

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Translarna 125 mg suukaudse suspensiooni graanulid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kotike sisaldab 125 mg atalureeni.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni graanulid.  
Valged kuni tuhmvalged graanulid.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Translarna on näidustatud düstrofiini geeni nonsenss-mutatsioonist põhjustatud Duchenne'i lihasdüstroofia (nmDMD) raviks vähemalt 5 aastastel kõndimisvõimega patsientidel (vt lõik 5.1). Efektiivsus kõndimisvõimetutel patsientidel ei ole tõestatud.

Düstrofiini geeni nonsenss-mutatsioon tehakse kindlaks geneetiliste analüüsidega (vt lõik 4.4).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Translarnaga tohib alustada ainult eriarst, kes on spetsialiseerunud Duchenne/Beckeri lihasdüstroofia ravile.

#### Annustamine

Atalureen manustatakse suukaudselt iga päev 3 annusena.

Esimene annus tuleb võtta hommikul, teine keskpäeval ja kolmas õhtul. Soovitatav annustamisintervall on 6 tundi hommikuse ja keskpäevase annuse vahel, 6 tundi keskpäevase ja õhtuse annuse vahel ning 12 tundi õhtuse ja järgmise päeva esimese annuse vahel.

Soovitatav annus on 10 mg kehamassi kg kohta hommikul, 10 mg kehamassi kg kohta keskpäeval ja 20 mg kehamassi kg kohta õhtul (päevane koguannus 40 mg kehamassi kg kohta).

Translarnat turustatakse 125 mg, 250 mg või 1000 mg kotikestes. Allolevas tabelis on teave selle kohta, millise tugevusega kotikest/kotikesi tuleb kasutada soovitatava annuse valmistamiseks kehakaalu järgi.

Kaaluvahemik (kg)		Kotikeste arv								
		Hommik			Keskpäev			Õhtu		
		125 mg kotikesed	250 mg kotikesed	1000 mg kotikesed	125 mg kotikesed	250 mg kotikesed	1000 mg kotikesed	125 mg kotikesed	250 mg kotikesed	1000 mg kotikesed
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

#### *Hilinenud või vahelejäänud annus*

Kui atalureeni hommikuse või keskpäevase annuse võtmisega jäädakse alla 3 tunni hiljaks või õhtuse annuse võtmisega alla 6 tunni hiljaks, tuleb annus võtta ja jätkata tavalise annustamisgraafikuga. Kui hommikuse või keskpäevase annuse võtmisega jäädakse üle 3 tunni hiljaks või õhtuse annuse võtmisega üle 6 tunni hiljaks, ei tohi annust võtta ja patsiendid peavad jätkama tavalise annustamisgraafikuga. Annuse vahelejäämisel ei tohi võtta topelt- või lisaannust. Oluline on võtta õige annus. Annuse suurendamine üle soovitatava annuse võib efektiivsust vähendada.

#### Eripopulatsioonid

##### *Eakad*

Atalureeni ohutus ja efektiivsus 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole veel tõestatud. (Vt lõik 5.2.)

##### *Neeru- ja maksakahjustus*

Atalureeni ohutus ja efektiivsus neeru- ja maksakahjustusega patsientidel ei ole veel tõestatud (vt lõik 4.4).

##### *Lapsed*

Translarna ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 6 kuud kuni 5 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Translarna manustatakse suukaudselt pärast suspensiooniks segamist vedela või poolvedela toiduga. Kotikesed tuleb avada alles annuse ettevalmistamise ajal. Iga kotikese kogu sisu tuleb segada vähemalt 30 ml vedelikuga (vesi, piim, mahl) või 3 supilusikatäie poolvedela toiduga (jogurt või õunamoos).

Ettevalmistatud annus tuleb enne manustamist korralikult segada. Vedeliku või poolvedela toidu kogust võib patsiendi soovi kohaselt suurendada. Patsiendid peavad võtma kogu annuse.

Juhised preparaadi lahustamise kohta enne kasutamist vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Intravenoosete aminoglükosiidide samaaegne kasutamine (vt lõik 4.4 ja 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Patsiendid, kellel ei ole nonsenss-mutatsiooni

Geneetiliste analüüsidega kindlaksmääratud düstrofiini geeni nonsenss-mutatsioon peab olema patsiendi haiguse põhjuseks. Patsientidele, kellel ei ole nonsenss-mutatsiooni, ei tohi atalureeni anda.

#### Maksa- ja neerukahjustus

Neeru- ja maksakahjustusega patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida.

#### Lipiidiprofiili muutused

Et kliinilistes uuringutes on mõnel patsiendil teatatud lipiidiprofiili muutustest (triglütseriidide ja kolesterooli taseme tõus), on soovituslik kord aastas või vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile sagedamini kontrollida atalureeni saavate nmDMD patsientide üldkolesterooli, LDL-i, HDL-i ja triglütseriide taset.

#### Süsteemsete kortikosteroidide samaaegsest kasutusest põhjustatud hüpertensioon

Et kliinilistes uuringutes on mõnel patsiendil teatatud süsteemsete kortikosteroidide samaaegsest kasutusest põhjustatud hüpertensioonist, on soovituslik iga 6 kuu järel või vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile tihedamini kontrollida atalureeni ja kortikosteroidide saavate nonsenss-mutatsioonist tingitud Duchenne'i lihasdüstrofia (nmDMD) patsientide rahuoleku süstoolset ja diastoolset vererõhku.

#### Neerufunktsiooni jälgimine

Et nmDMD kontrollitud uuringutes täheldati seerumi keskmise kreatiniini, vere jääklämmastiku (BUN) ja tsüstatiin C tasemete väikest tõusu, on soovituslik iga 6 kuni 12 kuu järel või vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile tihedamini kontrollida atalureeni saavate nmDMD patsientide seerumi kreatiniini, BUN-i ja tsüstatiin C taset.

#### Võimalikud koostoimed teiste ravimitega

Atalureeni koosmanustamisel UGT1A9 indutseerijate, või OAT1, OAT3 või OATP1B3 substraatidega tuleb olla tähelepanelik (vt lõik 4.5).

#### *Aminoglükosiidid*

Aminoglükosiidid on *in vitro* vähendanud atalureeni supresseerivat toimet. Lisaks leiti, et atalureen suurendab intravenoosete aminoglükosiidide nefrotoksilisust. Nende ravimite manustamist koos atalureeniga tuleb vältida (vt lõik 4.3). Et mehhanism, mille kaudu atalureen intravenoosete aminoglükosiidide nefrotoksilisust suurendab, ei ole teada, ei soovitata atalureeni koos teiste nefrotoksiliste ravimitega kasutada. Kui seda ei saa vältida (nt MRSA ravis kasutatava vankomütsiini korral), tuleb neerufunktsiooni tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.5).

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Aminoglükosiidid

Et nmCF patsientidega tehtud kliinilises uuringus esinesid neerufunktsiooni vähenemise juhud, ei tohi atalureeni koos intravenoossete aminoglükosiididega manustada (vt lõik 4.3).

Mitmel nmCF patsiendil, keda raviti atalureeni ja intravenoossete aminoglükosiididega koos teiste tsüstilise fibroosi ägenemise puhul kasutatavate antibiootikumidega, tõusis seerumi kreatiniin. Seerumi kreatiniin langes taas kõigil juhtudel, kui intravenoossete aminoglükosiidide manustamine lõpetati ja Translarna kasutamist jätkati või ka see katkestati. Need leiud viitavad sellele, et Translarna ja intravenoossete aminoglükosiidide koosmanustamine võib tõsta aminoglükosiidide nefrotoksilist mõju. Seega tuleb juhul, kui ravi intravenoossete aminoglükosiididega on vajalik, ravi Translarnaga peatada ja sellega võib jätkata 2 päeva pärast aminoglükosiidide manustamise lõpetamist. Atalureeni ja teiste nefrotoksiliste ravimite koosmanustamise mõju ei ole teada.

Mõnel juhul võib soodustav tegur olla dehüdratsioon. Patsiendid peavad atalureeni manustamise ajal piisavalt jooma. Vt lõik 4.4.

#### *Teiste ravimite mõju atalureeni farmakokineetikale*

*In vitro* uuringute põhjal on atalureen UGT1A9 substraat. Samaaegne manustamine rifampitsiini kui metaboolsete ensüümide, sh UGT1A9, tugeva indutseerijaga, vähendas atalureeni kontsentratsiooni 30%. Nende leidude tähtsus inimesele ei ole teada. Tähelepanelik peab olema atalureeni manustamisel koos ravimitega, mis on UGT1A9 indutseerijad (nt rifampitsiin).

#### *Atalureeni mõju teiste ravimite farmakokineetikale*

*In vitro* uuringute põhjal on atalureen UGT1A9, orgaaniliste anioonide transporter 1 (OAT1), orgaaniliste anioonide transporter 3 (OAT3) ja orgaaniliste anioonide transporter-polüpeptiid 1B3 (OATP1B3) potentsiaalne inhibiitor. Atalureeni samaaegne manustamine mükofenolaatmofetiiliga tervetele uuringus osalejatele ei mõjutanud selle aktiivse metaboliidi mükofenoolhappe (UGT1A9 substraat) kontsentratsiooni. Atalureeni samaaegsel manustamisel ravimitega, mis on UGT1A9 substraadid, ei ole annuse kohandamine vajalik. Tähelepanelik peab olema atalureeni manustamisel koos ravimitega, mis on OAT1, OAT3 ja OATP1B3 substraadid, sest nende ravimite (nt oseltamiviir, atsükloviir, tsiprofloksatsiin, kaptopriil, furosemiid, bumetaniid, valsartaan, pravastatiin, rosuvastatiin, atorvastatiin, pitavastatiin) kontsentratsioon võib suurened.

*In vitro* uuringute põhjal ei ole atalureen tõenäoliselt p-gp vahendatava transportimise ega tsütokroom P450 vahendatava metabolismi inhibiitor. Samamoodi ei ole atalureen *in vivo* tsütokroom P450 isoensüümide indutseerija.

Kortikosteroidide (deflasakort, prednisoon või prednisoloon) ja atalureeni koosmanustamine ei mõjutanud atalureeni plasmakontsentratsiooni. Atalureeniga koosmanustamisel ei täheldatud kortikosteroidide plasmakontsentratsioonide kliiniliselt olulist muutust. Need andmed ei näita selget koostoimet kortikosteroidide ja atalureeni vahel ning annust ei ole vaja muuta.

### Ravimid, mis mõjutavad p-glükoproteiini transporterit

Atalureen ei ole *in vitro* p-glükoproteiini transporterit substraat. P-glükoproteiini transporterit inhibeerivad ravimid ei mõjuta tõenäoliselt atalureeni farmakokineetikat.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Atalureeni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust ainult annuste korral, mis põhjustasid toksilist toimet emasloomal (vt lõik 5.3). Ettevaatusmeetmena on parem vältida atalureeni kasutamist raseduse ajal.

## Imetamine

Ei ole teada, kas atalureen/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomade kohta on näidanud, et atalureen/metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmine tuleb lõpetada atalureeniravi ajal.

## Fertiilsus

Rottidel tehtud isas- ja emasloomade fertiilsuse standarduuringute mittekliinilised andmed ei näidanud ohtu inimestele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Atalureeni toimet autojuhtimisele, jalgrattaga sõitmisele ja masinate käsitlemisele ei ole uuritud. Patsiendid, kellel esineb peeringlust, peavad autojuhtimisel, jalgrattaga sõitmisel või masinate käsitlemisel olema ettevaatlikud.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Atalureeni ohutusprofiil põhineb koondandmetel kahest randomiseeritud topeltpimedast 48-nädalasest platseebokontrolliga uuringust, hõlmates kokku 232 meespatsienti nonsenss-mutatsioonist põhjustatud Duchenne'i lihasdüstroofiaga (nmDMD), keda raviti soovitatava annusega 40 mg/kg ööpäevas (10, 10, 20 mg/kg; n=172) või annusega 80 mg/kg ööpäevas (20, 20, 40 mg/kg; n=60), võrrelduna platseebot saanud patsientidega (n=172).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed kahes platseebokontrolliga uuringus olid oksendamise, kõhulahtisuse, iivelduse, peavalu, ülakõhuvalu ning kõhupuhituse, mida kõiki esines  $\geq 5\%$  kõigist atalureeniga ravitud patsientidest. Mõlema uuringu kokkuvõttes katkestas ravi atalureeniga 1/232 (0,43%) patsiendist kõrvaltoimena tekkinud kõhukinnisuse tõttu ning 1/172 (0,58%) platseebo-patsiendist katkestas ravi kõrvaltoimena haiguse süvenemise tõttu (liikumisvõime kadumine).

Kõrvaltoimed olid reeglina kerge või mõõduka raskusega ning ühtegi tõsist raviga seotud kõrvaltoimet atalureeniga ravitud patsientide hulgas nendes kahes uuringus ei kirjeldatud.

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed, mida kirjeldati kahes platseebokontrolliga uuringus nmDMD patsientidel, keda raviti soovitatava ööpäevase atalureeni annusega 40 mg/kg ööpäevas, on esitatud tabelis 1. Kõrvaltoimed, mida kirjeldati >1 patsiendil, keda raviti 40 mg/kg ööpäevas, sagedamini kui platseebo-grupi on esitatud MedDRA organsüsteemide klasside, soovituslike terminite ning esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgnevalt: väga sage ( $\geq 1/10$ ) ning sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ).

Tabel 1. Kõrvaltoimed, mida kirjeldati kahes platseebokontrolliga uuringus (koondanalüüs) >1 atalureeniga ravitud nmDMD-patsiendil sagedamini kui platseeborühmas

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired		Vähenenud isu, hüpertriglütserideemia	Lipiidiprofiili muutus (triglütseriidide ja kolesterooli taseme tõus)
Närvisüsteemi häired		Peavalu	
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha, ninaverejooks	
Seedetrakti häired	Oksendamine	Iiveldus, ülakõhuvalu, kõhupuhitus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Erütematoosne lööve	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Valu jäsemetes, muskuloskeetaalne valu rinnus	
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria, enurees	Neerufunktsiooni analüüside muutused (kreatiniini, vere jääklämmastiku, tsüstatiin C taseme tõus)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Palavik, kehakaalu langus	

48-nädalases avatud jätku-uuringus nmDMD-ga ambulatoorsetel või mitteambulatoorsetel patsientidel oli nende ohutusprofiil sarnane. Pikaajalised ohutusandmed ei ole kättesaadavad.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus (laboratoorsed kõrvalekalded)

##### *Seerumi lipiidid*

nmDMD randomiseeritud platseebokontrolliga uuringutes olid üldkolesterool ja triglütseriidid uuringu alguses normaalsel tasemel ja tõusid, ulatudes piiripealselt kõrgete või kõrgete väärtusteni. Lipiidide tase tõusis algsest referentsväärtusest kõrgemale (üle ülemise referentspiiri) 48. nädalaks natuke suuremal määral patsientidel, kes said atalureeni, võrreldes nendega, kes said platseebot (vastavalt üldkolesterool 15,1% vs. 6,1%, triglütseriidid 21,1% vs. 13,4%). Väärtused stabiliseerusid uuringu varases etapis ega tõusnud enam ravi jätkamisel.

##### *Neerufunktsiooni analüüsid*

nmDMD randomiseeritud platseebokontrolliga uuringutes täheldati seerumi keskmise kreatiniini, BUN ja tsüstatiin C taseme väikest tõusu. Väärtused stabiliseerusid uuringu varases etapis ega tõusnud enam ravi jätkamisel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Tervetel vabatahtlikel, kellele manustati üks suukaudne annus 200 mg/kg atalureeni, esinesid peavalu, iivelduse, oksendamise ja kõhulahtisuse mööduvad ning kerged sümptomid. Nendel uuritavatel ei täheldatud tõsiseid kõrvaltoimeid. Kui kahtlustate üleannustamist, tuleb tagada vajalik meditsiiniabi, mis hõlmab tervishoiutöötajaga konsulteerimist ja patsiendi kliinilise seisundi põhjalikku jälgimist.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised skeleti-lihassüsteemi häirete korral kasutatavad ained, ATC-kood: M09AX03

#### Toimemehhanism

DNA nonsenss-mutatsiooni tõttu tekib mRNA-s enneaegne stoppkoodon. See mRNA enneaegne stoppkoodon põhjustab haiguse, lõpetades transleerimise enne täispika proteiini loomist. Atalureen võimaldab sellise enneaegse stoppkoodoniga mRNA ribosomaalse ülelugemise, mille tulemusel luuakse täispikk proteiin.

#### Farmakodünaamilised toimed

Mittekliinilised *in vitro* katsed nonsenss-mutatsiooni rakuanalüüside ja atalureeni lahuses kasvatatud kalavastsetega näitasid, et tänu atalureenile toimuv ribosomaalne ülelugemine oli kellakujulise (tagurpidi U kujulise) kontsentratsiooni ja vastuse seosega. Oletatakse, et annuse ja vastuse *in vivo* seos võib ka kellakujuline olla, aga *in vivo* andmeid oli hüpoteesi kinnitamiseks nmDMD hiiremudelil ja inimestel liiga vähe.

Mittekliinilised *in vitro* uuringud viitavad, et pidev kokkupuude atalureeniga võib olla oluline toime maksimeerimiseks ja toimeaine mõju enneaegsete stoppkoodonite ribosomaalsele ülekirjutamisele kaob varsti pärast atalureeni võtmise lõpetamist.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Translarna efektiivsust ja ohutust hinnati 2 randomiseeritud topelpimedas platseebokontrolliga nmDMD uuringus. Mõlemas uuringus oli peamiseks tulemusnäitajaks muutus 6 minuti kõnnitests (6MWD) 48. nädalal. Teised tulemusnäitajad, mida kasutati mõlemas uuringus, olid aeg püsiva 10% halvenemise tekkeks 6MWD-s, muutus 10 meetri käimise/jooksmise ajas 48. nädalal, muutus 4 trepiastme tõusmise ja laskumise ajas 48. nädalal. Patsientidel pidi olema ka dokumenteeritud kinnitus düstrofiini geeni nonsenss-mutatsiooni kohta, mis on määratud geenide järjestuse alusel.

Uuring 1 hindas 174 meespatsienti vanuses 5 kuni 20 aastat. Kõigil patsientidel pidi olema kõndimisvõime, mis on määratletud kui võime kõndida  $\geq 75$  meetrit ilma abivahenditeta 6-minutilise kõndimiskatse ajal. Suurem osa kõigi rühmade patsientidest olid europiidsest rassist (90%). Patsiendid randomiseeriti 1 : 1 : 1 suhtega ja neile manustati 48 nädala jooksul atalureeni või platseebot 3 korda ööpäevas (hommikul, keskpäeval ja õhtul). 57 patsiendile manustati atalureeni 40 mg/kg ööpäevas (10, 10 ja 20 mg/kg), 60 patsiendile manustati atalureeni 80 mg/kg ööpäevas (20, 20 ja 40 mg/kg) ning 57 patsiendile platseebot.

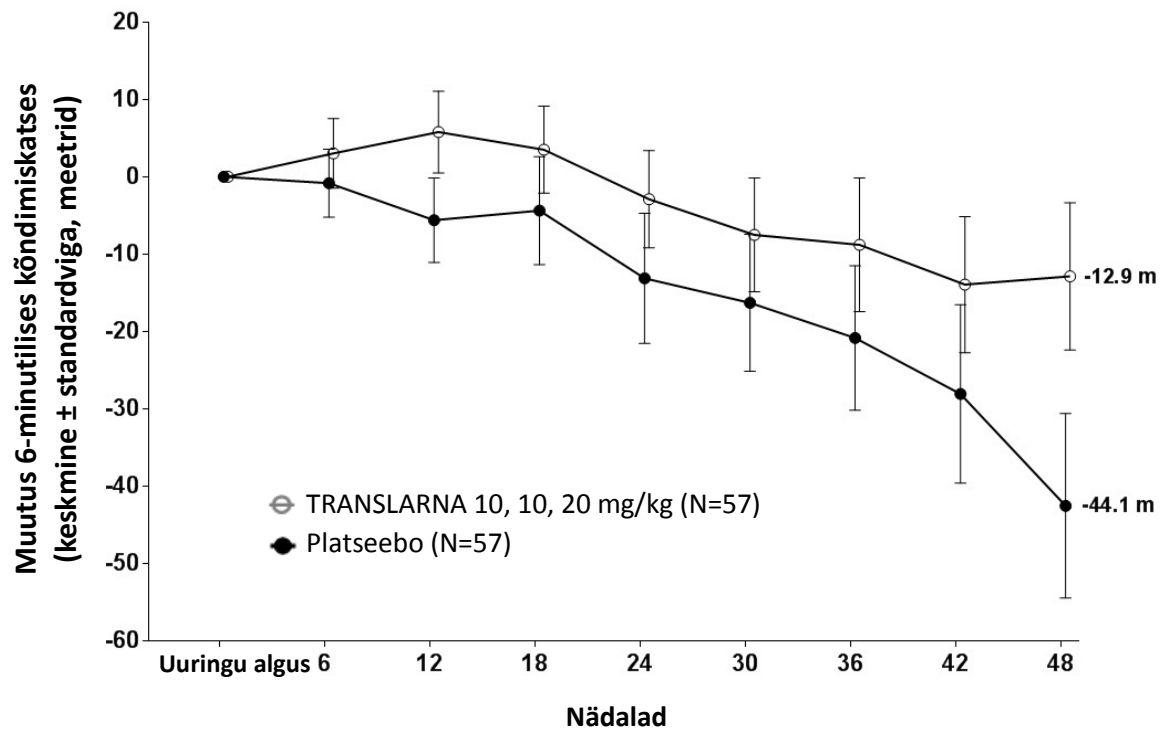
Uuringus 1 näitas peamise tulemusnäitaja *post hoc* analüüs, et alates uuringu algusest kuni 48. nädalani vähenes atalureeni 40 mg/kg ööpäevas saanud patsientide kõnnitud vahemaa 6-minutilise kõndimiskatse keskmiselt 12,9 meetrit ning platseebot saanud patsientide kõnnitud vahemaa vähenes keskmiselt 44,1 meetrit (joonis 1). Seega oli 6-minutilise kõndimiskatsest täheldatud muutus uuringu algusest kuni 48. nädalani 40 mg/kg ööpäevas atalureeni saanud patsientide rühmas 31,3 meetrit parem kui platseeborühmas ( $p = 0,056$ ). Statistilise mudeli põhjal tehtud hindamise kohaselt oli



keskmine erinevus 31,7 meetrit (kohandatud  $p = 0,0367$ ). Atalureeni 80 mg/kg ööpäevas ja platseebo vahel erinevust ei olnud.

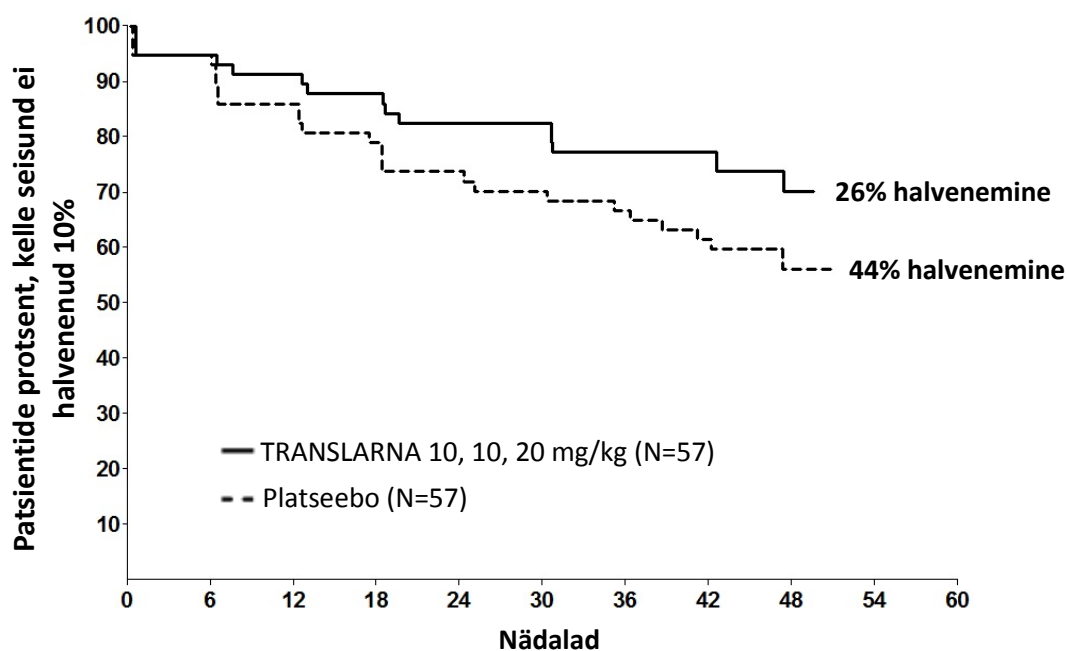
Need tulemused näitavad, et atalureeni 40 mg/kg ööpäevas aeglustab nmDMD patsientide invaliidistumist.

Joonis 1. Vahemaa keskmine muutus 6-minutilises kõndimiskatses (Uuring 1)



*Post hoc* analüüs, mille käigus hinnati aega, mis kulus 6-minutilise kõndimiskatse tulemuse püsiva 10% halvenemiseni, näitas, et atalureeni 40 mg/kg ööpäevas rühmas oli haigus 48. nädalal edasi arenenud 26%-l patsientidest, võrreldes 44%-ga patsientidest platseeborühmas ( $p=0,0652$ ) (joonis 2). Atalureeni 80 mg/kg ööpäevas ja platseebo vahel erinevust ei olnud. Need tulemused näitavad, et pärast 48. nädalat halvenes 6-minutilise kõndimiskatse põhjal vähem nende patsientide seisund, kes said 40 mg/kg ööpäevas atalureeni.

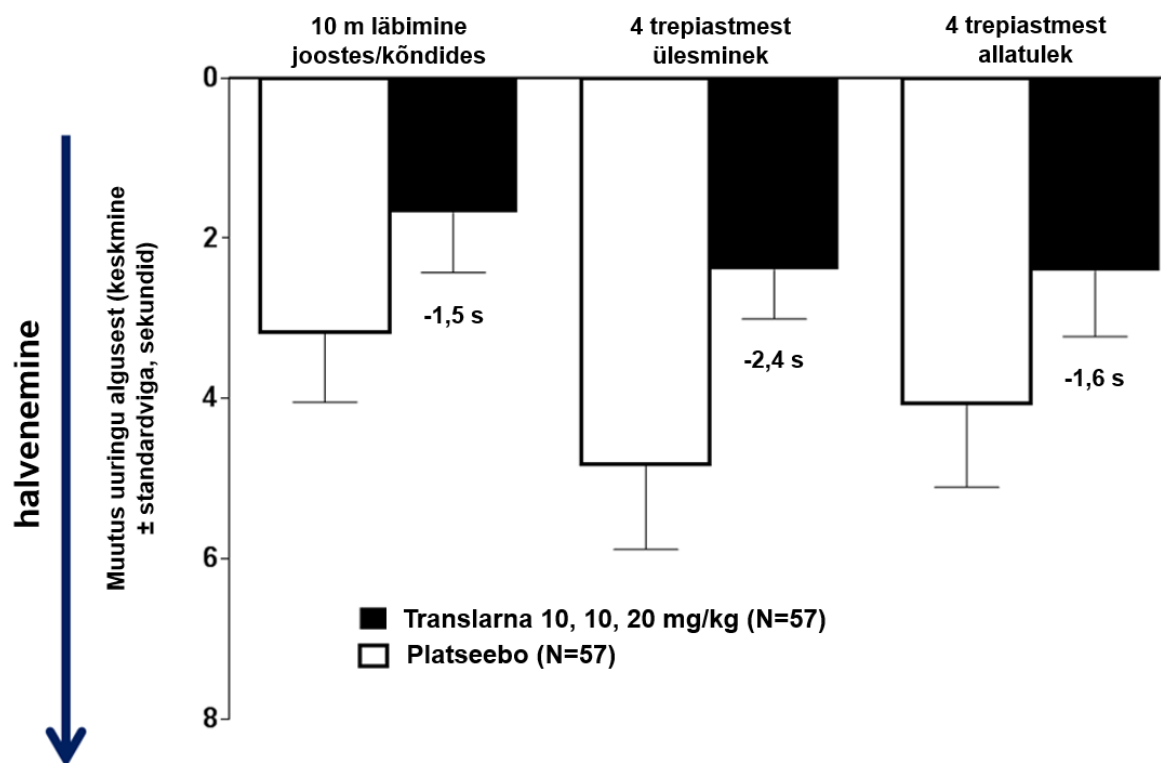
Joonis 2. Kaplan-Meieri püsiva 10% halvenemise ajakõver 6-minutilise kõndimiskatse põhjal (Uuring 1)



Ajavõtuga funktsioonikatsed (TFT), 10 meetri läbimiseks joostes/kõndides kuluva aja katsed ja 4 trepiastmest ülesminemiseks ja allatulemiseks kuluva aja katsed, näitasid, et atalureeniga ravitud patsientidel kasvas 10 meetri läbimiseks (joostes/kõndides), 4 trepiastmest ülesminemiseks ja allatulemiseks kuluv aeg vähem: see näitab, et nmDMD ägenes platseeboga võrreldes aeglasemalt.

Ajavõtuga funktsioonikatsete keskmine muutus uuringu algusest kuni 48. nädalani oli atalureeni 40 mg/kg ööpäevas rühmas parem kui platseeborühmas: 10 meetri läbimiseks (joostes/kõndides) kulunud aeg oli 1,5 sekundit parem, 4 trepiastmest ülesminemiseks kulunud aeg oli 2,4 sekundit parem ja 4 trepiastmest allatulemiseks kulunud aeg oli 1,6 sekundit parem (vt joonis 3).

Joonis 3. Ajavõtuga funktsioonikatsete keskmine muutus (Uuring 1)



6-minutilise kõndimiskatse tulemused patsientidel, kelle kõndimisvõime uuringu algul oli < 350 meetrit.

Patsientidel, kelle kõndimisvõime 6-minutilise katses oli uuringu algul < 350 meetrit, oli kõndimiskatses täheldatud keskmine muutus uuringu algusest kuni 48. nädalani 40 mg/kg ööpäevas atalureeni rühmas 68 meetrit parem kui platseeborühmas ( $p=0,0053$ ).

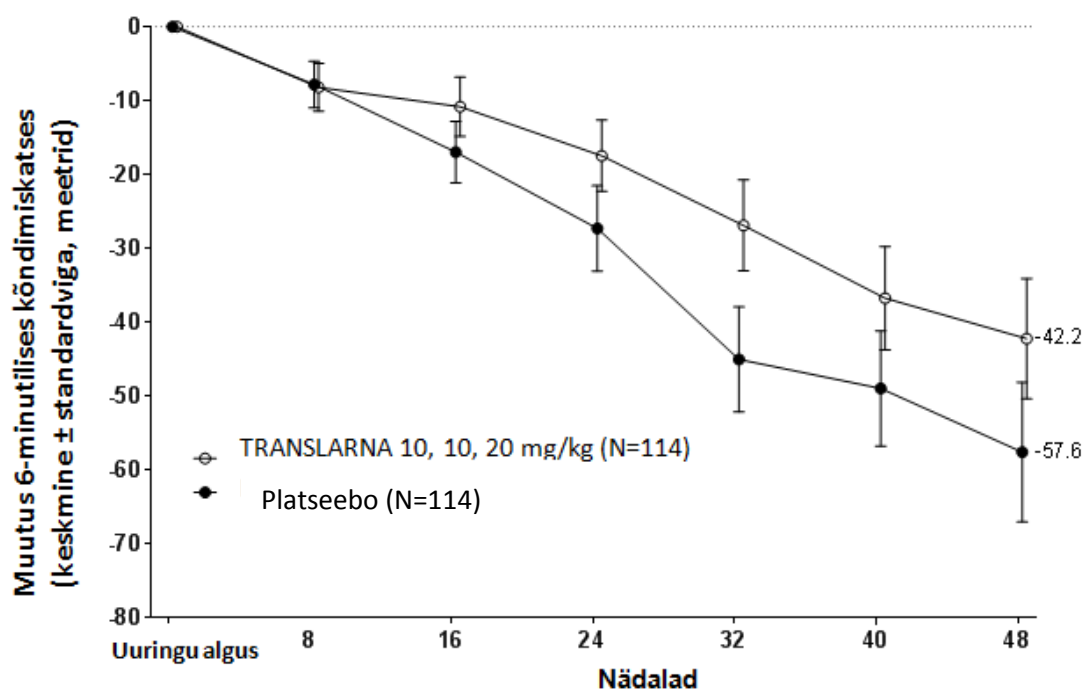
Ajavõtuga funktsioonikatsete keskmine muutus uuringu algusest kuni 48. nädalani oli atalureeni 40 mg/kg ööpäevas rühmas parem kui platseeborühmas: 10 meetri läbimiseks (joostes/kõndides) kulunud aeg oli 3,5 sekundit parem, 4 trepiastmest ülesminemiseks kulunud aeg oli 6,4 sekundit parem ja 4 trepiastmest allatulemiseks kulunud aeg oli 5,0 sekundit parem.

Uuring 2 hindas 230 meespatsienti vanuses 7...14 aastat. Kõik patsiendid pidid olema võimelised kõndima  $\geq 150$  meetrit ning vähem kui 80% eeldatavalt abivahendi vajaduseta algse 6MWT käigus. Enamus patsiente kummaski ravimirühmas olid europiidid (76%). Patsiendid randomiseeriti 1:1 suhtega ning said atalureeni 40 mg/kg ööpäevas ( $n=115$ ) või platseebot ( $n=115$ ) 3 korda ööpäevas (hommikul, keskpäeval ja õhtul).

Atalureeniga ravitud patsientidel esines kliiniline parenemine, mõõdetuna numbriliselt soodsas muutusena peamise ning teiste tulemusnäitajate osas võrdluses platseeborühmaga. Kuna peamine tulemusnäitaja (muutus 6MWD-s 48. nädalaks võrreldes esmase testiga) ei osutunud statistiliselt oluliseks ( $p \leq 0,05$ ), tuleks kõiki teisi  $p$ -väärtusi pidada nominaalseks.

Ravikavatsuslikus populatsioonis oli atalureeni-rühma ja platseeborühma võrdluses keskmine muutus 6MWD-s algtasemelt 48. nädalaks 15,4 meetrit parem rühmas, mida raviti atalureeniga annuses 40 mg/kg ööpäevas. Statistilises mudelis oli eeldatav keskmine erinevus 13,0 meetrit ( $p=0,213$ ), Joonis 4. Atalureeni ja platseebo vahet hoiti alates 16. nädalast kuni uuringu lõpuni.

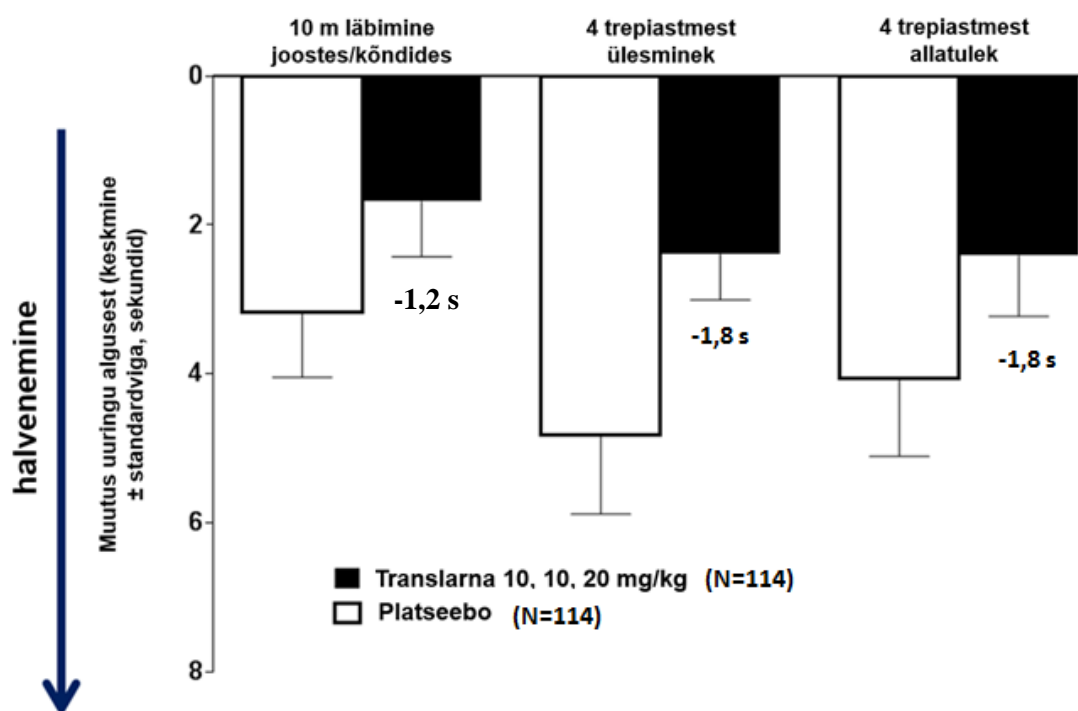
Joonis 4. Keskmine muutus 6 minuti kõnnitests (Uuring 2)



48 nädala jooksul esines atalureeni-patsientidel vähem lihasfunktsiooni langust, mida näitavad väiksem 10 meetri kõndimise/jooksmise, 4 trepiastme tõusmise ning laskumise aja pikenedamine atalureeniga ravitud rühmas, võrreldes platseeborühmaga. Atalureeni soodsat toimet, võrdluses platseeboga, näitavad keskmised muutused ajapõhistes funktsionaalsetes testides 48. nädalaks ravikavatsuslikus populatsioonis ületasid kliiniliselt olulise erinevuse piiri (muutused ligikaudu 1...1,5 sekundit).

Keskmesed muutused ajapõhistes funktsionaalsetes testides algtasemelt 48. nädalaks olid paremad 40 mg/kg ööpäevas atalureeni saavas rühmas kui platseebo korral, hinnatuna 10 meetri jooksmise/kõndimise aja (1,2 sekundit parem,  $p=0,117$ ), 4 trepiastme tõusmise aja (1,8 sekundit parem,  $p=0,058$ ) ning 4 astme laskumise aja (1,8 sekundit parem,  $p=0,012$ ), Joonis 5.

Joonis 5. Keskmised muutused ajapõhistes funktsionaalsetes testides (Uuring 2)



Aeg 10% halvenemiseni 6MWD-s määratleti kui viimane moment, mil 6MWD ei olnud 10% halvem, võrreldes algasemega. Ravikavatsuslikus populatsioonis oli riskide suhe atalureeni jaoks, võrreldes platseeboga, 0,75 ( $p=0,160$ ), mis väljendab 25% väiksemat riski 10% 6MWD halvenemiseni langemiseks.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama atalureeniga läbiviidud uuringute tulemusi nmDMD-ga laste kahes alarühmas (vastusündinud kuni alla 28-päevased imikud ja 28-päevased kuni 6-kuused imikud) pediatriliste uuringute programmi alusel kinnitatud näidustusel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada atalureeniga läbiviidud uuringute tulemused nmDMD-ga laste ühes alarühmas (vanuses 6 kuud kuni 5 aastat) pediatriliste uuringute programmi alusel kinnitatud näidustusel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Atalureeni manustamisel kehakaalu põhjal (mg/kg) saadi sarnased püsikontsentratsioonid (AUC) erineva kehakaaluga nmDMD-iga lastel ja noorukitel. Kuigi atalureen on veres peaaegu lahustumatu, imendub see pärast suspensioonina suukaudset manustamist.

## Atalureeni üldised omadused pärast manustamist

### *Imendumine*

Atalureeni kõrgeimaid plasmakontsentratsioonid ilmnesid ligikaudu 1,5 tundi pärast manustamist uuritavatel, kes võtsid ravimit 30 minuti jooksul pärast söömist. Radioaktiivselt märgistatud atalureeni ühe annuse uuringus leiti, et uriini eritunud radioaktiivsuse põhjal on atalureeni suukaudne biosaadavus hinnanguliselt  $\geq 55\%$ . Atalureeni plasmakontsentratsioon tõuseb püsikontsentratsioonil võrdeliselt annuse suurendamisega. Plasma püsikontsentratsioonid on atalureeni 10...50 mg/kg annustel annusega võrdelised ja pärast korduvat annustamist ei ole täheldatud atalureeni kogunemist.

### *Jaotumine*

99,6% atalureenist seotakse *in vitro* inimese plasma proteiinidega ja seondumine ei olene plasmakontsentratsioonist. Atalureen ei jaotu punastesse verelibledesse.

### *Biotransformatsioon*

Atalureen metaboliseeritakse konjugatsiooni teel uridiinfosfaat-glükuronosüültransferaasi (UGT) ensüümide, peamiselt UGT1A9 abil maksas ja seedekulglas.

*In vivo* oli ainus plasmas tuvastatud metaboliit pärast radioaktiivselt märgistatud atalureeni suukaudset manustamist atalureen-O-1 $\beta$ -atsüüli glükuronid. Inimestel oli selle metaboliidi plasmakontsentratsioon ligikaudu 8% atalureeni plasma AUC-st.

### *Eritumine*

Atalureeni poolväärtusaeg plasmas on vahemikus 2–6 tundi ja seda ei mõjuta annus ega korduv manustamine. Atalureeni eritumine on tõenäoliselt atalureeni glükuronidatsioonist maksas ja seedekulglas, millele järgneb glükuronidi metaboliidi ekskretsioon neerudest.

Pärast radioaktiivselt märgistatud atalureeni ühte suukaudset annust leiti ligikaudu pool manustatud radioaktiivsest annusest roojast ja ülejäänud uriinist. Uriinist leitud muutmatu atalureen moodustab manustatud annusest < 1% ja atsüülglükuronidi metaboliit 49%.

### *Lineaarsus/mittelineaarsus*

Plasma püsikontsentratsioonid on atalureeni 10...50 mg/kg annuste juures annusega võrdelised ja pärast korduvat annustamist ei ole täheldatud atalureeni kogunemist. Tervetelt vabatahtlikelt saadud andmete põhjal on atalureeni suhteline biosaadavus püsikontsentratsioonil 40% madalam kui pärast algset annust. Suhteline biosaadavus hakkab hinnanguliselt langema ligikaudu 60 tundi pärast algse annuse manustamist. Püsikontsentratsioon saavutatakse kolme annuse manustamisel ööpäevas ligikaudu kahe nädala pärast.

## Omadused uuritavate või patsientide erirühmades

### *Vanus*

5- kuni 57-aastastelt uuritavatel kogutud andmete põhjal ei mõjuta vanus atalureeni plasmakontsentratsiooni. Annust ei ole vaja vanuse tõttu muuta.

### *Sugu*

nmDMD kliinilistes uuringutes ei uuritud naisi. Teistes populatsioonides ei täheldatud soopõhist mõju atalureeni plasmakontsentratsioonile.

### *Rass*

Europiidses populatsioonis esinevad UTG1A9 polümorfismid ei mõjuta tõenäoliselt atalureeni farmakokineetilisi omadusi märkimisväärselt. Et kliinilistes uuringutes osales vähe teiste rasside esindajaid, ei saa teha järeldusi UTG1A9 mõju kohta teistes etnilistes rühmades.

### *Neeru- või maksakahjustus*

Translarna kasutamist neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Neeru- või maksakahjustusega patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida.

### *Kõndimisvõimetud patsiendid*

Invaliidistumine ei põhjutanud nähtavaid erinevusi püsikontsentratsiooni suhtelises biosaadavuses ega kliirensis. Annust ei pea kõndimisvõimetutel patsientidel muutma.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud erilist kahjulikku mõju inimestele.

Korraldatud on standardseid reproduktiivtoksilisuse uuringuid. Uuringute käigus ei täheldatud mõju meeste ega naiste fertiilsusele, aga varases nooruses saadud ravi mõju fertiilsusele täiskasvanueas ei uuritud. Toksilise toime korral emasloomale täheldati rottidel ja küülikutel toksilist mõju embrüo/loote faasis (nt suurem resorptsioon varases faasis, implantatsioonijärgne katkemine, elujõuliste loodete väiksem arv) ja hilinenud arengu sümptomeid (suuremad erinevused skeleti arengus). Täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldaval tasemel (*no observed adverse effect level*, NOAEL) oli plasmakontsentratsioon sarnane (küülikutel) või sellest 4 korda kõrgem (rottidel) kui inimeste süsteemne kokkupuude (40 mg/kg ööpäevas). Radioaktiivselt märgistatud atalureen läbis platsentat rottidel. Ühekordselt analüüsitud suhteliselt madala annuse (30 mg/kg) manustamisel emasloomale oli loote radioaktiivsuse kontsentratsioon  $\leq 27\%$  emaslooma kontsentratsioonist. Rottide sünnieelse ja -järgse arengutoksilisuse uuringus täheldati märkimisväärset toksilist toimet emasloomale ja mõju järglase kehakaalule ning liikumise arengule, kui nad puutusid kokku 5-kordse inimestele ettenähtud annusega. Maternaalne plasmakontsentratsioon vastündinu toksilisuse täheldatavat toimet mitteavaldaval tasemel (*no observed effect level*, NOEL) oli inimkokkupuutest 3 korda suurem. Ühe suhteliselt madala radioaktiivselt märgistatud atalureeni annuse (30 mg/kg) manustamisel emasloomale oli radioaktiivsuse kõrgeim mõõdetud kontsentratsioon rotipiimas 37% emaslooma plasmakontsentratsioonist. Poja plasmast leitud radioaktiivsus kinnitab, et ravim imendub piimast poegadele.

Neerutoksilisus (nefroos distaalses nefronis) esines korduvate suukaudselt manustatud annuste uuringutes hiirtel, kui plasmakontsentratsioon oli võrdväärne 0,3-kordse püsikontsentratsiooni AUC-ga patsientidel, kellele manustati hommikul, keskpäeval ja õhtul vastavalt Translarna 10, 10 ja 20 mg/kg annused ja sellest kõrgemad annused.

26-nädalases transgeensete hiirte kantserogeensuse mudelis ei leitud tõendeid kantserogeensuse kohta. 2-aastases rottidel tehtud kantserogeensuse uuringus leiti üks hibernoomi juhtum. Kui kokkupuude ravimiga oli patsientide omast oluliselt kõrgem, leiti, et (harvaesinevate) kusepõie kasvajate arv kasvas. Kusepõie kasvajate teke ei ole inimeste puhul tõenäoline.

Ühes kahest 26-nädalases korduvannuste uuringust rottidega, millega alustati 4–5-nädalastel rottidel, täheldati rottide harvaesineva kasvaja halvaloomulise hibernoomi juhtude arvu tõusu. Lisaks leiti kantserogeensuse uuringus üks halvaloomulise hibernoomi juhtum kõrgeima annuse kasutamisel 2-aastasel rotil. Selle kasvaja esinemissagedus on taustteabe põhjal rottidel ja inimestel väga madal ning mehhanism, mis rottide uuringus neid kasvajaid tekitas (sh seos atalureenraviga), ei ole teada. Andmete olulisus inimestele ei ole teada.

1-aastases uuringus 10–12 nädala vanuste koertega esinesid leiud neerupealistes (koldeline põletik ja suurajukoore glükokortikoidi tootvate piirkondade degeneratiivsed muutused) ja kortisooli tootmine oli veidi häiritud pärast eksogeenset stimuleerimist adrenokortikotroopse hormooniga. Need leiud esinesid koertel, kui süsteemne kokkupuude oli võrdväärne 0,8-kordse püsikontsentratsiooni AUC-ga patsientidel, kellele manustati hommikul, keskpäeval ja õhtul vastavalt Translarna 40 mg/kg ööpäevas ning sellest kõrgemad annused. Jaotusuuringus täheldati rottidel atalureeni kõrget kontsentratsiooni neerupealises.

Lisaks ülalnimetatud mõjudele leiti korduvate annuste uuringutes veel mitu mõõdukamat kõrvaltoimet, näiteks kehakaalu tõusu aeglustumine, söögiisu vähenemine ja maksa kaalu tõus ilma histoloogiliste korrelaatideta ja ebaselge kliinilise tähtsusega. Rottide ja koerte uuringutes täheldati ka

muudatusi plasmalipiidides (kolesterool ja triglütseriidid), mis viitab muutustele rasvade metabolismis.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Polüdekstroos (E1200)

Makrogool

Poloksameer

Mannitool (E421)

Krospovidoon

Hüdroksüetiüütselluloos

Vanilli kunstlik lõhna- ja maitseaine: maltodekstriin, kunstlikud lõhna- ja maitseained ja propüleenglükool

Kolloidne ränidioksiid, veevaba (E551)

Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat

Iga ette valmistatud annus tuleks kohe manustada. Ettevalmistatud annus tuleb ära visata, kui seda ei manustata 24 tunni jooksul pärast valmistamist (säilitamisel külmkapis (2–8 °C)) või kui seda ei manustata 3 tunni jooksul (säilitamisel toatemperatuuril (15–30 °C)).

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kuumtihendatud lamineeritud alumiiniumfooliumist kotike: polüetüleentereftalaat (lastekindel), polüetüleen (värv ja polüestri-/fooliumiliim), alumiiniumfoolium (niiskustõke), liimaine (polüuretaanliim), etüleen kopolümeer ja metakrüülhape (hermeetiku polümeer pakendi terviklikkuse tagamiseks).

Pakendis on 30 kotikest.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kotikesed tuleb avada alles annuse ettevalmistamise ajaks. Iga kotikese kogu sisu tuleb segada vähemalt 30 ml vedelikuga (vesi, piim, mahl) või 3 supilusikatäie poolvedela toiduga (jogurt või õunamoos). Ettevalmistatud annus tuleb enne manustamist korralikult segada. Vedeliku või poolvedela toidu kogust võib patsiendi soovi kohaselt suurendada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

PTC Therapeutics International Limited



77 Sir John Rogerson's Quay  
Dublin 2  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/13/902/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. juuli 2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. jaanuar 2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Translarna 250 mg suukaudse suspensiooni graanulid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kotike sisaldab 250 mg atalureeni.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni graanulid.  
Valged kuni tuhmvalged graanulid.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Translarna on näidustatud düstrofiini geeni nonsenss-mutatsioonist põhjustatud Duchenne'i lihasdüstroofia (nmDMD) raviks vähemalt 5 aastasel kõndimisvõimega patsientidel (vt lõik 5.1). Efektiivsus kõndimisvõimetutel patsientidel ei ole tõestatud.

Düstrofiini geeni nonsenss-mutatsioon tehakse kindlaks geneetiliste analüüsidega (vt lõik 4.4).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Translarnaga tohib alustada ainult eriarst, kes on spetsialiseerunud Duchenne/Beckeri lihasdüstroofia ravile.

#### Annustamine

Atalureen manustatakse suukaudselt iga päev 3 annusena.

Esimene annus tuleb võtta hommikul, teine keskpäeval ja kolmas õhtul. Soovitatav annustamisintervall on 6 tundi hommikuse ja keskpäevase annuse vahel, 6 tundi keskpäevase ja õhtuse annuse vahel ning 12 tundi õhtuse ja järgmise päeva esimese annuse vahel.

Soovitatav annus on 10 mg kehamassi kg kohta hommikul, 10 mg kehamassi kg kohta keskpäeval ja 20 mg kehamassi kg kohta õhtul (päevane koguanus 40 mg kehamassi kg kohta).

Translarnat turustatakse 125 mg, 250 mg või 1000 mg kotikestes. Allolevas tabelis on teave selle kohta, millise tugevusega kotikest/kotikesi tuleb kasutada soovitatava annuse valmistamiseks kehakaalu järgi.

Kaaluvahemik (kg)		Kotikeste arv								
		Hommik			Keskpäev			Õhtu		
		125 mg kotikesed	250 mg kotikesed	1000 mg kotikesed	125 mg kotikesed	250 mg kotikesed	1000 mg kotikesed	125 mg kotikesed	250 mg kotikesed	1000 mg kotikesed
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

#### *Hilinenud või vahelejäänud annus*

Kui atalureeni hommikuse või keskpäevase annuse võtmisega jäädakse alla 3 tunni hiljaks või õhtuse annuse võtmisega alla 6 tunni hiljaks, tuleb annus võtta ja jätkata tavalise annustamisgraafikuga. Kui hommikuse või keskpäevase annuse võtmisega jäädakse üle 3 tunni hiljaks või õhtuse annuse võtmisega üle 6 tunni hiljaks, ei tohi annust võtta ja patsiendid peavad jätkama tavalise annustamisgraafikuga. Annuse vahelejäämisel ei tohi võtta topelt- või lisaannust. Oluline on võtta õige annus. Annuse suurendamine üle soovitatava annuse võib efektiivsust vähendada.

#### Eripopulatsioonid

##### *Eakad*

Atalureeni ohutus ja efektiivsus 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole veel tõestatud. (Vt lõik 5.2.)

##### *Neeru- ja maksakahjustus*

Atalureeni ohutus ja efektiivsus neeru- ja maksakahjustusega patsientidel ei ole veel tõestatud (vt lõik 4.4).

##### *Lapsed*

Translarna ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 6 kuud kuni 5 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Translarna manustatakse suukaudselt pärast suspensiooniks segamist vedela või poolvedela toiduga. Kotikesed tuleb avada alles annuse ettevalmistamise ajal. Iga kotikese kogu sisu tuleb segada vähemalt 30 ml vedelikuga (vesi, piim, mahl) või 3 supilusikatäie poolvedela toiduga (jogurt või õunamoos).

Ettevalmistatud annus tuleb enne manustamist korralikult segada. Vedeliku või poolvedela toidu kogust võib patsiendi soovi kohaselt suurendada. Patsiendid peavad võtma kogu annuse.

Juhised preparaadi lahustamise kohta enne kasutamist vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Intravenoosete aminoglükosiidide samaaegne kasutamine (vt lõik 4.4 ja 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Patsiendid, kellel ei ole nonsenss-mutatsiooni

Geneetiliste analüüsidega kindlaksmääratud düstrofiini geeni nonsenss-mutatsioon peab olema patsiendi haiguse põhjuseks. Patsientidele, kellel ei ole nonsenss-mutatsiooni, ei tohi atalureeni anda.

#### Maksa- ja neerukahjustus

Neeru- ja maksakahjustusega patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida.

#### Lipiidiprofiili muutused

Et kliinilistes uuringutes on mõnel patsiendil teatatud lipiidiprofiili muutustest (triglütseriidide ja kolesterooli taseme tõus), on soovituslik kord aastas või vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile sagedamini kontrollida atalureeni saavate nmDMD patsientide üldkolesterooli, LDL-i, HDL-i ja triglütseriide taset.

#### Süsteemsete kortikosteroidide samaaegsest kasutusest põhjustatud hüpertensioon

Et kliinilistes uuringutes on mõnel patsiendil teatatud süsteemsete kortikosteroidide samaaegsest kasutusest põhjustatud hüpertensioonist, on soovituslik iga 6 kuu järel või vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile tihedamini kontrollida atalureeni ja kortikosteroidide saavate nonsenss-mutatsioonist tingitud Duchenne'i lihasdüstrofia (nmDMD) patsientide rahuoleku süstoolset ja diastoolset vererõhku.

#### Neerufunktsiooni jälgimine

Et nmDMD kontrollitud uuringutes täheldati seerumi keskmise kreatiniini, vere jääklämmastiku (BUN) ja tsüstatiin C tasemete väikest tõusu, on soovituslik iga 6 kuni 12 kuu järel või vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile tihedamini kontrollida atalureeni saavate nmDMD patsientide seerumi kreatiniini, BUN-i ja tsüstatiin C taset.

#### Võimalikud koostoimed teiste ravimitega

Atalureeni koosmanustamisel UGT1A9 indutseerijate, või OAT1, OAT3 või OATP1B3 substraatidega tuleb olla tähelepanelik (vt lõik 4.5).

#### *Aminoglükosiidid*

Aminoglükosiidid on *in vitro* vähendanud atalureeni supresseerivat toimet. Lisaks leiti, et atalureen suurendab intravenoosete aminoglükosiidide nefrotoksilisust. Nende ravimite manustamist koos atalureeniga tuleb vältida (vt lõik 4.3). Et mehhanism, mille kaudu atalureen intravenoosete aminoglükosiidide nefrotoksilisust suurendab, ei ole teada, ei soovitata atalureeni koos teiste nefrotoksiliste ravimitega kasutada. Kui seda ei saa vältida (nt MRSA ravim kasutatava vankomütsiini korral), tuleb neerufunktsiooni tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.5).

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Aminoglükosiidid

Et nmCF patsientidega tehtud kliinilises uuringus esinesid neerufunktsiooni vähenemise juhud, ei tohi atalureeni koos intravenoossete aminoglükosiididega manustada (vt lõik 4.3).

Mitmel nmCF patsiendil, keda raviti atalureeni ja intravenoossete aminoglükosiididega koos teiste tsüstilise fibroosi ägenemise puhul kasutatavate antibiootikumidega, tõusis seerumi kreatiniin. Seerumi kreatiniin langes taas kõigil juhtudel, kui intravenoossete aminoglükosiidide manustamine lõpetati ja Translarna kasutamist jätkati või ka see katkestati. Need leiud viitavad sellele, et Translarna ja intravenoossete aminoglükosiidide koosmanustamine võib tõsta aminoglükosiidide nefrotoksilist mõju. Seega tuleb juhul, kui ravi intravenoossete aminoglükosiididega on vajalik, ravi Translarnaga peatada ja sellega võib jätkata 2 päeva pärast aminoglükosiidide manustamise lõpetamist. Atalureeni ja teiste nefrotoksiliste ravimite koosmanustamise mõju ei ole teada.

Mõnel juhul võib soodustav tegur olla dehüdratsioon. Patsiendid peavad atalureeni manustamise ajal piisavalt jooma. Vt lõik 4.4.

#### *Teiste ravimite mõju atalureeni farmakokineetikale*

*In vitro* uuringute põhjal on atalureen UGT1A9 substraat. Samaaegne manustamine rifampitsiini kui metaboolsete ensüümide, sh UGT1A9, tugeva indutseerijaga, vähendas atalureeni kontsentratsiooni 30%. Nende leidude tähtsus inimesele ei ole teada. Tähelepanelik peab olema atalureeni manustamisel koos ravimitega, mis on UGT1A9 indutseerijad (nt rifampitsiin).

#### *Atalureeni mõju teiste ravimite farmakokineetikale*

*In vitro* uuringute põhjal on atalureen UGT1A9, orgaaniliste anioonide transporter 1 (OAT1), orgaaniliste anioonide transporter 3 (OAT3) ja orgaaniliste anioonide transporter-polüpeptiid 1B3 (OATP1B3) potentsiaalne inhibiitor. Atalureeni samaaegne manustamine mükofenolaatmofetiiliga tervetele uuringus osalejatele ei mõjutanud selle aktiivse metaboliidi mükofenoolhappe (UGT1A9 substraat) kontsentratsiooni. Atalureeni samaaegsel manustamisel ravimitega, mis on UGT1A9 substraadid, ei ole annuse kohandamine vajalik. Tähelepanelik peab olema atalureeni manustamisel koos ravimitega, mis on OAT1, OAT3 ja OATP1B3 substraadid, sest nende ravimite (nt oseltamiviir, atsükloviir, tsiprofloksatsiin, kaptopriil, furosemiid, bumetaniid, valsartaan, pravastatiin, rosuvastatiin, atorvastatiin, pitavastatiin) kontsentratsioon võib suureneeda.

*In vitro* uuringute põhjal ei ole atalureen tõenäoliselt p-gp vahendatava transportimise ega tsütokroom P450 vahendatava metabolismi inhibiitor. Samamoodi ei ole atalureen *in vivo* tsütokroom P450 isoensüümide indutseerija.

Kortikosteroidide (deflasakort, prednisoon või prednisoloon) ja atalureeni koosmanustamine ei mõjutanud atalureeni plasmakontsentratsiooni. Atalureeniga koosmanustamisel ei täheldatud kortikosteroidide plasmakontsentratsioonide kliiniliselt olulist muutust. Need andmed ei näita selget koostoimet kortikosteroidide ja atalureeni vahel ning annust ei ole vaja muuta.

### Ravimid, mis mõjutavad p-glükoproteiini transporterit

Atalureen ei ole *in vitro* p-glükoproteiini transporterit substraat. P-glükoproteiini transporterit inhibeerivad ravimid ei mõjuta tõenäoliselt atalureeni farmakokineetikat.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Atalureeni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust ainult annuste korral, mis põhjustasid toksilist toimet emasloomal (vt lõik 5.3). Ettevaatusmeetmena on parem vältida atalureeni kasutamist raseduse ajal.

## Imetamine

Ei ole teada, kas atalureen/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomade kohta on näidanud, et atalureen/metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmine tuleb lõpetada atalureeniravi ajal.

## Fertiilsus

Rottidel tehtud isas- ja emasloomade fertiilsuse standarduuringute mittekliinilised andmed ei näidanud ohtu inimestele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Atalureeni toimet autojuhtimisele, jalgrattaga sõitmisele ja masinate käsitlemisele ei ole uuritud. Patsiendid, kellel esineb peeringlust, peavad autojuhtimisel, jalgrattaga sõitmisel või masinate käsitlemisel olema ettevaatlikud.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Atalureeni ohutusprofiil põhineb koondandmetel kahest randomiseeritud topeltpimedast 48-nädalasest platseebokontrolliga uuringust, hõlmates kokku 232 meespatsienti nonsenss-mutatsioonist põhjustatud Duchenne'i lihasdüstroofiaga (nmDMD), keda raviti soovitatava annusega 40 mg/kg ööpäevas (10, 10, 20 mg/kg; n=172) või annusega 80 mg/kg ööpäevas (20, 20, 40 mg/kg; n=60), võrrelduna platseebot saanud patsientidega (n=172).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed kahes platseebokontrolliga uuringus olid oksendamise, kõhulahtisuse, iivelduse, peavalu, ülakõhuvalu ning kõhupuhituse, mida kõiki esines  $\geq 5\%$  kõigist atalureeniga ravitud patsientidest. Mõlema uuringu kokkuvõttes katkestas ravi atalureeniga 1/232 (0.43%) patsiendist kõrvaltoimena tekkinud kõhukinnisuse tõttu ning 1/172 (0.58%) platseebo-patsiendist katkestas ravi kõrvaltoimena haiguse süvenemise tõttu (liikumisvõime kadumine).

Kõrvaltoimed olid reeglina kerge või mõõduka raskusega ning ühtegi tõsist raviga seotud kõrvaltoimet atalureeniga ravitud patsientide hulgas nendes kahes uuringus ei kirjeldatud.

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed, mida kirjeldati kahes platseebokontrolliga uuringus nmDMD patsientidel, keda raviti soovitatava ööpäevase atalureeni annusega 40 mg/kg ööpäevas, on esitatud tabelis 1. Kõrvaltoimed, mida kirjeldati >1 patsiendil, keda raviti 40 mg/kg ööpäevas, sagedamini kui platseebo-grupi on esitatud MedDRA organsüsteemide klasside, soovituslike terminite ning esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgnevalt: väga sage ( $\geq 1/10$ ) ning sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ).

Tabel 2. Kõrvaltoimed, mida kirjeldati kahes platseebokontrolliga uuringus (koondanalüüs) >1 atalureeniga ravitud nmDMD-patsiendil sagedamini kui platseeborühmas

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired		Vähenenud isu, hüpertriglütserideemia	Lipiidiprofiili muutus (triglütseriidide ja kolesterooli taseme tõus)
Närvisüsteemi häired		Peavalu	
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha, ninaverejooks	
Seedetrakti häired	Oksendamine	Iiveldus, ülakõhuvalu, kõhupuhitus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Erütematoosne lööve	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Valu jäsemetes, muskuloskeletaalne valu rinnus	
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria, enurees	Neerufunktsiooni analüüside muutused (kreatiniini, vere jääklämmastiku, tsüstatiin C taseme tõus)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Palavik, kehakaalu langus	

48-nädalases avatud jätku-uuringus nmDMD-ga ambulatoorsetel või mitteambulatoorsetel patsientidel oli nende ohutusprofiil sarnane. Pikaajalised ohutusandmed ei ole kättesaadavad.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus (laboratoorsed kõrvalekalded)

##### *Seerumi lipiidid*

nmDMD randomiseeritud platseebokontrolliga uuringutes olid üldkolesterool ja triglütseriidid uuringu alguses normaalsel tasemel ja tõusid, ulatudes piiripealselt kõrgete või kõrgete väärtusteni. Lipiidide tase tõusis algsest referentsväärtusest kõrgemale (üle ülemise referentspiiri) 48. nädalaks natuke suuremal määral patsientidel, kes said atalureeni, võrreldes nendega, kes said platseebot (vastavalt üldkolesterool 15,1% vs. 6,1%, triglütseriidid 21,1% vs. 13,4%). Väärtused stabiliseerusid uuringu varases etapis ega tõusnud enam ravi jätkamisel.

##### *Neerufunktsiooni analüüsid*

nmDMD randomiseeritud platseebokontrolliga uuringutes täheldati seerumi keskmise kreatiniini, BUN ja tsüstatiin C taseme väikest tõusu. Väärtused stabiliseerusid uuringu varases etapis ega tõusnud enam ravi jätkamisel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Tervetel vabatahtlikel, kellele manustati üks suukaudne annus 200 mg/kg atalureeni, esinesid peavalu, iivelduse, oksendamise ja kõhulahtisuse mööduvad ning kerged sümptomid. Nendel uuritavatel ei täheldatud tõsiseid kõrvaltoimeid. Kui kahtlustate üleannustamist, tuleb tagada vajalik meditsiiniabi, mis hõlmab tervishoiutöötajaga konsulteerimist ja patsiendi kliinilise seisundi põhjalikku jälgimist.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised skeleti-lihassüsteemi häirete korral kasutatavad ained, ATC-kood: M09AX03

#### Toimemehhanism

DNA nonsenss-mutatsiooni tõttu tekib mRNA-s enneaegne stoppkoodon. See mRNA enneaegne stoppkoodon põhjustab haiguse, lõpetades transleerimise enne täispika proteiini loomist. Atalureen võimaldab sellise enneaegse stoppkoodoniga mRNA ribosomaalse ülelugemise, mille tulemusel luuakse täispikk proteiin.

#### Farmakodünaamilised toimed

Mittekliinilised *in vitro* katsed nonsenss-mutatsiooni rakuanalüüside ja atalureeni lahuses kasvatatud kalavastsetega näitasid, et tänu atalureenile toimuv ribosomaalne ülelugemine oli kellakujuline (tagurpidi U kujulise) kontsentratsiooni ja vastuse seosega. Oletatakse, et annuse ja vastuse *in vivo* seos võib ka kellakujuline olla, aga *in vivo* andmeid oli hüpoteesi kinnitamiseks nmDMD hiiremudelil ja inimestel liiga vähe.

Mittekliinilised *in vitro* uuringud viitavad, et pidev kokkupuude atalureeniga võib olla oluline toime maksimeerimiseks ja toimeaine mõju enneaegsete stoppkoodonite ribosomaalsele ülekirjutamisele kaob varsti pärast atalureeni võtmise lõpetamist.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Translarna efektiivsust ja ohutust hinnati 2 randomiseeritud topelpimedas platseebokontrolliga nmDMD uuringus. Mõlemas uuringus oli peamiseks tulemusnäitajaks muutus 6 minuti kõnnitests (6MWD) 48. nädalal. Teised tulemusnäitajad, mida kasutati mõlemas uuringus, olid aeg püsiva 10% halvenemise tekkeks 6MWD-s, muutus 10 meetri käimise/jooksmise ajas 48. nädalal, muutus 4 trepiastme tõusmise ja laskumise ajas 48. nädalal. Patsientidel pidi olema ka dokumenteeritud kinnitus düstrofiini geeni nonsenss-mutatsiooni kohta, mis on määratud geenide järjestuse alusel.

Uuring 1 hindas 174 meespatsienti vanuses 5 kuni 20 aastat. Kõigil patsientidel pidi olema kõndimisvõime, mis on määratletud kui võime kõndida  $\geq 75$  meetrit ilma abivahenditeta 6-minutilise kõndimiskatse ajal. Suurem osa kõigi rühmade patsientidest olid europiidsest rassist (90%). Patsiendid randomiseeriti 1 : 1 : 1 suhtega ja neile manustati 48 nädala jooksul atalureeni või platseebot 3 korda ööpäevas (hommikul, keskpäeval ja õhtul). 57 patsiendile manustati atalureeni 40 mg/kg ööpäevas (10, 10 ja 20 mg/kg), 60 patsiendile manustati atalureeni 80 mg/kg ööpäevas (20, 20 ja 40 mg/kg) ning 57 patsiendile platseebot.

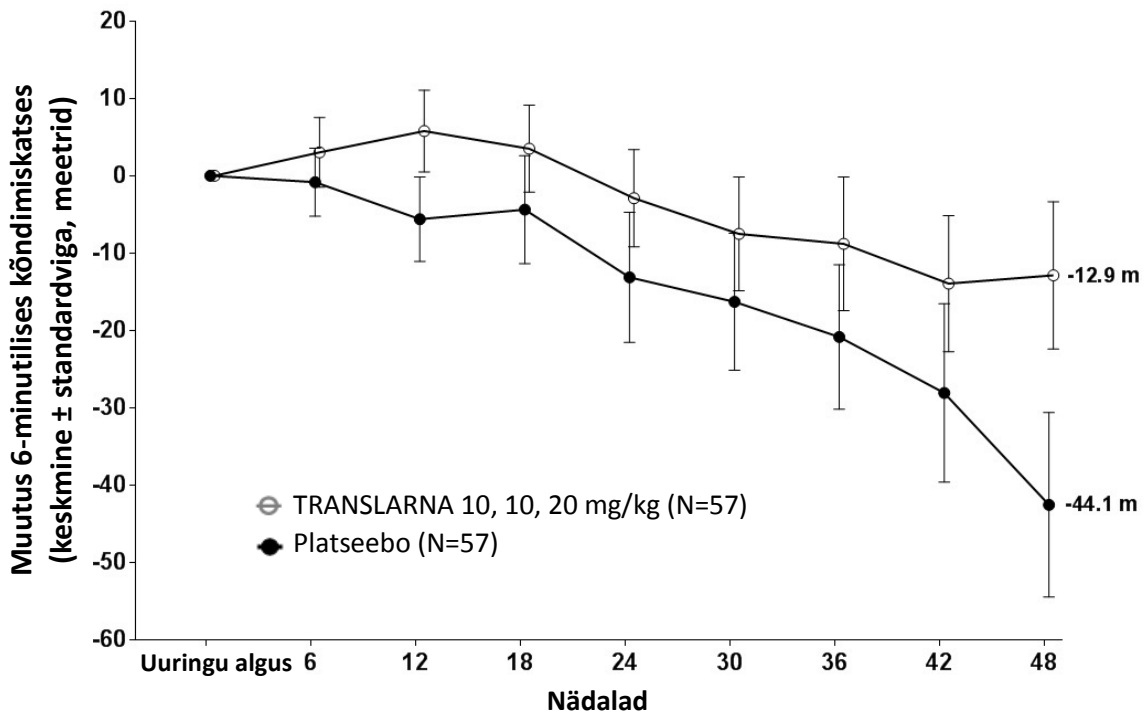
Uuringus 1 näitas peamise tulemusnäitaja *post hoc* analüüs, et alates uuringu algusest kuni 48. nädalani vähenes atalureeni 40 mg/kg ööpäevas saanud patsientide kõnnitud vahemaa 6-minutilise kõndimiskatses keskmiselt 12,9 meetrit ning platseebot saanud patsientide kõnnitud vahemaa vähenes keskmiselt 44,1 meetrit (joonis 1). Seega oli 6-minutilise kõndimiskatses täheldatud muutus uuringu algusest kuni 48. nädalani 40 mg/kg ööpäevas atalureeni saanud patsientide rühmas 31,3 meetrit



parem kui platseeborühmas ( $p = 0,056$ ). Statistilise mudeli põhjal tehtud hindamise kohaselt oli keskmine erinevus 31,7 meetrit (kohandatud  $p = 0,0367$ ). Atalureeni 80 mg/kg ööpäevas ja platseebo vahel erinevust ei olnud.

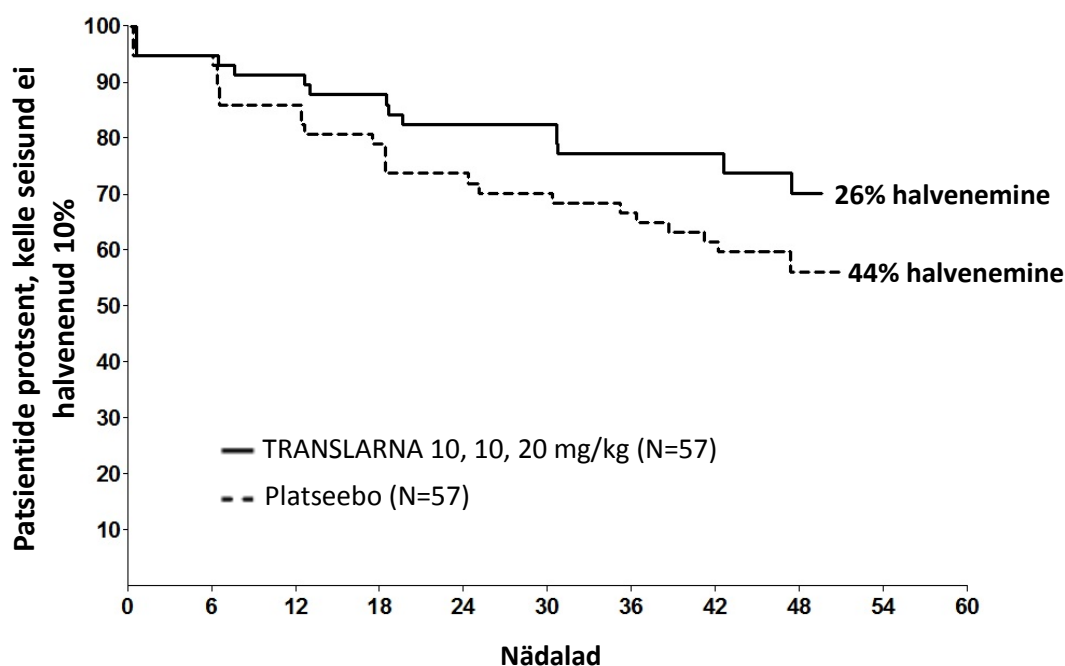
Need tulemused näitavad, et atalureeni 40 mg/kg ööpäevas aeglustab nmDMD patsientide invaliidistumist.

Joonis 1. Vahemaa keskmine muutus 6-minutilises kõndimiskatses (Uuring 1)



*Post hoc* analüüs, mille käigus hinnati aega, mis kulus 6-minutilise kõndimiskatse tulemuse püsiva 10% halvenemiseni, näitas, et atalureeni 40 mg/kg ööpäevas rühmas oli haigus 48. nädalal edasi arenenud 26%-l patsientidest, võrreldes 44%-ga patsientidest platseeborühmas ( $p=0,0652$ ) (joonis 2). Atalureeni 80 mg/kg ööpäevas ja platseebo vahel erinevust ei olnud. Need tulemused näitavad, et pärast 48. nädalat halvenes 6-minutilise kõndimiskatse põhjal vähem nende patsientide seisund, kes said 40 mg/kg ööpäevas atalureeni.

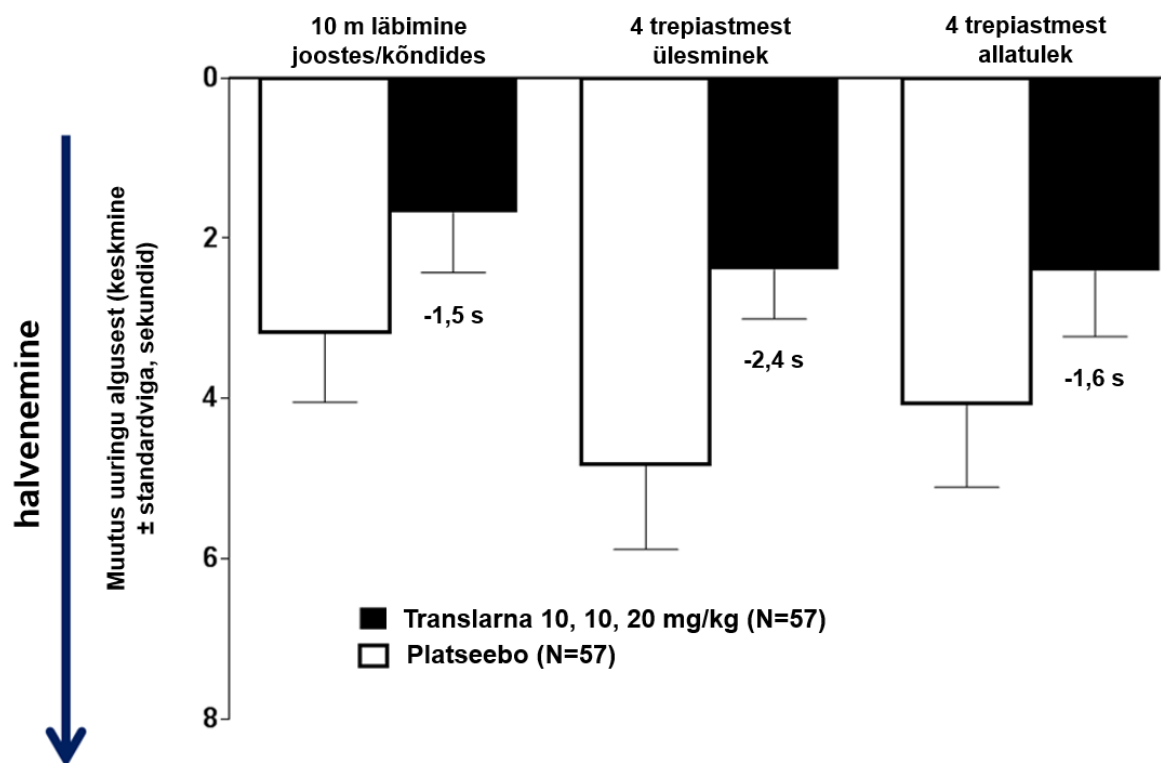
Joonis 2. Kaplan-Meieri püsiva 10% halvenemise ajakõver 6-minutilise kõndimiskatse põhjal (Uuring 1)



Ajavõtuga funktsioonikatsed (TFT), 10 meetri läbimiseks joostes/kõndides kuluva aja katsed ja 4 trepiastmest ülesminemiseks ja allatulemiseks kuluva aja katsed, näitasid, et atalureeniga ravitud patsientidel kasvas 10 meetri läbimiseks (joostes/kõndides), 4 trepiastmest ülesminemiseks ja allatulemiseks kuluv aeg vähem: see näitab, et nmDMD ägenes platseeboga võrreldes aeglasemalt.

Ajavõtuga funktsioonikatsete keskmine muutus uuringu algusest kuni 48. nädalani oli atalureeni 40 mg/kg ööpäevas rühmas parem kui platseeborühmas: 10 meetri läbimiseks (joostes/kõndides) kulunud aeg oli 1,5 sekundit parem, 4 trepiastmest ülesminemiseks kulunud aeg oli 2,4 sekundit parem ja 4 trepiastmest allatulemiseks kulunud aeg oli 1,6 sekundit parem (vt joonis 3).

Joonis 3. Ajavõtuga funktsioonikatsete keskmine muutus (Uuring 1)



6-minutilise kõndimiskatse tulemused patsientidel, kelle kõndimisvõime uuringu algul oli < 350 meetrit

Patsientidel, kelle kõndimisvõime 6-minutilises katses oli uuringu algul < 350 meetrit, oli kõndimiskatses täheldatud keskmine muutus uuringu algusest kuni 48. nädalani 40 mg/kg ööpäevas atalureeni rühmas 68 meetrit parem kui platseeborühmas ( $p=0,0053$ ).

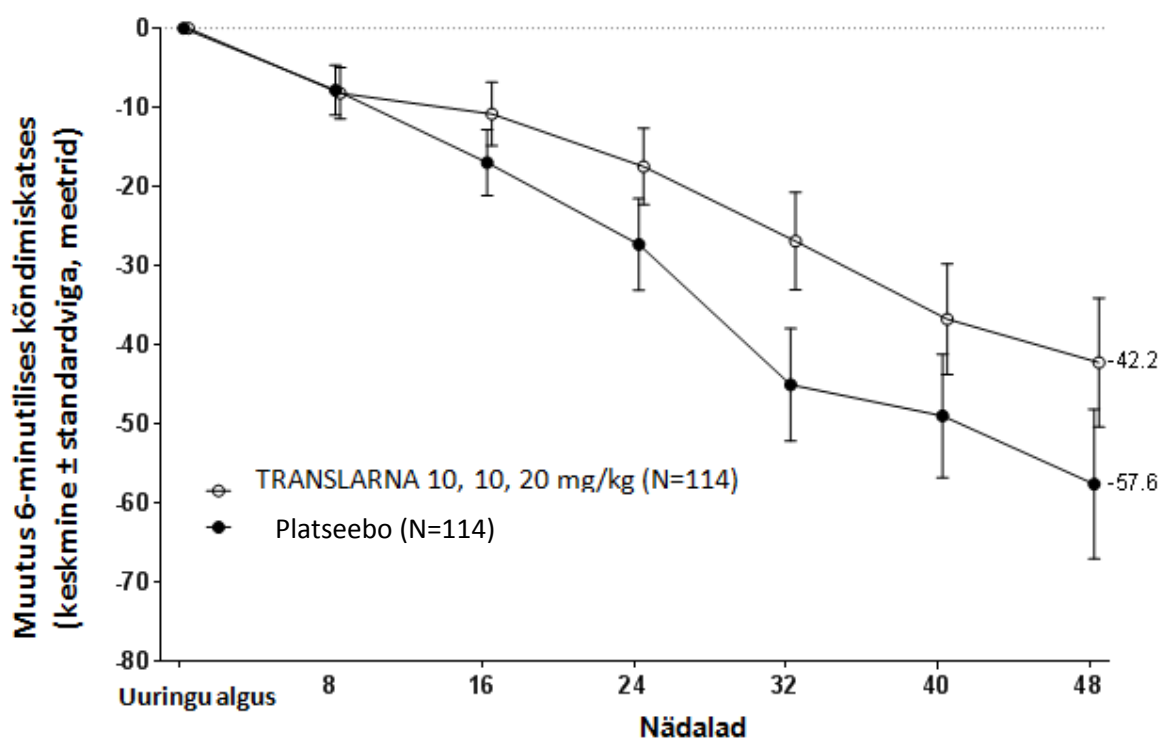
Ajavõtuga funktsioonikatsete keskmine muutus uuringu algusest kuni 48. nädalani oli atalureeni 40 mg/kg ööpäevas rühmas parem kui platseeborühmas: 10 meetri läbimiseks (joostes/kõndides) kulunud aeg oli 3,5 sekundit parem, 4 trepiastmest ülesminemiseks kulunud aeg oli 6,4 sekundit parem ja 4 trepiastmest allatulemiseks kulunud aeg oli 5,0 sekundit parem.

Uuring 2 hindas 230 meespatsienti vanuses 7...14 aastat. Kõik patsiendid pidid olema võimelised kõndima  $\geq 150$  meetrit ning vähem kui 80% eeldatavalt abivahendi vajaduseta algse 6MWT käigus. Enamus patsiente kummaski ravimirühmas olid europiidid (76%). Patsiendid randomiseeriti 1:1 suhtega ning said atalureeni 40 mg/kg ööpäevas ( $n=115$ ) või platseebot ( $n=115$ ) 3 korda ööpäevas (hommikul, keskpäeval ja õhtul).

Atalureeniga ravitud patsientidel esines kliiniline paranemine, mõõdetuna numbriliselt soodsa muutusena peamise ning teiste tulemusnäitajate osas võrdluses platseeborühmaga. Kuna peamine tulemusnäitaja (muutus 6MWD-s 48. nädalaks võrreldes esmase testiga) ei osutunud statistiliselt oluliseks ( $p \leq 0,05$ ), tuleks kõiki teisi  $p$ -väärtusi pidada nominaalseks.

Ravikavatsuslikus populatsioonis oli atalureeni-rühma ja platseeborühma võrdluses keskmine muutus 6MWD-s algtasemelt 48. nädalaks 15,4 meetrit parem rühmas, mida raviti atalureeniga annuses 40 mg/kg ööpäevas. Statistilises mudelis oli eeldatav keskmine erinevus 13,0 meetrit ( $p=0,213$ ), Joonis 4. Atalureeni ja platseebo vahet hoiti alates 16. nädalast kuni uuringu lõpuni.

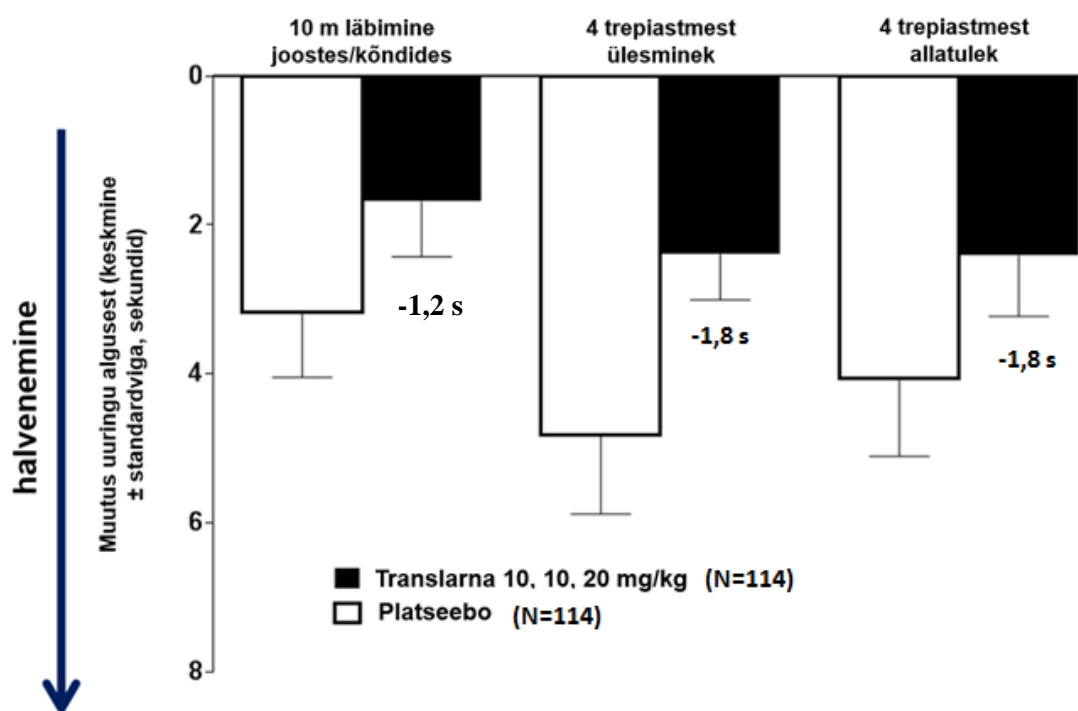
Joonis 4. Keskmine muutus 6 minuti kõnnitestsis (Uuring 2)



48 nädala jooksul esines atalureeni-patsientidel vähem lihasfunktsiooni langust, mida näitavad väiksem 10 meetri kõndimise/jooksmise, 4 trepiastme tõusmise ning laskumise aja pikenemine atalureeniga ravitud rühmas, võrreldes platseeborühmaga. Atalureeni soodsat toimet, võrdluses platseeboga, näitavad keskmised muutused ajapõhistes funktsionaalsetes testides 48. nädalaks Ravikavatsuslikus populatsioonis ületasid kliiniliselt olulise erinevuse piiri (muutused ligikaudu 1...1,5 sekundit).

Keskmesed muutused ajapõhistes funktsionaalsetes testides algtasemelt 48. nädalaks olid paremad 40 mg/kg ööpäevas atalureeni saavas rühmas kui platseebo korral, hinnatuna 10 meetri jooksmise/kõndimise aja (1.2 sekundit parem,  $p=0,117$ ), 4 trepiastme tõusmise aja (1.8 sekundit parem,  $p=0,058$ ) ning 4 astme laskumise aja (1,8 sekundit parem,  $p=0,012$ ), Joonis 5.

Joonis 5. Keskmised muutused ajapõhistes funktsionaalsetes testides (Uuring 2)



Aeg 10% halvenemiseni 6MWD-s määratleti kui viimane moment, mil 6MWD ei olnud 10% halvem, võrreldes algtasemega. Ravikavatsuslikus populatsioonis oli riskide suhe atalureeni jaoks, võrreldes platseeboga, 0,75 ( $p=0,160$ ), mis väljendab 25% väiksemat riski 10% 6MWD halvenemiseni langemiseks.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama atalureeniga läbiviidud uuringute tulemusi nmDMD-ga laste kahes alarühmas (vastusündinud kuni alla 28-päevased imikud ja 28-päevased kuni 6-kuused imikud) pediatriliste uuringute programmi alusel kinnitatud näidustusel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada atalureeniga läbiviidud uuringute tulemused nmDMD-ga laste ühes alarühmas (vanuses 6 kuud kuni 5 aastat) pediatriliste uuringute programmi alusel kinnitatud näidustusel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Atalureeni manustamisel kehakaalu põhjal (mg/kg) saadi sarnased püsikontsentratsioonid (AUC) erineva kehakaaluga nmDMD-iga lastel ja noorukitel. Kuigi atalureen on veres peaaegu lahustumatu, imendub see pärast suspensioonina suukaudset manustamist.

## Atalureeni üldised omadused pärast manustamist

### *Imendumine*

Atalureeni kõrgeimaid plasmakontsentratsioonid ilmnesid ligikaudu 1,5 tundi pärast manustamist uuritavatel, kes võtsid ravimit 30 minuti jooksul pärast söömist. Radioaktiivselt märgistatud atalureeni ühe annuse uuringus leiti, et uriini eritunud radioaktiivsuse põhjal on atalureeni suukaudne biosaadavus hinnanguliselt  $\geq 55\%$ . Atalureeni plasmakontsentratsioon tõuseb püsikontsentratsioonil võrdeliselt annuse suurendamisega. Plasma püsikontsentratsioonid on atalureeni 10...50 mg/kg annustel annusega võrdelised ja pärast korduvat annustamist ei ole täheldatud atalureeni kogunemist.

### *Jaotumine*

99,6% atalureenist seotakse *in vitro* inimese plasma proteiinidega ja seondumine ei olene plasmakontsentratsioonist. Atalureen ei jaotu punastesse verelibledesse.

### *Biotransformatsioon*

Atalureen metaboliseeritakse konjugatsiooni teel uridiinfosfaat-glükuronosüültransferaasi (UGT) ensüümide, peamiselt UGT1A9 abil maksas ja seedekulglas.

*In vivo* oli ainus plasmas tuvastatud metaboliit pärast radioaktiivselt märgistatud atalureeni suukaudset manustamist atalureen-O-1 $\beta$ -atsüüli glükuronid. Inimestel oli selle metaboliidi plasmakontsentratsioon ligikaudu 8% atalureeni plasma AUC-st.

### *Eritumine*

Atalureeni poolväärtusaeg plasmas on vahemikus 2–6 tundi ja seda ei mõjuta annus ega korduv manustamine. Atalureeni eritumine on tõenäoliselt atalureeni glükuronidatsioonist maksas ja seedekulglas, millele järgneb glükuronidi metaboliidi ekskretsioon neerudest.

Pärast radioaktiivselt märgistatud atalureeni ühte suukaudset annust leiti ligikaudu pool manustatud radioaktiivsest annusest roojast ja ülejäänud uriinist. Uriinist leitud muutmatu atalureen moodustab manustatud annusest < 1% ja atsüülglükuronidi metaboliit 49%.

### *Lineaarsus/mittelineaarsus*

Plasma püsikontsentratsioonid on atalureeni 10...50 mg/kg annuste juures annusega võrdelised ja pärast korduvat annustamist ei ole täheldatud atalureeni kogunemist. Tervetelt vabatahtlikelt saadud andmete põhjal on atalureeni suhteline biosaadavus püsikontsentratsioonil 40% madalam kui pärast algset annust. Suhteline biosaadavus hakkab hinnanguliselt langema ligikaudu 60 tundi pärast algse annuse manustamist. Püsikontsentratsioon saavutatakse kolme annuse manustamisel ööpäevas ligikaudu kahe nädala pärast.

## Omadused uuritavate või patsientide erirühmades

### *Vanus*

5- kuni 57-aastastelt uuritavatel kogutud andmete põhjal ei mõjuta vanus atalureeni plasmakontsentratsiooni. Annust ei ole vaja vanuse tõttu muuta.

### *Sugu*

nmDMD kliinilistes uuringutes ei uuritud naisi. Teistes populatsioonides ei täheldatud soopõhist mõju atalureeni plasmakontsentratsioonile.

### *Rass*

Europiidses populatsioonis esinevad UTG1A9 polümorfismid ei mõjuta tõenäoliselt atalureeni farmakokineetilisi omadusi märkimisväärselt. Et kliinilistes uuringutes osales vähe teiste rasside esindajaid, ei saa teha järeldusi UTG1A9 mõju kohta teistes etnilistes rühmades.

### *Neeru- või maksakahjustus*

Translarna kasutamist neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Neeru- või maksakahjustusega patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida.

### *Kõndimisvõimetud patsiendid*

Invaliidistumine ei põhjutanud nähtavaid erinevusi püsikontsentratsiooni suhtelises biosaadavuses ega kliirensis. Annust ei pea kõndimisvõimetutel patsientidel muutma.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud erilist kahjulikku mõju inimestele.

Korraldatud on standardseid reproduktiivtoksilisuse uuringuid. Uuringute käigus ei täheldatud mõju meeste ega naiste fertiilsusele, aga varases nooruses saadud ravi mõju fertiilsusele täiskasvanueas ei uuritud. Toksilise toime korral emasloomale täheldati rottidel ja küülikutel toksilist mõju embrüo/loote faasis (nt suurem resorptsioon varases faasis, implantatsioonijärgne katkemine, elujõuliste loodete väiksem arv) ja hilinenud arengu sümptomeid (suuremad erinevused skeleti arengus). Täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldaval tasemel (*no observed adverse effect level*, NOAEL) oli plasmakontsentratsioon sarnane (küülikutel) või sellest 4 korda kõrgem (rottidel) kui inimeste süsteemne kokkupuude (40 mg/kg ööpäevas). Radioaktiivselt märgistatud atalureen läbis platsentat rottidel. Ühekordselt analüüsitud suhteliselt madala annuse (30 mg/kg) manustamisel emasloomale oli loote radioaktiivsuse kontsentratsioon  $\leq 27\%$  emaslooma kontsentratsioonist. Rottide sünnieelse ja -järgse arengutoksilisuse uuringus täheldati märkimisväärset toksilist toimet emasloomale ja mõju järglase kehakaalule ning liikumise arengule, kui nad puutusid kokku 5-kordse inimestele ettenähtud annusega. Maternaalne plasmakontsentratsioon vastündinu toksilisuse täheldatavat toimet mitteavaldaval tasemel (*no observed effect level*, NOEL) oli inimkokkupuutest 3 korda suurem. Ühe suhteliselt madala radioaktiivselt märgistatud atalureeni annuse (30 mg/kg) manustamisel emasloomale oli radioaktiivsuse kõrgeim mõõdetud kontsentratsioon rotipiimas 37% emaslooma plasmakontsentratsioonist. Poja plasmast leitud radioaktiivsus kinnitab, et ravim imendub piimast poegadele.

Neerutoksilisus (nefroos distaalses nefronis) esines korduvate suukaudselt manustatud annuste uuringutes hiirtel, kui plasmakontsentratsioon oli võrdväärne 0,3-kordse püsikontsentratsiooni AUC-ga patsientidel, kellele manustati hommikul, keskpäeval ja õhtul vastavalt Translarna 10, 10 ja 20 mg/kg annused ja sellest kõrgemad annused.

26-nädalases transgeensete hiirte kantserogeensuse mudelis ei leitud tõendeid kantserogeensuse kohta. 2-aastases rottidel tehtud kantserogeensuse uuringus leiti üks hibernoomi juhtum. Kui kokkupuude ravimiga oli patsientide omast oluliselt kõrgem, leiti, et (harvaesinevate) kusepõie kasvajate arv kasvas. Kusepõie kasvajate teke ei ole inimeste puhul tõenäoline.

Ühes kahest 26-nädalases korduvannuste uuringust rottidega, millega alustati 4–5-nädalastel rottidel, täheldati rottide harvaesineva kasvaja halvaloomulise hibernoomi juhtude arvu tõusu. Lisaks leiti kantserogeensuse uuringus üks halvaloomulise hibernoomi juhtum kõrgeima annuse kasutamisel 2-aastasel rotil. Selle kasvaja esinemissagedus on taustteabe põhjal rottidel ja inimestel väga madal ning mehhanism, mis rottide uuringus neid kasvajaid tekitas (sh seos atalureenraviga), ei ole teada. Andmete olulisus inimestele ei ole teada.

1-aastases uuringus 10–12 nädala vanuste koertega esinesid leiud neerupealistes (koldeline põletik ja suurajukoore glükokortikoidi tootvate piirkondade degeneratiivsed muutused) ja kortisooli tootmine oli veidi häiritud pärast eksogeenset stimuleerimist adrenokortikotroopse hormooniga. Need leiud esinesid koertel, kui süsteemne kokkupuude oli võrdväärne 0,8-kordse püsikontsentratsiooni AUC-ga patsientidel, kellele manustati hommikul, keskpäeval ja õhtul vastavalt Translarna 40 mg/kg ööpäevas ning sellest kõrgemad annused. Jaotusuuringus täheldati rottidel atalureeni kõrget kontsentratsiooni neerupealises.

Lisaks ülalnimetatud mõjudele leiti korduvate annuste uuringutes veel mitu mõõdukamat kõrvaltoimet, näiteks kehakaalu tõusu aeglustumine, söögiisu vähenemine ja maksa kaalu tõus ilma histoloogiliste korrelaatideta ja ebaselge kliinilise tähtsusega. Rottide ja koerte uuringutes täheldati ka

muudatusi plasmalipiidides (kolesterool ja triglütseriidid), mis viitab muutustele rasvade metabolismis.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Polüdekstroos (E1200)

Makrogool

Poloksameer

Mannitool (E421)

Krospovidoon

Hüdroksüetiütselluloos

Vanilli kunstlik lõhna- ja maitseaine: maltodekstriin, kunstlikud lõhna- ja maitseained ja propüleenglükool

Kolloidne ränidioksiid, veevaba (E551)

Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat

Iga ette valmistatud annus tuleks kohe manustada. Ettevalmistatud annus tuleb ära visata, kui seda ei manustata 24 tunni jooksul pärast valmistamist (säilitamisel külmkapis (2–8 °C)) või kui seda ei manustata 3 tunni jooksul (säilitamisel toatemperatuuril (15–30 °C)).

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kuumtihendatud lamineeritud alumiiniumfooliumist kotike: polüetüleen-tereftalaat (lastekindel), polüetüleen (värv ja polüestri-/fooliumiliim), alumiiniumfoolium (niiskustõke), liimaine (polüuretaanliim), etüleen- kopolümeer ja metakrüülhape (hermeetiku polümeer pakendi terviklikkuse tagamiseks).

Pakendis on 30 kotikest.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kotikesed tuleb avada alles annuse ettevalmistamise ajaks. Iga kotikese kogu sisu tuleb segada vähemalt 30 ml vedelikuga (vesi, piim, mahl) või 3 supilusikatäie poolvedela toiduga (jogurt või õunamoos). Ettevalmistatud annus tuleb enne manustamist korralikult segada. Vedeliku või poolvedela toidu kogust võib patsiendi soovi kohaselt suurendada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.



## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

PTC Therapeutics International Limited  
77 Sir John Rogerson's Quay  
Dublin 2  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/13/902/002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. juuli 2014  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. jaanuar 2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Translarna 1000 mg suukaudse suspensiooni graanulid

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Iga kotike sisaldab 1000 mg atalureeni.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Suukaudse suspensiooni graanulid.  
Valged kuni tuhmvalged graanulid.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Translarna on näidustatud düstrofiini geeni nonsenss-mutatsioonist põhjustatud Duchenne'i lihasdüstroofia (nmDMD) raviks vähemalt 5 aastasel kõndimisvõimega patsientidel (vt lõik 5.1). Efektiivsus kõndimisvõimetutel patsientidel ei ole tõestatud.

Düstrofiini geeni nonsenss-mutatsioon tehakse kindlaks geneetiliste analüüsidega (vt lõik 4.4).

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi Translarnaga tohib alustada ainult eriarst, kes on spetsialiseerunud Duchenne/Beckeri lihasdüstroofia ravile.

#### Annustamine

Atalureen manustatakse suukaudselt iga päev 3 annusena.

Esimene annus tuleb võtta hommikul, teine keskpäeval ja kolmas õhtul. Soovitatav annustamisintervall on 6 tundi hommikuse ja keskpäevase annuse vahel, 6 tundi keskpäevase ja õhtuse annuse vahel ning 12 tundi õhtuse ja järgmise päeva esimese annuse vahel.

Soovitatav annus on 10 mg kehamassi kg kohta hommikul, 10 mg kehamassi kg kohta keskpäeval ja 20 mg kehamassi kg kohta õhtul (päevane koguanus 40 mg kehamassi kg kohta).

Translarnat turustatakse 125 mg, 250 mg või 1000 mg kotikestes. Allolevas tabelis on teave selle kohta, millise tugevusega kotikest/kotikesi tuleb kasutada soovitatava annuse valmistamiseks kehakaalu järgi.

Kaaluvahemik (kg)		Kotikeste arv								
		Hommik			Keskpäev			Õhtu		
		125 mg kotikesed	250 mg kotikesed	1000 mg kotikesed	125 mg kotikesed	250 mg kotikesed	1000 mg kotikesed	125 mg kotikesed	250 mg kotikesed	1000 mg kotikesed
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

#### *Hilinenud või vahelejäänud annus*

Kui atalureeni hommikuse või keskpäevase annuse võtmisega jäädakse alla 3 tunni hiljaks või õhtuse annuse võtmisega alla 6 tunni hiljaks, tuleb annus võtta ja jätkata tavalise annustamisgraafikuga. Kui hommikuse või keskpäevase annuse võtmisega jäädakse üle 3 tunni hiljaks või õhtuse annuse võtmisega üle 6 tunni hiljaks, ei tohi annust võtta ja patsiendid peavad jätkama tavalise annustamisgraafikuga. Annuse vahelejäämisel ei tohi võtta topelt- või lisaannust. Oluline on võtta õige annus. Annuse suurendamine üle soovitatava annuse võib efektiivsust vähendada.

#### Eripopulatsioonid

##### *Eakad*

Atalureeni ohutus ja efektiivsus 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole veel tõestatud. (Vt lõik 5.2.)

##### *Neeru- ja maksakahjustus*

Atalureeni ohutus ja efektiivsus neeru- ja maksakahjustusega patsientidel ei ole veel tõestatud (vt lõik 4.4).

##### *Lapsed*

Translarna ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 6 kuud kuni 5 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

Translarna manustatakse suukaudselt pärast suspensiooniks segamist vedela või poolvedela toiduga. Kotikesed tuleb avada alles annuse ettevalmistamise ajal. Iga kotikese kogu sisu tuleb segada vähemalt 30 ml vedelikuga (vesi, piim, mahl) või 3 supilusikatäie poolvedela toiduga (jogurt või õunamoos).

Ettevalmistatud annus tuleb enne manustamist korralikult segada. Vedeliku või poolvedela toidu kogust võib patsiendi soovi kohaselt suurendada. Patsiendid peavad võtma kogu annuse.

Juhised preparaadi lahustamise kohta enne kasutamist vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Intravenoosete aminoglükosiidide samaaegne kasutamine (vt lõik 4.4 ja 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Patsiendid, kellel ei ole nonsenss-mutatsiooni

Geneetiliste analüüsidega kindlaksmääratud düstrofiini geeni nonsenss-mutatsioon peab olema patsiendi haiguse põhjuseks. Patsientidele, kellel ei ole nonsenss-mutatsiooni, ei tohi atalureeni anda.

#### Maksa- ja neerukahjustus

Neeru- ja maksakahjustusega patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida.

#### Lipiidiprofiili muutused

Et kliinilistes uuringutes on mõnel patsiendil teatatud lipiidiprofiili muutustest (triglütseriidide ja kolesterooli taseme tõus), on soovituslik kord aastas või vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile sagedamini kontrollida atalureeni saavate nmDMD patsientide üldkolesterooli, LDL-i, HDL-i ja triglütseriide taset.

#### Süsteemsete kortikosteroidide samaaegsest kasutusest põhjustatud hüpertensioon

Et kliinilistes uuringutes on mõnel patsiendil teatatud süsteemsete kortikosteroidide samaaegsest kasutusest põhjustatud hüpertensioonist, on soovituslik iga 6 kuu järel või vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile tihedamini kontrollida atalureeni ja kortikosteroidide saavate nonsenss-mutatsioonist tingitud Duchenne'i lihasdüstrofia (nmDMD) patsientide rahuoleku süstoolset ja diastoolset vererõhku.

#### Neerufunktsiooni jälgimine

Et nmDMD kontrollitud uuringutes täheldati seerumi keskmise kreatiniini, vere jääklämmastiku (BUN) ja tsüstatiin C tasemete väikest tõusu, on soovituslik iga 6 kuni 12 kuu järel või vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile tihedamini kontrollida atalureeni saavate nmDMD patsientide seerumi kreatiniini, BUN-i ja tsüstatiin C taset.

#### Võimalikud koostoimed teiste ravimitega

Atalureeni koosmanustamisel UGT1A9 indutseerijate, või OAT1, OAT3 või OATP1B3 substraatidega tuleb olla tähelepanelik (vt lõik 4.5).

#### *Aminoglükosiidid*

Aminoglükosiidid on *in vitro* vähendanud atalureeni supresseerivat toimet. Lisaks leiti, et atalureen suurendab intravenoosete aminoglükosiidide nefrotoksilisust. Nende ravimite manustamist koos atalureeniga tuleb vältida (vt lõik 4.3). Et mehhanism, mille kaudu atalureen intravenoosete aminoglükosiidide nefrotoksilisust suurendab, ei ole teada, ei soovitata atalureeni koos teiste nefrotoksiliste ravimitega kasutada. Kui seda ei saa vältida (nt MRSA ravis kasutatava vankomütsiini korral), tuleb neerufunktsiooni tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.5).

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### Aminoglükosiidid

Et nmCF patsientidega tehtud kliinilises uuringus esinesid neerufunktsiooni vähenemise juhud, ei tohi atalureeni koos intravenoossete aminoglükosiididega manustada (vt lõik 4.3).

Mitmel nmCF patsiendil, keda raviti atalureeni ja intravenoossete aminoglükosiididega koos teiste tsüstilise fibroosi ägenemise puhul kasutatavate antibiootikumidega, tõusis seerumi kreatiniin. Seerumi kreatiniin langes taas kõigil juhtudel, kui intravenoossete aminoglükosiidide manustamine lõpetati ja Translarna kasutamist jätkati või ka see katkestati. Need leiud viitavad sellele, et Translarna ja intravenoossete aminoglükosiidide koosmanustamine võib tõsta aminoglükosiidide nefrotoksilist mõju. Seega tuleb juhul, kui ravi intravenoossete aminoglükosiididega on vajalik, ravi Translarnaga peatada ja sellega võib jätkata 2 päeva pärast aminoglükosiidide manustamise lõpetamist. Atalureeni ja teiste nefrotoksiliste ravimite koosmanustamise mõju ei ole teada.

Mõnel juhul võib soodustav tegur olla dehüdratsioon. Patsiendid peavad atalureeni manustamise ajal piisavalt jooma. Vt lõik 4.4.

#### *Teiste ravimite mõju atalureeni farmakokineetikale*

*In vitro* uuringute põhjal on atalureen UGT1A9 substraat. Samaaegne manustamine rifampitsiini kui metaboolsete ensüümide, sh UGT1A9, tugeva indutseerijaga, vähendas atalureeni kontsentratsiooni 30%. Nende leidude tähtsus inimesele ei ole teada. Tähelepanelik peab olema atalureeni manustamisel koos ravimitega, mis on UGT1A9 indutseerijad (nt rifampitsiin).

#### *Atalureeni mõju teiste ravimite farmakokineetikale*

*In vitro* uuringute põhjal on atalureen UGT1A9, orgaaniliste anioonide transporter 1 (OAT1), orgaaniliste anioonide transporter 3 (OAT3) ja orgaaniliste anioonide transporter-polüpeptiid 1B3 (OATP1B3) potentsiaalne inhibiitor. Atalureeni samaaegne manustamine mükofenolaatmofetiiliga tervetele uuringus osalejatele ei mõjutanud selle aktiivse metaboliidi mükofenoolhappe (UGT1A9 substraat) kontsentratsiooni. Atalureeni samaaegsel manustamisel ravimitega, mis on UGT1A9 substraadid, ei ole annuse kohandamine vajalik. Tähelepanelik peab olema atalureeni manustamisel koos ravimitega, mis on OAT1, OAT3 ja OATP1B3 substraadid, sest nende ravimite (nt oseltamiviir, atsükloviir, tsiprofloksatsiin, kaptopriil, furosemiid, bumetaniid, valsartaan, pravastatiin, rosuvastatiin, atorvastatiin, pitavastatiin) kontsentratsioon võib suureneeda.

*In vitro* uuringute põhjal ei ole atalureen tõenäoliselt p-gp vahendatava transportimise ega tsütokroom P450 vahendatava metabolismi inhibiitor. Samamoodi ei ole atalureen *in vivo* tsütokroom P450 isoensüümide indutseerija.

Kortikosteroidide (deflasakort, prednisoon või prednisoloon) ja atalureeni koosmanustamine ei mõjutanud atalureeni plasmakontsentratsiooni. Atalureeniga koosmanustamisel ei täheldatud kortikosteroidide plasmakontsentratsioonide kliiniliselt olulist muutust. Need andmed ei näita selget koostoimet kortikosteroidide ja atalureeni vahel ning annust ei ole vaja muuta.

### Ravimid, mis mõjutavad p-glükoproteiini transporterit

Atalureen ei ole *in vitro* p-glükoproteiini transporterit substraat. P-glükoproteiini transporterit inhibeerivad ravimid ei mõjuta tõenäoliselt atalureeni farmakokineetikat.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Atalureeni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust ainult annuste korral, mis põhjustasid toksilist toimet emasloomal (vt lõik 5.3). Ettevaatusmeetmena on parem vältida atalureeni kasutamist raseduse ajal.

## Imetamine

Ei ole teada, kas atalureen/metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomade kohta on näidanud, et atalureen/metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmine tuleb lõpetada atalureeniravi ajal.

## Fertiilsus

Rottidel tehtud isas- ja emasloomade fertiilsuse standarduuringute mittekliinilised andmed ei näidanud ohtu inimestele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Atalureeni toimet autojuhtimisele, jalgrattaga sõitmisele ja masinate käsitlemisele ei ole uuritud. Patsiendid, kellel esineb peeringlust, peavad autojuhtimisel, jalgrattaga sõitmisel või masinate käsitlemisel olema ettevaatlikud.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Atalureeni ohutusprofiil põhineb koondandmetel kahest randomiseeritud topeltpimedast 48-nädalasest platseebokontrolliga uuringust, hõlmates kokku 232 meespatsienti nonsenss-mutatsioonist põhjustatud Duchenne'i lihasdüstroofiaga (nmDMD), keda raviti soovitatava annusega 40 mg/kg ööpäevas (10, 10, 20 mg/kg; n=172) või annusega 80 mg/kg ööpäevas (20, 20, 40 mg/kg; n=60), võrrelduna platseebot saanud patsientidega (n=172).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed kahes platseebokontrolliga uuringus olid oksendamise, kõhulahtisuse, iivelduse, peavalu, ülakõhuvalu ning kõhupuhituse, mida kõiki esines  $\geq 5\%$  kõigist atalureeniga ravitud patsientidest. Mõlema uuringu kokkuvõttes katkestas ravi atalureeniga 1/232 (0.43%) patsiendist kõrvaltoimena tekkinud kõhukinnisuse tõttu ning 1/172 (0.58%) platseebo-patsiendist katkestas ravi kõrvaltoimena haiguse süvenemise tõttu (liikumisvõime kadumine).

Kõrvaltoimed olid reeglina kerge või mõõduka raskusega ning ühtegi tõsist raviga seotud kõrvaltoimet atalureeniga ravitud patsientide hulgas nendes kahes uuringus ei kirjeldatud.

#### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed, mida kirjeldati kahes platseebokontrolliga uuringus nmDMD patsientidel, keda raviti soovitatava ööpäevase atalureeni annusega 40 mg/kg ööpäevas, on esitatud tabelis 1. Kõrvaltoimed, mida kirjeldati >1 patsiendil, keda raviti 40 mg/kg ööpäevas, sagedamini kui platseebo-grupi on esitatud MedDRA organsüsteemide klasside, soovituslike terminite ning esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on defineeritud järgnevalt: väga sage ( $\geq 1/10$ ) ning sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ).

Tabel 3. Kõrvaltoimed, mida kirjeldati kahes platseebokontrolliga uuringus (koondanalüüs) >1 atalureeniga ravitud nmDMD-patsiendil sagedamini kui platseeborühmas

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired		Vähenenud isu, hüpertriglütserideemia	Lipiidiprofiili muutus (triglütseriidide ja kolesterooli taseme tõus)
Närvisüsteemi häired		Peavalu	
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha, ninaverejooks	
Seedetrakti häired	Oksendamine	Iiveldus, ülakõhuvalu, kõhupuhitus, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Erütematoosne lööve	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Valu jäsemetes, muskuloskeetaalne valu rinnus	
Neerude ja kuseteede häired		Hematuuria, enurees	Neerufunktsiooni analüüside muutused (kreatiniini, vere jääklämmastiku, tsüstatiin C taseme tõus)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Palavik, kehakaalu langus	

48-nädalases avatud jätku-uuringus nmDMD-ga ambulatoorsetel või mitteambulatoorsetel patsientidel oli nende ohutusprofiil sarnane. Pikaajalised ohutusandmed ei ole kättesaadavad.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus (laboratoorsed kõrvalekalded)

##### *Seerumi lipiidid*

nmDMD randomiseeritud platseebokontrolliga uuringutes olid üldkolesterool ja triglütseriidid uuringu alguses normaalsel tasemel ja tõusid, ulatudes piiripealselt kõrgete või kõrgete väärtusteni. Lipiidide tase tõusis algsest referentsväärtusest kõrgemale (üle ülemise referentspiiri) 48. nädalaks natuke suuremal määral patsientidel, kes said atalureeni, võrreldes nendega, kes said platseebot (vastavalt üldkolesterool 15,1% vs. 6,1%, triglütseriidid 21,1% vs. 13,4%). Väärtused stabiliseerusid uuringu varases etapis ega tõusnud enam ravi jätkamisel.

##### *Neerufunktsiooni analüüsid*

nmDMD randomiseeritud platseebokontrolliga uuringutes täheldati seerumi keskmise kreatiniini, BUN ja tsüstatiin C taseme väikest tõusu. Väärtused stabiliseerusid uuringu varases etapis ega tõusnud enam ravi jätkamisel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Tervetel vabatahtlikel, kellele manustati üks suukaudne annus 200 mg/kg atalureeni, esinesid peavalu, iivelduse, oksendamise ja kõhulahtisuse mööduvad ning kerged sümptomid. Nendel uuritavatel ei täheldatud tõsiseid kõrvaltoimeid. Kui kahtlustate üleannustamist, tuleb tagada vajalik meditsiiniabi, mis hõlmab tervishoiutöötajaga konsulteerimist ja patsiendi kliinilise seisundi põhjalikku jälgimist.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised skeleti-lihassüsteemi häirete korral kasutatavad ained, ATC-kood: M09AX03

#### Toimemehhanism

DNA nonsenss-mutatsiooni tõttu tekib mRNA-s enneaegne stoppkoodon. See mRNA enneaegne stoppkoodon põhjustab haiguse, lõpetades transleerimise enne täispika proteiini loomist. Atalureen võimaldab sellise enneaegse stoppkoodoniga mRNA ribosomaalse ülelugemise, mille tulemusel luuakse täispikk proteiin.

#### Farmakodünaamilised toimed

Mittekliinilised *in vitro* katsed nonsenss-mutatsiooni rakuanalüüside ja atalureeni lahuses kasvatatud kalavastsetega näitasid, et tänu atalureenile toimuv ribosomaalne ülelugemine oli kellakujulise (tagurpidi U kujulise) kontsentratsiooni ja vastuse seosega. Oletatakse, et annuse ja vastuse *in vivo* seos võib ka kellakujuline olla, aga *in vivo* andmeid oli hüpoteesi kinnitamiseks nmDMD hiiremudelil ja inimestel liiga vähe.

Mittekliinilised *in vitro* uuringud viitavad, et pidev kokkupuude atalureeniga võib olla oluline toime maksimeerimiseks ja toimeaine mõju enneaegsete stoppkoodonite ribosomaalsele ülekirjutamisele kaob varsti pärast atalureeni võtmise lõpetamist.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Translarna efektiivsust ja ohutust hinnati 2 randomiseeritud topelpimedas platseebokontrolliga nmDMD uuringus. Mõlemas uuringus oli peamiseks tulemusnäitajaks muutus 6 minuti kõnnitests (6MWD) 48. nädalal. Teised tulemusnäitajad, mida kasutati mõlemas uuringus, olid aeg püsiva 10% halvenemise tekkeks 6MWD-s, muutus 10 meetri käimise/jooksmise ajas 48. nädalal, muutus 4 trepiastme tõusmise ja laskumise ajas 48. nädalal. Patsientidel pidi olema ka dokumenteeritud kinnitus düstrofiini geeni nonsenss-mutatsiooni kohta, mis on määratud geenide järjestuse alusel.

Uuring 1 hindas 174 meespatsienti vanuses 5 kuni 20 aastat. Kõigil patsientidel pidi olema kõndimisvõime, mis on määratletud kui võime kõndida  $\geq 75$  meetrit ilma abivahenditeta 6-minutilise kõndimiskatse ajal. Suurem osa kõigi rühmade patsientidest olid europiidsest rassist (90%). Patsiendid randomiseeriti 1 : 1 : 1 suhtega ja neile manustati 48 nädala jooksul atalureeni või platseebot 3 korda ööpäevas (hommikul, keskpäeval ja õhtul). 57 patsiendile manustati atalureeni 40 mg/kg ööpäevas (10, 10 ja 20 mg/kg), 60 patsiendile manustati atalureeni 80 mg/kg ööpäevas (20, 20 ja 40 mg/kg) ning 57 patsiendile platseebot.

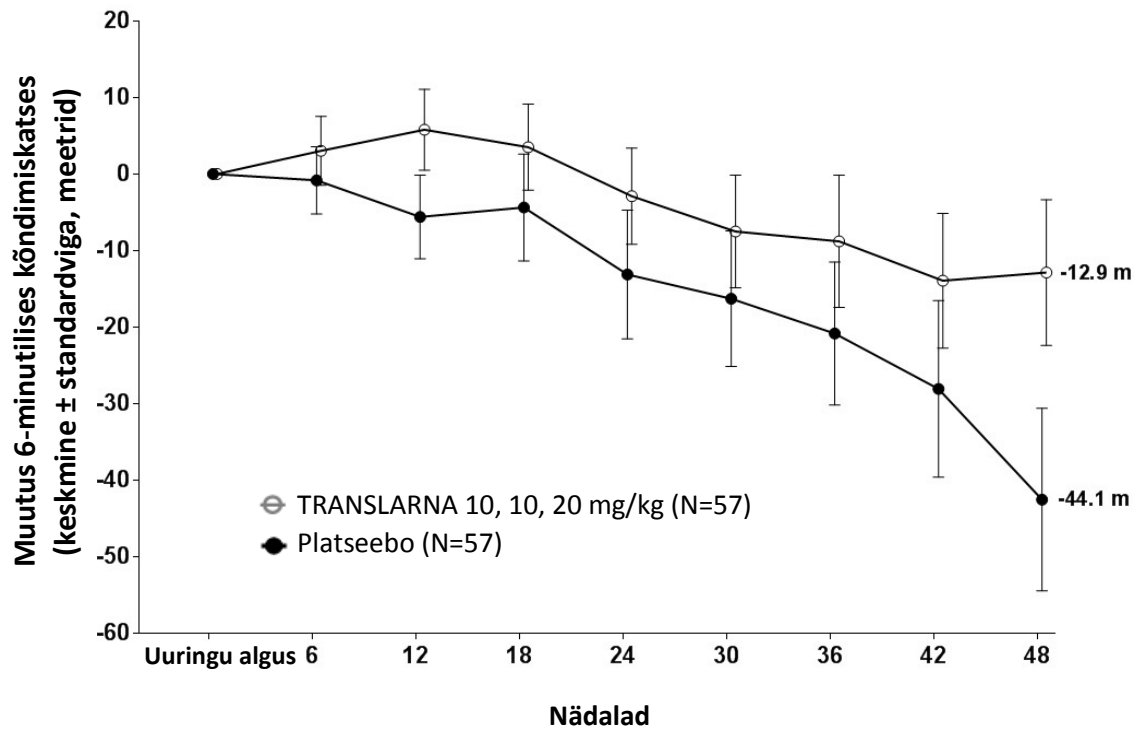
Uuringus 1 näitas peamise tulemusnäitaja *post hoc* analüüs, et alates uuringu algusest kuni 48. nädalani vähenes atalureeni 40 mg/kg ööpäevas saanud patsientide kõnnitud vahemaa 6-minutilise kõndimiskatses keskmiselt 12,9 meetrit ning platseebot saanud patsientide kõnnitud vahemaa vähenes keskmiselt 44,1 meetrit (joonis 1). Seega oli 6-minutilise kõndimiskatses täheldatud muutus uuringu algusest kuni 48. nädalani 40 mg/kg ööpäevas atalureeni saanud patsientide rühmas 31,3 meetrit



parem kui platseeborühmas ( $p = 0,056$ ). Statistilise mudeli põhjal tehtud hindamise kohaselt oli keskmine erinevus 31,7 meetrit (kohandatud  $p = 0,0367$ ). Atalureeni 80 mg/kg päeas ja platseebo vahel erinevust ei olnud.

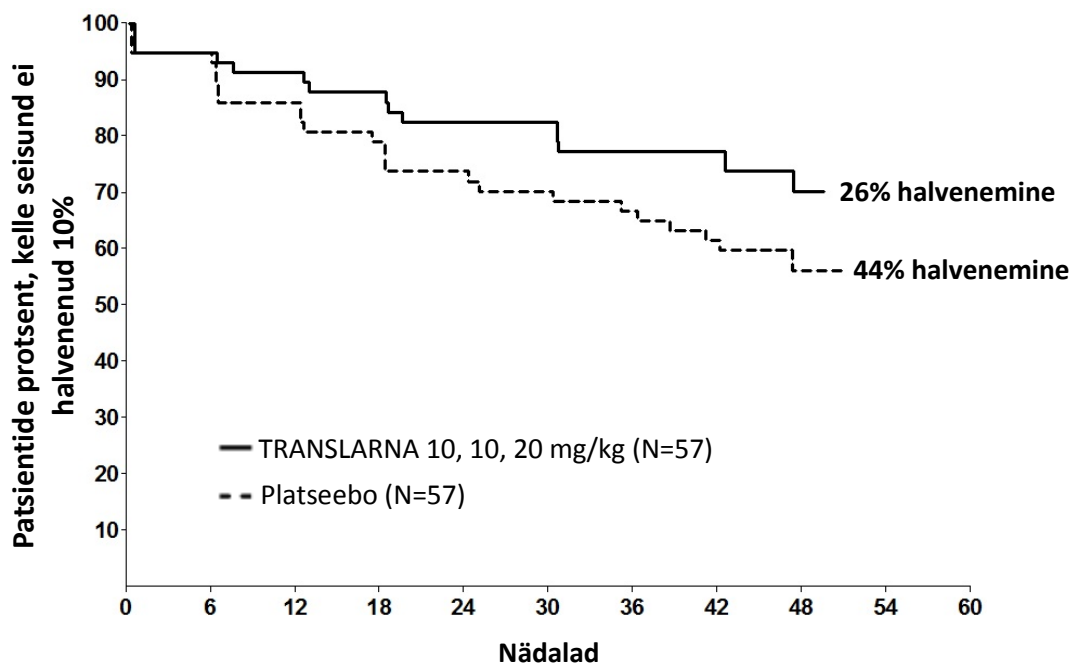
Need tulemused näitavad, et atalureeni 40 mg/kg ööpäeas aeglustab nmDMD patsientide invaliidistumist.

Joonis 1. Vahemaa keskmine muutus 6-minutilises kõndimiskatses (Uuring 1)



*Post hoc* analüüs, mille käigus hinnati aega, mis kulus 6-minutilise kõndimiskatse tulemuse püsiva 10% halvenemiseni, näitas, et atalureeni 40 mg/kg ööpäeas rühmas oli haigus 48. nädalal edasi arenenud 26%-l patsientidest, võrreldes 44%-ga patsientidest platseeborühmas ( $p=0,0652$ ) (joonis 2). Atalureeni 80 mg/kg ööpäeas ja platseebo vahel erinevust ei olnud. Need tulemused näitavad, et pärast 48. nädalat halvenes 6-minutilise kõndimiskatse põhjal vähem nende patsientide seisund, kes said 40 mg/kg ööpäeas atalureeni.

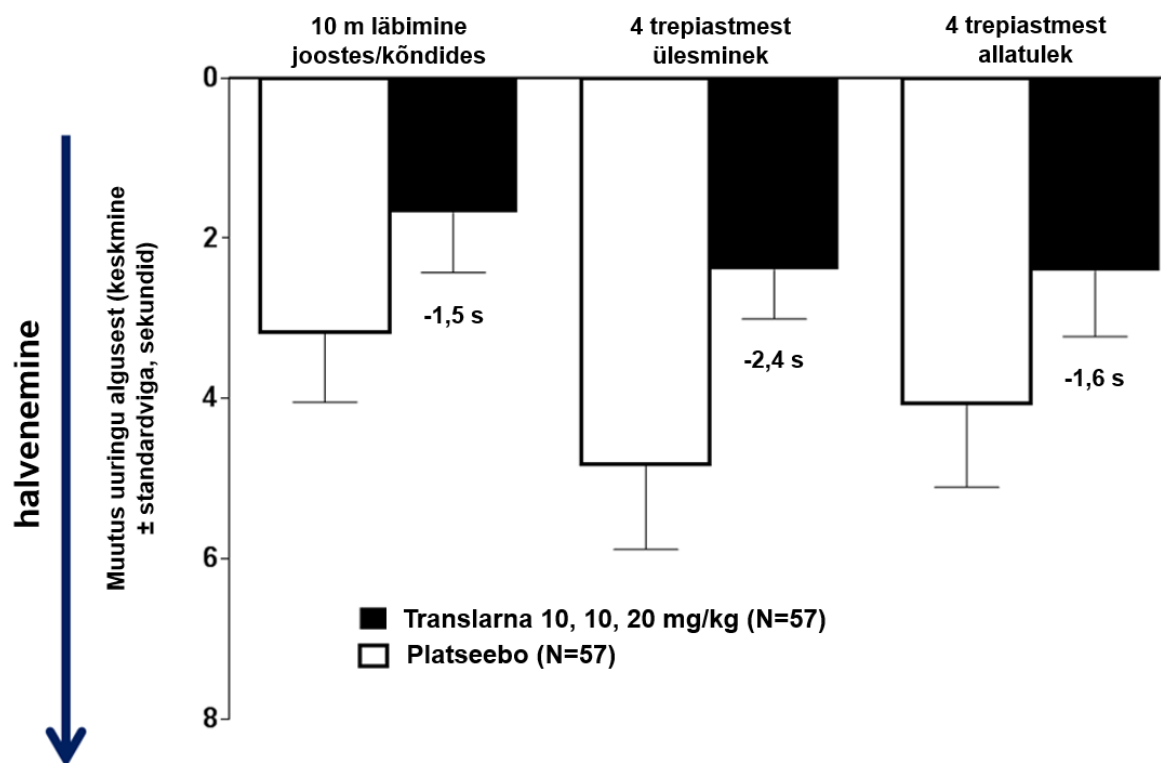
Joonis 2. Kaplan-Meieri püsiva 10% halvenemise ajakõver 6-minutilise kõndimiskatse põhjal (Uuring 1)



Ajavõtuga funktsioonikatsed (TFT), 10 meetri läbimiseks joostes/kõndides kuluva aja katsed ja 4 trepiastmest ülesminemiseks ja allatulemiseks kuluva aja katsed, näitasid, et atalureeniga ravitud patsientidel kasvas 10 meetri läbimiseks (joostes/kõndides), 4 trepiastmest ülesminemiseks ja allatulemiseks kuluv aeg vähem: see näitab, et nmDMD ägenes platseeboga võrreldes aeglasemalt.

Ajavõtuga funktsioonikatsete keskmine muutus uuringu algusest kuni 48. nädalani oli atalureeni 40 mg/kg ööpäevas rühmas parem kui platseeborühmas: 10 meetri läbimiseks (joostes/kõndides) kulunud aeg oli 1,5 sekundit parem, 4 trepiastmest ülesminemiseks kulunud aeg oli 2,4 sekundit parem ja 4 trepiastmest allatulemiseks kulunud aeg oli 1,6 sekundit parem (vt joonis 3).

Joonis 3. Ajavõtuga funktsioonikatsete keskmine muutus (Uuring 1)



6-minutilise kõndimiskatse tulemused patsientidel, kelle kõndimisvõime uuringu algul oli < 350 meetrit

Patsientidel, kelle kõndimisvõime 6-minutilise katses oli uuringu algul < 350 meetrit, oli kõndimiskatse tähtsatud keskmine muutus uuringu algusest kuni 48. nädalani 40 mg/kg ööpäevas atalureeni rühmas 68 meetrit parem kui platseeborühmas ( $p=0,0053$ ).

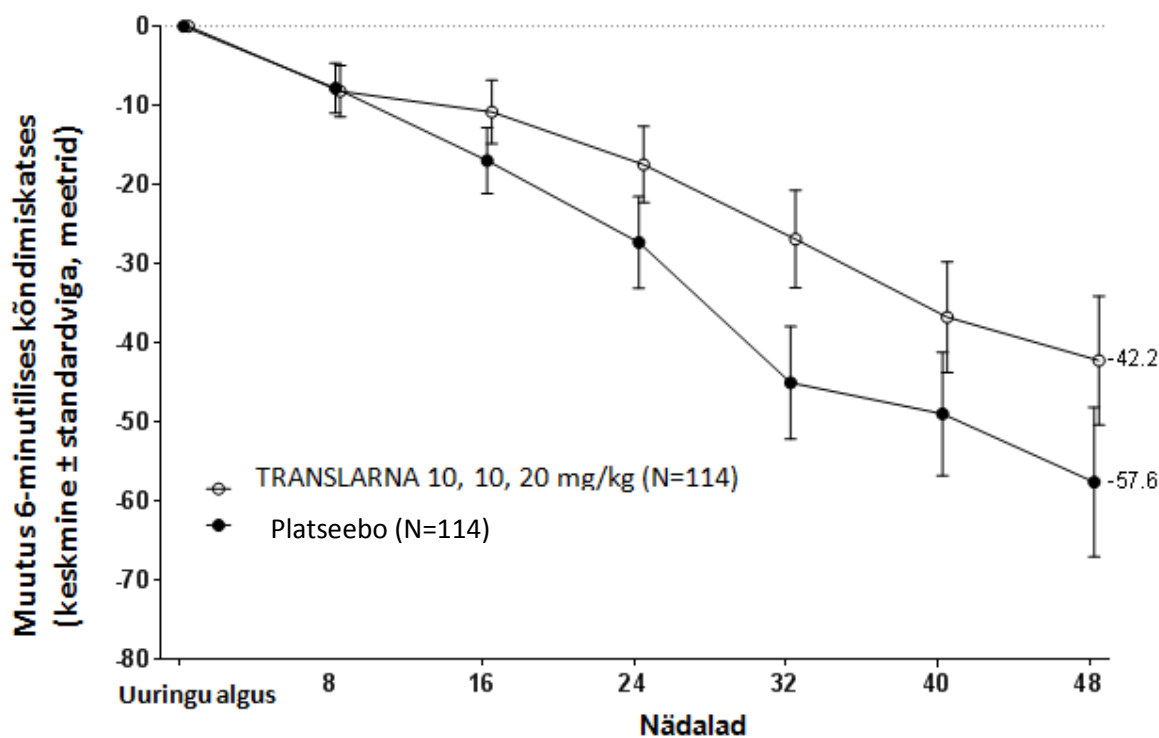
Ajavõtuga funktsioonikatsete keskmine muutus uuringu algusest kuni 48. nädalani oli atalureeni 40 mg/kg ööpäevas rühmas parem kui platseeborühmas: 10 meetri läbimiseks (joostes/kõndides) kulunud aeg oli 3,5 sekundit parem, 4 trepiastmest ülesminemiseks kulunud aeg oli 6,4 sekundit parem ja 4 trepiastmest allatulemiseks kulunud aeg oli 5,0 sekundit parem.

Uuring 2 hindas 230 meespatsienti vanuses 7...14 aastat. Kõik patsiendid pidid olema võimelised kõndima  $\geq 150$  meetrit ning vähem kui 80% eeldatavalt abivahendi vajaduseta algse 6MWT käigus. Enamus patsiente kummaski ravimirühmas olid europiidid (76%). Patsiendid randomiseeriti 1:1 suhtega ning said atalureeni 40 mg/kg ööpäevas ( $n=115$ ) või platseebot ( $n=115$ ) 3 korda ööpäevas (hommikul, keskpäeval ja õhtul).

Atalureeniga ravitud patsientidel esines kliiniline paranemine, mõõdetuna numbriliselt soodsa muutusena peamise ning teiste tulemusnäitajate osas võrdluses platseeborühmaga. Kuna peamine tulemusnäitaja (muutus 6MWD-s 48. nädalaks võrreldes esmase testiga) ei osutunud statistiliselt oluliseks ( $p \leq 0,05$ ), tuleks kõiki teisi  $p$ -väärtusi pidada nominaalseks.

Ravikavatsuslikus populatsioonis oli atalureeni-rühma ja platseeborühma võrdluses keskmine muutus 6MWD-s algtasemelt 48. nädalaks 15,4 meetrit parem rühmas, mida raviti atalureeniga annuses 40 mg/kg ööpäevas. Statistilises mudelis oli eeldatav keskmine erinevus 13,0 meetrit ( $p=0,213$ ), Joonis 4. Atalureeni ja platseebo vahet hoiti alates 16. nädalast kuni uuringu lõpuni.

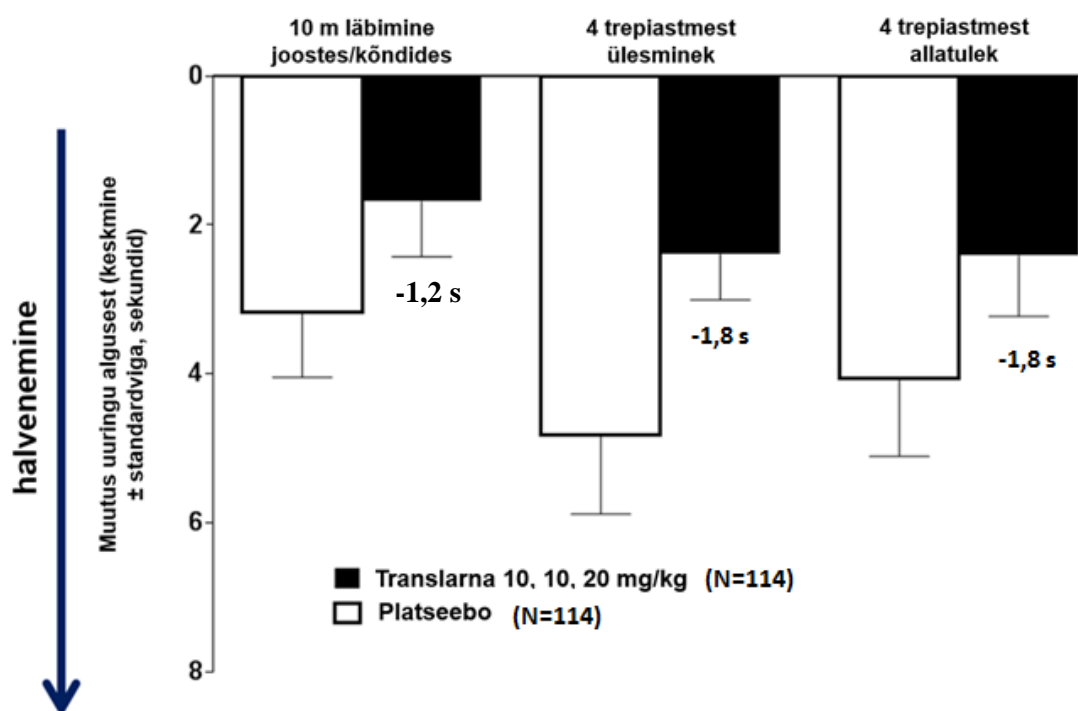
Joonis 4. Keskmise muutus 6 minuti kõnnitests (Uuring 2)



48 nädala jooksul esines atalureeni-patsientidel vähem lihasfunktsiooni langust, mida näitavad väiksem 10 meetri kõndimise/jooksmise, 4 trepiastme tõusmise ning laskumise aja pikenemine atalureeniga ravitud rühmas, võrreldes platseeborühmaga. Atalureeni soodsat toimet, võrdluses platseeboga, näitavad keskmised muutused ajapõhistes funktsionaalsetes testides 48. nädalaks Ravikavatsuslikus populatsioonis ületasid kliiniliselt olulise erinevuse piiri (muutused ligikaudu 1...1,5 sekundit).

Keskmised muutused ajapõhistes funktsionaalsetes testides algtasemelt 48. nädalaks olid paremad 40 mg/kg ööpäevas atalureeni saavas rühmas kui platseebo korral, hinnatuna 10 meetri jooksmise/kõndimise aja (1.2 sekundit parem,  $p=0,117$ ), 4 trepiastme tõusmise aja (1.8 sekundit parem,  $p=0,058$ ) ning 4 astme laskumise aja (1,8 sekundit parem,  $p=0,012$ ), Joonis 5.

Joonis 5. Keskmised muutused ajapõhistes funktsionaalsetes testides (Uuring 2)



Aeg 10% halvenemiseni 6MWD-s määratleti kui viimane moment, mil 6MWD ei olnud 10% halvem, võrreldes algasemega. Ravikavatsuslikus populatsioonis oli riskide suhe atalureeni jaoks, võrreldes platseeboga, 0,75 ( $p=0,160$ ), mis väljendab 25% väiksemat riski 10% 6MWD halvenemiseni langemiseks.

### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama atalureeniga läbiviidud uuringute tulemusi nmDMD-ga laste kahes alarühmas (vastusündinud kuni alla 28-päevased imikud ja 28-päevased kuni 6-kuused imikud) pediatriliste uuringute programmi alusel kinnitatud näidustusel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada atalureeniga läbiviidud uuringute tulemused nmDMD-ga laste ühes alarühmas (vanuses 6 kuud kuni 5 aastat) pediatriliste uuringute programmi alusel kinnitatud näidustusel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimpreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Atalureeni manustamisel kehakaalu põhjal (mg/kg) saadi sarnased püsikontsentratsioonid (AUC) erineva kehakaaluga nmDMD-iga lastel ja noorukitel. Kuigi atalureen on veres peaaegu lahustumatu, imendub see pärast suspensioonina suukaudset manustamist.

## Atalureeni üldised omadused pärast manustamist

### *Imendumine*

Atalureeni kõrgeimaid plasmakontsentratsioonid ilmnesid ligikaudu 1,5 tundi pärast manustamist uuritavatel, kes võtsid ravimit 30 minuti jooksul pärast söömist. Radioaktiivselt märgistatud atalureeni ühe annuse uuringus leiti, et uriini eritunud radioaktiivsuse põhjal on atalureeni suukaudne biosaadavus hinnanguliselt  $\geq 55\%$ . Atalureeni plasmakontsentratsioon tõuseb püsikontsentratsioonil võrdeliselt annuse suurendamisega. Plasma püsikontsentratsioonid on atalureeni 10...50 mg/kg annustel annusega võrdelised ja pärast korduvat annustamist ei ole täheldatud atalureeni kogunemist.

### *Jaotumine*

99,6% atalureenist seotakse *in vitro* inimese plasma proteiinidega ja seondumine ei olene plasmakontsentratsioonist. Atalureen ei jaotu punastesse verelibledesse.

### *Biotransformatsioon*

Atalureen metaboliseeritakse konjugatsiooni teel uridiinfosfaat-glükuronosüültransferaasi (UGT) ensüümide, peamiselt UGT1A9 abil maksas ja seedekulglas.

*In vivo* oli ainus plasmas tuvastatud metaboliit pärast radioaktiivselt märgistatud atalureeni suukaudset manustamist atalureen-O-1 $\beta$ -atsüüli glükuronid. Inimestel oli selle metaboliidi plasmakontsentratsioon ligikaudu 8% atalureeni plasma AUC-st.

### *Eritumine*

Atalureeni poolväärtusaeg plasmas on vahemikus 2–6 tundi ja seda ei mõjuta annus ega korduv manustamine. Atalureeni eritumine on tõenäoliselt atalureeni glükuronidatsioonist maksas ja seedekulglas, millele järgneb glükuronidi metaboliidi ekskretsioon neerudest.

Pärast radioaktiivselt märgistatud atalureeni ühte suukaudset annust leiti ligikaudu pool manustatud radioaktiivsest annusest roojast ja ülejäänud uriinist. Uriinist leitud muutmatu atalureen moodustab manustatud annusest < 1% ja atsüülglükuronidi metaboliit 49%.

### *Lineaarsus/mittelineaarsus*

Plasma püsikontsentratsioonid on atalureeni 10...50 mg/kg annuste juures annusega võrdelised ja pärast korduvat annustamist ei ole täheldatud atalureeni kogunemist. Tervetelt vabatahtlikelt saadud andmete põhjal on atalureeni suhteline biosaadavus püsikontsentratsioonil 40% madalam kui pärast algset annust. Suhteline biosaadavus hakkab hinnanguliselt langema ligikaudu 60 tundi pärast algse annuse manustamist. Püsikontsentratsioon saavutatakse kolme annuse manustamisel ööpäevas ligikaudu kahe nädala pärast.

## Omadused uuritavate või patsientide erirühmades

### *Vanus*

5- kuni 57-aastastelt uuritavatel kogutud andmete põhjal ei mõjuta vanus atalureeni plasmakontsentratsiooni. Annust ei ole vaja vanuse tõttu muuta.

### *Sugu*

nmDMD kliinilistes uuringutes ei uuritud naisi. Teistes populatsioonides ei täheldatud soopõhist mõju atalureeni plasmakontsentratsioonile.

### *Rass*

Europiidses populatsioonis esinevad UTG1A9 polümorfismid ei mõjuta tõenäoliselt atalureeni farmakokineetilisi omadusi märkimisväärselt. Et kliinilistes uuringutes osales vähe teiste rasside esindajaid, ei saa teha järeldusi UTG1A9 mõju kohta teistes etnilistes rühmades.

### *Neeru- või maksakahjustus*

Translarna kasutamist neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Neeru- või maksakahjustusega patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida.

### *Kõndimisvõimetud patsiendid*

Invaliidistumine ei põhjustanud nähtavaid erinevusi püsikontsentratsiooni suhtelises biosaadavuses ega kliirensis. Annust ei pea kõndimisvõimetutel patsientidel muutma.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud erilist kahjulikku mõju inimestele.

Korraldatud on standardseid reproduktiivtoksilisuse uuringuid. Uuringute käigus ei täheldatud mõju meeste ega naiste fertiilsusele, aga varases nooruses saadud ravi mõju fertiilsusele täiskasvanueas ei uuritud. Toksilise toime korral emasloomale täheldati rottidel ja küülikutel toksilist mõju embrüo/loote faasis (nt suurem resorptsioon varases faasis, implantatsioonijärgne katkemine, elujõuliste loodete väiksem arv) ja hilinenud arengu sümptomeid (suuremad erinevused skeleti arengus). Täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldaval tasemel (*no observed adverse effect level*, NOAEL) oli plasmakontsentratsioon sarnane (küülikutel) või sellest 4 korda kõrgem (rottidel) kui inimeste süsteemne kokkupuude (40 mg/kg ööpäevas). Radioaktiivselt märgistatud atalureen läbis platsentat rottidel. Ühekordselt analüüsitud suhteliselt madala annuse (30 mg/kg) manustamisel emasloomale oli loote radioaktiivsuse kontsentratsioon  $\leq 27\%$  emaslooma kontsentratsioonist. Rottide sünnieelse ja -järgse arengutoksilisuse uuringus täheldati märkimisväärset toksilist toimet emasloomale ja mõju järglase kehakaalule ning liikumise arengule, kui nad puutusid kokku 5-kordse inimestele ettenähtud annusega. Maternaalne plasmakontsentratsioon vastündinu toksilisuse täheldatavat toimet mitteavaldaval tasemel (*no observed effect level*, NOEL) oli inimkokkupuutest 3 korda suurem. Ühe suhteliselt madala radioaktiivselt märgistatud atalureeni annuse (30 mg/kg) manustamisel emasloomale oli radioaktiivsuse kõrgeim mõõdetud kontsentratsioon rotipiimas 37% emaslooma plasmakontsentratsioonist. Poja plasmast leitud radioaktiivsus kinnitab, et ravim imendub piimast poegadele.

Neerutoksilisus (nefroos distaalses nefronis) esines korduvate suukaudselt manustatud annuste uuringutes hiirtel, kui plasmakontsentratsioon oli võrdväärne 0,3-kordse püsikontsentratsiooni AUC-ga patsientidel, kellele manustati hommikul, keskpäeval ja õhtul vastavalt Translarna 10, 10 ja 20 mg/kg annused ja sellest kõrgemad annused.

26-nädalases transgeensete hiirte kantserogeensuse mudelis ei leitud tõendeid kantserogeensuse kohta. 2-aastases rottidel tehtud kantserogeensuse uuringus leiti üks hibernoomi juhtum. Kui kokkupuude ravimiga oli patsientide omast oluliselt kõrgem, leiti, et (harvaesinevate) kusepõie kasvajate arv kasvas. Kusepõie kasvajate teke ei ole inimeste puhul tõenäoline.

Ühes kahest 26-nädalases korduvannuste uuringust rottidega, millega alustati 4–5-nädalastel rottidel, täheldati rottide harvaesineva kasvaja halvaloomulise hibernoomi juhtude arvu tõusu. Lisaks leiti kantserogeensuse uuringus üks halvaloomulise hibernoomi juhtum kõrgeima annuse kasutamisel 2-aastasel rotil. Selle kasvaja esinemissagedus on taustteabe põhjal rottidel ja inimestel väga madal ning mehhanism, mis rottide uuringus neid kasvajaid tekitas (sh seos atalureenraviga), ei ole teada. Andmete olulisus inimestele ei ole teada.

1-aastases uuringus 10–12 nädala vanuste koertega esinesid leiud neerupealistes (koldeline põletik ja suurajukoore glükokortikoidi tootvate piirkondade degeneratiivsed muutused) ja kortisooli tootmine oli veidi häiritud pärast eksogeenset stimuleerimist adrenokortikotroopse hormooniga. Need leiud esinesid koertel, kui süsteemne kokkupuude oli võrdväärne 0,8-kordse püsikontsentratsiooni AUC-ga patsientidel, kellele manustati hommikul, keskpäeval ja õhtul vastavalt Translarna 40 mg/kg ööpäevas ning sellest kõrgemad annused. Jaotusuuringus täheldati rottidel atalureeni kõrget kontsentratsiooni neerupealises.

Lisaks ülalnimetatud mõjudele leiti korduvate annuste uuringutes veel mitu mõõdukamat kõrvaltoimet, näiteks kehakaalu tõusu aeglustumine, söögiisu vähenemine ja maksa kaalu tõus ilma histoloogiliste korrelaatideta ja ebaselge kliinilise tähtsusega. Rottide ja koerte uuringutes täheldati ka

muudatusi plasmalipiidides (kolesterool ja triglütseriidid), mis viitab muutustele rasvade metabolismis.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Polüdekstroos (E1200)

Makrogool

Poloksameer

Mannitool (E421)

Krospovidoon

Hüdroksüetiütselluloos

Vanilli kunstlik lõhna- ja maitseaine: maltodekstriin, kunstlikud lõhna- ja maitseained ja propüleenglükool

Kolloidne ränidioksiid, veevaba (E551)

Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat

Iga ette valmistatud annus tuleks kohe manustada. Ettevalmistatud annus tuleb ära visata, kui seda ei manustata 24 tunni jooksul pärast valmistamist (säilitamisel külmkapis (2–8 °C)) või kui seda ei manustata 3 tunni jooksul (säilitamisel toatemperatuuril (15–30 °C)).

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kuumtihendatud lamineeritud alumiiniumfooliumist kotike: polüetüleen-tereftalaat (lastekindel), polüetüleen (värv ja polüestri-/fooliumiliim), alumiiniumfoolium (niiskustõke), liimaine (polüuretaanliim), etüleen- kopolümeer ja metakrüülhape (hermeetiku polümeer pakendi terviklikkuse tagamiseks).

Pakendis on 30 kotikest.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kotikesed tuleb avada alles annuse ettevalmistamise ajaks. Iga kotikese kogu sisu tuleb segada vähemalt 30 ml vedelikuga (vesi, piim, mahl) või 3 supilusikatäie poolvedela toiduga (jogurt või õunamoos). Ettevalmistatud annus tuleb enne manustamist korralikult segada. Vedeliku või poolvedela toidu kogust võib patsiendi soovi kohaselt suurendada.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.



## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

PTC Therapeutics International Limited  
77 Sir John Rogerson's Quay  
Dublin 2  
Iirimaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/13/902/003

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. juuli 2014  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. jaanuar 2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED  
JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE  
TÄITMISEKS**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist. Seejärel peab müügiloa hoidja esitama ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

## E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artikli 14 lõikele 7 rakendab müügiiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
Atalureeni efektiivsuse ja ohutuse tõendamiseks viieaastaste ja vanemate nmDMD-ga ambulatoorsete patsientide ravis tuleb müügiiloa hoidjal teostada mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, 18 kuud kestev platseebokontrolliga uuring ja esitada tulemused, millele järgneb 18 kuud kestev avatud jätku-uuring.	Lõpliku uuringuraporti esitamiskuupäev: september, 2021

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**Karp**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Translarna 125 mg suukaudse suspensiooni graanulid  
atalureen

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kotike sisaldab 125 mg atalureeni.

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suukaudse suspensiooni graanulid.  
30 kotikest

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

PTC Therapeutics International Limited  
77 Sir John Rogerson's Quay  
Dublin 2  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/902/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Translarna 125 mg



**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**Alumiiniumkotike**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Translarna 125 mg suukaudse suspensiooni graanulid  
atalureen

Suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

125 mg

**6. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****Karp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Translarna 250 mg suukaudse suspensiooni graanulid  
atalureen

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kotike sisaldab 250 mg atalureeni.

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suukaudse suspensiooni graanulid.  
30 kotikest

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

PTC Therapeutics International Limited  
77 Sir John Rogerson's Quay  
Dublin 2  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/902/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Translarna 250 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**Alumiiniumkotike**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Translarna 250 mg suukaudse suspensiooni graanulid  
atalureen

Suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

250 mg

**6. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****Karp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Translarna 1000 mg suukaudse suspensiooni graanulid  
atalureen

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga kotike sisaldab 1000 mg atalureeni.

**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suukaudse suspensiooni graanulid.  
30 kotikest

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

PTC Therapeutics International Limited  
77 Sir John Rogerson's Quay  
Dublin 2  
Iirimaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/902/003

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Translarna 1000 mg

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**Alumiiniumkotike**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Translarna 1000 mg suukaudse suspensiooni graanulid  
atalureen

Suukaudne

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1000 mg

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## Pakendi infoleht: teave patsiendile

**Translarna 125 mg suukaudse suspensiooni graanulid**  
**Translarna 250 mg suukaudse suspensiooni graanulid**  
**Translarna 1000 mg suukaudse suspensiooni graanulid**  
Atalureen

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvalnähtust. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähtud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Translarna ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Translarna võtmist
3. Kuidas Translarnat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Translarnat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Translarna ja milleks seda kasutatakse**

Translarna on ravim, mis sisaldab toimeainena atalureeni.

Translarnat kasutatakse lihaste normaalset tööd kahjustava konkreetse geneetilise defekti põhjustatud Duchenne'i lihasdüstroofia raviks.

Translarnaga ravitakse vähemalt 5-aastaseid kõndimisvõimega patsiente.

Arst teeb teile või teie lapsele enne Translarnaga ravi alustamist analüüsid veendumaks, et teie haigust saab selle ravimiga ravida.

#### **Kuidas Translarna toimib?**

Duchenne'i lihasdüstroofiat põhjustavad geneetilised muutused, mille tõttu organism ei tooda korrektselt lihaste normaalseks töötamiseks vajalikku lihasvalku düstrofiini. Translarna võimaldab organismil korrektselt toota düstrofiini ja aitab lihastel normaalselt töötada.

#### **2. Mida on vaja teada enne Translarna võtmist**

##### **Ärge võtke Translarnat:**

- kui olete atalureeni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teid ravitakse teatud antibiootikumidega, nagu gentamütsiin, tobramütsiin või streptomütsiin, mida süstitakse veeni.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Arst peab tegema vereanalüüsi kinnitamaks, et teie haigust saab Translarnaga ravida. Kui teil on maksa- või neeruhaigus, peab arst teie maksa- ja neerufunktsiooni regulaarselt kontrollima.

Arst kontrollib lipiidide (rasvad, nagu kolesterool ja triglütseriidid) taset veres ja neerufunktsiooni iga 6 kuni 12 kuu järel. Kui võtate kortikosteroide sisaldavaid ravimeid, kontrollib arst iga 6 kuu tagant teie vererõhku.

### Lapsed ja noorukid

Ärge kasutage seda ravimit alla 5-aastastel lastel, sest ravimi kasutust selles patsiendirühmas ei ole uuritud.

### Muud ravimid ja Translarna

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Translarnat ei tohi võtta koos süstitavate antibiootikumide gentamüsiini, tobramüsiini või streptomüsiiniga. Need võivad neerufunktsiooni mõjutada.

Öelge oma arstile, kui võtate mis tahes järgmist ravimit.

Ravim	Ravitav haigus/seisund
atsikloviir	tuulerõuged [ <i>varicella</i> ]
adefoviir	krooniline B-hepatiit ja/või HIV
atorvastatiin	lipiiditaseme vähendamine
bensüülpenitsilliin	rasked infektsioonid
bumetaniid	südame paispuudulikkuse ravi või profülaktika
kaptopriil	südame paispuudulikkuse ravi või profülaktika
tsiprofloksatsiin	infektsioonid
famotidiin	aktiivne kaksteistsõrmikuhaavand, gastroösofageaalne refluks
furosemiid	südamepuudulikkuse ravi või profülaktika
metotreksaat	reumatoidartriit, psoriaas
olmesartaan	kõrgvererõhutõbi täiskasvanutel
oseltamiviir	gripi profülaktika
fenobarbitaal	une soodustamine, krambihooegade ennetamine
pitavastatiin	lipiiditaseme vähendamine
pravastatiin	lipiiditaseme vähendamine
rifampitsiin	tuberkuloos
rosuvastatiin	lipiiditaseme vähendamine
sitagliptiin	2. tüüpi diabeet
telmisartaan	südame paispuudulikkuse ravi või profülaktika
valsartaan	südame paispuudulikkuse ravi või profülaktika

Neid ravimeid ei ole koos Translarnaga uuritud ja arst võib pidada vajalikuks teie seisundit tähelepanelikult jälgida.

### Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Kui te rasestute Translarna võtmise ajal, pidage viivitamatult nõu oma arstiga, sest rasedatel või imetavatel naistel ei ole soovitatav Translarnat võtta.

## Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kui teil käib pea ringi, ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga ega töötage masinatega.

### 3. Kuidas Translarnat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nendega nõu.

Translarnat turustatakse järgmiste tugevustega kotikestes: 125 mg, 250 mg ja 1000 mg atalureeni kotikese kohta. Teie arst või apteeker ütleb, mitu kotikest ja mis tugevusega igal manustamiskorral võtta.

Translarna annus oleneb kehakaalust. Soovitatav annus on 10 mg kehamassi kg kohta hommikul, 10 mg kehamassi kg kohta keskpäeval ja 20 mg kehamassi kg kohta õhtul (ööpäevane koguanus 40 mg kehamassi kg kohta).

Ravim võetakse suukaudselt segatuna vedeliku või poolvedela toiduga.

Avage kotike ainult ravimi võtmise ajal ja kasutage kogu annus ära. Segage graanulid 30 ml vedelikuga (vesi, piim, mahl) või 3 supilusikatäie poolvedela toiduga (jogurt või õunamoos). Segage valmisannust enne võtmist korralikult. Vedeliku või poolvedela toidu kogust võib soovi kohaselt suurendada.

#### Annustamistabel

Kaaluvahemik (kg)		Kotikeste arv								
		Hommik			Keskpäev			Õhtu		
		125 mg kotikesed	250 mg kotikesed	1000 mg kotikesed	125 mg kotikesed	250 mg kotikesed	1000 mg kotikesed	125 mg kotikesed	250 mg kotikesed	1000 mg kotikesed
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

Manustage Translarnat suukaudselt 3 korda ööpäevas: hommikul, keskpäeval ja õhtul. Hommikuse ja keskpäevase annuse vahel peab olema 6 tundi, keskpäevase ja õhtuse annuse vahel 6 tundi ning õhtuse ja järgmise päeva esimese annuse vahel peab olema 12 tundi. Näiteks võite Translarnat võtta hommikul kell 7.00 koos hommikusöögiga, kell 13.00 koos lõunasöögiga ja kella 19.00 ajal õhtusöögiga.

Jooge Translarna võtmise ajal dehüdratsiooni ennetamiseks regulaarselt vett või muid jooke.

#### **Kui te võtate Translarnat rohkem kui ette nähtud**

Kui võtate soovitatud annusest suurema annuse Translarnat, võtke ühendust oma arstiga.

Teil võib esineda kerge peavalu, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus.

#### **Kui te unustate Translarnat võtta**

Kui hilinete Translarna hommikuse või keskpäevase annusega vähem kui 3 tundi või õhtuse annusega vähem kui 6 tundi, võtke annus tavapäraselt. Pidage meeles, et võtaksite järgmise annuse õigel ajal.

Kui hilinete Translarna hommikuse või keskpäevase annusega rohkem kui 3 tundi või õhtuse annusega rohkem kui 6 tundi, jätke annus vahele. Võtke järgmine annus õigel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui eelmine annus jäi võtmata. Oluline on võtta õige annus. Translarna ei pruugi sümptomeid nii hästi ravida, kui võtate soovitatavast suurema annuse.

#### **Kui te lõpetate Translarna võtmise**

Ärge lõpetage Translarna võtmist ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Pärast Translarna võtmist võib teil tekkida üks järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 patsiendil 10-st)

- Oksendamine

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10-st)

- Vähenenud isu
- Kõrge triglütseriidide tase seerumis
- Peavalu
- Halb enesetunne
- Kehakaalu langus
- Pearinglus
- Kõrge vererõhk
- Köha
- Ninaverejooks
- Kõhukinnisus
- Kõhupuhitus
- Ebamugavustunne maos
- Kõhuvalu
- Lööve
- Valu käes või jalgas
- Valu rinnus
- Tahtmatu urineerimine
- Veri uriinis
- Palavik

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Lipiiditaseme tõus veres
- Neerufunktsiooni näitajate taseme tõus analüüsid

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Translarnat säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja kotikesel. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Manustage iga annus viivitamatult pärast ettevalmistamist. Visake ettevalmistatud annus ära, kui seda ei võeta 24 tunni jooksul pärast valmistamist (säilitamisel külmkapis (2–8 °C)) või kui seda ei võeta 3 tunni jooksul (säilitamisel toatemperatuuril (15–30 °C)).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Translarna sisaldab**

Translarnat turustatakse 3 tugevuses ja see sisaldab 125 mg, 250 mg või 1000 mg toimeainet atalureeni. Teised koostisosad on polüdeksstroos (E1200), makrogool, poloksameer, mannitool (E421), krosповидоон, hüdroksüetüülselluloos, vanilli kunstlik lõhna- ja maitseaine (maltodekstriin, kunstlik lõhna- ja maitseaine ja propüleenglükool), kolloidne ränidioksiid, veevaba (E551), magneesiumstearaat.

### **Kuidas Translarna välja näeb ja pakendi sisu**

Translarna on valged kuni tuhmvalged suukaudse suspensiooni graanulid kotikeses.

Translarnat turustatakse pakendis, mis sisaldab 30 kotikest.

### **Müügiloa hoidja**

PTC Therapeutics International Limited  
77 Sir John Rogerson's Quay  
Dublin 2  
Iirimaa

### **Tootja**

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

### **Infoleht on viimati uuendatud**

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu. See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Raviamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajaduse korral ajakohastatakse seda infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.