

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Translarna 125 mg granule za oralnu suspenziju
Translarna 250 mg granule za oralnu suspenziju
Translarna 1000 mg granule za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Translarna 125 mg granule za oralnu suspenziju
Jedna vrećica sadrži 125 mg atalurena.

Translarna 250 mg granule za oralnu suspenziju
Jedna vrećica sadrži 250 mg atalurena.

Translarna 1000 mg granule za oralnu suspenziju
Jedna vrećica sadrži 1000 mg atalurena.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu suspenziju.
Bijele do gotovo bijele granule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Translarna indiciran je za liječenje Duchenneove mišićne distrofije koja je posljedica besmislene mutacije u distrofinu genu u pokretnih bolesnika u dobi od 5 godina i starijih (vidjeti dio 5.1). Djelotvornost nije dokazana u nepokretnih bolesnika.

Prisutnost besmislene mutacije u distrofinu genu treba utvrditi genetskim testiranjem (vidjeti dio 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Translarna treba započeti specijalist iskusan u liječenju Duchenneove/Beckerove mišićne distrofije.

Doziranje

Ataluren treba primjenjivati peroralno svaki dan u 3 doze.

Prvu dozu treba uzeti ujutro, drugu u podne, a treću navečer. Preporučeni su intervali doziranja od 6 sati između jutarnje i podnevne doze, te 6 sati između podnevne i večernje doze, kao i 12-satni interval između večernje i prve doze narednoga dana.

Preporučena je doza od 10 mg/kg tjelesne težine ujutro, 10 mg/kg tjelesne težine u podne, i 20 mg/kg tjelesne težine navečer (kako bi se dobila ukupna dnevna doza od 40 mg/kg tjelesne težine).

Lijek Translarna dostupan je u vrećicama od 125 mg, 250 mg ili 1000 mg. U niže prikazanoj tabeli navedene su informacije o tome koja(e) se jačina(e) vrećice treba koristiti u pripremi preporučene doze s obzirom na raspon tjelesne težine.

Raspon tjelesne težine (kg)		Broj vrećica								
		Jutro			Podne			Večer		
		125 mg vrećice	250 mg vrećice	1000 mg vrećice	125 mg vrećice	250 mg vrećice	1000 mg vrećice	125 mg vrećice	250 mg vrećice	1000 mg vrećice
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

Odgodena ili propuštena doza

Ako je došlo do odgode u primjeni atalurena kraće od 3 sata nakon jutarnje ili podnevne doze ili kraće od 6 sati nakon večernje doze, doza se mora uzeti bez promjena u rasporedu naredne doze. Ako je odgoda dulja od 3 sata nakon jutarnje ili podnevne doze ili dulja od 6 sati nakon večernje doze, doza se ne smije uzeti, a bolesnik treba nastaviti svoj uobičajeni raspored doziranja. Bolesnici ne smiju uzimati dvostruke ili dodatne doze, ako propuste dozu. Primjena ispravne doze je važna. Povećanje doze iznad preporučene doze može biti povezano sa smanjenom učinkovitosti.

Posebne populacije

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost atalurena u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nisu još ustanovljene (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Sigurnost i djelotvornost atalurena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i jetre nisu još ustanovljene (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Translarna u djece u dobi od 6 mjeseci do 5 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Translarna treba primjenjivati peroralno nakon miješanja u suspenziju u tekućini ili u polukrutoj hrani. Vrećice se smije otvoriti samo u trenutku pripreme doze. Puni sadržaj svake vrećice treba pomiješati s najmanje 30 ml tekućine (vode, mlijeka, voćnoga soka), ili 3 jušne žlice polukrute hrane (jogurta ili gustog soka od jabuke). Pripremljenu dozu treba dobro promiješati prije primjene. Količina tekućine ili polukrute hrane može se povećati na temelju preferencije bolesnika. Bolesnik treba uzeti cijelu dozu.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istovremena primjena intravenskih aminoglikozida (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici koji nemaju besmisleni mutaciju

Bolesnici moraju imati besmisleni mutaciju u distrofinu genu kao dio svojeg osnovnog stanja bolesti kako je utvrđeno genetskim testiranjem. Bolesnici koji nemaju besmisleni mutaciju ne smiju primiti ataluren.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Bolesnike s oštećenjima funkcije jetre i bubrega mora se pažljivo pratiti.

Promjene u lipidogramu

Budući da su promjene u lipidogramu (povećanje triglicerida i kolesterola) prijavljene za pojedine bolesnike u kliničkim ispitivanjima, preporučeno je praćenje vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL, HDL i triglicerida na godišnjoj osnovi u bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom (DMD) s besmislenom mutacijom koji primaju ataluren ili češće prema potrebi na temelju kliničkog statusa bolesnika.

Hipertenzija kod istovremene primjene sistemskih kortikosteroida

Budući da je za pojedine bolesnike u kliničkim ispitivanjima prijavljena hipertenzija kod istovremene primjene sistemskih kortikosteroida, preporuča se da se sistolički i dijastolički krvni tlak u mirovanju prate svakih 6 mjeseci u bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom s besmislenom mutacijom koji primaju ataluren zajedno s kortikosteroidima ili češće prema potrebi na temelju kliničkog statusa bolesnika.

Praćenje funkcije bubrega

Budući da je malo povećanje u srednjim vrijednostima kreatinina u serumu, ureje u krvi (BUN) i cistatina C uočeno u kontroliranim ispitivanjima DMD-a s besmislenom mutacijom, preporuča se da se vrijednosti kreatinina u serumu, BUN-a i cistatina C prate svakih 6 do 12 mjeseci u bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom (DMD) s besmislenom mutacijom koji primaju ataluren ili češće prema potrebi na temelju kliničkog statusa bolesnika.

Moguće interakcije s drugim lijekovima

Potreban je oprez u slučaju uzimanja atalurena istovremeno s lijekovima koji su induktori UGT1A9, ili supstrati OAT1, OAT3 ili OATP1B3 (vidjeti dio 4.5.).

Aminoglikozidi

Dokazano je da aminoglikozidi *in vitro* smanjuju aktivnost atalurena za transkripciju gena preko terminacijskog kodona. Nadalje, utvrđeno je da ataluren povećava nefrotoksičnost intravenskih aminoglikozida. Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu ovih lijekova s atalurenom (vidjeti dio 4.3). Budući da nije poznat mehanizam kojim ataluren povećava nefrotoksičnost intravenskih aminoglikozida, ne preporuča se istovremena primjena drugih nefrotoksičnih lijekova s atalurenom. Ukoliko se ovo ne može izbjeći (primjerice vankomicin za liječenje MRSA), savjetuje se pažljivo praćenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.5).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aminoglikozidi

Ataluren se ne smije primjenjivati istovremeno s intravenskim aminoglikozidima zbog slučajeva smanjenja funkcije bubrega uočenih u kliničkom ispitivanju u bolesnika oboljelih od cistične fibroze (CF) s besmislenom mutacijom (vidjeti dio 4.3).

Povećanje koncentracije kreatinina u serumu pojavilo se u nekoliko bolesnika s CF-om s besmislenom mutacijom liječenih atalurenom i intravenskim aminoglikozidima zajedno s drugim antibioticima za egzacerbacije cistične fibroze. Povećane vrijednosti kreatinina u serumu normalizirale su se u svim slučajevima prekidom primjene intravenskih aminoglikozida, te bilo nastavkom ili prekidom uzimanja lijeka Translarna. Ovi rezultati ukazuju da istovremena primjena lijeka Translarna i intravenskih aminoglikozida može potencirati nefrotoksični učinak aminoglikozida. Stoga, ako je potrebno liječenje intravenskim aminoglikozidima, liječenje lijekom Translarna treba prekinuti te ga se može nastaviti 2 dana nakon završetka primjene aminoglikozida. Nije poznat učinak istovremene primjene atalurena s drugim nefrotoksičnim lijekovima.

Dehidracija može doprinijeti nekim od ovih slučajeva. Bolesnici moraju održavati primjerenu hidraciju dok uzimaju ataluren (vidjeti dio 4.4).

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku atalurena

Na temelju *in vitro* ispitivanja, ataluren je supstrat UGT1A9. Istovremena primjena rifampicina, jakog induktora metaboličkih enzima, uključujući UGT1A9, smanjila je izloženost atalurenu za 30%. Značaj ovih nalaza za ljude nije poznat. Potrebno je oprez kada se ataluren primjenjuje istovremeno s lijekovima koji su induktori UGT1A9 (primjerice rifampicin).

Učinak atalurena na farmakokinetiku drugih lijekova

Na temelju *in vitro* ispitivanja, ataluren ima potencijal za inhibiciju UGT1A9, prijenosnika organskih aniona 1 (OAT1), prijenosnika organskih aniona 3 (OAT3) i transportnog polipeptida za organske anione 1B3 (OATP1B3). Istovremena primjena atalurena s mofetilmikofenolatom u zdravih ispitanika nije utjecala na izloženost njegovog aktivnog metabolita, mikofenolatne kiseline (supstrata UGT1A9). Nije potrebna prilagodba doze kad se ataluren primjenjuje istovremeno s lijekovima koji su supstrati UGT1A9. Potrebno je oprez ako se ataluren primjenjuje istovremeno s lijekovima koji su supstrati OAT1 ili OATP1B3 zbog rizika od povećane koncentracije ovih lijekova (primjerice oseltamivira, aciklovira, kaptoprila, furosemida, bumetanida, valsartana, pravastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina). Prilikom primjene atalurena sa supstratima OAT3 (npr. ciprofloksacinom) potreban je oprez, naročito ako se primjenjuje s onim supstratima OAT3 koji imaju usku terapijsku širinu. U kliničkom ispitivanju, izloženost ciprofloksacinu bila je 32 % viša u prisustvu atalurena. U odvojenom kliničkom ispitivanju, izloženost adefoviru bila je 60 % viša u prisutnosti atalurena. Potrebno je oprez kad se ataluren primjenjuje istovremeno s adefovirom.

Na temelju *in vitro* ispitivanja, očekuje se da ataluren neće inhibirati prijenos posredovan p-gp-om niti metabolizam posredovan citokromom P450. Slično tome, očekuje se da ataluren neće biti aktivator izoenzima citokroma P450 *in vivo*.

Istovremena primjena kortikosteroida (deflazakort, prednizon ili prednizolon) s atalurenom nije utjecala na koncentracije atalurena u plazmi. Nisu uočene klinički značajne promjene u koncentracijama kortikosteroida u plazmi kod istovremene primjene s atalurenom. Ovi podaci ukazuju da nema jasne interakcije lijekova između kortikosteroida i atalurena, te nisu potrebne prilagodbe doze.

Lijekovi koji utječu na prijenosnik p-glikoprotein

In vitro, ataluren nije supstrat za prijenosnik p-glikoprotein. Na farmakokinetiku atalurena vjerojatno neće utjecati lijekovi koji inhibiraju prijenosnik p-glikoprotein.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema primjerenih podataka o primjeni atalurena u trudnica. Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost samo u dozama koje su uzrokovale toksičnost za majke (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru predostrožnosti preporuča se izbjegavanje primjene atalurena tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se ataluren/metaboliti u ljudsko mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazali su lučenje atalurena/metabolita u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za dojenje novorođenčad/dojenčad.

Dojenje se treba prekinuti tijekom liječenja atalurenom.

Plodnost

Neklinički podaci otkrili su da nema opasnosti za ljude na temelju standardnog ispitivanja plodnosti u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Utjecaj atalurena na upravljanje automobilom, biciklom ili rad sa strojevima nije ispitan. Bolesnici koji su iskusili omaglicu moraju oprezno upravljati automobilom, biciklom i raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil atalurena temelji se na združenim podacima iz dva randomizirana, dvostruko slijepa, 48-tjedna placebo kontrolirana ispitivanja, provedena na ukupno 232 muška bolesnika oboljela od Duchenneove mišićne distrofije (DMD) uzrokovane besmislenom mutacijom, liječena preporučenom dozom od 40 mg/kg/dan (10, 10, 20 mg/kg; n=172) ili u dozi od 80 mg/kg/dan (20, 20, 40 mg/kg; n=60), u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni placebo (n=172).

Najčešće nuspojave u 2 placebo kontrolirana ispitivanja bile su povraćanje, proljev, mučnina, glavobolja, bolovi u gornjem abdomenu i flatulencija i sve su se pojavile kod $\geq 5\%$ svih bolesnika liječenih atalurenom. U oba ispitivanja, 1/232 (0,43%) bolesnika liječenih atalurenom je prestao primati terapiju zbog nuspojave konstipacije, a 1/172 (0,58%) bolesnika liječenih placebo je prestao primati terapiju zbog nuspojave u vidu progresije bolesti (gubitak pokretljivosti).

Nuspojave su bile općenito blagog ili umjerenog intenziteta te u ta 2 ispitivanja za bolesnike liječene atalurenom nisu prijavljene ozbiljne nuspojave povezane s liječenjem.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u bolesnika oboljelih od Duchenneove mišićne distrofije (DMD) s besmislenom mutacijom, liječenih preporučenom dnevnom dozom od 40 mg/kg/dan atalurena u 2 placebom kontrolirana ispitivanja prikazane su u Tablici 1. Nuspojave prijavljene kod > 1 bolesnika u skupini koja je primala 40/mg/kg/dan s većom učestalošću od skupine koja je primala placebo, prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, preporučenih pojmova i učestalosti. Skupine učestalosti definirane su prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$) i često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tablica 1. Nuspojave prijavljene kod > 1 bolesnika s DMD-om s besmislenom mutacijom liječenog atalurenom s učestalošću većom od one u skupini s placebom u 2 placebom kontrolirana ispitivanja (združena analiza)

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Učestalost nije poznata
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjeni apetit hipertrigliceridemija	promjena u lipidogramu (povišeni trigliceridi i kolesterol)
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	
Krvožilni poremećaji		hipertenzija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		kašalj, epistaksa	
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje	mučnina, bol u gornjem dijelu abdomena, flatulencija, nelagoda u abdomenu, konstipacija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		eritematozni osip	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u ekstremitetu, mišićno-koštana bol u prsnom košu	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		hematurija, enureza,	promjena u testovima bubrežne funkcije (povišeni kreatinin, ureja u krvi, cistatin C)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		pireksija, smanjenje tjelesne težine	

U 48-tjednom otvorenom nastavku ispitivanja bolesnika s DMD-om s besmislenom mutacijom, bolesnici koji su bili pokretni ili nepokretni pokazali su sličan sigurnosni profil. Nisu dostupni podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene.

Opis odabranih nuspojava (odstupanja u laboratorijskim nalazima)

Lipidi u serumu

Tijekom randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja Duchenneove mišićne distrofije (DMD) s besmislenom mutacijom, srednji ukupni kolesterol i trigliceridi imali su normalne početne vrijednosti da bi se povećavali dosežući gornje granične ili povišene vrijednosti. Razine lipida porasle su od

normalnih početnih do visokih vrijednosti (iznad gornje granice normale) u 48. tjednu, kod malo većeg postotka bolesnika koji su primali ataluren u usporedbi s onima koji su primali placebo (ukupni kolesterol 15,1% naspram 6,1%, trigliceridi 21,1% naspram 13,4%). Vrijednosti su bile sklone stabilizaciji u ranoj fazi ispitivanja i nisu se dalje povećavale u nastavku liječenja.

Testiranje bubrežne funkcije

Tijekom randomiziranih placebo kontroliranih ispitivanja Duchenneove mišićne distrofije (DMD) s besmislenom mutacijom, uočena su manja povećanja u srednjim vrijednostima kreatinina u serumu, ureje u krvi i cistatina C. Vrijednosti su bile sklone stabilizaciji u ranoj fazi ispitivanja i nisu se dalje povećavale u nastavku liječenja .

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Zdravi dobrovoljci koji su primali jednu dozu od 200 mg/kg atalurena peroralno iskusili su prolazne simptome niskog stupnja poput glavobolje, mučnine, povraćanja i proljeva. Ozbiljne nuspojave nisu uočene u ovih ispitanika. U slučaju sumnje na predoziranje, potrebno je pružiti dodatnu liječničku skrb, uključujući i konzultiranje sa zdravstvenim djelatnicima i pažljivo praćenje kliničkog statusa bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za poremećaje mišićno-koštanog sustava, ATK oznaka: M09AX03

Mehanizam djelovanja

Besmislena mutacija u DNK rezultira prijevremenim stop-kodonom unutar mRNK. Ovaj preuranjeni stop-kodon u mRNK uzrokuje bolest tako što prekida translaciju prije nego što se sintetizira protein pune dužine. Ataluren omogućuje ribosomalnu translaciju mRNK preko preuranjenog stop-kodona, što rezultira sintezom proteina pune dužine.

Farmakodinamički učinci

Neklinički *in vitro* pokusi na stanicama s besmislenom mutacijom i ribljim ličinkama kultiviranim u otopini atalurena pokazali su ribosomalnu translaciju omogućenu atalurenom sa zvonolikim (obrnuti oblik slova U) odnosom koncentracije i odgovora. Postavljena je hipoteza da *in vivo* odnos doze i odgovora može također imati oblik zvona, no *in vivo* podaci su bili previše ograničeni da bi se potvrdila ova hipoteza na mišjem modelu za Duchenneovu mišićnu distrofiju (DMD) s besmislenom mutacijom i na ljudima.

Neklinička *in vitro* ispitivanja pokazuju da kontinuirano izlaganje atalurenu može biti važno za maksimiziranje aktivnosti te da je učinak djelatne tvari na ribosomalnu translaciju preuranjenih stop kodona poništen ubrzo nakon ustezanja atalurena.

Klinička djelotvornost i sigurnost

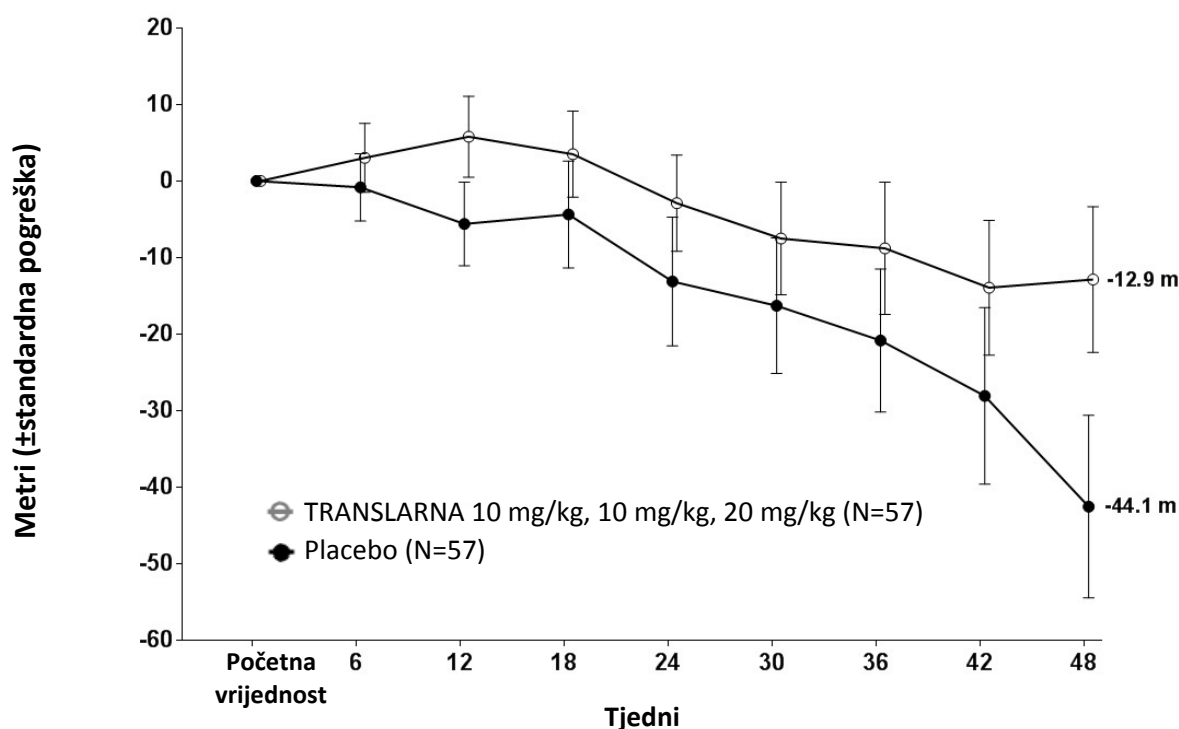
Djelotvornost i sigurnost lijeka Translarna procijenjeni su u 2 randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja Duchenneove mišićne distrofije s besmislenom mutacijom. Mjera primarnog ishoda djelotvornosti u oba ispitivanja bila je promjena u rezultatu 6-minutnog testa hoda (6MWD) u 48. tjednu. Ostale mjere ishoda uključene u oba ispitivanja bile su vrijeme do perzistentnog 10%-tnog pogoršanja rezultata 6-minutnog testa hoda, promjena u trajanju trčanja/hoda na 10 metara u 48. tjednu, promjena u trajanju uspona po 4 stube u 48. tjednu te promjena u trajanju silaska niz 4 stube u 48. tjednu. Bolesnici su morali imati dokumentiranu potvrdu prisutnosti besmislene mutacije u distrofinu genu koja je utvrđena sekvencioniranjem gena.

U Ispitivanju 1 procijenjeno je 174 muških bolesnika u dobi od 5 do 20 godina. Svi bolesnici morali su imati sposobnost hodanja ≥ 75 metara bez potrebe pomagala tijekom 6-minutnog testa hoda na probiru. Većina bolesnika u svim liječenim skupinama bili su bijelci (90%). Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1:1 i primali su ataluren ili placebo 3 puta dnevno (ujutro, u podne i navečer) pri čemu je 57 bolesnika primalo ataluren u dozi od 40 mg/kg/dan (10, 10, 20 mg/kg), 60 ataluren u dozi od 80 mg/kg/dan (20, 20, 40 mg/kg;), a 57 je primalo placebo.

U Ispitivanju 1, post hoc analiza mjere primarnog ishoda je pokazala da su bolesnici koji su primali ataluren u dozi od 40 mg/kg/dan imali srednje smanjenje od 12,9 m u udaljenosti prijeđenoj tijekom 6-minutnog testa hoda, a bolesnici koji su primali placebo imali su srednje smanjenje od 44,1 metra u udaljenosti prijeđenoj tijekom 6-minutnog testa hoda od početne vrijednosti do 48. tjedna (Slika 1). Stoga, srednja promjena u uočenoj udaljenosti prijeđenoj tijekom 6-minutnog testa hoda od početne vrijednosti do 48. tjedna bila je 31,3 metra u korist skupine koja je primala ataluren od 40 mg/kg/dan u odnosu na skupinu koja je primala placebo ($p=0,056$). U procjeni po statističkom modelu, srednja razlika je bila 31,7 metara (prilagođeno $p=0,0367$). Nije bilo razlike između atalurena 80 mg/kg/dan i placeba.

Ovi rezultati ukazuju da ataluren u dozi od 40 mg/kg/dan usporava gubitak sposobnosti hodanja u bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom s besmislenom mutacijom.

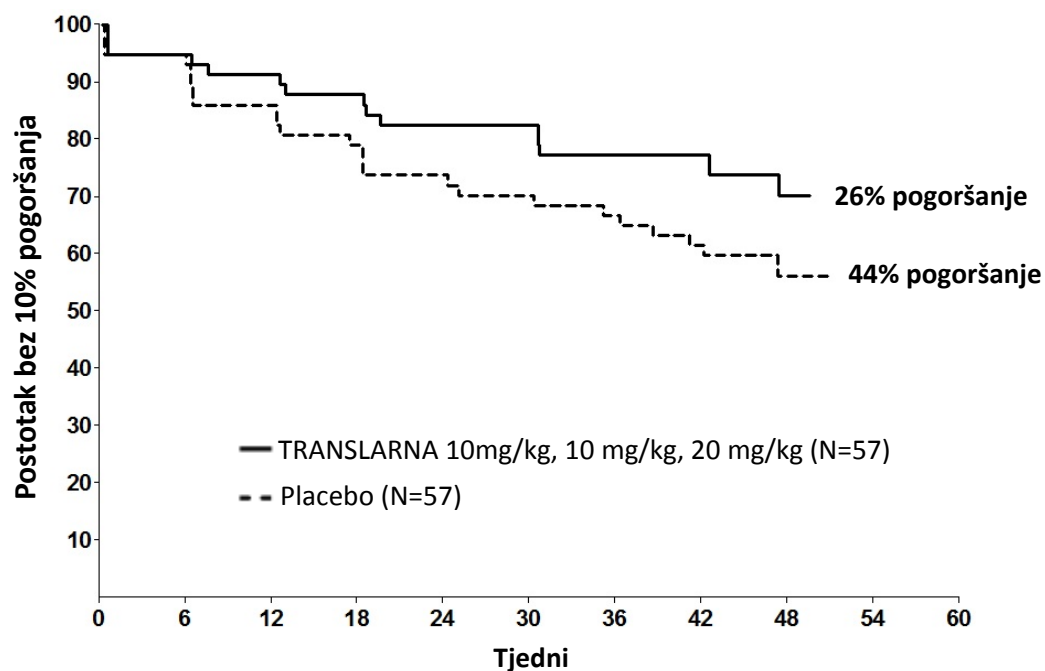
Slika 1. Srednja promjena u udaljenosti prijeđenoj u 6 minuta (Ispitivanje 1)



Post-hoc analiza vremena do perzistentnog 10%-tnog pogoršanja u udaljenosti prijeđenoj u 6 minuta pokazala je da je u 26% bolesnika u skupini koja je primala ataluren 40 mg/kg/dan došlo do progresije u 48. tjednu u usporedbi sa 44% u skupini koja je primala placebo ($p=0,0652$) (Slika 2). Nije bilo

razlike između atalurena 80 mg/kg/dan i placeba. Ovi rezultati ukazuju da je manje bolesnika koji su primali ataluren 40 mg/kg/dan imalo pogoršanje udaljenosti prijeđene u 6 minuta u 48 tjedana.

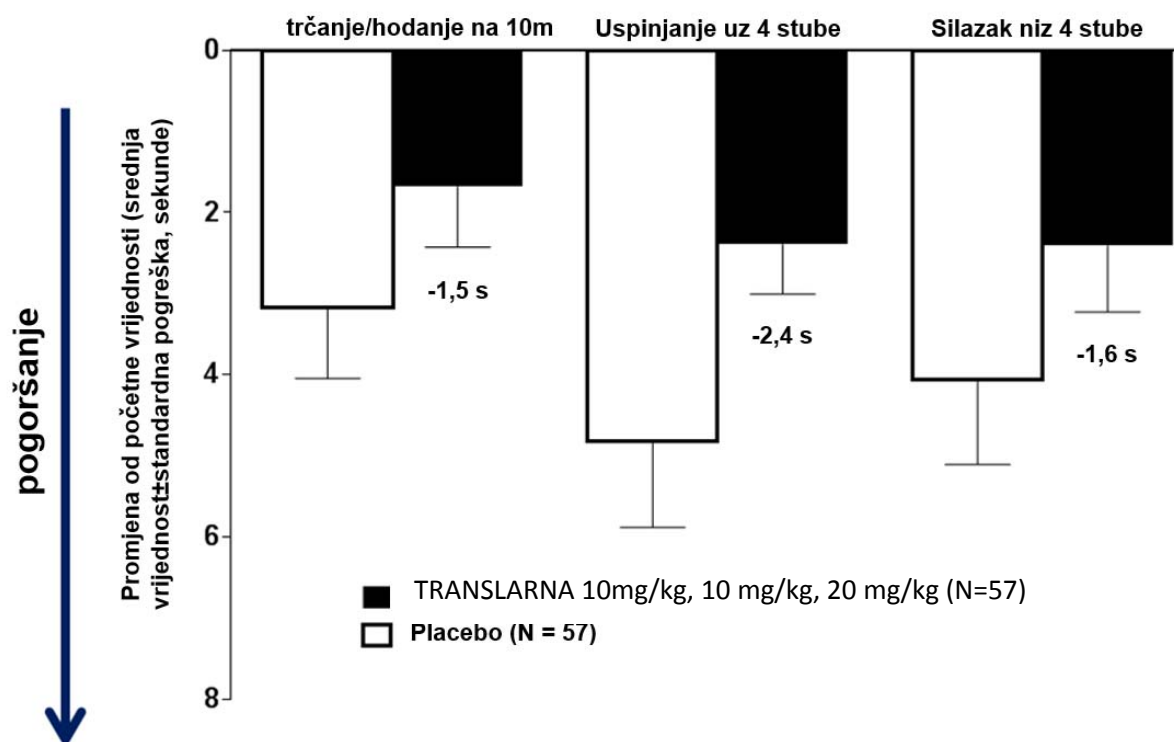
Slika 2. Kaplan-Meierova krivulja vremena do perzistentnog 10%-tnog pogoršanja udaljenosti prijeđene u 6 minuta (Ispitivanje 1)



U vremenski mjerenim testovima funkcije, testovima vremena trčanja/hodanja na 10 metara, vremena potrebnog za uspinjanje uz 4 stepenice i vremena za silazanje niz 4 stepenice, bolesnici liječeni atalurenom pokazali su manje povećanje vremena koje je potrebno za trčanje/hodanje na 10 metara, uspinjanje uz 4 stepenice i silazak niz 4 stepenice, ukazujući na usporavanje progresije DMD-a s besmislenom mutacijom u odnosu na placebo.

Srednja promjena u vremenski mjerenim testovima funkcije od početne vrijednosti do 48. tjedna bila je bolja u skupini koja je primala ataluren 40 mg/kg/dan nego u skupini koja je primila placebo u vremenu za trčanje/hodanje na 10 metara (bolje za 1,5 sekunde), za uspinjanje uz 4 stube (bolje za 2,4 sekunde) i silazak niz 4 stube (bolje za 1,6 sekunde), Slika 3.

Slika 3. Srednja promjena u rezultatima vremenski mjerenih testova funkcije (Ispitivanje 1)



Rezultati udaljenosti prijedene u 6 minuta u bolesnika s početnom vrijednosti < 350 metara.

U bolesnika s početnom vrijednosti udaljenosti prijedene u 6 minuta < 350 metara, srednja promjena zabilježene udaljenosti prijedene u 6 minuta od početne vrijednosti do 48. tjedna bila je 68 metara bolja u skupini koja je primala ataluren 40 mg/kg/dan nego u skupini koja je primala placebo (p=0,0053).

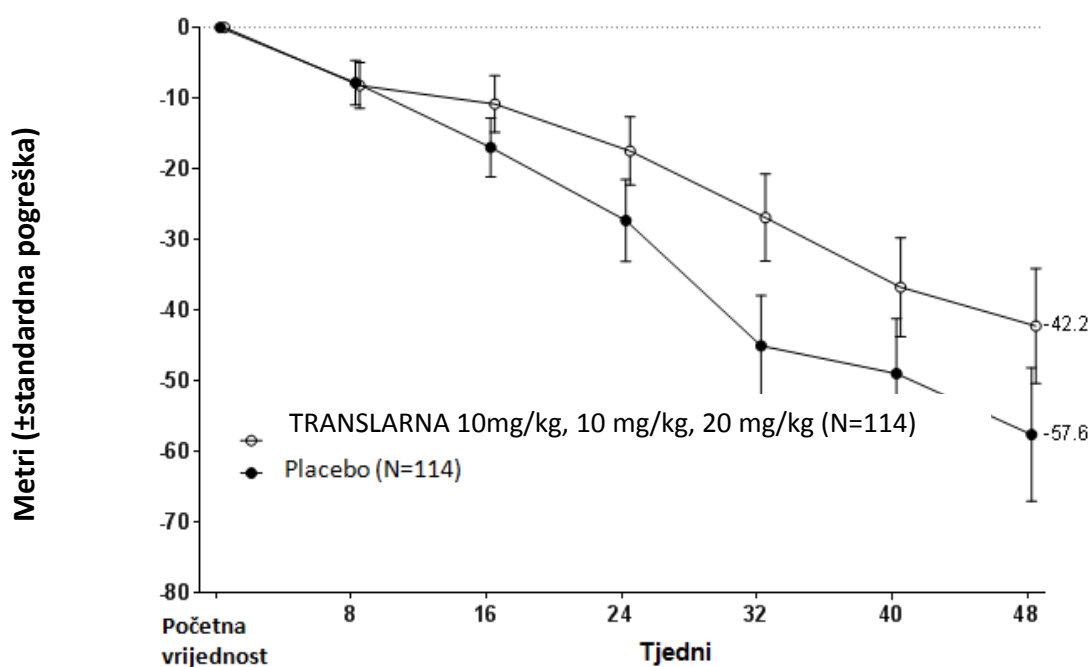
U ovih bolesnika, srednja promjena u vremenski mjerenim testovima funkcije od početne vrijednosti do 48. tjedna bila je bolja u skupini koja je primala ataluren 40 mg/kg/dan nego u skupini koja je primala placebo u vremenu trčanja/hodanja na 10 metara (bolje za 3,5 sekundi), vremenu uspinjanja uz 4 stepenice (bolje za 6,4 sekunde) i vremenu silaska niz 4 stepenice (bolje za 5,0 sekundi).

U Ispitivanju 2 procijenjeno je 230 muških bolesnika u dobi od 7 do 14 godina. Svi bolesnici trebali su imati sposobnost hodanja ≥ 150 metara i manje od 80% predviđenog bez potrebe za pomagalicama tijekom testa 6-minutnog hoda na probiru. Većina bolesnika u obje skupine liječenja bili su bijelci (76%). Bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 i primali su ataluren u dozi od 40 mg/kg/dan (n=115) ili placebo (n=115) 3 puta dnevno (ujutro, u podne i navečer).

Bolesnici liječeni atalurenom imali su kliničku korist što je izmjereno numerički povoljnim razlikama u odnosu na placebo kroz mjere primarnog i sekundarnog ishoda djelotvornosti. Budući da mjera primarnog ishoda (promjena rezultata 6-minutnog testa hoda od početka do 48. tjedna) nije dostigla statistički značajnu vrijednost (p \leq 0,05), sve druge p-vrijednosti treba smatrati nominalnima.

Kod ITT (engl. *intent-to-treat*) populacije, razlika između skupina s atalurenom i placebo u srednjoj promjeni zabilježenoj 6-minutnim testom hoda od početne vrijednosti do 48. tjedna bila je 15,4 metara bolja u skupini s atalurenom u dozi od 40 mg/kg/dan nego u skupini s placebo. U statistički temeljenom modelu, procijenjena srednja razlika bila je 13,0 metara (p=0,213), Slika 4. Razlika između atalurena i placebo održala se od 16. tjedna do kraja ispitivanja.

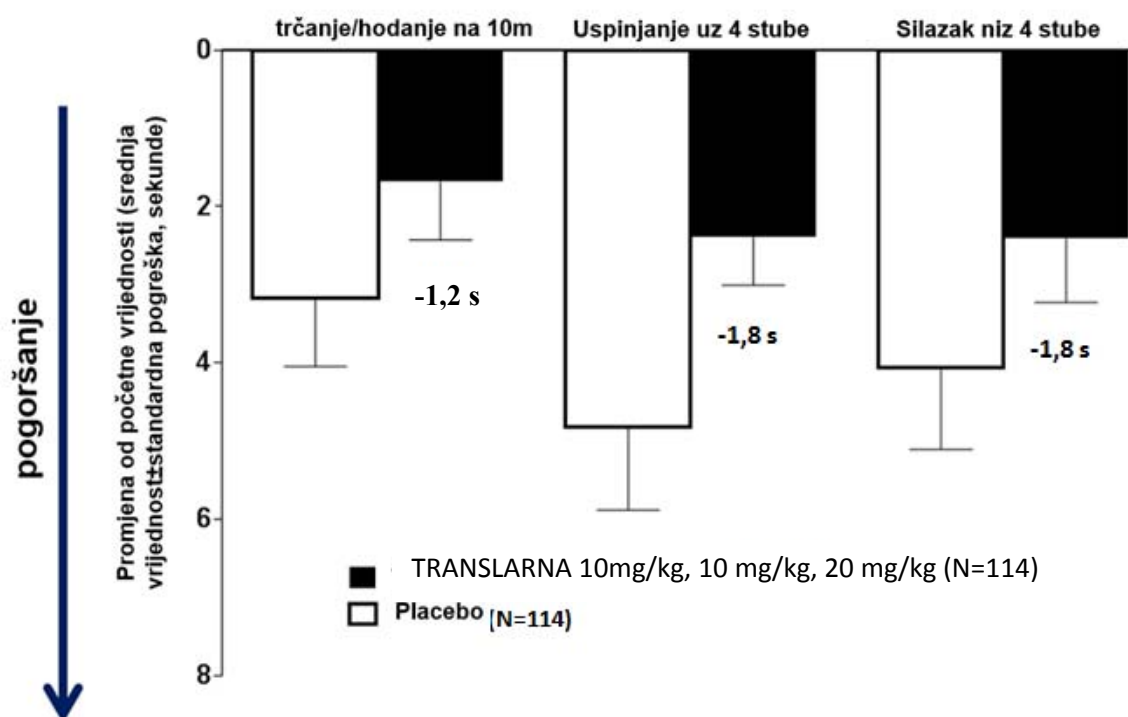
Slika 4. Srednja promjena u udaljenosti prijedenoj u 6 minuta (Ispitivanje 2)



Tijekom 48 tjedana, bolesnici liječeni atalurenom pokazali su manje pogoršanje mišićne funkcije prema pokazanom manjem povećanju trajanja trčanja/hoda na 10 metara, uspona po 4 stube i silaska niz 4 stube u skupini liječenoj atalurenom u odnosu na placebo. Razlike u korist atalurena u odnosu na placebo u srednjim promjenama rezultata vremenski mjerenih testova funkcije u 48. tjednu kod ITT populacije dostigle su prag za klinički značajne razlike (promjene ~1 do 1,5 sekundi).

Srednja promjena rezultata vremenski mjerenih testova funkcije od početne vrijednosti do 48. tjedna bila je veća u skupini s atalurenom u dozi od 40 mg/kg/dan nego kod placeba u zabilježenom trajanju trčanja/hoda na 10 metara (bolje za 1,2 sekunde, $p=0,117$), trajanju uspona po 4 stube (bolje za 1,8 sekundi, $p=0,058$) i trajanja silaska niz 4 stube (bolje za 1,8 sekundi, $p=0,012$), Slika 5.

Slika 5. Srednja promjena u rezultatima vremenski mjerenih testova funkcije (Ispitivanje 2)



Vrijeme do 10%-tnog pogoršanja u rezultatu 6-minutnog testa hoda definirano je kao zadnje vrijeme kad 6-minutni test hoda nije bio 10% lošiji od početne vrijednosti. Kod ITT populacije, omjer hazarda za ataluren naspram placebo bio je 0,75 ($p=0,160$), što predstavlja 25% smanjenje rizika od 10%-tnog pogoršanja rezultata 6-minutnog testa hoda.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja atalurena u dvije podskupine pedijatrijske populacije, od rođenja do manje od 28 dana i u dojenčadi od 28 dana do manje od 6 mjeseci s DMD-om s besmislenom mutacijom, sukladno uvjetima zadanim u planu pedijatrijskog ispitivanja (PIP-u), u odobrenoj indikaciji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja atalurena u jednoj podskupini pedijatrijske populacije u dobi od 6 mjeseci do manje od 5 godina starosti s DMD-om s besmislenom mutacijom, sukladno uvjetima zadanim u planu pedijatrijskog ispitivanja (PIP-u), u odobrenoj indikaciji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst Sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Primjena atalurena na osnovi prilagodbe tjelesnoj težini (mg/kg) rezultirala je sličnoj izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže (AUC) među djecom i adolescentima s DMD-om s besmislenom mutacijom u širokom rasponu tjelesnih masa. Iako je ataluren praktički netopljiv u vodi, nakon peroralne primjene u obliku suspenzije lako se apsorbira.

Opće karakteristike atalurena nakon primjene

Apsorpcija

Vršne razine atalurena u plazmi postižu se otprilike 1,5 sat nakon doziranja u ispitanika koji su primili lijek unutar 30 minuta od obroka. Na temelju radioaktivnosti zabilježene u urinu u ispitivanju jedne doze radiološki označenog atalurena, oralna bioraspoloživost atalurena je procijenjena na $\geq 55\%$. Plazmatska koncentracija atalurena u stanju dinamičke ravnoteže povećava se proporcionalno s povećavanjem doze. Plazmatska koncentracija atalurena u stanju dinamičke ravnoteže proporcionalna je dozi za ataluren u dozama između 10 i 50 mg/kg, te akumulacija nije uočena nakon ponovljenog doziranja.

Distribucija

In vitro, ataluren je 99,6% vezan za proteine u ljudskoj plazmi, a vezanje je neovisno o plazmatskim koncentracijama. Ataluren se ne distribuira u crvene krvne stanice.

Biotransformacija

Ataluren se metabolizira konjugacijom putem enzima uridin difosfat glukuronoziltransferaze (UGT), predominantno UGT1A9 u jetri i crijevima.

In vivo, jedini metabolit otkriven u plazmi nakon peroralne primjene radiološki označenog atalurena bio je ataluren-O-1 β -acil glukuronid; izloženost ovom metabolitu u ljudi je bila otprilike 8% AUC atalurena u plazmi.

Eliminacija

Poluvijek atalurena u plazmi iznosi između 2-6 sati i na to ne utječe ni doza ni ponovljena primjena. Eliminacija atalurena vjerojatno ovisi o glukuronidaciji atalurena u jetri i crijevima nakon čega slijedi izlučivanje rezultirajućih metabolita glukuronida putem bubrega.

Nakon jedne peroralne doze radiološki označenog atalurena, otprilike polovica primijenjene radioaktivne doze izlučuje se u fecesu, a ostatak se izlučuje putem urina. U urinu, neizmijenjeni ataluren čini < 1%, a metabolit acil glukuronid 49% primijenjene doze.

Linearnost/nelinearnost

Plazmatske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže su proporcionalne dozi za doze atalurena između 10 i 50 mg/kg, te akumulacija nije uočena nakon ponavljanja doziranja. Na temelju podataka prikupljenih u zdravih dobrovoljaca, relativna bioraspoloživost atalurena je otprilike 40% manja u stanju dinamičke ravnoteže nego nakon početne doze. Nastup smanjivanja u relativnoj bioraspoloživosti procijenjen je na otprilike 60 sati nakon prve doze. Stanje dinamičke ravnoteže utvrđeno je nakon otprilike dva tjedna doziranja tri puta dnevno.

Karakteristike u posebnim skupinama ispitanika ili bolesnika

Dob

Na temelju podataka prikupljenih u ispitanika u dobi od 5 godina do 57 godina, nema očitog utjecaja dobi na izloženost atalurenu u plazmi. Nije potrebno doziranje prilagoditi dobi.

Spol

Žene nisu sudjelovale u kliničkim ispitivanjima DMD-a s besmislenom mutacijom. No, nema očitog utjecaja spola na izloženost atalurenu u plazmi u drugim populacijama.

Rasa

Nije izgledno da na farmakokinetiku atalurena značajno utječe UTG1A9 polimorfizam u populacije bijelaca. Uslijed malog broja drugih rasa uključenih u klinička ispitivanja, ne mogu se donijeti zaključci o utjecaju UTG1A9 u drugim etničkim grupama.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena ispitivanja s lijekom Translarna u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Potrebno je pažljivo pratiti bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Nepokretnost

Nema očitih razlika u relativnoj bioraspoloživosti u stanju dinamičke ravnoteže ili prividnom klirensu u bolesnika koji postanu nepokretni. Prilagodbe doziranja nisu potrebne u bolesnika koji postanu nepokretni.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i genotoksičnosti.

Dostupan je bio standardni paket ispitivanja reproduktivne toksičnosti. Nisu uočeni učinci na mušku i žensku plodnost, no nije istražen učinak liječenja u ranoj mladosti na plodnost tijekom odrasle dobi. U štakora i kunića utvrđeni su embriofetalna toksičnost (primjerice povišena rana resorpcija, gubitak nakon implantacije, smanjena stopa preživljavanja fetusa) i znakovi usporenog razvoja (povišene skeletalne varijacije) u prisutstvu toksičnosti za majku. Izloženost na razini bez uočenih štetnih učinaka (NOAEL) bila je slična (kunić) ili 4 puta veća (štakor) od sistemske izloženosti u ljudi (40 mg/kg/dan). Transplacentalni prijenos dokazan je pomoću radiološki označenog atalurena u štakora. U jednoj testiranoj, relativno niskoj dozi za majke od 30 mg/kg, koncentracija fetalne radioaktivnosti iznosila je $\leq 27\%$ koncentracije u majke. U ispitivanju toksičnosti u pre-/postnatalnom razvoju štakora pri izloženosti 5 puta većoj od izloženosti u ljudi uočena je značajna toksičnost u majki, kao i učinci na tjelesnu masu mladunčadi i razvoj kretanja. Sistemska izloženost u majki u razini bez uočenih učinaka (NOEL) za neonatalnu toksičnost iznosila je otprilike tri puta više od ljudske izloženosti. U jednoj, relativno maloj dozi u majki od 30 mg/kg radiološki označenog atalurena, najviša izmjerena koncentracija radioaktivnosti u mlijeku štakora iznosila je 37% koncentracije u plazmi majki. Prisutnost radioaktivnosti u plazmi mladunčadi potvrdila je apsorpciju iz mlijeka u mladunčadi.

Renalna toksičnost (nefroza u distalnom nefronu) nastupila je u ispitivanjima ponovljene peroralne doze u miševa pri ekvivalentu sistemske izloženosti od 0,3 puta AUC u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika koji su primili lijek Translarna u jutarnjim, podnevnim i večernjim dozama od 10, 10, 20 mg/kg/dan i više.

U transgeničnom modelu miša za ispitivanje karcinogenosti nakon 26 tjedana nije pronađen dokaz karcinogenosti. U 2-godišnjem ispitivanju karcinogenosti u štakora utvrđen je jedan slučaj hibernoma. Nadalje, pri izloženosti mnogo većoj nego u bolesnika utvrđeno je povećanje broja (rijetkih) tumora mokraćnog mjehura. Značaj tumora mokraćnog mjehura za ljude smatra se malo vjerojatnim.

Jedno od dva ispitivanja ponovljene doze u trajanju od 26 tjedana u štakora započeto u 4-5 tjedana starih štakora pokazalo je povećanje incidencije malignog hibernoma, rijetkog tumora u štakora, povezano s dozom. Nadalje, jedan slučaj malignog hibernoma utvrđen je u najvišoj dozi u 2-godišnjem ispitivanju karcinogenosti u štakora. Osnovna incidencija ovog tipa tumora u štakora kao i u ljudi vrlo je niska, a mehanizam koji uzrokuje ovaj tumor u ispitivanjima u štakora (uključujući njegov odnos s liječenjem atalurenom) nije poznat. Značaj za ljude nije poznat.

Jednogodišnje ispitivanje provedeno u 10-12 tjedana starih pasa pokazalo je promjene u nadbubrežnoj žljezdi (fokalna upala i degeneracija u područjima korteksa koja stvaraju glukokortikoide) te blago smanjenje stvaranja kortizola nakon egzogene stimulacije adrenokortikotropnim hormonom. Ovi su nalazi uočeni u pasa kod sistemske izloženosti ekvivalentne 0,8 puta AUC u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika koji primaju lijek Translarna u jutarnjim, podnevnim i večernjim dozama od 40 mg/kg/dan i više. U ispitivanju distribucije u štakora uočene su visoke koncentracije atalurena u nadbubrežnoj žljezdi.

Uz prethodno spomenute učinke, utvrđeno je nekoliko drugih manje štetnih učinaka u ispitivanjima ponovljene doze; posebice smanjeno povećanje tjelesne težine, smanjen unos hrane i povećana masa

jetre bez histološkog korelata i nejasnog kliničkog značaja. Također ispitivanja provedena u štakora i pasa pokazala su promjene u lipidima u plazmi (kolesterol i trigliceridi) koje ukazuju na promjene u metabolizmu masti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

polidekstroza (E1200)

makrogol

poloksamer

manitol (E421)

krospovidon

hidroksietilceluloza

umjetna aroma vanilije: maltodekstrin, umjetne arome i propilenglikol

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

magnezijev sterat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Najbolje je primijeniti svaku pripremljenu dozu odmah nakon pripreme. Pripremljenu dozu se mora odložiti u otpad ako se ne iskoristi u roku od 24 sata od pripreme ako se čuva u hladnjaku (2 - 8°C), ili u roku od 3 sata ako se čuva na sobnoj temperaturi (15 - 30°C).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Toplinski zalijepljena vrećica od laminirane aluminijske folije: polietilen tereftalat (onemogućava djeci jednostavno otvaranje), polietilen (obojenje i vezivo poliestera i folije), aluminijska folija (zaštita od vlage), ljepilo (poliuretansko), kopolimer etilena i metakrilne kiseline (ljepljiva smola za cjelovitost pakiranja).

Pakiranje od 30 vrećica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Vrećicu se smije otvoriti tek u trenutku pripreme doze. Cjelokupan sadržaj svake vrećice treba pomiješati s najmanje 30 ml tekućine (vode, mlijeka, voćnoga soka) ili 3 jušne žlice polukrute hrane (jogurta ili gustog soka od jabuke). Pripremljenu dozu treba dobro promiješati prije primjene. Količina tekućine ili polukrute hrane može se povećati na temelju preferencije bolesnika.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Translarna 125 mg granule za oralnu suspenziju
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg granule za oralnu suspenziju
EU/1/13/902/002

Translarna 1000 mg granule za oralnu suspenziju
EU/1/13/902/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. srpnja 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. lipnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Almac Pharma Services Ltd.
Seago Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

**E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA
KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Budući je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14. stavku 7. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost atalurena u liječenju pokretnih bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom uzrokovanom besmislenom mutacijom u dobi od 5 godina ili starijih, nositelj odobrenja treba provesti i dostaviti rezultate multicentričnog, randomiziranog, dvostruko slijepog, 18-mjesečnog, placebo kontroliranog ispitivanja, nakon kojeg slijedi 18-mjesečni otvoreni nastavak ispitivanja, u skladu s dogovorenim planom ispitivanja.	Konačno izvješće o ispitivanju poslati do datuma: rujan 2021.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kartonska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Translarna 125 mg granule za oralnu suspenziju
ataluren

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka vrećica sadrži 125 mg atalurena

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule za oralnu suspenziju
30 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Primjena kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/902/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Translarna 125 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Aluminijska vrećica

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Translarna 125 mg granule za oralnu suspenziju
ataluren

Primjena kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

125 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kartonska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Translarna 250 mg granule za oralnu suspenziju
ataluren

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka vrećica sadrži 250 mg atalurena

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule za oralnu suspenziju
30 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/902/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Translarna 250 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Aluminijska vrećica

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Translarna 250 mg granule za oralnu suspenziju
ataluren

Primjena kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

250 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kartonska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Translarna 1000 mg granule za oralnu suspenziju
ataluren

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka vrećica sadrži 1000 mg atalurena

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule za oralnu suspenziju
30 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/902/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Translarna 1000 mg

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Aluminijska vrećica

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Translarna 1000 mg granule za oralnu suspenziju
ataluren

Primjena kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1000 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Translarna 125 mg granule za oralnu suspenziju
Translarna 250 mg granule za oralnu suspenziju
Translarna 1000 mg granule za oralnu suspenziju
ataluren

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Translarna i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Translarna
3. Kako uzimati lijek Translarna
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Translarna
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Translarna i za što se koristi

Translarna je lijek koji sadrži djelatnu tvar ataluren.

Translarna se koristi za liječenje Duchenneove mišićne distrofije koja je uzrokovana specifičnim genetskim defektom koji utječe na normalnu mišićnu funkciju.

Translarna se koristi za liječenje bolesnika u dobi od 5 godina i starijih, koji mogu hodati.

Vi ili Vaše dijete morate biti testirani od strane svojeg liječnika prije nego započnete liječenje lijekom Translarna kako bi se potvrdilo je li Vaša bolest pogodna za liječenje ovom lijekom.

Kako Translarna djeluje?

Duchenneovu mišićnu distrofiju uzrokuju genetske promjene koje rezultiraju abnormalnošću mišićnog proteina nazvanog distrofin koji je potreban kako bi mišići ispravno radili. Translarna omogućuje stvaranje ispravnog distrofina i pomaže mišićima da ispravno rade.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Translarna

Nemojte uzimati lijek Translarna

- Ako ste alergični na ataluren ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- Ako primete liječenje određenim antibioticima, poput gentamicina, tobramicina ili streptomicina injekcijom u venu.

Upozorenja i mjere opreza

Vaš je liječnik morao napraviti krvne pretrage kako bi potvrdio da je Vaša bolest prikladna za liječenje lijekom Translarna. Ako imate problema s jetrom ili bubrezima, Vaš liječnik treba redovito provjeravati funkcije Vaše jetre i bubrega.

Vaš će liječnik provjeriti razinu lipida (masti poput kolesterola i triglicerida) u krvi i funkciju Vaših bubrega svakih 6 do 12 mjeseci. Vaš će liječnik pratiti Vaš krvni tlak mjerenjem svakih 6 mjeseci, ako uzimate lijek koji sadrži kortikosteroid.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci mlađoj od 5 godina, budući da lijek nije ispitan u ovoj skupini bolesnika.

Drugi lijekovi i Translarna

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Posebice ne uzimajte lijek Translarna s antibioticima gentamicinom, tobramicinom ili streptomycinom koji se primjenjuju injekcijom. Ovo može utjecati na funkciju vaših bubrega.

Obavijestite svojeg liječnika ako uzimate bilo koji od niže navedenih lijekova:

Lijek	Najčešće se propisuje za
aciclovir	liječenje vodenih kozica [varicella]
adefovir	liječenje kroničnog hepatitisa B i/ili HIV-a
atorvastatin	snižavanje lipida
benzilpenicilin	teške infekcije
bumetanid	liječenje ili prevencija kongestivnog zatajenja srca
kaptopril	liječenje ili prevencija kongestivnog zatajenja srca
ciprofloksacin	liječenje infekcije
famotidin	liječenje aktivnog duodenalnog ulkusa, gastroezofagealne refluksne bolesti
furosemid	liječenje ili prevencija kongestivnog zatajenja srca
metotreksat	reumatoidni artritis, psorijaza
olmesartan	esencijalna hipertenzija u odraslih
oseltamivir	prevencija influence
fenobarbital	induciranje sna, prevencija napadaja
pitavastatin	snižavanje lipida
pravastatin	snižavanje lipida
rifampicin	liječenje tuberkuloze
rosuvastatin	snižavanje lipida
sitagliptin	dijabetes tipa 2
telmisartan	liječenje ili prevencija kongestivnog zatajenja srca
valsartan	liječenje ili prevencija kongestivnog zatajenja srca

Neki od ovih lijekova nisu ispitani zajedno s lijekom Translarna, te se Vaš liječnik može odlučiti na pažljivo praćenje.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ako zatrudnite dok uzimate lijek Translarna, odmah se savjetujte s liječnikom budući da se ne preporuča uzimanje lijeka Translarna dok ste trudni ili dojite.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjetite omaglicu, ne upravljajte vozilom, biciklom ili strojevima.

3. Kako uzimati lijek Translarna

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Translarna je dostupna u sljedećim jačinama vrećice: 125 mg, 250 mg i 1000 mg atalurena po vrećici. Vaš liječnik ili ljekarnik će Vam reći točan broj vrećica i koje jačine morate uzeti svaki put.

Vaša doza lijeka Translarna ovisi o Vašoj tjelesnoj težini. Preporučena doza iznosi 10 mg/kg tjelesne težine ujutro, 10 mg/kg tjelesne težine u podne i 20 mg/kg tjelesne težine navečer (što zajedno čini ukupnu dnevnu dozu od 40 mg/kg tjelesne težine).

Lijek se uzima kroz usta pomiješan u tekućinu ili polukrutu hranu.

Vrećicu otvorite tek u trenutku kad uzimate lijek, te iskoristite cijeli sadržaj vrećice. Cjelokupan sadržaj svake vrećice treba pomiješati s najmanje 30 ml tekućine (vode, mlijeka, voćnoga soka) ili 3 jušne žlice polukrute hrane (jogurta ili gustog soka od jabuke). Pripremljenu dozu dobro pomiješajte prije primjene. Količina tekućine ili polukrute hrane može se povećati po želji.

Tablica doziranja

Raspon tjelesne težine (kg)		Broj vrećica								
		Jutro			Podne			Večer		
		125 mg vrećice	250 mg vrećice	1000 mg vrećice	125 mg vrećice	250 mg vrećice	1000 mg vrećice	125 mg vrećice	250 mg vrećice	1000 mg vrećice
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

Lijek Translarna uzmite kroz usta 3 puta dnevno, ujutro, u podne i navečer. Razmak između jutarnje i podnevne doze treba biti 6 sati, između podnevne i večernje doze 6 sati, a između večernje i prve doze

sljedećeg dana 12 sati. Primjerice, lijek Translarna možete uzeti u 7:00 ujutro zajedno s doručkom, u 13:00 sati popodne zajedno s ručkom, te ponovno oko 19:00 sati uvečer s večerom.

Redovito pijte vodu ili druge tekućine kako biste izbjegli dehidraciju prilikom uzimanja lijeka Translarna.

Ako uzmete više lijeka Translarna nego što ste trebali

Kontaktirajte svojeg liječnika ako ste uzeli više od preporučene doze lijeka Translarna. Možete osjetiti blagu glavobolju, mučninu, povraćanje ili proljev.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Translarna

Ako kasnite s primjenom lijeka Translarna manje od 3 sata nakon jutarnje ili podnevne doze ili manje od 6 sati nakon večernje doze, uzmite dozu. Sjetite se uzeti sljedeću dozu na vrijeme.

Ako kasnite više od 3 sata nakon jutarnje ili podnevne doze ili više od 6 sati nakon večernje doze, nemojte uzeti dozu. Ali, sljedeće doze uzmite na vrijeme.

Ne uzimajte dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Primjena ispravne doze je važna. Lijek Translarna možda neće biti učinkovit u liječenju Vaših simptoma ako uzimate više od preporučene doze.

Ako prestanete uzimati lijek Translarna

Nemojte prestati uzimati lijek Translarna bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Možete imati jednu ili više sljedećih nuspojava nakon uzimanja lijeka Translarna:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba):

- povraćanje

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- smanjeni apetit
- visoke vrijednosti triglicerida u krvi
- glavobolja
- mučnina
- gubitak težine
- visoki krvni tlak
- kašalj
- krvarenje iz nosa
- zatvor
- vjetrovi
- nelagoda u želucu
- bol u želucu
- osip
- bol u ruci ili nozi
- bolovi u prsnom košu
- nevoljno mokrenje
- krv u mokraći
- vrućica

Učestalost nepoznata (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka):

- povišenje razine lipida u krvi
- povišenja vrijednosti u testovima bubrežne funkcije

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Translarna

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

Svaku pripremljenu dozu uzmite odmah nakon pripreme. Pripremljenu dozu odložite u otpad ako se ne uzme u roku od 24 sata od pripreme ako se čuvala u hladnjaku (2 - 8°C), ili u roku od 3 sata ako se čuvala na sobnoj temperaturi (15 - 30°C).

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Translarna sadrži

Lijek Translarna dostupan je u 3 jačine, svaka sadrži 125 mg, 250 mg i 1000 mg djelatne tvari naziva ataluren. Ostali sastojci su: polidekstroza (E1200), makrogol, poloksamer, manitol (E421), krospovidon, hidroksietilceluloza, umjetna aroma vanilije (maltodekstrin, umjetne arome i propilenglikol), silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551), magnezijev stearat.

Kako Translarna izgleda i sadržaj pakiranja

Translarna su bijele do gotovo bijele granule za oralnu suspenziju u vrećicama. Translarna je dostupna u pakiranjima koja sadrže 30 vrećica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

AlmacPharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Ujedinjeno Kraljevstvo

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje“. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.