD) που έλαβαν θεραπεία με αταλουρένη σε συχνότητα μεγαλύτερη από το εικονικό φάρμακο σε 2 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (συγκεντρωμένη ανάλυση)

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Πολύ συχνές	Συχνές	Μη γνωστή συχνότητα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη, υπερτριγλυκεριδαίμια	Αλλαγή στην εικόνα των λιπιδίων (αυξημένα τριγλυκερίδια και χοληστερόλη)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία	
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βήχας, επίσταξη	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Έμετος	Ναυτία, πόνος στην άνω κοιλιακή χώρα, τυμπανισμός, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα.	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Ερυθματώδες εξάνθημα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Πόνος στα άκρα, μυοσκελετικός πόνος στο στήθος	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Αιματουρία, ενούρηση	Αλλαγή στις εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας (αυξημένη κρεατινίνη, άζωτο ουρίας αίματος, κυστατίνη C)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πυρεξία, μείωση βάρους	

Σε μία μελέτη επέκτασης ανοικτής ετικέτας 48 εβδομάδων σε ασθενείς με nmDMD με περιπατητική ικανότητα ή όχι αποδείχθηκε ένα παρόμοιο προφίλ ασφαλείας. Δεν διατίθενται μακροχρόνια δεδομένα ασφαλείας

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών (παθολογικές εργαστηριακές τιμές)

##### *Λιπίδια ορού*

Κατά τη διάρκεια τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών σε ασθενείς με μυϊκή δυστροφία τύπου Duchenne που προκαλείται από ανεμηνεύσιμη μετάλλαξη (nmDMD) η μέση ολική χοληστερόλη και τριγλυκερίδια ήταν φυσιολογικά κατά την έναρξη και αυξήθηκαν, φτάνοντας σε οριακά υψηλές ή υψηλές τιμές. Τα επίπεδα λιπιδίων μετακινήθηκαν από φυσιολογικά στην έναρξη σε υψηλά (πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο) την Εβδομάδα 48 σε ελαφρώς υψηλότερα ποσοστά ασθενών που λαμβάνουν αταλουρένη σε σύγκριση με εκείνους που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο (ολική χοληστερόλη 15,1% έναντι 6,1%, τριγλυκερίδια 21,1% έναντι 13,4%, αντίστοιχα). Οι τιμές εμφάνισαν τάση σταθεροποίησης στο πρώιμο στάδιο της μελέτης και δεν αυξήθηκαν περαιτέρω με τη συνεχή θεραπεία.



### Εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας

Κατά τη διάρκεια τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, παρατηρήθηκαν μικρές αυξήσεις της μέσης κρεατινίνης ορού, του BUN και της κυστατίνης C. Οι τιμές εμφάνισαν τάση σταθεροποίησης στο πρώιμο στάδιο της μελέτης και δεν αυξήθηκαν περαιτέρω με τη συνεχή θεραπεία.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Οι υγιείς εθελοντές που έλαβαν από το στόμα μία εφάπαξ δόση 200 mg αταλουρένης/kg εμφάνισαν παροδικά, ήπια συμπτώματα κεφαλαλγίας, ναυτίας, έμετου και διάρροιας. Στα εν λόγω υποκείμενα δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση υποπτευόμενης υπερδοσολογίας, πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική ιατρική φροντίδα, όπως παρακολούθηση από επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης και στενή παρατήρηση της κλινικής κατάστασης του ασθενή.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, κωδικός ATC: M09AX03

### Μηχανισμός δράσης

Η ανερμηνεύσιμη μετάλλαξη στο DNA έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός πρόωρου κωδικονίου λήξης στο αγγελιοφόρο RNA (mRNA). Το πρόωρο αυτό κωδικόνιο λήξης στο αγγελιοφόρο RNA προκαλεί τη νόσο διακόπτοντας τη μετάφραση πριν από τη δημιουργία της πλήρους πρωτεΐνης. Η αταλουρένη διευκολύνει τη ριβοσωμική προσπέλαση του mRNA που περιέχει αυτό το πρόωρο κωδικόνιο λήξης, με αποτέλεσμα την παραγωγή μιας πλήρους πρωτεΐνης.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Τα μη κλινικά πειράματα *in vitro* στο πλαίσιο κυτταρικών δοκιμασιών ανερμηνεύσιμης μετάλλαξης και προνυμφών ψαριών καλλιεργημένων σε διάλυμα αταλουρένης έδειξαν ότι η αταλουρένη διευκολύνει τη ριβοσωμική προσπέλαση με σχέση συγκέντρωσης-απόκρισης κωδωνοειδούς μορφής (ανεστραμμένου U). Διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η σχέση δόσης-απόκρισης *in vivo* μπορεί να είναι κωδωνοειδούς μορφής, αλλά τα δεδομένα *in vivo* ήταν πολύ περιορισμένα για να επιβεβαιώσουν τη συγκεκριμένη υπόθεση από μοντέλο ποντικών με μυϊκή δυστροφία τύπου Duchenne που προκαλείται από ανερμηνεύσιμη μετάλλαξη (nmDMD) και σε ανθρώπους.

Οι μη κλινικές μελέτες *in vitro* υποδηλώνουν ότι η συνεχής έκθεση στην αταλουρένη μπορεί να είναι σημαντική για τη μεγιστοποίηση της δραστηριότητας και των επιδράσεων της δραστικής ουσίας στη ριβοσωμική προσπέλαση της αναστροφής του πρόωρου κωδικονίου λήξης αμέσως μετά τη διακοπή της θεραπείας με αταλουρένη.

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

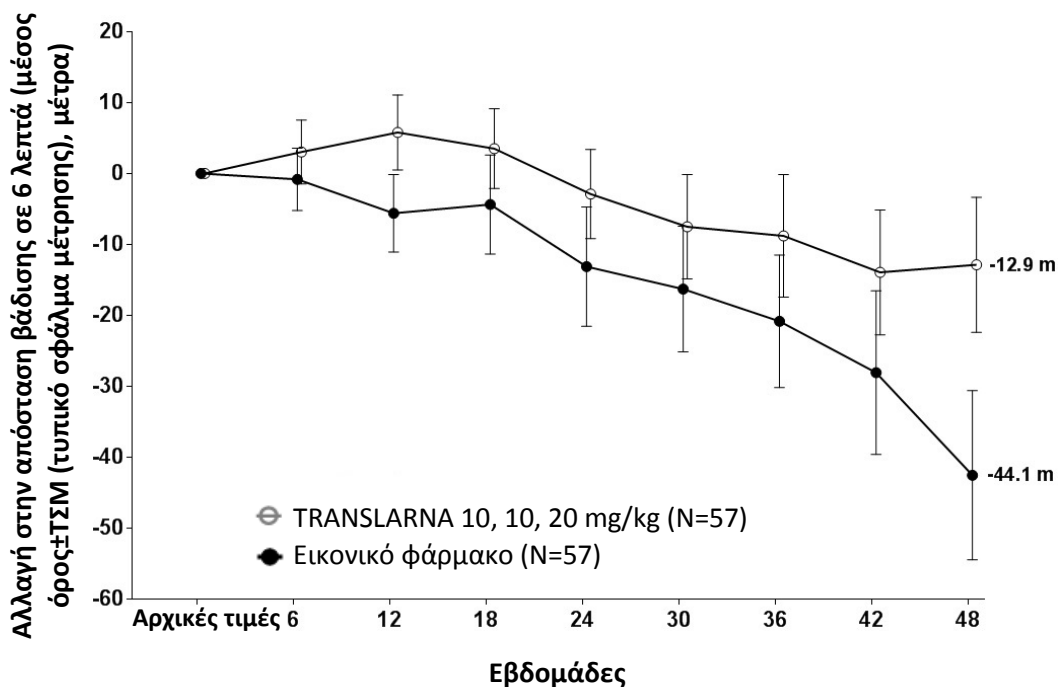
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Translarna αξιολογήθηκαν σε 2 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, δοκιμές σε άτομα με μυϊκή δυστροφία τύπου Duchenne που προκαλείται από ανερμηνεύσιμη μετάλλαξη (nmDMD). Το πρωτεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας και στις δύο δοκιμές ήταν η αλλαγή στην απόσταση βάρδισης 6 λεπτών (6 Minute Walk Distance, 6MWD) την Εβδομάδα 48. Τα λοιπά τελικά σημεία που συμπεριλαμβάνονται και στις δύο δοκιμές ήταν ο χρόνος μέχρι την επίμονη 10% επιδείνωση στην 6MWD, η αλλαγή στον χρόνο τρεξίματος/βαδίσματος για 10 μέτρα την Εβδομάδα 48, η αλλαγή στον χρόνο για το ανέβασμα 4 σκαλιών την Εβδομάδα 48 και η αλλαγή στον χρόνο κατάβασης 4 σκαλιών την Εβδομάδα 48. Οι ασθενείς έπρεπε επίσης να φέρουν τεκμηριωμένα μετάλλαξη στο γονίδιο της δυστροφίνης, με βάση την αλληλουχία γονιδίων.

Η μελέτη 1 αξιολόγησε 174 άρρενες ασθενείς, ηλικίας από 5 έως 20 ετών. Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να είναι σε θέση να βαδίσουν  $\geq 75$  μέτρα χωρίς τη χρήση βοηθητικών διατάξεων στο πλαίσιο της δοκιμασίας βάρδισης 6 λεπτών (6-minute Walk Test, 6MWT). Οι ασθενείς σε όλες τις ομάδες θεραπείας ήταν στην πλειονότητά τους Καυκάσιοι (90%). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1:1 και έλαβαν αταλουρένη ή εικονικό φάρμακο 3 φορές την ημέρα (πρωί, μεσημέρι και βράδυ) 57 ασθενείς έλαβαν δόσεις αταλουρένης 40 mg/kg/ημέρα (10-, 10-, 20-mg/kg), 60 ασθενείς έλαβαν δόσεις αταλουρένης 80 mg/kg/ημέρα (20-, 20-, 40 mg/kg) και 57 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Στη Μελέτη 1, μία εκ των υστέρων ανάλυση του πρωτεύοντος τελικού σημείου έδειξε ότι από την αρχή της μελέτης έως την εβδομάδα 48, οι ασθενείς που έλαβαν δόσεις αταλουρένης 40 mg/kg/ημέρα εμφάνισαν μέση μείωση της διανυόμενης απόστασης κατά 12,9 μέτρα στη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο εμφάνισαν μέση μείωση της διανυόμενης απόστασης κατά 44,1 μέτρα στη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών (Εικόνα 1). Συνεπώς, η μέση αλλαγή που παρατηρήθηκε στο πλαίσιο της δοκιμασίας βάρδισης 6 λεπτών από τις αρχικές τιμές έως την εβδομάδα 48 ήταν καλύτερη κατά 31,3 μέτρα για το σκέλος της αταλουρένης 40 mg/kg/ημέρα σε σύγκριση με το σκέλος εικονικού φαρμάκου ( $p=0,056$ ). Σε μια εκτίμηση στατιστικού μοντέλου, η μέση διαφορά ήταν 31,7 μέτρα (προσαρμοσμένο  $p=0,0367$ ). Καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε μεταξύ της αταλουρένης σε δόσεις 80 mg/kg/ημέρα και του εικονικού φαρμάκου.

Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η αταλουρένη σε δόσεις 40 mg/kg/ημέρα επιβραδύνει την απώλεια της ικανότητας βάρδισης σε ασθενείς με μυϊκή δυστροφία τύπου Duchenne που προκαλείται από ανερμηνεύσιμη μετάλλαξη (nmDMD).

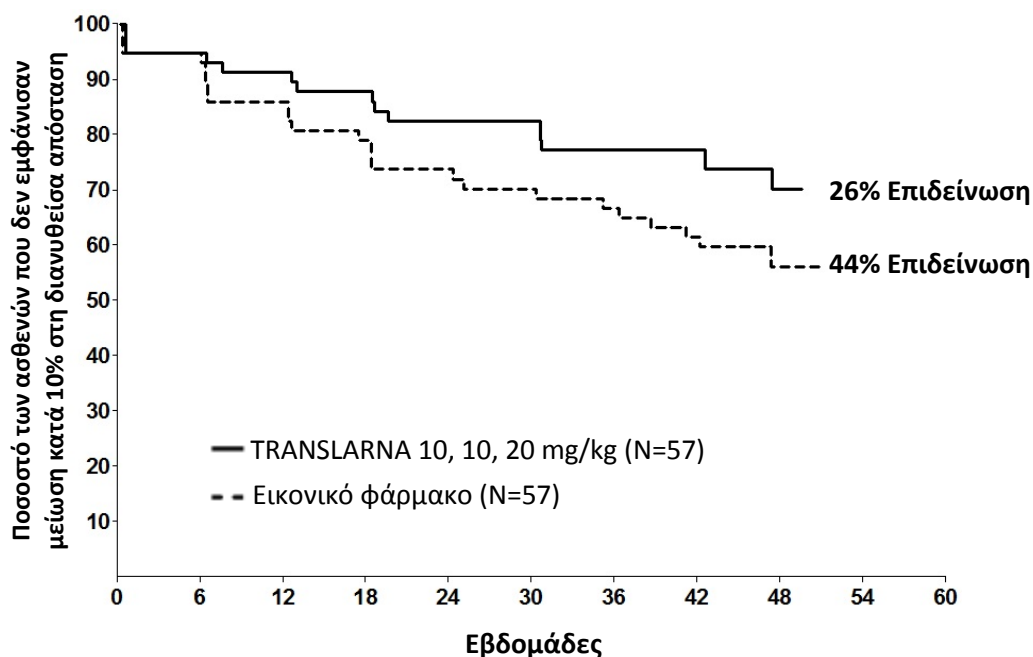
Εικόνα 1. Μέση αλλαγή στην απόσταση βάρδισης σε 6 λεπτά (Μελέτη 1)



Μια εκ των υστέρων ανάλυση του χρόνου που παρήλθε έως ότου οι ασθενείς που μετείχαν στη μελέτη εμφανίσουν μείωση κατά 10% στη διανυόμενη απόσταση στο πλαίσιο της δοκιμασίας βάρδισης 6 λεπτών έδειξε ότι το 26% των ασθενών στο σκέλος αταλουρένης που έλαβαν 40 mg/kg/ημέρα εμφάνισαν επιδείνωση την εβδομάδα 48 σε σύγκριση με το 44% των ασθενών στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ( $p=0,0652$ ) (Εικόνα 2). Καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε μεταξύ της αταλουρένης σε δόσεις 80 mg/kg/ημέρα και του εικονικού φαρμάκου.

Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι λιγότεροι ασθενείς που έλαβαν αταλουρένη 40 mg/kg/ημέρα εμφάνισαν επιδείνωση στη διανυόμενη απόσταση σε 6 λεπτά σε διάστημα 48 εβδομάδων.

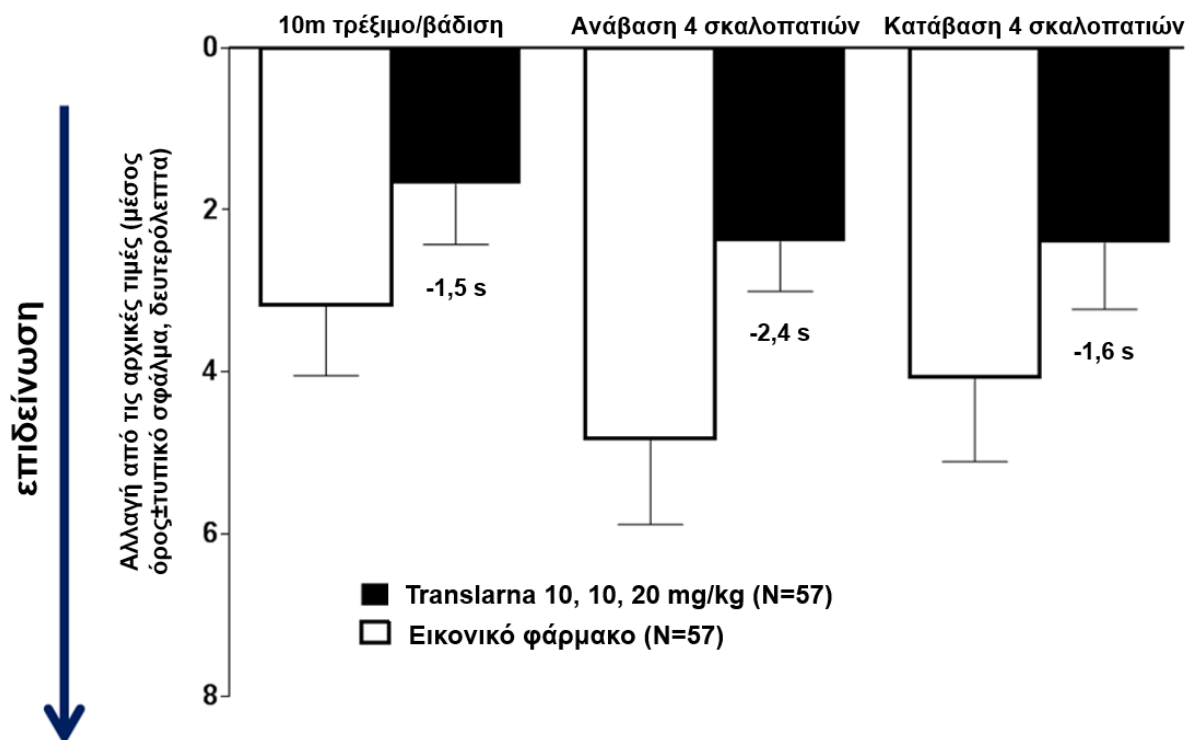
Εικόνα 2. Καμπύλη Kaplan-Meier σχετικά με τον χρόνο που παρήλθε έως ότου οι ασθενείς εμφανίσουν μείωση κατά 10% στη διανυόμενη απόσταση στο πλαίσιο της δοκιμασίας βάρδισης 6 λεπτών (Μελέτη 1)



Στις χρονομετρημένες δοκιμές λειτουργικότητας (TFTs), στις δοκιμές του χρόνου που απαιτείται για τη διάνυση 10 μέτρων με τρέξιμο/βάρδιση, του χρόνου που απαιτείται για την ανάβαση 4 σκαλοπατιών και του χρόνου που απαιτείται για την κατάβαση 4 σκαλοπατιών, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αταλουρένη εμφάνισαν μικρότερη αύξηση του χρόνου για τη διάνυση 10 μέτρων με τρέξιμο/βάρδιση, την ανάβαση 4 σκαλοπατιών και την κατάβαση 4 σκαλοπατιών, γεγονός που υποδηλώνει βραδύτερη εξέλιξη της μυϊκής δυστροφίας τύπου Duchenne που προκαλείται από ανεμρηνεύσιμη μετάλλαξη (nmDMD) σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Στις χρονομετρημένες δοκιμές λειτουργικότητας η μέση αλλαγή από τις αρχικές τιμές έως την εβδομάδα 48 ήταν καλύτερη για το σκέλος της αταλουρένης 40 mg/kg/ημέρα σε σύγκριση με το σκέλος εικονικού φαρμάκου σε ό,τι αφορά τον χρόνο που απαιτείται για τη διάνυση 10 μέτρων με τρέξιμο/βάρδιση (βελτίωση κατά 1,5 δευτερόλεπτα), τον χρόνο ανάβασης 4 σκαλοπατιών (βελτίωση κατά 2,4 δευτερόλεπτα) και τον χρόνο κατάβασης 4 σκαλοπατιών (βελτίωση κατά 1,6 δευτερόλεπτα), Εικόνα 3.

Εικόνα 3. Μέση αλλαγή στις χρονομετρημένες δοκιμές λειτουργικότητας (Μελέτη 1)



Αποτελέσματα σχετικά με τη διανυόμενη απόσταση με βάρδιση 6 λεπτών για ασθενείς με αρχική διανυόμενη απόσταση σε βάρδιση 6 λεπτών < 350 μέτρα.

Σε ασθενείς με αρχικές τιμές διανυόμενης απόστασης με βάρδιση 6 λεπτών < 350 μέτρων, η μέση αλλαγή που παρατηρήθηκε στη διανυόμενη απόσταση από τις αρχικές τιμές έως την εβδομάδα 48 ήταν καλύτερη κατά 68 μέτρα στο σκέλος της αταλουρένης 40 mg/kg/ημέρα σε σύγκριση με το σκέλος εικονικού φαρμάκου ( $p=0,0053$ ).

Σε αυτούς τους ασθενείς, η μέση αλλαγή στις χρονομετρημένες δοκιμές λειτουργικότητας από τις αρχικές τιμές έως την εβδομάδα 48 ήταν καλύτερη στο σκέλος αταλουρένης με δόσεις 40 mg/kg/ημέρα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ό,τι αφορά τον χρόνο που απαιτείται για τη διάλυση 10 μέτρων με τρέξιμο/βάρδιση (βελτίωση κατά 3,5 δευτερόλεπτα), τον χρόνο που απαιτείται για την ανάβαση 4 σκαλοπατιών (βελτίωση κατά 6,4 δευτερόλεπτα) και τον χρόνο που απαιτείται για την κατάβαση 4 σκαλοπατιών (βελτίωση κατά 5,0 δευτερόλεπτα).

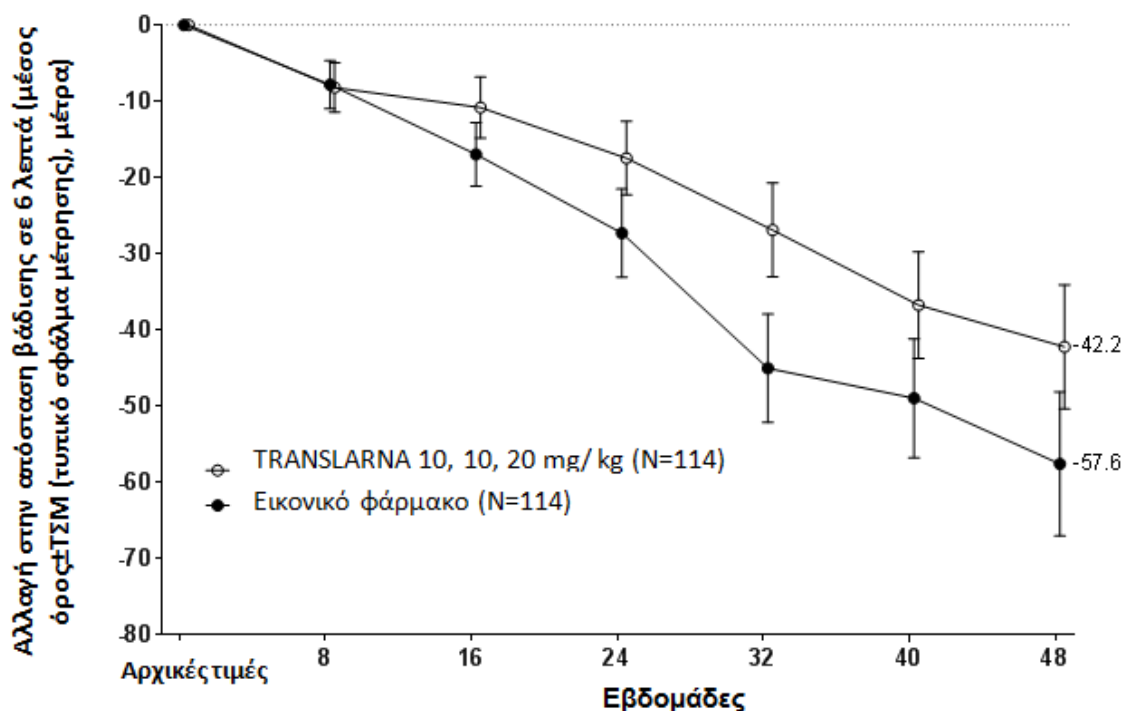
Η μελέτη 2 αξιολόγησε 230 άρρενες ασθενείς ηλικίας από 7 έως 14 ετών. Απαιτήση για όλους τους ασθενείς ήταν να είναι σε θέση να περπατήσουν  $\geq 150$  μέτρα και λιγότερο από το 80% της πρόβλεψης χωρίς να χρειαστούν υποβοηθητικές συσκευές κατά τη διάρκεια μίας διαλογής δοκιμασίας βάρδισης 6 λεπτών (6-minute Walk Test, 6MWT). Οι ασθενείς και στις δύο ομάδες θεραπείας ήταν στην πλειονότητά τους Καυκάσιοι (76%). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 και έλαβαν δόσεις αταλουρένης 40 mg/kg/ημέρα ( $n=115$ ) ή εικονικό φάρμακο ( $n=115$ ) 3 φορές την ημέρα (πρωί, μεσημέρι και βράδυ).

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αταλουρένη βίωσαν κλινικό όφελος όπως μετράται από αριθμητικά ευνοϊκές διαφορές σε σχέση με το εικονικό φάρμακο μέχρι το πρωτεύον και δευτερεύον τελικό σημείο αποτελεσματικότητας. Καθώς το πρωτεύον τελικό σημείο (αλλαγή στην απόσταση 6MWD από την αρχική επίσκεψη έως την Εβδομάδα 48) δεν έφτασε σε στατιστική σημαντικότητα ( $p \leq 0,05$ ), όλες οι υπόλοιπες τιμές  $p$  θα πρέπει να θεωρούνται ονομαστικές.

Στον πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας, η διαφορά ανάμεσα στα σκέλη αταλουρένης και εικονικού φαρμάκου στη μέση αλλαγή που παρατηρήθηκε στην απόσταση 6MWD από την αρχική τιμή έως την

Εβδομάδα 48 ήταν 15,4 μέτρα περισσότερο στο σκέλος της αταλουρένης με 40 mg/kg/ημέρα από το σκέλος εικονικού φαρμάκου. Σε μια εκτίμηση στατιστικού μοντέλου, η μέση διαφορά ήταν 13,0 μέτρα (p=0,213), Εικόνα 4. Ο διαχωρισμός ανάμεσα στην αταλουρένη και το εικονικό φάρμακο διατηρήθηκε από την Εβδομάδα 16 μέχρι το τέλος της μελέτης.

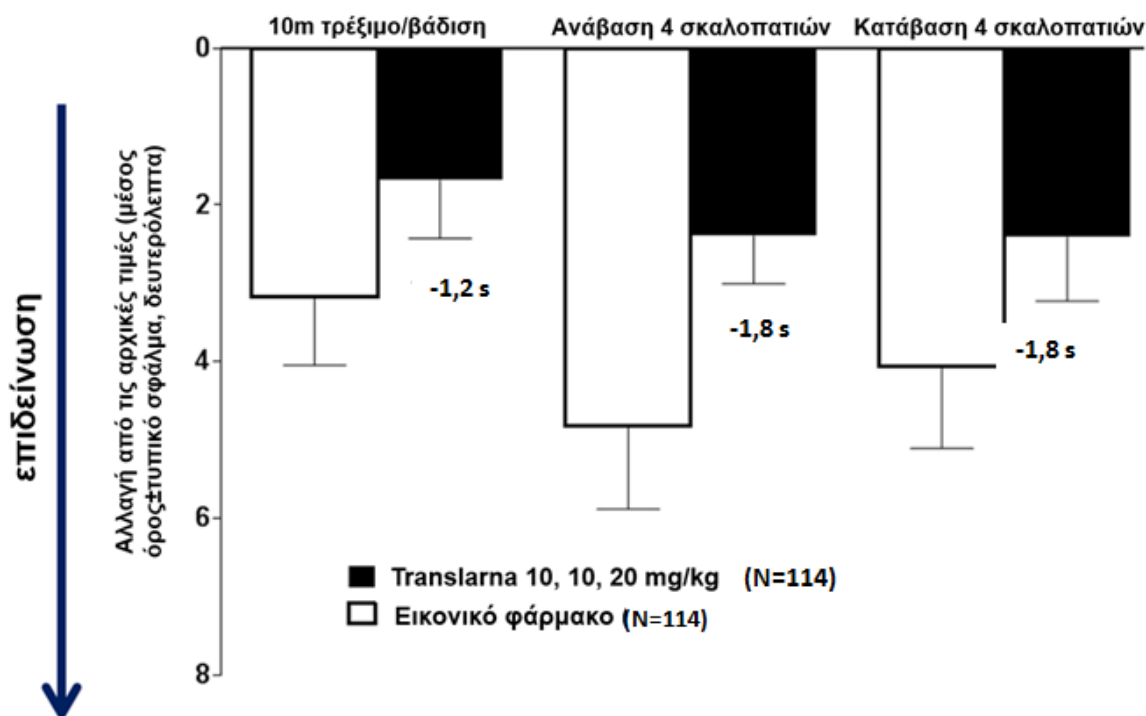
Εικόνα 4. Μέση αλλαγή σε Απόσταση βάρδισης 6 λεπτών (Μελέτη 2)



Για 48 εβδομάδες, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αταλουρένη έδειξαν μικρότερη μείωση στη μυϊκή λειτουργία, όπως προκύπτει από μικρότερες αυξήσεις στον χρόνο για τρέξιμο/βάρδιση 10 μέτρων, το ανέβασμα 4 σκαλιών και το κατέβασμα 4 σκαλιών στην ομάδα θεραπείας αταλουρένης, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Οι διαφορές που ευνοούν την αταλουρένη έναντι του εικονικού φαρμάκου με μέσες αλλαγές σε χρονομετρημένες δοκιμές λειτουργικότητας την Εβδομάδα 48 στον πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας έφτασαν το κατώφλι για μία διαφορά με κλινική σημασία (αλλαγές ~1 έως 1,5 δευτερόλεπτα).

Η μέση αλλαγή σε χρονομετρημένες δοκιμές λειτουργικότητας από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 48 ήταν καλύτερη στο σκέλος της αταλουρένης 40 mg/kg/ημέρα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ως προς τον χρόνο που χρειάστηκε για τρέξιμο/βάρδιση 10 μέτρων (καλύτερος κατά 1,2 δευτερόλεπτα, p=0,117), τον χρόνο που χρειάστηκε για να ανεβούν 4 σκαλιά (καλύτερος κατά 1,8 δευτερόλεπτα, p=0,058) και τον χρόνο που χρειάστηκε για να κατέβουν 4 σκαλιά (καλύτερος κατά 1,8 δευτερόλεπτα, p=0,012), Εικόνα 5.

Εικόνα 5. Μέση αλλαγή σε Χρονομετρημένες εξετάσεις λειτουργίας (Μελέτη 2)



Ο χρόνος έως 10% επιδείνωση σε 6MWD ορίστηκε ως η τελευταία φορά που η απόσταση 6MWD δεν ήταν κατά 10% χειρότερη από την τιμή αναφοράς. Στον πληθυσμό με Πρόθεση Θεραπείας, η αναλογία κινδύνου της αταλουρένης έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 0,75 ( $p=0,160$ ), αντιπροσωπεύοντας μείωση κατά 25% στον κίνδυνο 10% επιδείνωσης της απόστασης 6MWD.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με αταλουρένη σε δύο υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού: από τη γέννηση έως και πριν τις 28 ημέρες, και βρέφη ηλικίας από 28 ημερών έως κάτω των 6 μηνών, με μυϊκή δυστροφία τύπου Duchenne που προκαλείται από ανεμηνεύσιμη μετάλλαξη (nmDMD), σύμφωνα με την απόφαση βάσει του Προγράμματος Παιδιατρικής Έρευνας για την εγκεκριμένη ένδειξη (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την αταλουρένη σε μία υποκατηγορία του παιδιατρικού πληθυσμού ηλικίας από 6 μηνών έως κάτω των 5 ετών, με μυϊκή δυστροφία τύπου Duchenne που προκαλείται από ανεμηνεύσιμη μετάλλαξη (nmDMD), σύμφωνα με την απόφαση βάσει του Προγράμματος Παιδιατρικής Έρευνας για την εγκεκριμένη ένδειξη (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τα νέα πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η χορήγηση της αταλουρένης με βάση το σωματικό βάρος (mg/kg) είχε ως αποτέλεσμα παρεμφερή επίπεδα έκθεσης σε σταθερή κατάσταση (AUC) μεταξύ παιδιών και εφήβων με μυϊκή δυστροφία

τύπου Duchenne που προκαλείται από ανερμηνεύσιμη μετάλλαξη (nmDMD), σε μεγάλο εύρος σωματικού βάρους. Παρότι η αταλουρένη είναι πρακτικά αδιάλυτη στο νερό, ωστόσο απορροφάται άμεσα μετά από τη χορήγηση από το στόμα με τη μορφή εναιωρήματος.

### Γενικά χαρακτηριστικά της αταλουρένης μετά τη χορήγηση

#### *Απορρόφηση*

Μετά τη χορήγηση δόσης αταλουρένης σε υποκείμενα που έλαβαν το φαρμακευτικό προϊόν εντός 30 λεπτών από το γεύμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της αταλουρένης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μετά από 1,5 ώρα. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης ανάκτησης της ραδιενέργειας στα ούρα μίας δόσης ραδιοσημασμένης αταλουρένης, η βιοδιαθεσιμότητα της αταλουρένης από το στόμα υπολογίζεται σε  $\geq 55\%$ . Οι συγκεντρώσεις της αταλουρένης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση αυξάνονται ανάλογα με την αύξηση της δόσης. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση είναι ανάλογες της δόσης της αταλουρένης, όταν αυτή κυμαίνεται μεταξύ 10 έως 50 mg/kg, ενώ δεν παρατηρείται συσσώρευση μετά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων.

#### *Κατανομή*

Η αταλουρένη δεσμεύεται *in vitro* σε πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος σε ποσοστό 99,6%, η δε δέσμευση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση στο πλάσμα. Η αταλουρένη δεν κατανέμεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

#### *Βιομετασχηματισμός*

Η αταλουρένη μεταβολίζεται μέσω σύζευξης σε ένζυμα ουριδινοδιφωσφορικών γλυκουρονοσυλτρανσφερασών (UGT), κυρίως UGT1A9, στο ήπαρ και στο έντερο.

*In vivo*, ο μοναδικός μεταβολίτης που ανιχνεύθηκε στο πλάσμα μετά από τη χορήγηση ραδιοσημασμένης αταλουρένης από το στόμα ήταν το αταλουρενο-O-1β-ακυλο-γλυκουρονίδιο. Η έκθεση των ανθρώπων στον μεταβολίτη αυτόν αντιπροσωπεύει περίπου το 8% της AUC της αταλουρένης στο πλάσμα.

#### *Αποβολή*

Η ημίσεια ζωής της αταλουρένης στο πλάσμα κυμαίνεται από 2-6 ώρες και δεν επηρεάζεται από τη δόση ή την επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Η αποβολή της αταλουρένης εξαρτάται πιθανόν από τις ηπατικές και εντερικές διαδικασίες γλυκουρονικής σύζευξης της αταλουρένης ενώ, στη συνέχεια, παρατηρείται απέκκριση του μεταβολίτη του γλυκουρονιδίου από τους νεφρούς.

Μετά από χορήγηση μίας δόσης ραδιοσημασμένης αταλουρένης από το στόμα, περίπου η μισή χορηγηθείσα ραδιοσημασμένη δόση ανακτάται από τα κόπρανα, ενώ η υπόλοιπη δόση από τα ούρα. Στα ούρα, η αναλλοίωτη αταλουρένη και ο μεταβολίτης ακυλο-γλυκουρονίδιο ανέρχονται σε ποσοστό <1% και 49% αντίστοιχα της χορηγηθείσας δόσης.

#### *Γραμμικότητα/Μη γραμμικότητα*

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση είναι ανάλογες της δόσης της αταλουρένης όταν αυτή κυμαίνεται από 10 έως 50 mg/kg, ενώ δεν παρατηρείται καμία συσσώρευση μετά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσεων. Σύμφωνα με τα δεδομένα από υγιείς εθελοντές, η σχετική βιοδιαθεσιμότητα της αταλουρένης είναι κατά περίπου 40% χαμηλότερη σε σταθερή κατάσταση σε σύγκριση με τη βιοδιαθεσιμότητα μετά την αρχική δόση. Η έναρξη της μείωσης της σχετικής βιοδιαθεσιμότητας εκτιμάται ότι παρατηρείται περίπου 60 ώρες μετά την πρώτη δόση. Η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από περίπου δύο εβδομάδες χορήγησης των δόσεων τρεις φορές την ημέρα.

### Χαρακτηριστικά συγκεκριμένων ομάδων υποκειμένων ή ασθενών

#### *Ηλικία*

Σύμφωνα με τα δεδομένα από υποκείμενα ηλικίας από 5 ετών έως 57 ετών, δεν υπάρχει φαινομενική επίδραση της ηλικίας στην έκθεση της αταλουρένης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης ανάλογα με την ηλικία.



### *Φύλο*

Στις κλινικές δοκιμές μυϊκής δυστροφίας τύπου Duchenne που προκαλείται από ανερμηνεύσιμη μετάλλαξη (nmDMD) δεν μετείχαν γυναίκες. Ωστόσο, σύμφωνα με τα αποτελέσματα δοκιμών σε άλλους πληθυσμούς δεν υπάρχουν φαινομενικές επιδράσεις του φύλου στην έκθεση της αταλουρένης στο πλάσμα.

### *Φυλή*

Είναι απίθανο η φαρμακοκινητική της αταλουρένης να επηρεάζεται σημαντικά από τους πολυμορφισμούς του UTG1A9 σε πληθυσμό Καυκασίων. Λόγω του χαμηλού αριθμού άλλων φυλών που μετείχαν στις κλινικές μελέτες, δεν μπορεί να εξαχθεί κάποιο συμπέρασμα σχετικά με την επίδραση του UTG1A9 σε άλλες εθνοτικές ομάδες.

### *Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν διενεργήθηκαν μελέτες για το Translarna σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

### *Μη περιπατητικοί*

Δεν υπήρχαν φαινομενικές διαφορές στη σχετική βιοδιαθεσιμότητα σε σταθερή κατάσταση ή στη φαινόμενη κάθαρση λόγω απώλειας της ικανότητας βάδισης. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς που χάνουν την ικανότητα βάδισης.

## **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και γονοτοξικότητας.

Υποβλήθηκε μια τυποποιημένη δέσμη μελετών τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα. Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη ανδρική και γυναικεία γονιμότητα, αλλά δεν διερευνήθηκαν οι επιδράσεις της θεραπείας κατά την πρώιμη νεανική ηλικία στη γονιμότητα κατά την ενήλικη ζωή. Σε αρουραίους και κουνέλια, στις περιπτώσεις μητρικής τοξικότητας παρατηρήθηκε εμβρυϊκή τοξικότητα (π.χ. αυξημένες πρόωρες παλίνδρομες κυήσεις, αποβολή μετά την εμφύτευση, μειωμένος αριθμός βιώσιμων εμβρύων) και ενδείξεις καθυστερημένης ανάπτυξης (αυξημένες σκελετικές μεταβολές). Η έκθεση στο επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) ήταν παρόμοια (για τα κουνέλια) ή 4 φορές μεγαλύτερη (για τους αρουραίους) από τη συστηματική έκθεση στους ανθρώπους (40 mg/kg/ημέρα). Στους αρουραίους αποδείχθηκε ότι η ραδιοσημασμένη αταλουρένη διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό. Στη σχετικά χαμηλή άπαξ χορηγούμενη δόση των 30 mg/kg σε μητέρες που εξετάστηκε, η συγκέντρωση της εμβρυϊκής ραδιενέργειας ήταν  $\leq 27\%$  της μητρικής συγκέντρωσης. Στη μελέτη αναπτυξιακής τοξικότητας πριν/μετά τη γέννηση σε αρουραίους, με έκθεση περίπου 3πλάσια της ανθρώπινης έκθεσης, παρατηρήθηκε σημαντική μητρική τοξικότητα, καθώς και επιδράσεις στο σωματικό βάρος του νεογνού και στην ανάπτυξη της κινητικής δραστηριότητας. Η συστηματική έκθεση της μητέρας στο επίπεδο μη παρατηρούμενης επίδρασης (NOEL) νεογνικής τοξικότητας ήταν περίπου 3πλάσια της ανθρώπινης έκθεσης. Στη σχετικά χαμηλή άπαξ χορηγούμενη δόση ραδιοσημασμένης αταλουρένης των 30 mg/kg στη μητέρα, η υψηλότερη μετρούμενη συγκέντρωση ραδιενέργειας στο γάλα αρουραίων ήταν 37% της μητρικής συγκέντρωσης στο πλάσμα. Η παρουσία ραδιενέργειας στο πλάσμα νεογνών επιβεβαιώνει την απορρόφηση μέσω του γάλακτος από τα νεογνά.

Η νεφρική τοξικότητα (νέφρωση στον άπω νεφρώνα) παρατηρήθηκε σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης χορηγούμενης σε ποντικούς από το στόμα, με συστηματική έκθεση ισοδύναμη με 0,3 φορές την AUC σταθερής κατάστασης ασθενών που έλαβαν Translarna σε δόση 10-, 10-, 20-mg/kg ή και υψηλότερη, το πρωί, το μεσημέρι και το βράδυ αντίστοιχα.

Σε ένα μοντέλο καρκινογένεσης διάρκειας 26 εβδομάδων σε διαγονιδιακούς ποντικούς δεν προέκυψε κανένα στοιχείο καρκινογένεσης. Σε μια μελέτη καρκινογένεσης αρουραίων διάρκειας 2 ετών, παρατηρήθηκε ένα περιστατικό ίβερνώματος. Επιπλέον, σε έκθεση πολύ μεγαλύτερη αυτής των ασθενών παρατηρήθηκε αύξηση (σπάνιων) όγκων της ουροδόχου κύστεως. Τα ευρήματα που

σχετίζονται με αυτούς τους όγκους της ουροδόχου κύστεως δεν φαίνεται να είναι σημαντικά για τους ανθρώπους.

Μία από τις δύο μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας 26 εβδομάδων σε αρουραίους ηλικίας 4-5 εβδομάδων, έδειξε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης κακοήθους ιβερνώματος, μιας σπάνιας μορφής όγκου σε αρουραίους, σχετιζόμενης με τη δόση. Επιπλέον, ένα περιστατικό κακοήθους ιβερνώματος παρατηρήθηκε με την υψηλότερη δόση σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών σε αρουραίους. Το ιστορικό της συχνότητας εμφάνισης αυτής της μορφής όγκων σε αρουραίους αλλά και σε ανθρώπους είναι πολύ μικρό και ο μηχανισμός που προκαλεί τους συγκεκριμένους όγκους σε μελέτες σε αρουραίους (περιλαμβανομένης της σχέσης του με τη θεραπεία με αταλουρένη) είναι άγνωστος. Η σημασία για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Μια μελέτη διάρκειας ενός έτους σε σκύλους ηλικίας 10-12 εβδομάδων έδειξε ευρήματα στο επινεφρίδιο (εστιακή φλεγμονή και εκφύλιση των περιοχών του φλοιού που παράγουν γλυκοκορτικοειδή), καθώς και ήπια υπονόμηση της παραγωγής κορτιζόλης μετά την εξωγενή διέγερση με αδρενοκορτικοτροπική ορμόνη. Τα ευρήματα αυτά παρατηρήθηκαν σε σκύλους με συστημική έκθεση ισοδύναμη με 0,8 φορές την AUC σταθερής κατάστασης σε ασθενείς που έλαβαν Translarna σε δόση 40 mg/kg/ημέρα ή και υψηλότερη, το πρωί, το μεσημέρι και το βράδυ αντίστοιχα. Σε μια μελέτη κατανομής σε αρουραίους παρατηρήθηκε υψηλή συγκέντρωση της αταλουρένης στο επινεφρίδιο.

Πέρα από τις προαναφερθείσες επιδράσεις, παρατηρήθηκαν αρκετές άλλες ηπιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στις μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους, μειωμένη πρόσληψη τροφής και αυξημένο ηπατικό βάρος χωρίς ιστολογικό συσχετισμό και με ασαφή κλινική σημασία. Επίσης, μελέτες σε αρουραίους και σκύλους έδειξαν αλλαγές στα επίπεδα των λιπιδίων του πλάσματος (χοληστερόλη και τριγλυκερίδια), ενδεικτικές των αλλαγών στον μεταβολισμό του λίπους.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πολυδεξτρόζη (E1200)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Πολοξαμερές

Μαννιτόλη (E421)

Κροσποβιδόνη

Υδροξυαιθυλική κυτταρίνη

Τεχνητό βελτιωτικό γεύσης βανίλια: μαλτοδεξτρίνη, τεχνητά βελτιωτικά γεύσης και προπυλενογλυκόλη.

Ανυδρο κολλοειδές πυρίτιο (E551)

Στεατικό μαγνήσιο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια

Κάθε έτοιμη δόση χορηγείται ιδανικά αμέσως μετά την παρασκευή της. Η έτοιμη δόση πρέπει να απορρίπτεται εάν δεν καταναλωθεί εντός 24 ωρών από την παρασκευή της, εφόσον φυλάσσεται σε ψυγείο (σε θερμοκρασία 2 – 8°C), ή εντός 3 ωρών εάν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (15 – 30°C).

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φακελίσκος από αλουμίνιο με θερμομονωτικό στρώμα: τετραφθαλικό πολυαιθυλένιο (συσκευασία ανθεκτική σε παιδιά), πολυαιθυλένιο (χρωματισμός και συγκόλληση πολυεστέρα/αλουμινίου), φύλλο αλουμινίου (φραγμός προστασίας από την υγρασία), κολλητικό υλικό (κατηγορία πολυουρεθάνης), συμπολυμερές αιθυλενίου και μεθακρυλικού οξέος (στεγανοποιητική ρητίνη για την προστασία της ακεραιότητας της συσκευασίας).

Συσκευασία των 30 φακελίσκων.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Οι φακελίσκοι πρέπει να ανοίγονται μόνο κατά την προετοιμασία της δόσης. Ολόκληρο το περιεχόμενο κάθε φακελίσκου πρέπει να αναμειγνύεται με τουλάχιστον 30 ml υγρού (νερό, γάλα, χυμός φρούτων), ή με 3 κουταλιές της σούπας ημιστερεά τροφή (γιαούρτι ή πολτός μήλου). Η έτοιμη δόση πρέπει να αναμειγνύεται καλά πριν από τη χορήγηση. Η ποσότητα της υγρής ή ημιστερεάς τροφής μπορεί να αυξάνεται, ανάλογα με τις προτιμήσεις του ασθενή.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

### **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Translarna 125 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα  
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα  
EU/1/13/902/002

Translarna 1000 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα  
EU/1/13/902/003

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 31 Ιουλίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 9 Ιανουαρίου 2017

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στη συνέχεια, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ(7), της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν εντός 6 μηνών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

#### **Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14 παράγραφος 7 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αταλουρένης στη θεραπεία ασθενών με nmDMD με περιπατητική ικανότητα ηλικίας 5 ετών ή μεγαλύτεροι, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διενεργήσει και να υποβάλει τα αποτελέσματα μίας πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτης 18 μηνών και που θα ακολουθείται από μία μελέτη ανοικτής ετικέτας 18 μηνών σύμφωνα με ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο. <i>s</i>	Τελική αναφορά μελέτης που πρόκειται να κατατεθεί Ημερομηνία λήξης: Σεπτέμβριος 2021

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Χάρτινο κουτί**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Translarna 125 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα  
αταλουρένη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φακελίσκος περιέχει 125 mg αταλουρένης

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα  
30 φακελίσκοι

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Χρήση από το στόμα.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/902/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Translarna 125 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**Φακελίσκος από αλουμίνιο**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Translarna 125 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα  
αταλουρένη

Χρήση από το στόμα

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ/EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

125 mg

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Χάρτινο κουτί**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Translarna 250 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα  
αταλουρένη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φακελίσκος περιέχει 250 mg αταλουρένης

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα  
30 φακελίσκοι

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Χρήση από το στόμα.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/902/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Translarna 250 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**Φακελίσκος από αλουμίνιο**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Translarna 250 mg κοκκία για πόσιμο ελαιώρημα  
αταλουρένη

Χρήση από το στόμα

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ/EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

250 mg

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Χάρτινο κουτί**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Translarna 1.000 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα  
αταλουρένη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φακελίσκος περιέχει 1.000 mg αταλουρένης

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κοκκία για πόσιμο εναιώρημα  
30 φακελίσκοι

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Χρήση από το στόμα.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**



**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/13/902/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Translarna 1.000 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**Φακελίσκος από αλουμίνιο**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Translarna 1.000 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα  
αταλουρένη

Χρήση από το στόμα

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ/EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

1.000 mg

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο Οδηγιών Χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Translarna 125 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα**  
**Translarna 250 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα**  
**Translarna 1.000 mg κοκκία για πόσιμο εναιώρημα**  
Αταλουρένη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Translarna και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Translarna
3. Πώς να πάρετε το Translarna
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Translarna
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Translarna και ποια είναι η χρήση του

Το Translarna είναι φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία αταλουρένη.

Το Translarna χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της μυϊκής δυστροφίας τύπου Duchenne που προκαλείται από μια συγκεκριμένη γενετική μετάλλαξη που επηρεάζει τη φυσιολογική λειτουργία των μυών.

Το Translarna χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 5 ετών και άνω που μπορούν να βαδίζουν.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Translarna, εσείς ή το παιδί σας θα υποβληθείτε σε εξετάσεις από τον γιατρό σας για να επιβεβαιωθεί ότι το συγκεκριμένο φάρμακο είναι κατάλληλο για τη θεραπεία της νόσου από την οποία πάσχετε.

### Πώς δρα το Translarna;

Η μυϊκή δυστροφία τύπου Duchenne προκαλείται από γενετική μετάλλαξη που οδηγεί σε μια μη φυσιολογική κατάσταση της μυϊκής πρωτεΐνης που ονομάζεται δυστροφίνη και η οποία απαιτείται για τη σωστή λειτουργία των μυών. Το Translarna διευκολύνει την παραγωγή λειτουργικής δυστροφίνης και συμβάλλει στη σωστή λειτουργία των μυών.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Translarna

### Μην πάρετε το Translarna

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην αταλουρένη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Σε περίπτωση που λαμβάνετε θεραπεία με συγκεκριμένα αντιβιοτικά, όπως γενταμυκίνη, τοβραμυκίνη ή στρεπτομυκίνη, τα οποία χορηγούνται με ενδοφλέβια ένεση.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ο γιατρός σας θα σας υποβάλει σε εξέταση αίματος για να επιβεβαιώσει ότι το Translarna ενδείκνυται για τη θεραπεία της νόσου από την οποία πάσχετε. Εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ ή τους νεφρούς σας, ο γιατρός σας θα εξετάζει τακτικά την ηπατική και νεφρική λειτουργία σας.

Ο γιατρός σας θα ελέγχει τα επίπεδα λιπιδίων (λίπη όπως η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια) στο αίμα σας, καθώς και τη νεφρική σας λειτουργία κάθε 6 με 12 μήνες. Εάν λαμβάνετε κορτικοστεροειδή, ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αρτηριακή σας πίεση κάθε 6 μήνες.

### Παιδιά και έφηβοι

Μην δίδετε το φάρμακο αυτό σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών, καθώς δεν έχει μελετηθεί στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών.

### Άλλα φάρμακα και Translarna

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ειδικότερα, μην πάρετε Translarna σε συνδυασμό με αντιβιοτικά όπως η γενταμυκίνη, η τοβραμυκίνη ή η στρεπτομυκίνη, που χορηγούνται με ένεση, καθώς ενδέχεται να επηρεάσουν τη νεφρική σας λειτουργία.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

Φάρμακο	Καταστάσεις για τις οποίες χορηγείται συνήθως
ασικλοβίρη	θεραπεία της ανεμευλογιάς
αδεφοβίρη	θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β και/ή του HIV
ατορβαστατίνη	μείωση των λιπιδίων
βενζυλοπενικιλίνη	σοβαρές λοιμώξεις
βουμετανίδη	θεραπεία ή πρόληψη της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας
καπτοπρίλη	θεραπεία ή πρόληψη της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας
σιπροφλοξασίνη	θεραπεία λοιμώξεων
φαμοτιδίνη	θεραπεία ενεργού έλκους δωδεκαδακτύλου, γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης
φουροσεμίδη	θεραπεία ή πρόληψη της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας
μεθοτρεξάτη	ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωρίαση
ολμεσαρτάνη	ιδιοπαθής υπέρταση σε ενήλικες
οσελταμιβίρη	πρόληψη της γρίπης
φαινοβαρβιτάλη	πρόκληση ύπνου, πρόληψη κρίσεων
πιταβαστατίνη	μείωση των λιπιδίων
πραβαστατίνη	μείωση των λιπιδίων
ριφαμυκίνη	θεραπεία της φυματίωσης
ροσουβαστατίνη	μείωση των λιπιδίων
σιταγλιπτίνη	διαβήτη τύπου 2
τελμισαρτάνη	θεραπεία ή πρόληψη της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας
βαλσαρτάνη	θεραπεία ή πρόληψη της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας

Τα φάρμακα αυτά δεν έχουν μελετηθεί σε συνδυασμό με το Translarna και ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει τη στενή σας παρακολούθηση.

## **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Εάν μείνετε έγκυος ενόσω παίρνετε το Translarna, συμβουλευθείτε άμεσα τον γιατρό σας καθώς η χρήση του Translarna κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού δεν ενδείκνυται.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Εάν νιώσετε ζάλη, μην οδηγείτε, μην κάνετε ποδήλατο ούτε να χρησιμοποιείτε μηχανές.

## **3. Πώς να πάρετε το Translarna**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Το Translarna διατίθεται υπό μορφή φακελίσκων στις ακόλουθες περιεκτικότητες: 125 mg, 250 mg και 1.000 mg αταλουρένης ανά φακελίσκο. Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας ενημερώσουν σχετικά με το ποιος είναι ο ακριβής αριθμός και η περιεκτικότητα των φακελίσκων που πρέπει να λαμβάνετε κάθε φορά.

Η δόση του Translarna που λαμβάνετε εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος. Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg/kg σωματικού βάρους το πρωί, 10 mg/kg σωματικού βάρους το μεσημέρι και 20 mg/kg σωματικού βάρους το βράδυ (ήτοι συνολικά 40 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα).

Το φάρμακο λαμβάνεται από το στόμα, αναμειγμένο με υγρή ή ημιστερεά τροφή.

Ανοίξτε τον φακελίσκο μόνο όταν πρόκειται να λάβετε το φάρμακο και χρησιμοποιήστε ολόκληρη την ποσότητα που περιέχεται μέσα σε αυτόν. Ολόκληρο το περιεχόμενο κάθε φακελίσκου πρέπει να αναμειγνύεται με τουλάχιστον 30 ml υγρού (νερό, γάλα, χυμός φρούτων), ή με 3 κουταλιές της σούπας ημιστερεά τροφή (γιαούρτι ή πολτό μήλου). Αναμείξτε καλά την έτοιμη δόση πριν τη λάβετε. Η ποσότητα της υγρής ή ημιστερεάς τροφής μπορεί να αυξάνεται, ανάλογα με τις προτιμήσεις σας.

Πίνακας δοσολογίας

Εύρος βάρους (kg)		Αριθμός φακελίσκων								
		Πρωί			Μεσημέρι			Βράδυ		
		φακελί σκοι 125 mg	φακελίσκοι 250 mg	φακελί σκοι 1.000 mg	φακελί σκοι 125 mg	φακελίσκοι 250 mg	φακελίσκοι 1.000 mg	φακελί σκοι 125 mg	φακελί σκοι 250 mg	φακελί σκοι 1.000 mg
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

Το Translarna χορηγείται από το στόμα 3 φορές την ημέρα, πρωί, μεσημέρι και βράδυ. Μεταξύ της πρωινής και της μεσημεριανής δόσης, καθώς και μεταξύ της μεσημεριανής και της βραδινής δόσης, πρέπει να μεσολαβούν 6 ώρες, ενώ μεταξύ της βραδινής δόσης και της πρωινής δόσης της επόμενης ημέρας πρέπει να μεσολαβούν 12 ώρες. Για παράδειγμα, παίρνετε το Translarna στις 7:00 π.μ. με το πρωινό σας, στη 1:00 μ.μ. με το γεύμα σας και ξανά το βράδυ γύρω στις 7:00 μ.μ. με το δείπνο σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Translarna πίνετε τακτικά νερό ή άλλα υγρά για να αποφύγετε την αφυδάτωση.

**Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Translarna από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Translarna από τη συνιστώμενη, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Ενδέχεται να εμφανίσετε ήπια κεφαλαλγία, ναυτία, έμετο ή διάρροια.

**Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Translarna**

Εάν καθυστερήσετε να λάβετε την πρωινή ή μεσημεριανή σας δόση Translarna για λιγότερο από 3 ώρες ή τη βραδινή σας δόση για λιγότερο από 6 ώρες, λάβετε τη δόση. Θυμηθείτε να λάβετε την επόμενη δόση στην ώρα της.

Εάν καθυστερήσετε να λάβετε την πρωινή ή μεσημεριανή σας δόση για περισσότερο από 3 ώρες ή τη βραδινή σας δόση για περισσότερο από 6 ώρες, μην λάβετε τη δόση. Λάβετε την επόμενη δόση στην ώρα της.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Είναι σημαντικό να λαμβάνετε τη σωστή δόση. Το Translarna ενδέχεται να μην είναι τόσο αποτελεσματικό στη θεραπεία των συμπτωμάτων σας εάν λαμβάνετε μεγαλύτερη δόση από τη συνιστώμενη.

## **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Translarna**

Μην διακόπτετε τη λήψη του Translarna χωρίς να συνεννοηθείτε με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Μετά τη λήψη του Translarna ενδέχεται να εμφανίσετε μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Έμετος

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 10 άτομα):

- Μείωση της όρεξης
- Υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων στο αίμα
- Πονοκέφαλος
- Αδιαθεσία
- Απώλεια βάρους
- Υψηλή αρτηριακή πίεση
- Βήχας
- Ρινορραγία
- Δυσκοιλιότητα
- Αέρια
- Παλινδρόμηση
- Δυσφορία στο στομάχι
- Εξάνθημα
- Πόνος στα άνω ή κάτω άκρα
- Πόνος στον θώρακα
- Ακούσια ούρηση
- Αίμα στα ούρα
- Πυρετός

Μη γνωστή συχνότητα (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Αύξηση των λιπιδίων στο αίμα
- Αυξημένες τιμές στις εξετάσεις νεφρικής λειτουργίας

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσεται το Translarna**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στον φακελίσκο. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.



Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φάρμακο αυτό.

Λάβετε κάθε έτοιμη δόση αμέσως μετά την παρασκευή της. Απορρίψτε την έτοιμη δόση εάν δεν καταναλωθεί εντός 24 ωρών από την παρασκευή της, εφόσον φυλάσσεται σε ψυγείο (σε θερμοκρασία 2 - 8°C), ή εντός 3 ωρών εάν φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (15 - 30°C).

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Translarna**

Το Translarna διατίθεται σε 3 περιεκτικότητες: 125 mg, 250 mg και 1000 mg της δραστικής ουσίας, της αταλουρένης. Τα άλλα συστατικά είναι: πολυδεξτρόζη (E1200), πολυαιθυλενογλυκόλη, πολοξαμερές, μαννιτόλη (E421), κροσποβιδόνη, υδροξυαιθυλική κυτταρίνη, τεχνητό βελτιωτικό γεύσης βανίλια (μαλτοδεξτρίνη, τεχνητά βελτιωτικά γεύσης και προπυλενογλυκόλη), άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο (E551), στεατικό μαγνήσιο.

### **Εμφάνιση του Translarna και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Το Translarna συνίσταται σε λευκά έως υπόλευκα κοκκία σε φακελίσκους για την παρασκευή πόσιμου εναιωρήματος.

Το Translarna διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 30 φακελίσκους.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

PTC Therapeutics International Limited

5th Floor

3 Grand Canal Plaza

Grand Canal Street Upper

Dublin 4

D04 EE70

Ιρλανδία

### **Παραγωγός**

Almac Pharma Services

22 Seagoe Industrial Estate

Craigavon BT63 5QD

Ηνωμένο Βασίλειο

PTC Therapeutics International Limited

5th Floor

3 Grand Canal Plaza

Grand Canal Street Upper

Dublin 4

D04 EE70

Ιρλανδία

### **Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τα νέα πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και θα ενημερώνει το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.