

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Translarna 125 mg granulés pour suspension buvable
Translarna 250 mg granulés pour suspension buvable
Translarna 1 000 mg granulés pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Translarna 125 mg granulés pour suspension buvable
Chaque sachet contient 125 mg d'ataluren.

Translarna 250 mg granulés pour suspension buvable
Chaque sachet contient 250 mg d'ataluren.

Translarna 1 000 mg granulés pour suspension buvable
Chaque sachet contient 1 000 mg d'ataluren.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour suspension buvable.
Granulés blancs à blanc cassé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Translarna est indiqué pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne, résultant d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine, chez les patients ambulatoires âgés de 5 ans ou plus (voir rubrique 5.1). L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patients non ambulatoires.

La présence d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine doit être déterminée par un test génétique (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

L'instauration d'un traitement avec le Translarna est réservée aux médecins spécialistes expérimentés dans la prise en charge de la dystrophie musculaire de Duchenne/Becker.

Posologie

L'ataluren doit être administré par voie orale en 3 prises quotidiennes.

La première dose doit être prise le matin, la seconde à midi et la troisième le soir. Les intervalles posologiques recommandés sont de 6 heures entre la dose du matin et celle du midi, de 6 heures entre la dose du midi et celle du soir, et de 12 heures entre la dose du soir et la première dose le lendemain.

La dose recommandée est de 10 mg/kg le matin, 10 mg/kg à midi, et 20 mg/kg le soir (pour une dose quotidienne totale de 40 mg/kg).

Translarna est disponible en sachets de 125 mg, 250 mg ou 1 000 mg. Le tableau ci-dessous donne des informations sur le/les dosage(s) de sachet à utiliser pour préparer la dose recommandée par tranche de poids.

| Intervalle de poids (kg) | | Nombre de sachets | | | | | | | | |
|--------------------------|-----|-------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| | | Matin | | | Midi | | | Soir | | |
| | | Sachets de 125 mg | Sachets de 250 mg | Sachets de 1 000 mg | Sachets de 125 mg | Sachets de 250 mg | Sachets de 1 000 mg | Sachets de 125 mg | Sachets de 250 mg | Sachets de 1 000 mg |
| 12 | 14 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 15 | 16 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 17 | 20 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 21 | 23 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 24 | 26 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 27 | 31 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 32 | 35 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 36 | 39 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| 40 | 44 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 3 | 0 |
| 45 | 46 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 3 | 0 |
| 47 | 55 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 56 | 62 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 63 | 69 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 70 | 78 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 79 | 86 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 1 |
| 87 | 93 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 1 |
| 94 | 105 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| 106 | 111 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 112 | 118 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 119 | 125 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 |

Dose en retard ou oubliée

En cas de retard dans l'administration d'ataluren de moins de 3 heures par rapport à l'horaire de prise du matin ou du midi, ou de moins de 6 heures par rapport à l'horaire de prise du soir, la dose doit être prise sans changer l'horaire habituel de prise des doses suivantes. En cas de retard de plus de 3 heures par rapport à l'horaire de prise du matin ou du midi, ou de plus de 6 heures par rapport à l'horaire de prise du soir, la dose ne doit pas être prise et les patients doivent reprendre leur programme de prise aux horaires habituels. Les patients ne doivent pas prendre de dose double ou supplémentaire pour compenser une dose oubliée. Il est important d'administrer la bonne dose. L'augmentation de la dose au-delà de la dose recommandée peut être associée à une diminution de l'efficacité.

Populations particulières

Personnes âgées

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ataluren chez des patients âgés de 65 ans et plus n'ont pas encore été établies (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale et hépatique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'ataluren chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Translarna chez les enfants de 6 mois à 5 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Translarna doit être administré par voie orale après sa mise en suspension dans un liquide ou des aliments semi-solides. Les sachets doivent être ouverts seulement au moment de la préparation de la dose. Le contenu intégral de chaque sachet doit être mélangé avec au moins 30 ml de liquide (eau, lait, jus de fruits), ou 3 cuillères à soupe d'aliment semi-solide (yaourt ou compote de pommes). La dose préparée doit être bien mélangée avant l'administration. La quantité d'aliment liquide ou semi-solide peut être augmentée selon les préférences du patient. Les patients doivent prendre l'intégralité de la dose.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante d'aminoglycosides par voie intraveineuse (voir rubriques 4.4 et 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients non porteurs d'une mutation non-sens

Les patients doivent être porteurs d'une mutation non-sens dans le gène de la dystrophine (détectée par un test génétique) dans le cadre de leur pathologie sous-jacente. Les patients qui ne sont pas porteurs d'une mutation non-sens ne doivent pas recevoir d'ataluren.

Troubles rénaux et hépatiques

Les patients atteints de troubles rénaux et hépatiques doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Changements dans le profil lipidique

Étant donné que des changements dans le profil lipidique (augmentation des triglycérides et du cholestérol) ont été signalés chez certains patients dans le cadre d'essais cliniques, il est recommandé de surveiller les taux de cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides annuellement chez les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne avec une mutation non-sens (DMDns) traités par ataluren, ou plus fréquemment si nécessaire selon l'état clinique du patient.

Hypertension associée à l'utilisation concomitante de corticostéroïdes systémiques

Étant donné qu'une hypertension associée à l'utilisation concomitante de corticostéroïdes systémiques a été signalée chez certains patients dans le cadre d'essais cliniques, il est recommandé de surveiller la tension artérielle systolique et diastolique au repos, tous les 6 mois, chez les patients atteints de DMDns traités par ataluren associé avec des corticostéroïdes, ou plus fréquemment si nécessaire selon l'état clinique du patient.

Surveillance de la fonction rénale

Étant donné que de légères augmentations des taux moyens de créatinine sérique, d'azote uréique du sang (AUS) et de cystatine C ont été observées lors des études contrôlées sur la DMDns, il est recommandé de surveiller les taux de créatinine sérique, d'AUS et de cystatine C tous les 6 à 12 mois

chez les patients atteints de DMDNs traités par ataluren, ou plus fréquemment si nécessaire selon l'état clinique du patient.

Interactions potentielles avec d'autres médicaments

La prudence est de rigueur quand l'ataluren est administré en association avec des médicaments qui sont des inducteurs de l'UGT1A9, ou des substrats d'OAT1, OAT3 ou OATP1B3 (voir rubrique 4.5).

Aminoglycosides

Il a été démontré que les aminoglycosides réduisent l'activité de translecture d'ataluren *in vitro*. De plus, il a été démontré que l'ataluren augmente la néphrotoxicité des aminoglycosides administrés par voie intraveineuse. L'administration concomitante de ces médicaments avec l'ataluren doit être évitée (voir rubrique 4.3). Comme le mécanisme par lequel l'ataluren augmente la néphrotoxicité des aminoglycosides intraveineux est inconnu, l'administration concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques avec l'ataluren est déconseillée. Si ceci est inévitable (par ex. la vancomycine pour traiter le SARM) il est recommandé que la fonction rénale soit surveillée étroitement (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aminoglycosides

L'ataluren ne doit pas être administré en association avec des aminoglycosides par voie intraveineuse, car une diminution de la fonction rénale a été observée lors d'un essai clinique mené chez des patients atteints de CFns (voir rubrique 4.3).

Des augmentations du taux de créatinine sérique ont été observées chez plusieurs patients atteints de CFns traités par l'ataluren et aminoglycosides par voie intraveineuse conjointement avec d'autres antibiotiques pour une aggravation de la mucoviscidose. Les augmentations du taux de créatinine sérique ont régressé dans tous les cas, à l'arrêt de l'aminoglycoside par voie intraveineuse, que la prise de Translarna soit poursuivie ou interrompue. Ces résultats suggèrent que l'administration concomitante de Translarna et d'aminoglycosides par voie intraveineuse peut potentialiser l'effet néphrotoxique des aminoglycosides. Par conséquent, si un traitement par aminoglycosides par voie intraveineuse est nécessaire, le traitement par Translarna doit être arrêté et peut être repris 2 jours après la fin de l'administration de l'aminoglycoside. L'effet d'une administration concomitante d'ataluren avec d'autres médicaments néphrotoxiques est inconnu.

La déshydratation peut contribuer à ce phénomène dans certains cas. Les patients doivent maintenir une hydratation suffisante pendant le traitement par l'ataluren (voir rubrique 4.4).

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'ataluren

D'après les résultats d'études *in vitro*, l'ataluren est un substrat de l'UGT1A9. L'administration concomitante de rifampicine, un puissant inducteur d'enzymes métaboliques, dont l'UGT1A9, a diminué l'exposition à l'ataluren de 30 %. La signification de ces résultats chez les humains est inconnue. La prudence est de rigueur quand l'ataluren est administré conjointement avec des médicaments qui sont des inducteurs de l'UGT1A9 (par ex. rifampicine).

Effet de l'ataluren sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

D'après les résultats d'études *in vitro*, l'ataluren peut potentiellement inhiber l'UGT1A9, le transporteur d'anions organiques 1 (OAT1), le transporteur d'anions organiques 3 (OAT3) et le polypeptide de transport d'anions organiques 1B3 (OATP1B3). L'administration concomitante d'ataluren et de mycophénolate mofétil chez des sujets en bonne santé n'a eu aucun effet sur l'exposition à son métabolite actif, l'acide mycophénolique (un substrat de l'UGT1A9). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque l'ataluren est administré conjointement avec des médicaments qui sont des substrats de l'UGT1A9. La prudence est de rigueur quand l'ataluren est administré conjointement avec des médicaments qui sont des substrats de l'OAT1 ou l'OATP1B3 en

raison du risque d'augmentation de la concentration de ces médicaments (par ex. oséltamivir, aciclovir, captopril, furosémide, bumétanide, valsartan, pravastatine, rosuvastatine, atorvastatine, pitavastatine). La prudence est également de rigueur quand l'ataluren est administré conjointement avec des substrats de l'OAT3 (par ex. ciprofloxacine), en particulier avec les substrats de l'OAT3 ayant une fenêtre thérapeutique étroite. Lors d'une étude clinique, le niveau d'exposition de la ciprofloxacine était 32 % plus élevé en présence de l'ataluren. Lors d'une étude clinique distincte, le niveau d'exposition à l'adéfovir a été 60 % supérieur en présence d'ataluren. La prudence s'impose lorsque l'ataluren est administré conjointement avec l'adéfovir.

D'après les résultats d'études *in vitro*, une inhibition du transport dépendant de la glycoprotéine P (P-gp), du métabolisme dépendant du cytochrome P450 n'est pas attendue. De même, une induction des isoenzymes du cytochrome P450 *in vivo* par l'ataluren n'est pas attendue.

L'administration concomitante de corticostéroïdes (deflazacort, prednisone ou prednisolone) avec l'ataluren n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques en ataluren. Aucun changement cliniquement pertinent dans les concentrations plasmatiques en corticostéroïdes n'a été observé en cas d'administration concomitante d'ataluren. Ces données indiquent qu'il n'y a aucune interaction médicamenteuse apparente entre les corticostéroïdes et l'ataluren, et qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Médicaments ayant une influence sur le transporteur de glycoprotéine P

In vitro, l'ataluren n'est pas un substrat pour le transporteur de la glycoprotéine P. Il est peu probable que la pharmacocinétique de l'ataluren soit affectée par les médicaments qui inhibent le transporteur de la glycoprotéine P.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de l'ataluren chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction seulement à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation d'ataluren pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'ataluren/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion d'ataluren/de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec l'ataluren.

Fertilité

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque pour l'homme d'après les résultats d'une étude de fertilité standard menée sur des rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'effet d'ataluren sur l'aptitude à conduire un véhicule, à utiliser des machines ou à rouler à bicyclette n'a pas été étudié. Les patients ayant des vertiges doivent faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule, d'une bicyclette ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de l'ataluren est basé sur les données consolidées de deux études randomisées, en double aveugle contrôlées par placebo, de 48 semaines, menées sur un total de 232 patients masculins atteints de dystrophie musculaire de Duchenne causée par une mutation non-sens (DMDns) traités à la dose recommandée de 40 mg/kg/jour (10, 10, 20 mg/kg ; n = 172) ou à la dose de 80 mg/kg/jour (20, 20, 40 mg/kg; n = 60), comparés aux patients traités par placebo (n = 172).

Les effets indésirables les plus fréquents dans les 2 études contrôlées par placebo étaient des vomissements, diarrhées, céphalées, douleur abdominale haute et flatulence, tous se produisant chez $\geq 5\%$ des patients traités par ataluren. Dans les deux études, 1 patient sur les 232 (0,43%) traités par ataluren a interrompu le traitement à cause d'un effet indésirable (constipation), et 1 patient sur les 172 (0,58%) sous placebo a interrompu le traitement à cause d'un effet indésirable (progression de la maladie : perte de la fonction ambulatoire).

Ces effets indésirables étaient en général d'intensité légère ou modérée, et aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été signalé chez les patients traités par ataluren dans ces 2 études.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables signalés chez des patients pédiatriques atteints de DMDns et traités par la dose quotidienne recommandée de 40 mg/kg/jour d'ataluren dans les 2 études contrôlées par placebo sont présentés dans le tableau 1. Les effets indésirables signalés chez > 1 patient dans le groupe 40 mg/kg/jour à une fréquence supérieure à celle du groupe sous placebo sont présentés en fonction de la classe de systèmes d'organes de la base de données MedDRA, Terme Retenu, et de la fréquence. Les groupes de fréquence sont définis d'après la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) et fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$).

Tableau 1. Effets indésirables signalés chez plus d'un patient atteint de DMDNs traité par ataluren à une fréquence supérieure par rapport au placebo dans les 2 études contrôlées par placebo (analyse consolidée)

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent | Fréquent | Fréquence indéterminée |
|---|---------------|---|--|
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Diminution de l'appétit, hypertriglycémie | Changement dans le profil lipidique (augmentation des triglycérides et du cholestérol) |
| Affections du système nerveux | | Céphalées | |
| Affections vasculaires | | Hypertension | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | Toux, épistaxis | |
| Affections gastro-intestinales | Vomissements | Nausées, douleur abdominale haute, flatulences, diarrhée, gêne abdominale, constipation | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Éruption érythémateuse | |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | Douleur aux extrémités, Douleur thoracique musculosquelettique | |
| Affections du rein et des voies urinaires | | Hématurie, énurésie | Changement au niveau des épreuves de la fonction rénale (augmentation de la créatinine, de l'azote uréique du sang et de la cystatine C) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | Fièvre, perte de poids | |

Lors d'une étude d'extension en ouvert de 48 semaines menée auprès de patients atteints de DMDNs, les patients qui étaient ambulatoires ou non ambulatoires ont présenté un profil de sécurité d'emploi similaire. Les données relatives à la sécurité d'emploi à long terme ne sont pas disponibles.

Description d'effets indésirables sélectionnés (anomalies de laboratoire)

Lipides sériques

Au cours des études randomisées contrôlées par placebo sur la DMDNs, les taux moyens de cholestérol total et de triglycérides étaient normaux à la visite de référence, puis augmentés, atteignant des valeurs limites hautes ou élevées. Les niveaux lipidiques ont évolué de normaux à la visite de référence à élevés (au-dessus de la limite supérieure normale) à la Semaine 48, avec des pourcentages légèrement plus élevés chez les patients traités par ataluren comparés à ceux traités par placebo (cholestérol total de 15,1% contre 6,1%, triglycérides de 21,1% contre 13,4% respectivement). Les valeurs ont eu tendance à se stabiliser au début de l'étude et n'ont pas augmenté davantage avec la poursuite du traitement.

Tests de la fonction rénale

Au cours des études contrôlées par placebo sur la DMDns, de légères augmentations des taux moyens de créatinine sérique, AUS et de cystatine C ont été observées. Les valeurs ont eu tendance à se stabiliser au début de l'étude et n'ont pas augmenté davantage avec la poursuite du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration** – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des volontaires sains recevant une dose orale unique de 200 mg/kg d'ataluren ont présenté des symptômes transitoires de faible intensité : céphalées, nausées, vomissements et diarrhée. Aucun effet indésirable grave n'a été observé chez ces sujets. Dans le cas d'un surdosage suspecté, une prise en charge médicale doit être assurée, incluant une consultation avec un professionnel de santé et une surveillance étroite de l'état clinique du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments pour les troubles du système musculosquelettique code ATC : M09AX03

Mécanisme d'action

Une mutation non-sens dans l'ADN se traduit par un codon d'arrêt prématuré dans l'ARNm. Ce codon d'arrêt prématuré dans l'ARNm provoque la maladie en interrompant la traduction avant la production d'une protéine de longueur complète. L'ataluren permet la translecture par le ribosome de l'ARNm contenant un tel codon d'arrêt prématuré, ce qui entraîne la production d'une protéine de longueur complète.

Effets pharmacodynamiques

Des expériences non cliniques *in vitro* menées dans le cadre d'essais cellulaires sur la mutation non-sens et de cultures de larves de poissons dans une solution d'ataluren ont montré que l'ataluren a permis la translecture par le ribosome avec une relation dose-réponse en forme de cloche (en forme de U inversé). L'hypothèse serait que la relation dose-réponse *in vivo* pourrait également être en forme de cloche, mais les données *in vivo* étaient trop limitées pour confirmer cette hypothèse dans un modèle souris de DMDns et chez l'homme.

Des études non cliniques *in vitro* suggèrent qu'une exposition continue à l'ataluren peut être importante pour optimiser l'activité et que les effets du principe actif sur la translecture par le ribosome des codons d'arrêt prématuré s'annulent peu après l'arrêt de l'ataluren.

Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité et la sécurité de Translarna ont été évaluées lors de deux études randomisées, contrôlées par placebo et menées en double aveugle sur la DMDns. Dans les 2 essais, le principal critère d'évaluation était la modification dans l'épreuve de marche de 6 minutes (6MWD) à la Semaine 48. Les autres critères d'évaluation inclus dans les deux essais comprenaient le délai avant une dégradation persistante de 10% de la valeur 6MWD, la modification du temps pris pour courir/marcher 10 mètres à la Semaine 48, la modification du temps pris pour monter 4 marches à la

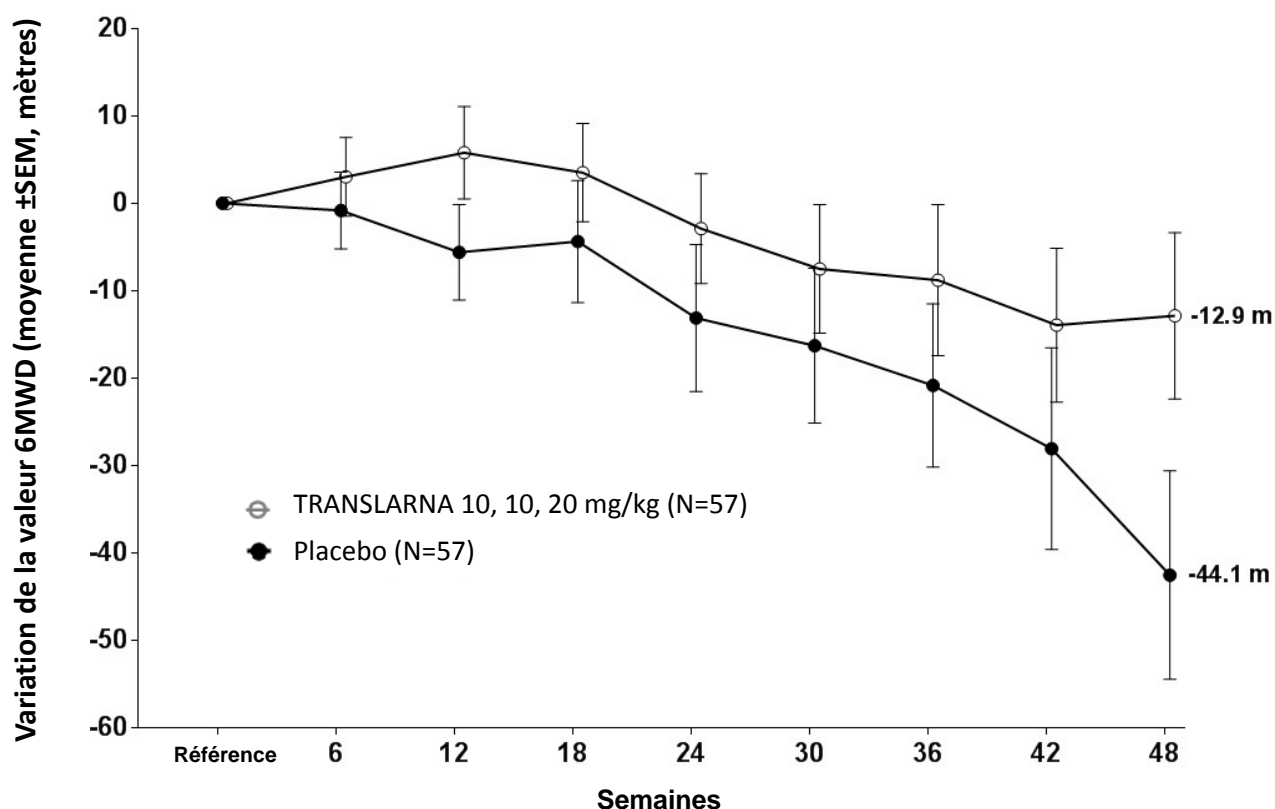
Semaine 48 et la modification du temps pris pour descendre 4 marches à la Semaine 48. Les patients devaient également présenter une mutation non-sens documentée dans le gène de la dystrophine, détectée par le séquençage du gène.

L'étude 1 a évalué 174 patients de sexe masculin âgés de 5 à 20 ans. Tous les patients devaient être capables de marcher sur ≥ 75 mètres sans l'aide de dispositifs d'assistance lors de l'épreuve de marche de 6 minutes (6-Minute Walk Test, 6MWT) pendant la sélection. La majorité des patients dans tous les groupes de traitement étaient de race caucasienne (90 %). Les patients étaient randomisés selon un rapport de 1:1:1 et ont reçu de l'ataluren ou un placebo 3 fois par jour (matin, midi et soir), 57 patients recevant l'ataluren à raison de 40 mg/kg/jour (10, 10, 20 mg/kg), 60 patients recevant l'ataluren à raison de 80 mg/kg/jour (20, 20, 40 mg/kg); et 57 patients recevant le placebo.

Dans l'Étude 1, une analyse post-hoc du critère principal d'évaluation a indiqué qu'entre la visite de référence et la semaine 48, les patients qui recevaient l'ataluren à raison de 40 mg/kg/jour ont présenté une baisse moyenne de 12,9 mètres de la valeur 6MWD et les patients qui recevaient le placebo ont présenté une baisse moyenne de 44,1 mètres de la valeur 6MWD (figure 1). Ainsi, la variation moyenne de valeur de 6MWD observée entre la visite de référence et la semaine 48 était plus favorable de 31,3 mètres dans le groupe sous ataluren 40 mg/kg/jour par rapport au groupe placebo ($p = 0,056$). Dans une estimation réalisée grâce à un modèle statistique, la différence moyenne était de 31,7 mètres (p ajusté = 0,0367). Il n'y avait pas de différence entre le groupe sous ataluren à raison de 80 mg/kg/jour et le groupe placebo.

Ces résultats indiquent que l'ataluren à raison de 40 mg/kg/jour ralentit la perte de la fonction ambulatoire chez les patients DMDns.

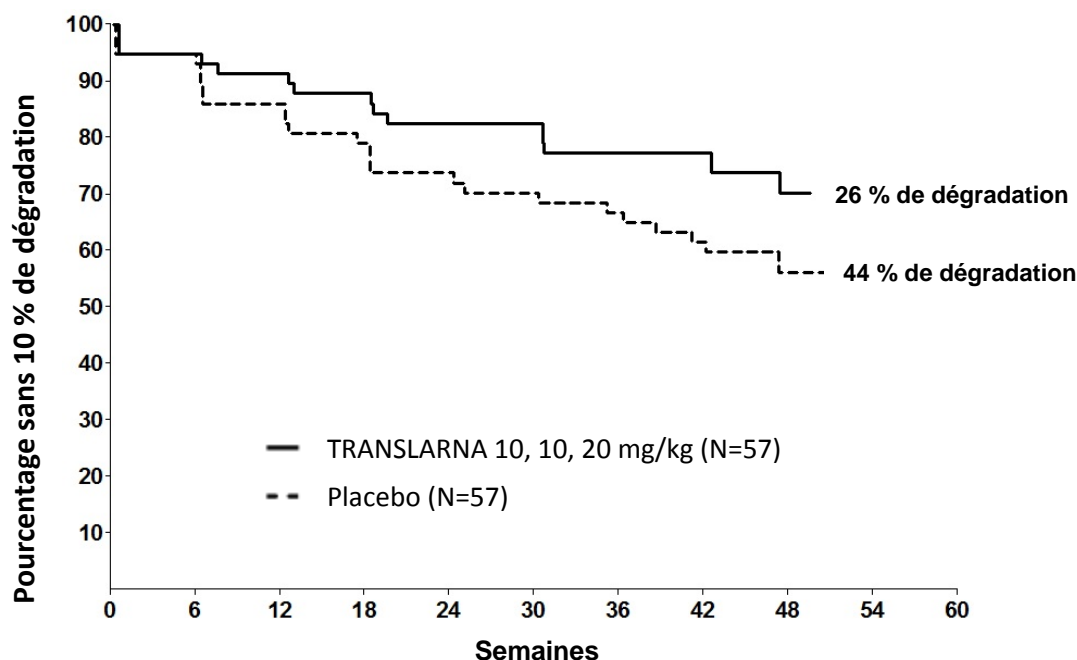
Figure 1. Variation de la distance moyenne parcourue en 6 minutes (Étude 1)



Une analyse post-hoc du délai avant une dégradation permanente de 10 % de la valeur 6MWD a montré que 26 % des patients dans le groupe sous ataluren à raison de 40 mg/kg/jour présentaient une progression à la semaine 48 contre 44 % dans le groupe placebo ($p = 0,0652$) (figure 2). Il n'y avait pas de différence entre le groupe sous ataluren à raison de 80 mg/kg/jour et le groupe placebo. Ces

résultats indiquent que moins de patients recevant l'ataluren à raison de 40 mg/kg/jour présentaient une dégradation de la valeur 6WMD sur 48 semaines.

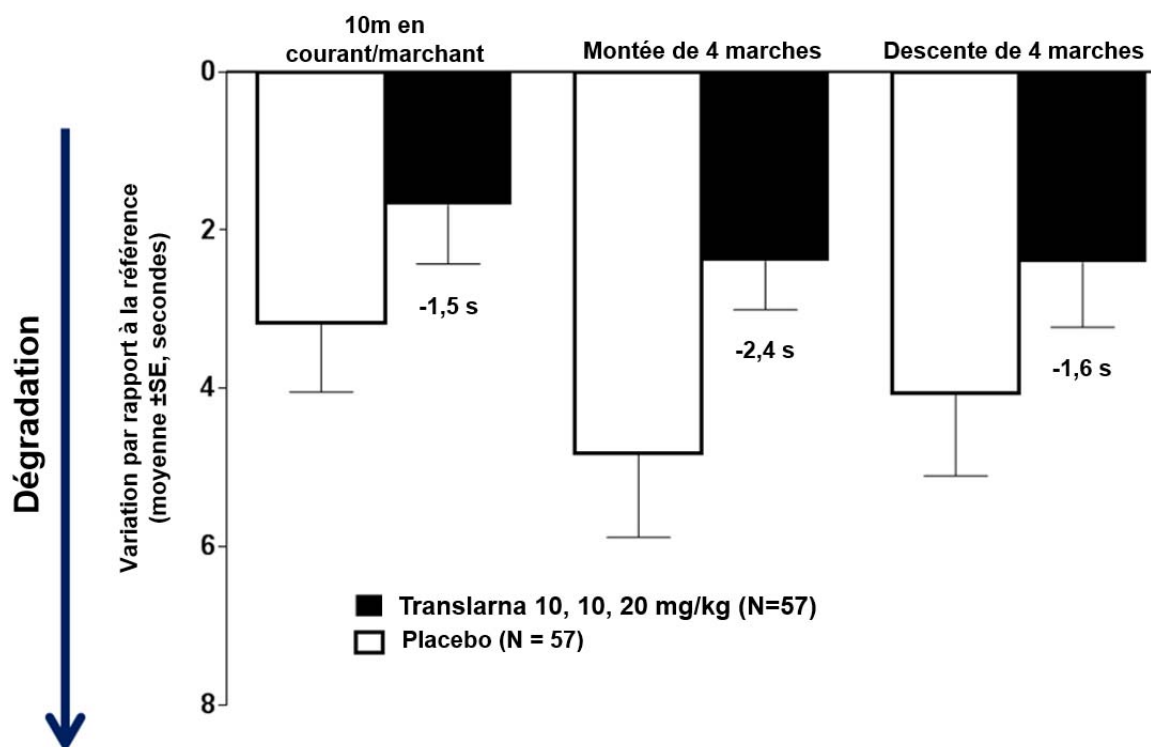
Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier du délai avant une dégradation permanente de 10 % de la valeur 6MWD (Étude 1)



Dans des épreuves fonctionnelles minutées (EFM), des épreuves mesurant le temps pris pour parcourir 10 mètres en courant/marchant, le temps pris pour monter 4 marches d'escalier, et le temps pris pour descendre 4 marches d'escalier, des patients traités avec l'ataluren ont présenté de plus légères augmentations du temps pris pour parcourir 10 mètres en courant/marchant, monter 4 marches d'escalier, et descendre 4 marches d'escalier, ce qui indiquait un ralentissement de la progression de DMDns relativement au placebo.

La variation moyenne dans les épreuves fonctionnelles chronométrées entre la visite de référence et la Semaine 48 était meilleure dans le bras ataluren 40 mg/kg/jour que dans le bras placebo dans le temps pris pour parcourir 10 mètres en courant/marchant (meilleur de 1,5 seconde), le temps pris pour monter 4 marches d'escalier (meilleur de 2,4 secondes), et le temps pris pour descendre 4 marches d'escalier (meilleur de 1,6 seconde), Figure 3.

Figure 3. Variation moyenne dans les épreuves fonctionnelles chronométrées (Étude 1)



Résultats 6MWD chez les patients présentant une valeur 6MWD < 350 mètres à la visite de référence.

Chez les patients présentant une valeur 6MWD < 350 mètres, la variation moyenne de la valeur 6MWD observée entre la visite de référence et la Semaine 48 était meilleure de 68 mètres dans le bras ataluren à 40 mg/kg/jour que dans le bras placebo ($p=0,0053$).

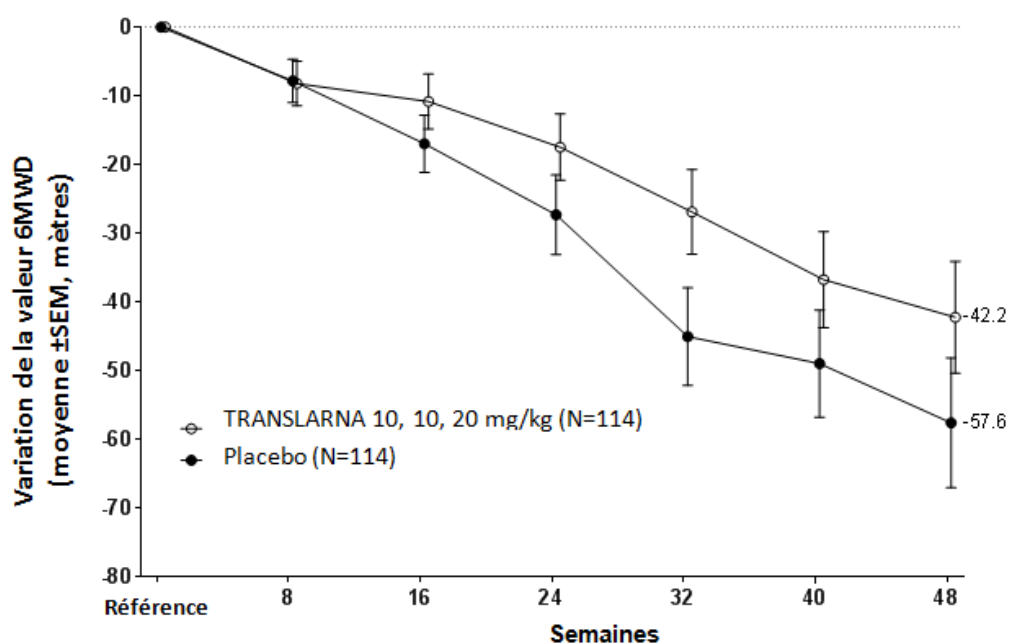
Chez ces patients, la variation moyenne dans les épreuves fonctionnelles chronométrées entre la visite de référence et la Semaine 48 était meilleure dans le bras ataluren à 40 mg/kg/jour que dans le bras placebo dans le temps pris pour parcourir 10 mètres en courant/marchant (meilleur de 3,5 secondes), le temps pris pour monter 4 marches d'escalier (meilleur de 6,4 secondes), et le temps pris pour descendre 4 marches d'escalier (meilleur de 5,0 secondes).

L'Étude 2 a évalué 230 patients masculins âgés de 7 à 14 ans. Tous les patients devaient marcher ≥ 150 mètres et moins de 80% prévus sans l'assistance de dispositifs au cours de l'épreuve de marche 6MWD à la sélection. La majorité des patients dans les deux groupes de traitement étaient Caucasiens (76%). Les patients étaient randomisés selon un rapport de 1 : 1 et ont reçu l'ataluren 40 mg/kg/jour ($n=115$) ou le placebo ($n=115$) 3 fois par jour (matin, midi, et soir).

Les patients traités par ataluren ont démontré un bénéfice clinique mesuré comme les différences numériquement favorables contre placebo sur tous les critères d'évaluation principal et secondaires. Dans la mesure où le critère d'évaluation principal (modification dans l'épreuve 6MWD de la visite de référence à la Semaine 48) n'a pas atteint un niveau statistiquement significatif ($p \leq 0,05$), toutes les autres p-valeurs devraient être considérées comme nominales.

Dans la population en ITT, la différence entre les bras ataluren et placebo dans la modification moyenne observée dans l'épreuve 6MWD de la visite de référence à la Semaine 48 était de 15,4 mètres de plus dans le bras ataluren 40 mg/kg/jour par rapport au bras placebo. Dans une estimation réalisée grâce à un modèle statistique la différence moyenne estimée était de 13,0 mètres ($p = 0,213$), figure 4. La différence entre ataluren et placebo s'est maintenue de la Semaine 16 à la fin de l'étude.

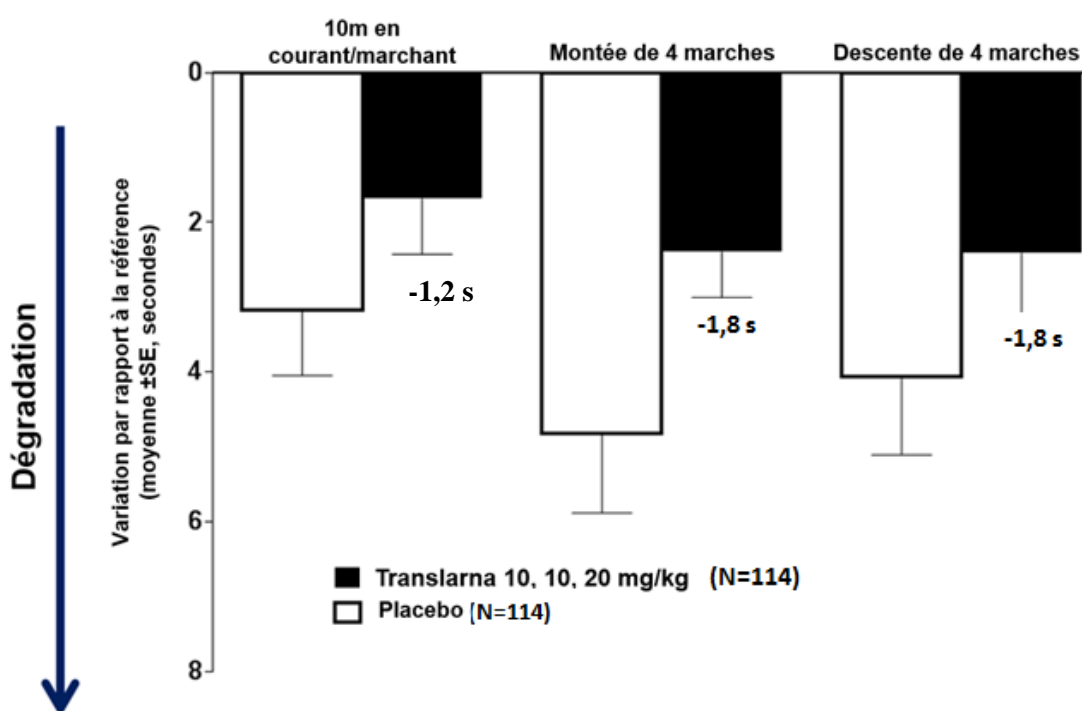
Figure 4. Modification moyenne dans l'épreuve 6-Minute Walk Distance (Étude 2)



Au cours des 48 semaines, les patients traités par ataluren ont démontré une moindre détérioration de la fonction musculaire, comme le prouvent les légères augmentations dans le temps pris pour courir/marcher 10 mètres, monter et descendre 4 marches dans le groupe traité par ataluren par rapport au placebo. La différence en faveur de l'ataluren par rapport au placebo des modifications moyennes dans les épreuves fonctionnelles chronométrées à la Semaine 48 dans la population en ITT a atteint le seuil de différence cliniquement significative (modifications de ~1 à 1,5 secondes).

La modification moyenne dans les épreuves fonctionnelles chronométrées de la visite de référence à la Semaine 48 était meilleure dans le bras ataluren 40 mg/kg/jour par rapport au bras placebo pour le temps observé pris pour courir/marcher 10 mètres (supérieur de 1,2 secondes, $p = 0,117$), le temps pris pour monter 4 marches (supérieur de 1,8 secondes, $p = 0,058$) et le temps pris pour descendre 4 marches (supérieur de 1,8 secondes, $p = 0,012$), figure 5.

Figure 5. Modification moyenne dans les épreuves fonctionnelles chronométrées (Étude 2)



Le délai avant dégradation de 10% de la valeur 6MWD a été défini comme la dernière fois où la valeur 6MWD n'avait pas empiré de 10% par rapport à la sélection. Dans la population en ITT, le rapport de risque pour l'ataluren par rapport au placebo était de 0,75 ($p = 0,160$) et représentait une réduction de 25% dans le risque d'aggravation de 10% dans l'épreuve 6MWD.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'ataluren dans deux sous-groupes de la population pédiatrique : chez le nouveau-né d'un jour à moins de 28 jours et chez les nourrissons de 28 jours à moins de 6 mois, dans l'étude de la DMDns, conformément à la décision du Plan d'investigation pédiatrique, dans l'indication autorisée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique). Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'ataluren dans un sous-groupe de la population pédiatrique âgé de 6 mois à moins de 5 ans, dans l'étude de la DMDns, conformément à la décision du Plan d'investigation pédiatrique, dans l'indication autorisée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'administration d'ataluren en fonction du poids corporel (mg/kg) a donné lieu à des expositions à l'équilibre similaires (ASC) chez l'enfant et l'adolescent atteints de DMDns sur une large fourchette de valeurs de poids corporel. Bien que l'ataluren soit pratiquement insoluble dans l'eau, il est facilement absorbé après administration par voie orale sous forme de suspension.

Caractéristiques générales de l'ataluren après administration

Absorption

La concentration plasmatique maximale en ataluren est atteinte environ 1,5 heure après l'administration chez les sujets qui ont reçu le médicament dans les 30 minutes suivant ou précédant un repas. D'après la radioactivité retrouvée dans l'urine lors d'une étude à dose unique portant sur de l'ataluren radiomarqué, on estime que la biodisponibilité orale de l'ataluren est $\geq 55\%$. Les concentrations plasmatiques en ataluren à l'état d'équilibre augmentent proportionnellement avec la dose. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont proportionnelles à la dose pour des doses d'ataluren comprises entre 10 et 50 mg/kg et aucune accumulation n'est observée après administrations répétées.

Distribution

In vitro, l'ataluren est lié à 99,6 % aux protéines plasmatiques humaines et la liaison est indépendante de la concentration plasmatique. L'ataluren n'est pas distribué dans les globules rouges.

Biotransformation

L'ataluren est métabolisé par conjugaison sous l'effet des enzymes uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT), principalement l'UGT1A9 dans le foie et l'intestin.

In vivo, le seul métabolite détecté dans le plasma après administration par voie orale d'ataluren radiomarqué était l'ataluren-O-1 β -acyl glucuronide ; l'exposition à ce métabolite chez l'homme est d'environ 8 % de l'ASC plasmatique de l'ataluren.

Élimination

La demi-vie plasmatique de l'ataluren est comprise entre 2 et 6 heures et n'est pas influencée par la dose ni par une administration répétée. L'élimination de l'ataluren dépend probablement de la glucuroconjugaison hépatique et intestinale de l'ataluren suivie par l'excrétion rénale du métabolite glucuronide résultant.

Après une dose orale unique d'ataluren radiomarqué, environ la moitié de la dose radioactive administrée est retrouvée dans les fèces et le reste est récupéré dans l'urine. Dans l'urine, l'ataluren inchangé et le métabolite acyl-glucuronide représentent < 1 % et 49 %, respectivement, de la dose administrée.

Linéarité/non-linéarité

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont proportionnelles à la dose pour des doses d'ataluren comprises entre 10 et 50 mg/kg et aucune accumulation n'est observée après administrations répétées. Sur la base de données obtenues chez les volontaires sains, la biodisponibilité relative de l'ataluren est inférieure d'environ 40 % à l'état d'équilibre par rapport à celle observée lors de l'administration initiale. On estime que le début de la réduction de la biodisponibilité relative devrait intervenir environ 60 heures après la première dose. L'état d'équilibre est atteint après environ deux semaines à raison de trois prises quotidiennes.

Caractéristique dans des groupes particuliers de sujets ou patients

Âge

D'après les données provenant de sujets âgés de 5 ans à 57 ans, il n'y a pas d'effet apparent de l'âge sur l'exposition plasmatique à l'ataluren. Un ajustement de la posologie en fonction de l'âge n'est pas nécessaire.

Sexe

La population féminine n'a pas été étudiée dans le cadre des essais cliniques sur la DMDns. Cependant, il n'y avait pas d'effet apparent du sexe sur l'exposition plasmatique à l'ataluren dans d'autres populations.

Race

Il est peu probable que la pharmacocinétique de l'ataluren soit influencée de façon significative par les polymorphismes de l'UTG1A9 dans une population de race caucasienne. En raison du faible nombre d'autres races incluses dans les études cliniques, aucune conclusion ne peut être tirée sur l'effet de l'UTG1A9 dans d'autres groupes ethniques.

Insuffisance rénale ou hépatique

Aucune étude n'a été menée avec Translarna chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Non ambulatoire

Il n'y avait pas de différences apparentes en matière de biodisponibilité relative ou de clairance apparente à l'état d'équilibre dues à la perte de la fonction ambulatoire. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients qui deviennent non ambulatoires.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études standards de pharmacologie de sécurité et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Un ensemble standard d'études de toxicité pour la reproduction était disponible. Aucun effet sur la fertilité masculine et féminine n'a été observé, mais les effets du traitement des jeunes patients sur la fertilité à l'âge adulte n'ont pas été étudiés. Chez les rats et les lapins, une toxicité embryo-fœtale (par ex. augmentation des résorptions précoces, perte après implantation, diminution du taux de fœtus viables) et des signes de retard de développement (augmentation des variations squelettiques) ont été observés en présence d'une toxicité maternelle. L'exposition à la dose sans effet nocif observé (DSENO) était similaire (lapin) ou 4 fois supérieure (rat) à l'exposition systémique chez l'homme (40 mg/kg/jour). Un passage transplacentaire d'ataluren radiomarqué a été observé chez le rat. Après administration d'une dose unique relativement faible à la mère, de 30 mg/kg, la concentration de radioactivité fœtale était $\leq 27\%$ de la concentration maternelle. Une étude de toxicité sur le développement pré/postnatal a été menée chez le rat. Après exposition à un niveau environ 5 fois supérieur à l'exposition humaine, une toxicité maternelle significative ainsi que des effets sur le poids corporel de la progéniture et le développement de son activité ambulatoire ont été observés. L'exposition systémique maternelle à la dose sans effet observé (DSEO) pour la toxicité néonatale était environ 3 fois supérieure à l'exposition humaine. Après administration d'une dose unique relativement faible à la mère, de 30 mg/kg d'ataluren radiomarqué, la concentration la plus élevée mesurée de la radioactivité dans le lait de rate était de 37 % de la concentration dans le plasma maternel. Une présence de radioactivité dans le plasma des rats a confirmé l'absorption à partir du lait par les rats.

Une toxicité rénale (néphrose dans le néphron distal) a été observée dans des études à doses orales répétées chez la souris à un niveau d'exposition systémique équivalent à 0,3 fois l'ASC à l'état d'équilibre chez les patients traités par Translarna à raison de 10, 10 et 20 mg/kg et plus, le matin, le midi et le soir, respectivement.

Un modèle de souris transgénique pour étudier la cancérogénicité pendant 26 semaines n'a mis en évidence aucune preuve de cancérogénicité. Une étude de cancérogénicité chez le rat pendant 2 ans a révélé un cas d'hibernome. En outre, à un niveau d'exposition beaucoup plus élevé que chez les patients, une augmentation des (rares) tumeurs de la vessie a été observée. La pertinence au niveau des tumeurs de la vessie chez l'homme est considérée comme peu significative.

Sur deux études à doses répétées chez le rat pendant 26 semaines, menées chez des rats âgés de 4 à 5 semaines, une a montré une augmentation liée à la dose de l'incidence d'hibernome malin, une tumeur rare chez le rat. En outre, un cas d'hibernome malin a été constaté à la dose la plus élevée lors d'une étude de cancérogénicité chez le rat pendant 2 ans. Historiquement, l'incidence de ce type de tumeur chez le rat ainsi que chez l'homme est très faible et le mécanisme à l'origine de ces tumeurs

dans les études chez le rat (y compris sa relation avec le traitement par l'ataluren) est inconnu. La pertinence pour l'homme n'est pas connue.

Une étude menée pendant 1 an chez des chiens âgés de 10 à 12 semaines a mis en évidence des observations dans les glandes surrénales (inflammation focale et dégénérescence des régions du cortex productrices de glucocorticoïdes) et une légère dégradation de la production de cortisol après une stimulation exogène par l'hormone corticotrope. Ces résultats ont été observés chez des chiens à un niveau d'exposition systémique équivalent à 0,8 fois l'ASC à l'état d'équilibre chez les patients traités par Translarna à raison de 40 mg/kg/jour et plus, le matin, le midi et le soir, respectivement. Une étude de la distribution chez le rat a mis en évidence une concentration élevée d'ataluren dans les glandes surrénales.

En plus des effets mentionnés ci-dessus, plusieurs autres effets indésirables moins sévères ont été observés lors d'études à doses répétées ; en particulier, une diminution de la prise de poids et de la consommation alimentaire, et une augmentation du poids du foie sans corrélation histologique et dont la signification clinique est peu claire. De même, des études chez le rat et le chien ont montré des changements dans les lipides plasmatiques (cholestérol et triglycérides) suggérant des changements au niveau du métabolisme des graisses.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polydextrose (E1200)

Macrogol

Poloxamer

Mannitol (E421)

Crospovidone

Hydroxyéthylcellulose

Arôme artificiel de vanille : maltodextrine, arômes artificiels et propylène glycol.

Silice colloïdale anhydre (E551)

Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Il est préférable d'administrer chaque dose préparée immédiatement après la préparation. La dose préparée doit être jetée si elle n'a pas été administrée dans les 24 heures suivant la préparation si elle a été conservée au réfrigérateur (2 à 8 °C), ou dans les 3 heures si elle a été conservée à température ambiante (15 à 30 °C).

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachet à feuille d'aluminium laminée scellé à chaud : polyéthylène téréphtalate (à l'épreuve des enfants), polyéthylène (colorant et polyester/aluminium), feuille d'aluminium (anti-humidité), adhésif (classe des polyuréthanes), copolymère d'éthylène et d'acide méthacrylique (résine de scellement assurant l'intégrité de l'emballage).

Boite de 30 sachets.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les sachets doivent être ouverts seulement au moment de la préparation de la dose. Mélanger le contenu intégral de chaque sachet avec au moins 30 ml de liquide (eau, lait, jus de fruits) ou 3 cuillères à soupe d'aliment semi-solide (yaourt ou compote de pommes). Bien mélanger la dose préparée avant l'administration. La quantité d'aliment liquide ou semi-solide peut être augmentée selon les préférences du patient.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Translarna 125 mg granulés pour suspension buvable
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg granulés pour suspension buvable
EU/1/13/902/002

Translarna 1 000 mg granulés pour suspension buvable
EU/1/13/902/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 31 juillet 2014

Date de dernier renouvellement : 16 juin 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité

Les exigences relatives à la soumission de rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité de ce médicament sont énoncées dans la liste des dates de référence de l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c(7) de la directive 2001/83/CE et toutes les mises à jour ultérieures publiées sur le portail Web européen sur la sécurité des médicaments.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie).

Si la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

| Description | Date |
|--|--|
| Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'ataluren pour le traitement de patients atteints de myopathie de Duchenne causée par une mutation non-sens (Nonsense Duchenne Muscular Dystrophy, nmDMD) âgés de 5 ans ou plus, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener une étude multicentrique randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo sur une durée de 18 mois, suivie d'une extension en ouvert sur 18 mois, conformément à un protocole convenu, et en soumettre les résultats. | Date limite de soumission du rapport d'étude final : septembre 2021 |

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage en carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Translarna 125 mg granulés pour suspension buvable
ataluren

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque sachet contient 125 mg d'ataluren

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Granulés pour suspension buvable
30 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/902/001 125 mg granulés pour suspension buvable

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Translarna 125 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Sachet en aluminium

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Translarna 125 mg granulés pour suspension buvable
ataluren

Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

125 mg

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage en carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Translarna 250 mg granulés pour suspension buvable
ataluren

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque sachet contient 250 mg d'ataluren

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Granulés pour suspension buvable
30 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/902/002 250 mg granulés pour suspension buvable

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Translarna 250 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Sachet en aluminium

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Translarna 250 mg granulés pour suspension buvable
ataluren

Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

250 mg

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage en carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Translarna 1 000 mg granulés pour suspension buvable
ataluren

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque sachet contient 1 000 mg d'ataluren

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Granulés pour suspension buvable
30 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/902/003 1 000 mg granulés pour suspension buvable

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Translarna 1 000 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Sachet en aluminium

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Translarna 1 000 mg granulés pour suspension buvable
ataluren

Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 000 mg

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Translarna 125 mg granulés pour suspension buvable
Translarna 250 mg granulés pour suspension buvable
Translarna 1 000 mg granulés pour suspension buvable
ataluren

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Translarna et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Translarna
3. Comment prendre Translarna
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Translarna
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Translarna et dans quel cas est-il utilisé ?

Translarna est un médicament qui contient la substance active ataluren.

Translarna est utilisé pour traiter la dystrophie musculaire de Duchenne causée par un défaut génétique particulier qui affecte la fonction musculaire normale.

Translarna est utilisé pour traiter les patients âgés de 5 ans et plus, qui sont capables de marcher.

Avant de commencer le traitement avec Translarna, vous ou votre enfant aurez un test sanguin fait par votre médecin pour confirmer que votre maladie peut être traitée par ce médicament.

Comment le Translarna agit-il ?

La dystrophie musculaire de Duchenne est causée par des modifications génétiques entraînant une anomalie dans une protéine du muscle appelée dystrophine, dont les muscles ont besoin pour fonctionner correctement. Translarna permet la production de dystrophine et aide les muscles à fonctionner correctement.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Translarna ?

Ne prenez jamais Translarna

- Si vous êtes allergique à l'ataluren ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- Si vous recevez par injection dans une veine un traitement avec certains antibiotiques, comme la gentamicine, la tobramycine ou la streptomycine.

Avertissements et précautions

Votre médecin doit avoir réalisé une analyse de sang pour confirmer que votre maladie permet un traitement avec Translarna. Si vous souffrez de troubles hépatiques ou de problèmes rénaux, votre médecin devra contrôler régulièrement le fonctionnement de votre foie et de vos reins.

Votre médecin déterminera la quantité de lipides (des graisses telles que le cholestérol et les triglycérides) dans votre sang et votre fonction rénale tous les 6 à 12 mois. Il surveillera également votre tension artérielle tous les 6 mois si vous prenez un médicament corticostéroïdique.

Enfants et adolescents

Ne pas donner ce médicament à des enfants de moins de 5 ans car il n'a pas été étudié chez ce groupe de patients.

Autres médicaments et Translarna

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En particulier, ne prenez pas Translarna avec les antibiotiques gentamicine, tobramycine ou streptomycine par injection. Cela pourrait avoir des effets sur votre fonction rénale.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

| Médicament | Généralement prescrit pour : |
|-------------------|---|
| acyclovir | traitement de la varicelle |
| adéfovir | traitement de l'hépatite B chronique et/ou du VIH |
| atorvastatine | traitement pour diminuer le cholestérol et les triglycérides |
| benzylpénicilline | infections graves |
| bumétanide | traitement ou prévention de l'insuffisance cardiaque congestive |
| captopril | traitement ou prévention de l'insuffisance cardiaque congestive |
| ciprofloxacine | traitement des infections |
| famotidine | traitement d'un ulcère duodéal actif, reflux gastro-œsophagien |
| furosémide | traitement ou prévention de l'insuffisance cardiaque congestive |
| méthotrexate | polyarthrite rhumatoïde, psoriasis |
| olmésartan | hypertension essentielle chez les adultes |
| oseltamivir | prévention de la grippe |
| phénobarbital | somnifère, prévention des convulsions |
| pitavastatine | traitement pour diminuer le cholestérol et les triglycérides |
| pravastatine | traitement pour diminuer le cholestérol et les triglycérides |
| rifampicine | traitement de la tuberculose |
| rosuvastatine | traitement pour diminuer le cholestérol et les triglycérides |
| sitagliptine | traitement du diabète de type 2 |
| telmisartane | traitement ou prévention de l'insuffisance cardiaque congestive |
| valsartan | traitement ou prévention de l'insuffisance cardiaque congestive |

Certains de ces médicaments n'ont pas été testés avec Translarna et votre médecin pourrait décider de vous suivre étroitement.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Si vous débutez une grossesse alors que vous prenez Translarna, consultez immédiatement votre médecin car il est recommandé de ne pas prendre Translarna pendant la grossesse ou l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous ressentez des vertiges, ne conduisez pas de véhicules, ne roulez pas à bicyclette ou n'utilisez pas de machines.

3. Comment prendre Translarna ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Translarna est disponible en sachets aux dosages suivants : 125 mg, 250 mg et 1 000 mg d'ataluren par sachet. Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera le nombre exact de sachets, et leur dosage, à prendre à chaque fois.

Votre dose de Translarna dépend de votre poids corporel. La dose recommandée est de 10 mg/kg de poids corporel le matin, 10 mg/kg de poids corporel à midi, et 20 mg/kg de poids corporel le soir (équivalent à une dose totale quotidienne de 40 mg/kg de poids corporel).

Le médicament est pris par voie orale mélangé à un aliment liquide ou semi-solide.

Ouvrez le sachet seulement au moment où vous prenez le médicament et prenez la totalité du contenu du sachet. Le contenu complet de chaque sachet doit être mélangé avec au moins 30 ml de liquide (eau, lait, jus de fruits) ou 3 cuillères à soupe d'aliment semi-solide (yaourt ou compote de pommes). Mélangez bien la dose préparée avant de la prendre. La quantité d'aliment liquide ou semi-solide peut être augmentée en fonction de vos préférences.

Tableau posologique

| Intervalle de poids (kg) | | Nombre de sachets | | | | | | | | |
|--------------------------|-----|-------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| | | Matin | | | Midi | | | Soir | | |
| | | Sachets de 125 mg | Sachets de 250 mg | Sachets de 1 000 mg | Sachets de 125 mg | Sachets de 250 mg | Sachets de 1 000 mg | Sachets de 125 mg | Sachets de 250 mg | Sachets de 1 000 mg |
| 12 | 14 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 15 | 16 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 17 | 20 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 21 | 23 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 24 | 26 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 27 | 31 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 32 | 35 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| 36 | 39 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| 40 | 44 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 3 | 0 |
| 45 | 46 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 3 | 0 |
| 47 | 55 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 56 | 62 | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 63 | 69 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 70 | 78 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 79 | 86 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 1 |
| 87 | 93 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 1 |
| 94 | 105 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| 106 | 111 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 112 | 118 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 119 | 125 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 |

Prenez Translarna par voie orale 3 fois par jour (matin, midi et soir). Il faut attendre 6 heures entre la dose du matin et celle du midi, 6 heures entre la dose du midi et celle du soir, et 12 heures entre la dose du soir et la première dose le lendemain. Par exemple, vous pourriez prendre Translarna le matin à 7 h 00 avec le petit déjeuner, l'après-midi à 13 h 00 avec le déjeuner et de nouveau dans la soirée environ à 19 h 00 avec votre dîner.

Pendant le traitement par Translarna, buvez de l'eau ou d'autres liquides régulièrement pour éviter la déshydratation.

Si vous avez pris plus de Translarna que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin si vous avez pris plus que la dose recommandée de Translarna.

Vous pouvez ressentir un léger mal de tête, ou avoir des nausées, des vomissements ou des diarrhées.

Si vous oubliez de prendre Translarna

Si vous êtes en retard dans la prise de Translarna de moins de 3 heures par rapport à l'horaire de prise du matin ou du midi, ou de moins de 6 heures par rapport à l'horaire de prise du soir, prenez la dose. N'oubliez pas de prendre la dose suivante à l'heure prévue.

Si vous êtes en retard de plus de 3 heures par rapport à l'horaire de prise du matin ou du midi, ou de plus de 6 heures par rapport à l'horaire de prise du soir, ne prenez pas la dose. Toutefois, prenez les doses suivantes aux heures prévues.

Ne prenez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Il est important de prendre la bonne dose. Si vous prenez plus que la dose recommandée, il est possible que l'effet de Translarna pour traiter vos symptômes soit moindre.

Si vous arrêtez de prendre Translarna

N'arrêtez pas de prendre Translarna sans en parler à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Vous pourriez présenter un ou plusieurs des effets indésirables suivants après la prise de Translarna :

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- Vomissements

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Diminution de l'appétit
- Taux élevés de triglycérides
- Céphalées
- Nausées
- Perte de poids
- Tension artérielle élevée
- Toux
- Saignement de nez
- Constipation
- Flatulences
- Gêne au niveau de l'estomac
- Douleurs au niveau de l'estomac
- Éruption cutanée
- Douleurs dans les bras ou les jambes
- Douleur thoracique

- Miction involontaire
- Présence de sang dans les urines
- Fièvre

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) :

- Augmentations des lipides sanguins
- Altérations des tests de la fonction rénale

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Translarna

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le sachet. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Prenez chaque dose préparée immédiatement après la préparation. Jetez la dose préparée si elle n'a pas été administrée dans les 24 heures suivant la préparation si elle a été conservée au réfrigérateur (2 à 8 °C), ou dans les 3 heures si elle a été conservée à température ambiante (15 à 30 °C).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Translarna

Translarna est disponible en 3 dosages, chacun contenant 125 mg, 250 mg et 1 000 mg de substance active, appelée ataluren. Les autres composants sont : polydextrose (E1200), macrogol, poloxamère, mannitol (E421), crospovidone, hydroxyéthylcellulose, arôme artificiel de vanille (maltodextrine, arômes artificiels et propylène glycol), silice colloïdale anhydre (E551), stéarate de magnésium.

Qu'est-ce que Translarna et contenu de l'emballage extérieur

Translarna se présente sous forme de granulés blancs à blanc cassé pour suspension buvable, conditionnés en sachets.

Translarna est disponible en boîtes de 30 sachets.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Royaume-Uni

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.