

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Translarna 125 mg bċejjeċ zġhar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-ħalq  
Translarna 250 mg bċejjeċ zġhar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-ħalq  
Translarna 1000 mg bċejjeċ zġhar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-ħalq

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Translarna 125 mg bċejjeċ zġhar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-ħalq  
Kull qartas fih 125 mg ataluren.

Translarna 250 mg bċejjeċ zġhar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-ħalq  
Kull qartas fih 250 mg ataluren.

Translarna 1000 mg bċejjeċ zġhar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-ħalq  
Kull qartas fih 1000 mg ataluren.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Bċejjeċ zġhar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-ħalq.  
Bċejjeċ zġhar bojod għal bajdana fl-isfar.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Translarna huwa indikat għall-kura ta' distrofija muskolari ta' Duchenne li tirrizulta minn mutazzjoni nonsense fil-gene ta' dystrophin, f'pazjenti ambulatorji li għandhom 5 snin u aktar (ara sezzjoni 5.1). L-effikaċja ma ntwerietx f'pazjenti mhux ambulatorji.

Il-preżenza ta' mutazzjoni nonsense fil-gene ta' dystrophin għandha tiġi ddeterminata minn ittestjar ġenetiku (ara sezzjoni 4.4).

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

Il-kura b'Translarna għandha tinbeda biss minn tobbja b'esperjenza fil-ġestjoni ta' distrofija muskulari ta' Duchenne/Becker.

#### Pożoloġija

Ataluren għandu jingħata fil-ħalq kuljum f'3 dozi.

L-ewwel doża għandha tittiehed filgħodu, it-tieni f'nofsinhar, u t-tielet filgħaxija. L-intervalli ta' dożaġġ irrakkomandati huma 6 sigħat bejn id-doži ta' filgħodu u nofsinhar, 6 sigħat bejn id-doži ta' nofsinhar u filgħaxija, u 12-il siegħa bejn id-doża ta' filgħaxija u l-ewwel doża fil-jum ta' wara.

Id-doża rakkomandata hija 10 mg/kg piż tal-ġisem filghodu, 10 mg/kg piż tal-ġisem f'nofsinhar, u 20 mg/kg piż tal-ġisem filghaxija (għal doża ta' kuljum totali ta' 40 mg/kg piż tal-ġisem).

Translarna huwa disponibbli fi qratas ta' 125 mg, 250 mg jew 1000 mg. It-tabella ta' hawn taht tipprowdi informazzjoni dwar liema qawwa/qawwiet ta' qratas għandek tuża fil-preparazzjoni tad-doża rakkomandata skont il-medda tal-piż tal-ġisem.

Medda ta' Piż (kg)		Għadd ta' qratas								
		Filghodu			Nofsinhar			Filghaxija		
		qratas ta' 125 m g	qratas ta' 250 m g	qratas ta' 1000 m g	qratas ta' 125 m g	qratas ta' 250 m g	qratas ta' 1000 m g	qratas ta' 125 m g	qratas ta' 250 m g	qratas ta' 1000 m g
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

#### *Doża mdewma jew maqbuża*

Jekk ikun hemm dewmien fl-għoti ta' ataluren ta' inqas minn 3 sigħat wara d-doża ta' filghodu jew nofsinhar jew inqas minn 6 sigħat wara d-doża ta' filghaxija, id-doża għandha tittiehed mingħajr ebda bidla fl-iskedi tad-doża sussegwenti. Jekk ikun hemm dewmien ta' aktar minn 3 sigħat wara d-doża ta' filghodu jew nofsinhar jew aktar minn 6 sigħat wara d-doża ta' filghaxija, id-doża ma għandhiex tittiehed, u l-pazjenti għandhom ikomplu bl-iskeda ta' dożaġ tas-soltu tagħhom. Il-pazjenti ma għandhomx jiehdu doża doppja jew żejda jekk jaqbzu doża. Huwa importanti li tinghata d-doża t-tajba. Żieda fid-doża aktar mid-doża rakkomandata tista' tiġi assoċjata ma' tnaqqis fl-effikaċja.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' atalurne f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar ma ġewx determinati s'issa. (ara sezzjoni 5.2)

### *Indeboliment tal-kliewi u tal-fwied*

Is-sigurta u l-effikaċja ta' ataluren f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u l-fwied ma g'ewx determinati (ara sezzjoni 4.4).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Translarna fi tfal li g'andhom bejn 6 xhur u 5 snin ma g'ewx determinati s'issa. L-ebda tagħrif mhu disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Translarna għandu jingħata fil-halq wara li jithallat ma' suspensjoni f'likwidu jew ma' ikel semisolidu. Il-qratas għandhom jinfethu biss meta tithejja d-doża. Il-kontenut shih ta' kull qartas għandu jithallat ma', tal-anqas 30 ml ta' likwidu (ilma, ħalib, meraq tal-frott), jew 3 imġharef ta' ikel semisolidu (jogurt jew zalza tat-tuffieħ). Id-doża preparata għandha tithallat sew qabel l-għoti. L-ammont ta' likwidu jew ikel semisolidu jista' jizjed abbażi tal-preferenza tal-pazjent. Il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża shiha.

Għal struzzjonijiet dwar ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-għoti, ara sezzjoni 6.6.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

L-użu konkomitanti ta' aminoglikosidi ġol-vina (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Pazjenti li ma għandhomx mutazzjoni nonsense

Il-pazjenti għandu jkollhom mutazzjoni nonsense fil-gene ta' dystrophin bħala parti mill-istat tal-marda diġà eżistenti tagħhom, kif iddeterminat mill-ittestjar ġenetiku. Pazjenti li ma għandhomx mutazzjoni nonsense ma għandhomx jingħataw ataluren.

### Indeboliment tal-fwied u tal-kliewi

Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi u tal-fwied għandhom jiġu osservati mill-qrib.

### Bidliet fil-profil tal-lipidi

Peress li kienu rrapportati bidliet fil-profil tal-lipidi (żieda fit-trigliceridi u l-kolesterol) għal xi pazjenti fi provi kliniċi, huwa rakkomandat li l-kolesterol totali, LDL, HDL, u t-trigliceridi jiġu ssorveljati fuq bażi annwali f'pazjenti b'distrofija muskolari ta' Duchenne b'mutazzjoni nonsense (nmDMD) li jingħataw ataluren, jew aktar spiss kif meħtieġ abbażi tal-istatus kliniku tal-pazjent.

### Pressjoni għolja bl-użu ta' kortikosteroidi sistemici konkomitanti

Peress li kienet irrapportata pressjoni għolja bl-użu ta' kortikosteroidi sistemici konkomitanti għal xi pazjenti fi provi kliniċi, huwa rakkomandat li l-pressjoni tad-demmi sistolika u dijastolika waqt il-mistrieħ tiġi ssorveljata kull 6 xhur f'pazjenti nmDMD li jirċievu ataluren flimkien ma' kortikosteroidi, jew aktar spiss kif meħtieġ abbażi tal-istatus kliniku tal-pazjent.

### Sorveljanza tal-funzjoni tal-kliewi

Minhabba li g'ew osservati żidiet żgħar fil-medja tal-kreatinina fis-serum, nitroġenu fl-urea tad-demmi (BUN) u cystatin C fi studji kkontrollati ta' nmDMD, huwa rakkomandat li l-kreatinina fis-serum,

BUN, u cystatin C jiġu ssorveljati kull 6 sa 12-il xahar f'pazjenti nmDMD li jirċievu ataluren, jew aktar spiss kif mehtieġ abbażi tal-istatus kliniku tal-pazjent.

#### Interazzjoni potenzjali ma' prodotti mediċinali oħrajn

Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta ataluren jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li huma indutturi ta' UGT1A9, jew sottostrati ta' OAT1, OAT3, jew OATP1B3 (ara sezzjoni 4.5).

#### Aminoglikosidi

L-aminoglikosidi ntwerew li jnaqqsu l-attività readthrough ta' ataluren *in vitro*. Barra minn hekk, ataluren instab li jżid in-nefrotossicità ta' aminoglikosidi ġol-vina. L-ġhoti ta' dawn il-prodotti mediċinali flimkien ma' ataluren għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.3). Peress li l-mekkanizmu li permezz tiegħu ataluren iżid in-nefrotossicità ta' aminoglikosidi ġol-vina mhux magħruf, l-użu konkometanti ta' prodotti mediċinali nefrotossici oħra ma' ataluren mhux irrakkomandat. Jekk dan ma jkunx jista' jiġi evitat (eż. vancomycin biex tiġi kkurata MRSA), hija rrakkomandata sorveljanza b'attenzjoni tal-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 4.5)

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

#### Aminoglikosidi

Ataluren ma għandux jingħata flimkien ma' aminoglikosidi ġol-vina, abbażi ta' każijiet ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi osservati fi prova klinika f'pazjenti b'nmCF (ara sezzjoni 4.3).

Sehhew elevazzjonijiet fil-kreatinina fis-serum f'diversi pazjenti nmCF kkurati b'ataluren u aminoglikosidi ġol-vina flimkien ma' antibijotiċi oħra għall-aggravar ta' fibrozi ċistika. L-elevazzjonijiet fil-kreatinina fis-serum ġew lura għal normali fil-każijiet kollha, bi twaqqif tal-aminoglikosidi ġol-vina, u jew kontinwazzjoni jew interruzzjoni ta' Translarna. Dawn is-sejbiet issuġġerixxew li l-ġhoti ta' Translarna flimkien ma' aminoglikosidi ġol-vina jista' jżid l-effett nefrotossiku tal-aminoglikosidi. Għalhekk, jekk tkun mehtieġa kura b'aminoglikosidi ġol-vina, il-kura b'Translarna għandha titwaqqaf u tista' titkompla jumejn wara li jkun spicċa l-ġhoti tal-aminoglikosidu. L-effett tal-ġhoti ta' ataluren flimkien ma' prodotti mediċinali nefrotossici oħra mhux magħruf.

Id-deidrazzjoni tista' tkun fattur li jikkontribwixxi f'xi whud minn dawn il-każijiet. Il-pazjenti għandhom iżommu idrazzjoni xierqa meta jkunu qegħdin jiehdu ataluren (ara sezzjoni 4.4).

#### *L-effett ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq il-farmakokinetika ta' ataluren*

Abbażi ta' studji *in vitro*, ataluren huwa sottostrat ta' UGT1A9. L-ġhoti flimkien ta' rifampicin, induttur qawwi ta' enzimi metabolici li jinkludu UGT1A9, naqqas l-esponiment ta' ataluren bi 30%. Is-sinifikat ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin mhux magħruf. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta ataluren jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma indutturi ta' UGT1A9 (eż. rifampicin).

#### *L-effett ta' ataluren fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra*

Abbażi ta' studji *in vitro*, ataluren għandu l-potenzjal li jinibixxi UGT1A9, trasportatur tal-anjonu organiku 1 (OAT1), trasportatur tal-anjonu organiku 3 (OAT3) u anjonu organiku li jittrasporta polypeptide 1B3 (OATP1B3). L-ġhoti flimkien ta' ataluren ma' mycophenolate mofetil f'individwi b'saħħithom ma affettwax l-esponiment tal-metabolit attiv tiegħu, mycophenolic acid (sottostrat ta' UGT1A9). L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieġ meta ataluren jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' UGT1A9. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta ataluren jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' OAT1 jew OATP1B3 minhabba r-riskju ta' konċetrazzjoni miżjuda ta' dawn il-prodotti mediċinali (eż. oseltamivir, aciclovir, captopril, furosemide, bumetanide, valsartan, pravastatin, rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin). Għandha tiġi eżerċitata kawtela wkoll meta ataluren jingħata flimkien ma' sottostrati ta' OAT3 (eż., ciprofloxacina), speċjalment dawk is-sottostrati ta' OAT3 b'medda terapewtika dejqa. Fi studju kliniku, il-grad tal-esponiment għal ciprofloxacina kien 32% oġhla fil-preżenza ta' ataluren. Fi studju kliniku separat, il-

grad ta' esponiment ghal adefovir kien 60% oghla fil-prezenza ta' ataluren. Ghandu jkun hemm kawtela meta ataluren jinghata flimkien ma' adefovir.

Abbaži ta' studji *in vitro*, ataluren mhuwiex mistenni li jkun inibitur la ta' trasport medjat b'p-gp u lanqas ta' metaboliżmu medjat b'ċitokromju P450. Bl-istess mod, ataluren mhuwiex mistenni *in vivo* li jkun induttur ta' isoenzimi taċ-ċitokromju P450.

L-għoti ta' kortikosteroidi (deflazacort, prednisone jew prednisolone) flimkien ma' ataluren ma affettwax il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' ataluren. Ma giet osservata l-ebda bidla klinikament rilevanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' kortikosteroidi bl-għoti flimkien ta' ataluren. Din id-dejta ma tindika ebda interazzjoni ta' mediċina ma' oħra bejn kortikosteroidi u ataluren, u ma kien meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

#### Prodotti mediċinali li jaffettwaw it-trasportatur ta' p-glycoprotein

*In vitro*, ataluren mhuwiex sottostrat għat-trasportatur ta' p-glycoprotein. Il-farmakokinetika ta' ataluren hija improbabbli li tiġi affettwata minn prodotti mediċinali li jinibixxu t-trasportatur ta' p-glycoprotein.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

M'hemmx dejta adegwata dwar l-użu ta' ataluren f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva biss f'dożijiet li rriżulta f'tossicità materna (ara sezzjoni 5.3).

Bhala miżura ta' prekawzjoni, huwa rrakkomandat li jiġi evitat l-użu ta' ataluren matul it-tqala.

#### Treddigh

Mhux maghruf jekk ataluren/metaboliti jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika disponibbli fl-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' ataluren/metaboliti fil-halib tas-sider (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid li jiġu mreddghin mhux eskluż.

It-treddigh għandu jitwaqqaf matul il-kura b'ataluren.

#### Fertilità

Dejta mhux klinika ma żvelat l-ebda periklu għall-bnedmin abbaži ta' studju ta' fertilita standard tan-nisa u l-irġiel fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila tas-sewqan u t-thaddim tal-magni**

L-effett ta' ataluren fuq is-sewqan, fuq iċ-ċikliżmu, jew fuq l-użu ta' magni ma ġiex ittestjat. Il-pazjenti li jesperjenzaw sturdament għandhom jużaw kawtela fis-sewqan, iċ-ċikliżmu jew l-użu tal-magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' ataluren hu bbażat fuq dejta miġbura minn żewġ studji double-blind li damu 48 ġimgħa, li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollati bil-plaċebo, li twettqu f'total ta' 232 pazjenti rġiel b'distrofija muskolari ta' Duchenne (nmDMD) ikkawżata minn mutazzjoni nonsense, ikkurati bid-doża rakkomandata ta' 40 mg/kg/jum (10, 10, 20 mg/kg; n=172), jew f'doża ta' 80 mg/kg/jum (20, 20, 40 mg/kg; n=60), meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bil-plaċebo (n=172).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni fiż-2 studji kkontrollati bi placebo kienu rimettar, dijarea, dardir, uġiġh ta' ras, uġiġh addominali fin-naħa ta' fuq, u gass, li kollha sehhew f'≥5% tal-pazjenti kollha kkurati b'ataluren. Fiż-żewġ studji, 1/232 (0.43%) tal-pazjenti kkurati b'ataluren ma komplewx il-kura minhabba reazzjoni avversa ta' stitikezza, u 1/172 (0.58%) tal-pazjenti fuq il-placebo waqqfu l-kura minhabba reazzjoni avversa ta' progressjoni tal-marda (telf ta' ambulazzjoni).

Ir-reazzjonijiet avversi generalment kienu ħfief jew moderati fis-severità, u l-ebda avvenimenti avversi serji relatati mal-kura ma ġew irrappurtati fost pazjenti kkurati b'ataluren f'dawn iż-2 studji.

#### Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti b'nmDMD ikkurati bid-doża rakkomandata ta' kuljum ta' 40 mg/kg/jum ta' ataluren fiż-2 studji kkontrollati bil-placebo huma pprezentati f'Tabella 1.

Reazzjonijiet avversi rrapportati f'>1 pazjent fil-grupp ta' 40 mg/kg/jum, bi frekwenza li kienet akbar minn dik tal-grupp tal-placebo, huma pprezentati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA, Termini Ppreferut, u l-frekwenza. Il-gruppi ta' frekwenza huma definiti fil-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna (≥ 1/10) u komuni (≥ 1/100 sa < 1/10).

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi rrapportati f'>1 tal-pazjenti kkurati b'ataluren b'nmDMD fi frekwenza ikbar minn dik tal-placebo fiż-2 studji kkontrollati bi placebo (analizi miġbura)

<b>Sistema tal-Klassifika tal-Organi</b>	<b>Komuni hafna</b>	<b>Komuni</b>	<b>Frekwenza mhux maghrufa</b>
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		Nuqqas ta' aptit ipertrigliceridemija	Bidla fil-profilu tal-lipidi (żieda fit-trigliceridi u l-kolesterol)
Disturbi fis-sistema nervuża		Uġiġh ta' ras	
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Soghla, epistassi	
Disturbi gastrointestinali	Rimettar	Dardir, uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome, gass, skumdità fl-addome, stitikezza,	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Raxx eritematuż	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Uġiġh fl-estremittajiet, uġiġh muskuloskeletalni fis-sider	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka		Ematurija, enuresi	Bidla fit-testijiet tal-funzjoni tal-kliewi (żieda fil-kreatinina, in-nitroġenu fl-urea tad-dem, cystatin C)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Deni, tnaqqis fil-piż	

Fi studju open-label ta' estensjoni, li dam 48 ġimgħa, f'pazjenti b'nmDMD li setgħu jimxu jew le, wera profil simili tas-sigurtà. Dejta dwar is-sigurtà fit-tul mhijiex disponibbli.

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula (anormalitajiet tal-laboratorju)

### *Lipidi fis-serum*

Matul l-istudji li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollati bi placebo, ta' nmDMD, il-medja totali tal-kolesterol u trigliceridi kienet normali fil-linja bażi u żdiedet, fejn lahqet valuri għoljin jew li kważi jaqbu l-limitu. Il-livelli tal-lipidi qalbu min-normal fil-linja bażi, għal għoljin (aktar mil-limitu ta' fuq tan-normal) f'Ġimgħa 48, f'perċentwali kemmxejn oġhla ta' pazjenti li kienu qed jirċievu ataluren meta mqabbla ma' dawk li kienu qed jirċievu l-placebo (kolesterol totali ta' 15.1% kontra 6.1%, triglycerides 21.1% kontra 13.4%, rispettivament). Il-valuri kellhom xejra li jistabilizzaw kmieni fl-istudju u ma żdidux aktar b'kura li tkomplet.

### *Testijiet tal-funzjoni tal-kliwi*

Matul l-istudji li fihom il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollati bi placebo, ta' nmDMD, ġew osservati żidiet żgħar fil-medja tal-kreatinina fis-serum, 'BUN u cystatin C. Il-valuri kellhom xejra li jistabilizzaw kmieni fl-istudju u ma żdidux aktar b'kura li tkomplet.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Il-voluntiera b'saħħithom li jirċievu doża orali unika ta' 200 mg/kg ta' ataluren esperjenzaw sintomi, temporanji bi grad baxx ta' uġiġh ta' ras, nawseja, rimettar u dijarea. Ma ġiet osservata l-ebda reazzjoni serja avversa f'dawn l-individwi. Fil-każ ta' doża eċċessiva suspettata, għandha tiġi pprovduta kura medika ta' appoġġ inkluż konsultazzjoni ma' professjonist tal-kura tas-saħħa u osservazzjoni mill-qrib tal-istatus kliniku tal-pazjent.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Grupp farmokoterapewtiku: Mediċini oħrajn għal disturbi tas-sistema muskuloskeletal, kodiċi ATC: M09AX03

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Mutazzjoni nonsense fir-risultati tad-DNA fi stop codon prematur f'mRNA. Dan l-istop codon prematur fl-mRNA jikkawża mard billi jintermina l-qlib qabel ma tiġi ġġenerata proteina b'tul sħiħ. Ataluren jippermetti r-readthrough ta' ribosomal ta' mRNA li jkun fihom tali stop codon prematur, li jirriżulta fil-produzzjoni ta' proteina b'tul sħiħ.

### Effetti farmakodinamiċi

L-esperimenti *in vitro* mhux kliniċi f'analizijiet ta' ċelloli b' mutazzjoni nonsense u larvi tal-hut ikkultivati f' soluzzjoni ta' ataluren urew li ataluren ippermetta r-readthrough ta' ribosomal b'relazżjoni ta' rispons fil-konċentrazzjoni f'forma ta' qanpiena (forma ta' U bil-maqlub). L-ipotezi hija li r-relazzjoni ta' rispons għal doża *in vivo* tista' wkoll tkun forma ta' qanpiena, iżda d-dejta *in vivo* kienet wisq limitata biex tikkonferma din l-ipotezi f'gurdien bħala mudell għal nmDMD u fil-bnedmin.

Studji *in vitro* mhux kliniċi jissuġġerixxu li espożizzjoni kontinwa għal ataluren tista' tkun importanti biex tiġi mmassimizzata l-attività u li l-effetti tas-sustanza attiva fuq ir-read-through ta' ribosomal ta' stop codons prematuri jergġhu lura għalli kienu f'it wara l-irtirar ta' ataluren.



## Effikaċja klinika u sigurtà

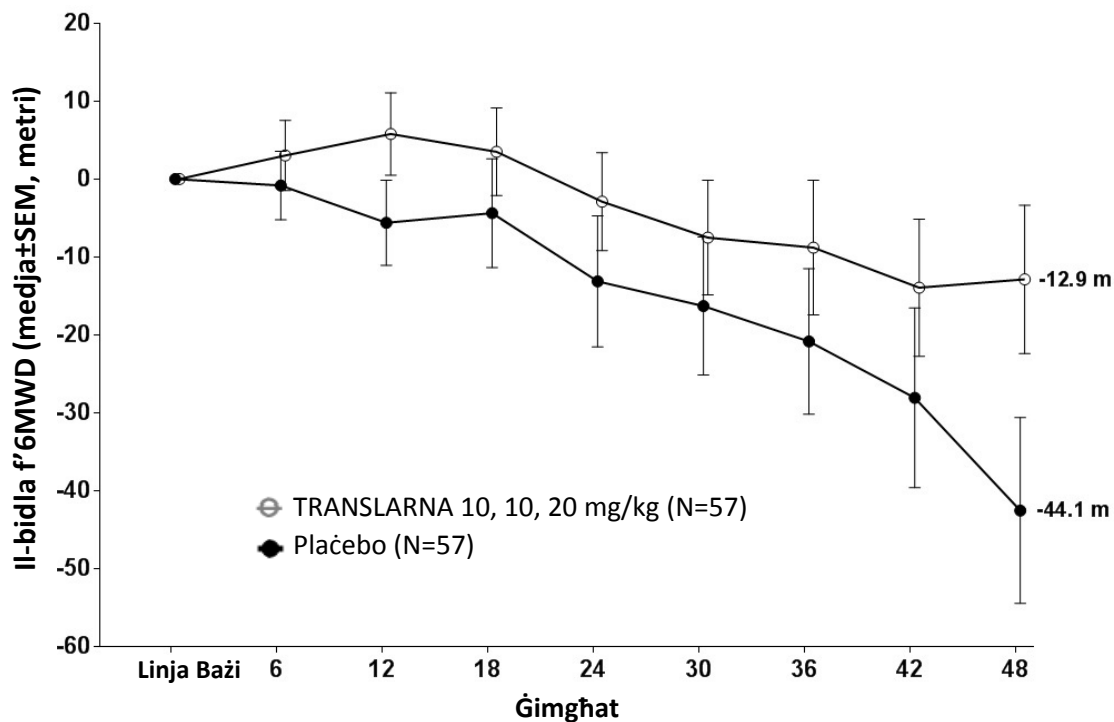
L-effikaċja u s-sigurtà ta' Translarna kienu evalwati f'2 provi randomizzati, double-blind, ikkontrollati bi placebo, dwar nmDMD. Il-punt aħhari primarju tal-effikaċja fiż-żewġ provi kienet bidla fid-Distanza tal-Mixja ta' 6 Minuti (6MWD, 6 Minute Walk Distance) f'Ġimgħa 48. Punti aħharin oħrajn inklużi fiż-żewġ provi kienu ż-żmien għal aggravament persistenti ta' 10% fis-6MWD, il-bidla fil-hin biex persuna tiġri/timxi 10 metri f'Ġimgħa 48, il-bidla fil-hin biex persuna titla' 4 tarġiet f'Ġimgħa 48, u l-bidla fil-hin biex persuna tinzel 4 tarġiet f'Ġimgħa 48. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom konferma dokumentata tal-preżenza ta' mutazzjoni nonsense fil-gene dystrophin kif determinat mis-sekwenzar tal-ġeni.

Studju 1 evalwa 174 pazjent raġel li għandhom bejn il-5 snin u l-20 sena. Il-pazjenti kollha kienu meħtieġa li kienu kapaċi jimxu  $\geq 75$  metru mingħajr il-ħtieġa ta' apparat ta' għajjnuna matul skrinjar ta' Test tal-Mixi ta' 6 Minuti (6MWT). Il-maġġoranza tal-pazjenti fil-gruppi ta' kura kollha kienu Kawkasi (90%). Il-pazjenti kienu randomizzati fi proporzjon ta' 1:1:1 u rċewew ataluren jew placebo 3 darbiet kuljum (filgħodu, nofsinhar, u filgħaxija), b'57 li rċewew ataluren 40 mg/kg/jum (10-, 10-, 20-mg/kg), 60 li rċewew ataluren 80 mg/kg/jum (20-, 20-, 40 mg/kg), u 57 li rċewew placebo.

Fi Studju 1, analizi post hoc tal-punt aħhari primarju wriet li mil-linja bażi sat-48 Ġimgħa, il-pazjenti li rċewew ataluren 40 mg/kg/jum kellhom tnaqqis medju ta' 12.9 metru f'6MWD, u l-pazjenti li rċewew placebo kellhom tnaqqis medju ta' 44.1 metru f'6MWD (Figura 1). Għalhekk, il-bidla medja fis-6MWD osservata mil-linja bażi sat-48 Ġimgħa kienet 31.3 metru aħjar fil-fergħa ta' ataluren 40 mg/kg/jum milli fil-fergħa ta' placebo ( $p=0.056$ ). Fi stima ta' mudell statistiku, id-differenza medja kienet ta' 31.7 metri ( $p$  aġġustata= $0.0367$ ). Ma kien hemm l-ebda differenza bejn ataluren 80 mg/kg/jum u placebo.

Dawn ir-risultati jindikaw li ataluren 40 mg/kg/jum inaqqas it-telf tal-ħila li timxi f'pazjenti nMDMD.

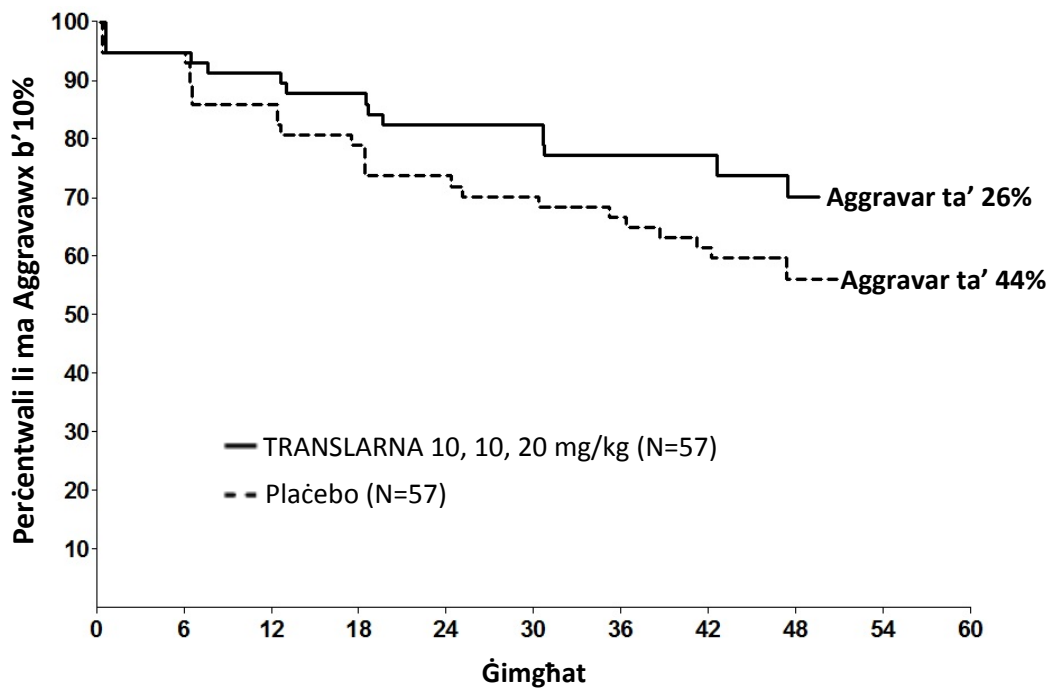
Figura 1. Il-Bidla Medja f'Distanza ta' Mixi ta' 6 Minuti (Studju 1)



Analizi post-hoc taż-żmien għal 10% aggravar persistenti f'6MWD uriet li 26% tal-pazjenti fil-fergħa ta' ataluren 40 mg/kg/jum għamlu progress fit-48 Ġimgħa meta mqabbla ma' 44% fil-grupp ta' placebo ( $p=0.0652$ ) (Figura 2). Ma kien hemm l-ebda differenza bejn ataluren 80 mg/kg/jum u

placebo. Dawn ir-rizultati jindikaw li inqas pazjenti li rċevew ataluren 40 mg/kg/jum aggravaw f'6MWD matul 48 ġimgha.

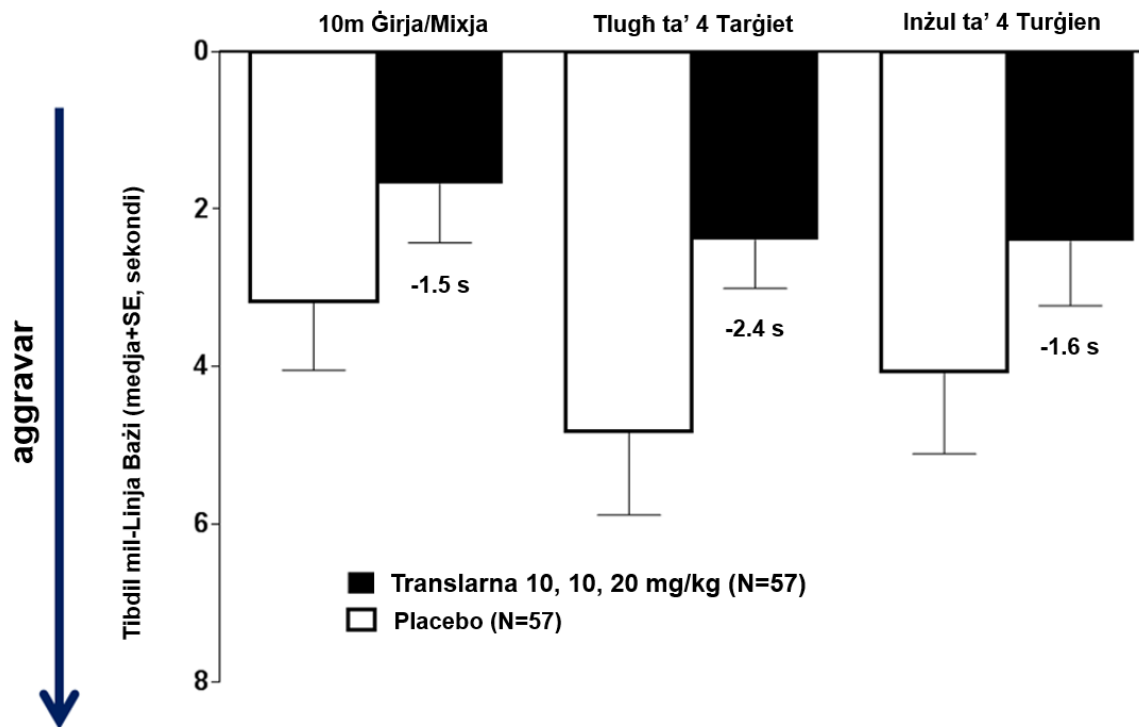
Figura 2. Kurva Kaplan-Meier taż-Żmien għal Aggravar ta' 10% 6MWD Persistenti (Studju 1)



F'testijiet ta' funzjoni bil-hin (TFTs), testijiet ta' hin għal ġirja/mixja ta' 10 metri, hin biex pazjent jitla' 4 targiet, u l-hin biex jinzel 4 targiet, il-pazjenti kkurati b'ataluren urew żidiet iżgħar fil-hin li jieħdu biex jiġru/jimxu 10 metri, tlugh ta' 4 targiet, u nżul ta' 4 targiet, li tindika tnaqqis fil-progressjoni nmDMD relattiv għal placebo.

Il-bidla medja fit-testijiet tal-funzjoni bil-hin mil-linja bażi sat-48 Ġimgha kienet aħjar fil-fergħa ta' ataluren 40 mg/kg/jum milli fi placebo fil-hin għall-ġiri/mixi ta' 10 metri (b'1.5 sekonda aħjar), il-hin għat-tlugh ta' 4 targiet (2.4 sekondi aħjar), u l-hin għall-inżul ta' 4 targiet (1.6 sekonda aħjar), Figura 3.

Figura 3. Bidla Medja fit-Testijiet tal-Funzjoni bil-Ħin (Studju 1)



6MWD Riżultati f'Pazjenti b'Linja Bazi 6MWD < 350 metri.

F'pazjenti b'linja bazi 6MWD < 350 metru, il-bidla medja fis-6MWD osservata mil-linja bazi sa 48 Ġimgħa kienet 68 metru ahjar mill-fergħa ta' 40 mg/kg/jum ta' ataluren milli mill-fergħa ta' placebo (p=0.0053).

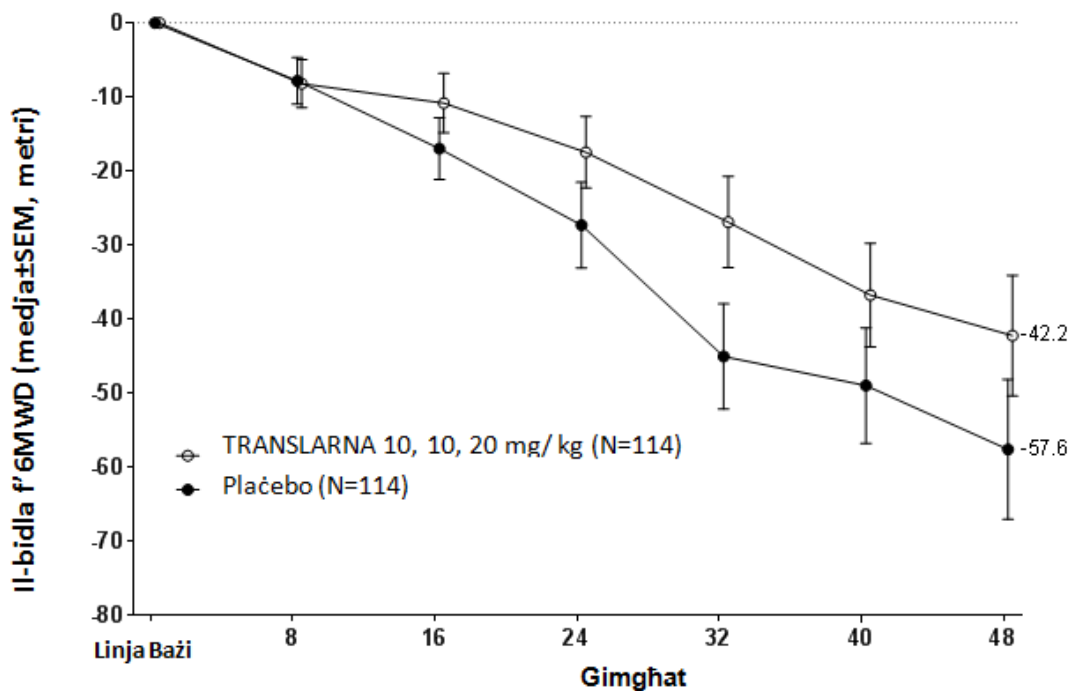
F'dawn il-pazjenti, il-bidla medja fit-testijiet tal-funzjoni bil-hin mil-linja bazi sat-48 Ġimgħa kienet ahjar fil-fergħa ta' ataluren 40 mg/kg/jum milli fi placebo fil-hin għall-ġiri/mixi ta' 10 metri (b'3.5 sekonda ahjar), il-hin għat-tlugh ta' 4 tarġiet (6.4 sekondi ahjar), u l-hin għall-inżul ta' 4 tarġiet (5.0 sekondi ahjar).

Studju 2 evalwa 230 pazjenti rġiel, li kellhom minn 7 sa 14-il sena. Il-pazjenti kollha kienu meħtieġa li jkunu kapaci jimxu  $\geq 150$  metri u inqas minn 80% imbassar mingħajr il-ħtieġa ta' tagħmir ta' assistenza matul *screening* 6MWT. Il-maġġoranza tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' kura kienu Kawkasi (76%). Il-pazjenti ntgħazlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 u rċivew ataluren 40 mg/kg/jum (n=115) jew placebo (n=115) 3 darbiet kuljum (filgħodu, f'nofsinhar, u filgħaxija).

Pazjenti kkurati b'ataluren kellhom benefiċċju kliniku kif imkejjejl minn differenzi numerikament favorevoli kontra l-placebo fil-punti ahħarin kollha primarji u sekondarji tal-effikaċja. Billi li l-punt ahħari primarju (bidla fis-6MWD mil-linja bazi sa Ġimgħa 48) ma laħaqx sinifikat statistiku (p $\leq$ 0.05), il-valuri p l-ohrajn kollha għandhom jiġu kkunsidrati bħala nominali.

Fil-popolazzjoni ITT, id-differenza bejn il-partijiet tal-istudju dwar ataluren u l-placebo fil-bidla medja fis-6MWD osservata mil-linja bazi sa Ġimgħa 48, kienet ta' 15.4 metri ahjar fil-parti tal-istudju dwar ataluren 40 mg/kg/jum milli fil-parti tal-istudju dwar placebo. F'mudell ibbazat fuq l-istatistika, id-differenza medja stmata kienet ta' 13-il metru (p=0.213), Figura 4. Is-separazzjoni bejn ataluren u l-placebo nżammet minn Ġimgħa 16 sat-tmiem tal-istudju.

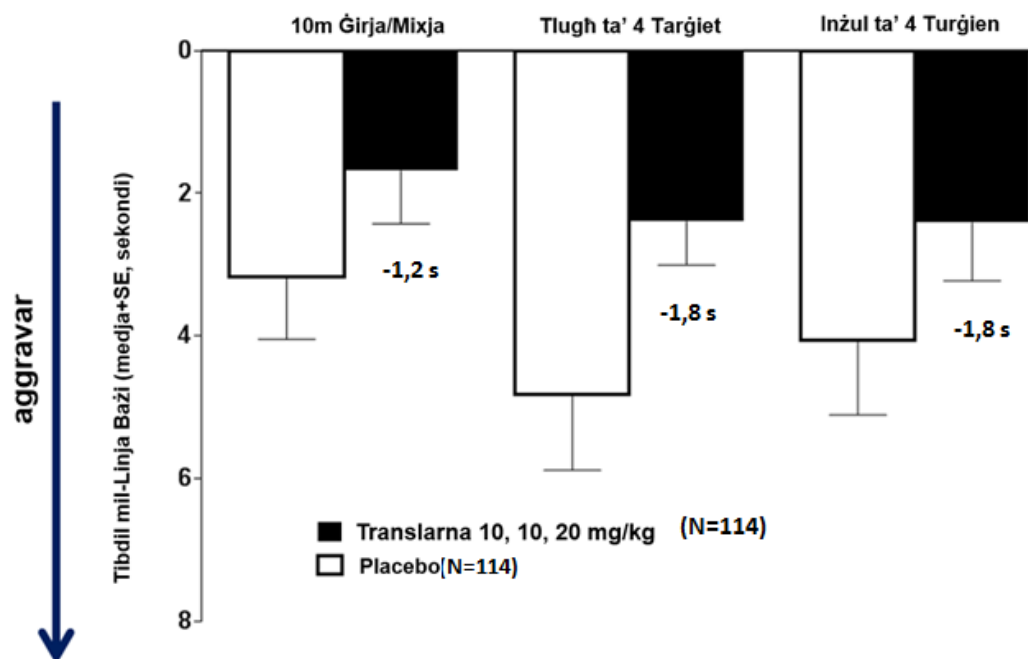
Figura 4. Bidla Medja fid-Distanza tal-Mixja ta' 6 Minuti (Studju 2)



Fuq perjodu ta' 48 ġimgha, pazjenti kkurati b'ataluren, urew inqas tnaqqis fil-funzjoni tal-muskoli, kif muri minn żidiet iżgħar fil-hin biex jiġru/jimxu 10 metri, jitilgħu 4 targiet, u jinzlu 4 targiet, fil-grupp ikkurat b'ataluren meta mqabbla mal-placebo. Id-differenzi li ffavorixxew lil ataluren kontra l-placebo fil-bidliet medji fit-testijiet tal-funzjoni li fihom ittiehdet nota tal-hin, f'Ġimgha 48 fil-popolazzjoni ITT, laħqu l-limitu għal differenza klinikament sinifikanti (bidliet minn ~1 sa 1.5 sekondi).

Il-bidla medja fit-testijiet tal-funzjoni li fihom ittiehdet nota tal-hin, mil-linja bazi sa Ġimgha 48, kienet aħjar fil-parti tal-istudju dwar ataluren 40 mg/kg/jum milli fil-placebo, fil-hin osservat biex persuna tiġri/timxi 10 metri (aħjar b'1.2 sekondi,  $p=0.117$ ), u l-hin biex titla' 4 targiet (aħjar b'1.8 sekondi,  $p=0.058$ ), u l-hin biex tinzel 4 targiet (aħjar b'1.8 sekondi,  $p=0.012$ ), Figura 5.

Figura 5. Bidla Medja fit-Testijiet tal-Funzjoni li Fihom Ittiehdet Nota tal-Ħin (Studju 2)



Ħin għal aggravament ta' 10% fis-6MWD kien definit bħala l-aħhar hin li s-6MWD ma kinitx aghar b'10% mil-linja bażi. Fil-popolazzjoni ITT, il-proporzjon ta' periklu għal ataluren kontra placebo kien ta' 0.75 ( $p=0.160$ ), li jirrappreżenta tnaqqis ta' 25% fir-riskju ta' aggravament ta' 10% fis-6MWD.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-rizultati tal-istudji b'ataluren f'żewġ sottosetti tal-popolazzjoni pedjatrika mit-twelid għal anqas minn 28 jum u t-trabi minn 28 jum għal anqas minn 6 xhur f'nmDMD, skont id-deċiżjoni tal-Pjan ta' Investigazzjoni Pedjatrika (PIP) fl-indikazzjoni mogħtija (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-rizultati tal-istudji b'ataluren f'sottosett wiehed tal-popolazzjoni pedjatrika li għandha bejn 6 xhur sa anqas minn 5 snin f'nmDMD, kif imnizzel fid-deċiżjoni tal-Pjan ta' Investigazzjoni Pedjatrika (PIP) fl-indikazzjoni mogħtija (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali kien awtorizzat taht dik li tissejjah skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u ser taggorna dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, skont il-bżonn.

### **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

L-ghoti ta' ataluren fuq bażi aġġustata skont il-piż tal-ġisem (mg/kg) irriżulta f'espożizzjonijiet bi stat fiss (AUC) simili fost it-tfal u l-adolesxenti b'nmDMD fuq medda wiesgħa ta' piżijiet tal-ġisem. Għalkemm ataluren Prattikament ma jinħallx fl-ilma, ataluren jiġi assorbit mill-ewwel wara li jinġhata mill-ħalq bħala suspensjoni.

## Karatteristiċi ġenerali ta' ataluren wara l-ġhoti

### *Assorbiment*

L-ogħla livelli fil-plażma ta' ataluren jintlahqu madwar 1.5 siegħa wara d-dożaġġ f'individwi li jkunu rċevew prodott mediċinali fi żmien 30 minuta minn ikla. Abbażi tal-irkupru tar-radjuattività mill-awrina fi studju b'doża wahda ta' ataluren radjutikkettat, il-bijodisponibbiltà orali ta' ataluren hija stmata li tkun ta'  $\geq 55\%$ . Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' ataluren fi stat fiss jiżdiedu b'mod proporzjonali b'żieda fid-doża. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss huma proporzjonali għad-doži ta' ataluren bejn 10 u 50 mg/kg, u ma hija osservata ebda akkumulazzjoni wara dożaġġ ripetut.

### *Distribuzzjoni*

*In vitro*, ataluren jehel 99.6% mal-proteini fil-plażma tal-bniedem u t-twaħħil huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni fil-plażma. Ataluren ma jinxteridx fiċ-ċelloli tad-demem homor.

### *Bijotrasformazzjoni*

Ataluren huwa metabolizzat bil-konjugazzjoni permezz tal-enzimi uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT), prinċipalment UGT1A9 fil-fwied u l-intestini.

*In vivo*, l-unika metabolit misjub fil-plażma wara għoti orali ta' ataluren radjutikkettat kien ataluren-O-1 $\beta$ -acyl glucuronide; l-espożizzjoni ta' dan il-metabolit fil-bniedem kienet madwar 8% tal-AUC fil-plażma ta' ataluren.

### *Eliminazzjoni*

Il-half-life fil-plażma ta' ataluren tvarja minn sagħtejn sa 6 sigħat u mhijiex affettwata minn doża jew minn għoti ripetut. L-eliminazzjoni ta' ataluren x'aktarx li tiddependi fuq il-glukuronidazzjoni tal-fwied u l-intestini ta' ataluren segwita mill-eliminazzjoni mill-kliewi tal-metabolit glucuronide li jirriżulta.

Wara doża orali wahda ta' ataluren radjutikkettat, madwar nofs id-doża radjuattiva li nġhatat għet irkuprata fl-ippurgar u l-bqija għet irkuprata fl-awrina. Fl-awrina, ataluren mhux mibdul u l-metabolit acyl glucuronide jammontaw għal <1% u 49%, rispettivament, tad-doża mogħtija.

### *Linearità/nuqqas ta' linearità*

Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss huma proporzjonali għad-doži ta' ataluren bejn 10 u 50 mg/kg, u ma għet osservata l-ebda akkumulazzjoni wara dożaġġ ripetut. Abbażi tad-dejta f'voluntiera b'saħħithom, il-bijodisponibbiltà relattiva ta' ataluren hija madwar 40 % aktar baxxa fi stat fiss milli wara d-doża inizjali. Il-bidu ta' tnaqqis fil-bijodisponibbiltà relattiva huwa smat li jseħħ madwar 60 siegħa wara l-ewwel doża. L-istat fiss huwa stabbilit wara madwar ġimagħtejn ta' dożaġġ ta' kuljum ta' tliet darbiet.

## Karatteristiċi fil-gruppi speċifiċi ta' suġġetti jew pazjenti

### *Età*

Abbażi tad-dejta mill-individwi li jvarjaw fl-età minn 5 snin sa 57 sena, m'hemm ebda effett evidenti tal-età fuq l-espożizzjoni fil-plażma ta' ataluren. Mhuwiex meħtieġ dożaġġ aġġustat skont l-età.

### *Sess*

In-nisa ma ġewx studjati fi provi kliniċi nmDMD. Madankollu, ma kien hemm l-ebda effett evidenti tas-sess fuq l-espożizzjoni fil-plażma ta' ataluren f'popolazzjonijiet oħra.

### *Razza*

Huwa improbabli li l-farmakokinetika ta' ataluren tiġi affettwata b'mod sinifikanti minn polimorfizmi UTG1A9 f'popolazzjoni Kawkasa. Minhabba n-numru baxx ta' razez oħra inklużi fl-istudji kliniċi, ma jistgħux jittiehdu konkluzjonijiet dwar l-effett ta' UTG1A9 fi gruppi etniċi oħra.

### *Indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied*

Ma tawtq ebda studji b'Translarna f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied. Il-pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib.

### *Mhux ambulatorji*

Ma kien hemm ebda differenza evidenti fil-bijodisponibbiltà relattiva għall-istat fiss jew it-tnehhija evidenti minhabba telf ta' ambulazzjoni. Mhuwa mehtieg ebda aġġustament fid-dożagg għall-pazjenti li qegħdin isiru mhux ambulatorji.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika u effett tossiku fuq il-ġeni ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Kien hemm disponibbli pakkett standard ta' studji fuq it-tossicità tar-riproduzzjoni. Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-fertilità tal-irġiel u n-nisa, iżda l-effetti tal-kura bikrija fuq iż-żgħażaġh fuq il-fertilità f'età adulta ma ġewx investigati. Fil-firien u l-fniek instabu tossicità embrijofetali (eż. zieda fir-riassorbimenti bikrija, telf wara impjantazzjoni, tnaqqis fil-feti vijabbli) u sinjali ta' ttardjar fl-iżvilupp (zieda fil-varjazzjonijiet skeletali) fil-preżenza ta' tossicità materna. L-espożizzjoni fil-livell fejn ma ġie osservat ebda effett avvers (NOAEL) kienet simili għal (fniek) jew 4 darbiet (firien) l-espożizzjoni sistemika fil-bniedem (40 mg/kg/jum). Intwera t-trasferiment mill-plaċenta ta' ataluren radjutikkettat fil-firien. F'doża materna relattivament baxxa, ittestjata darba ta' 30 mg/kg, il-konċentrazzjoni ta' radjuattività tal-fetu kienet  $\leq 27\%$  tal-konċentrazzjoni materna. Fl-istudju tat-tossicità ta' żvilupp qabel/wara t-twelid fuq il-firien, f'espożizzjoni ta' madwar 5 darbiet l-espożizzjoni tal-bniedem, ġiet osservata tossicità materna sinifikanti kif ukoll effetti fuq il-piż tal-ġisem tat-tarbija u żvilupp ta' attività ambulatorja. L-espożizzjoni sistemika materna fil-livell ta' ebda effett osservat (NOEL) għal tossicità fuq it-trabi li għandhom jitwiellu kienet madwar 3 darbiet l-espożizzjoni tal-bniedem. F'doża materna waħda, relattivament baxxa, ta' 30 mg/kg ta' ataluren radjutikkettat, l-ogħla konċentrazzjoni mkejla ta' radjuattività fil-halib tal-firien kienet 37% tal-konċentrazzjoni fil-plażma materna. Il-preżenza ta' radjuattività fil-plażma tal-frieħ ikkonfermat l-assorbiment mill-halib mill-frieħ.

Sehhet tossicità tal-kliewi (nefrozi fid-distal nephron) fi studji b'doża orali ripetuta fil-ġrieden b'espożizzjoni sistemika ekwivalenti għal 0.3 darbiet l-AUC fi stat fiss f'pazjenti li ngħataw Translarna rispettivament fid-doži ta' filgħodu, nofsinhar, u filgħaxija ta' 10-, 10-, 20-mg/kg u oghla.

F'mudell ta' ġurdien transġeniku ta' 26 ġimgha għal karċinogenità, ma nstabet ebda evidenza ta' karċinogenità. Fi studju ta' sentejn fuq il-karċinogenità tal-firien, instab każ wiehed ta' ibernoma. Barra minn hekk, f'espożizzjoni ferm oghla milli fil-pazjenti, instabet zieda (rari) ta' tumuri fil-borża tal-awrina. Is-sinifikat tat-tumuri fil-borża tal-awrina għal bnedmin huwa kkunsidrat improbabli.

Wiehed minnżewġ studji ta' 26 ġimgha b'doża ripetuta fuq il-firien, li nbeda fil-firien li għandhom eta ta' 4-5 ġimghat, wera zieda relatata mad-doża tal-inċidenza ta' ibernoma malinna, tumor rari fil-firien. Barra minn hekk, instab każ wiehed ta' ibernoma malinna fl-ogħla doża fi studju ta' sentejn fuq il-karċinogenità tal-firien. L-inċidenza ta' sfond ta' dan it-tip ta' tumor fil-firien kif ukoll il-bnedmin hija baxxa hafna u l-mekkanizmu li jikkawża dawn it-tumuri fl-istudji fuq il-firien (inkluż ir-relazzjoni tiegħu mal-kura b'ataluren) mhijiex magħrufa. Is-sinifikat għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

Studju ta' sena fuq klieb f'età ta' 10-12-il ġimgha wera sejbiet fil-glandola adrenali (infjammazzjoni fokali u degenerazzjoni fir-regġuni li jipproduċu l-glukokortikoidi tal-kortiċi) u kompromess hafif tal-produzzjoni ta' kortisol wara stimolazzjoni eżoġena b'ormon adrenokortikotropiku. Dawn is-sejbiet kienu osservati fi klieb f'ekwivalent ta' espożizzjoni sistemika għal 0.8 darba l-AUC bi stat fiss f'pazjenti li jingħataw Translarna fid-dożijiet ta' filgħodu, nofsinhar u filgħaxija ta' 40 mg/kg/jum u oghla. Fi studju tad-distribuzzjoni tal-firien, kienet osservata konċentrazzjoni adrenali għolja ta' ataluren.

Minbarra l-effetti msemija hawn fuq, instabu diversi effetti ohra inqas avversi fl-istudji b' doża ripetuta; b' mod partikolari tnaqqis fiż-żieda fil-piż tal-ġisem, it-tehid tal-ikel u żieda fil-piż tal-fwied minghajr korrelazzjoni histoloġika u ta' sinifikat kliniku mhux ċar. Barra minn hekk, l-istudji fuq il-firien u l-klieb urew bidliet fil-lipidi fil-plażma (kolesterol u trigliċeridi) li jissuġġerixxu bidliet fil-metabolizmu tax-xaham.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Polydextrose (E1200)

Macrogol

Poloxamer

Mannitol (E421)

Crospovidone

Hydroxyethyl cellulose

Togħma artifiċjali ta' vanilla: maltodextrin, togħmiet artifiċjali u propylene glycol.

Silica, colloidal anhydrous (E551)

Magnesium stearate

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

4 snin

Kull doża ppreparata l-aħjar li tinghata eżatt wara l-preparazzjoni. Id-doża ppreparata għandha tintrema jekk ma tiġix ikkonsmata fi żmien 24 siegħa mill-preparazzjoni jekk tinzamm go frigg (2 – 8°C), jew fi żmien 3 sigħat f' temperatura tal-ambjent (15 – 30°C).

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ta' ħażna speċjali.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta'dak li hemm go fih**

Qartas tal-fojl tal-aluminju laminat issiġillat bis-sħana: polyethylene terephthalate (reżistenza għat-tfal), polyethylene (kulur u rabta bejn il-polyester u l-fojl), fojl tal-aluminju (ostaklu tal-umdità), kolla (klassi tal-polyurethane), kopolimeru ta' ethylene u l-aċidu metakriliku (reżina siġillanti għall-integrità tal-imballaġġ).

Pakkett ta' 30 qartas.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu għar-rimi u mmaniggar ieħor**

Il-qratas għandhom jinfethu biss meta tithejja d-doża. Il-kontenut shih ta' kull qartas għandu jithallat ma' tal-anqas 30 ml ta' likwidu (ilma, ħalib, meraq tal-frott), jew 3 imgharef ta' ikel semisolidu (jogurt jew zalza tat-tuffieħ). Id-doża preparata għandha tithallat sew qabel l-ghoti. L-ammont ta' likwidu jew ikel semisolidu jista' jżied abbażi tal-preferenza tal-pazjent.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema' kif jitolbu l-liġijiet lokali.



## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Translarna 125 mg bċejjeċ żgħar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-halq  
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg bċejjeċ żgħar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-halq  
EU/1/13/902/002

Translarna 1000 mg bċejjeċ żgħar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-halq  
EU/1/13/902/003

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 31 ta' Lulju, 2014  
Data tal-ahhar tiġdid: 16 ta' Ġunju

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPEĊIFIKU GHAT-TKOMPLIJA TA' MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Almac Pharma Services Ltd.  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Co. Armagh BT63 5UA  
Ir-Renju Unit

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi zmien 6 xhur wara l-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi mehtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata, speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

**E. OBBLIGU SPECIFIKU GHAT-TKOMPLIJA TA' MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

Peress li din hi Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14(7) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
Sabiex jikkonferma l-effikaċja u sigurtà ta' ataluren fil-kura ta' pazjenti ambulanti b'nmDMD li jkollhom 5 snin jew aktar, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju multiċentriku, li fih il-partiċipanti jintagħzlu b'mod każwali, double-blind, li jdum 18-il xahar, ikkontrollat bi placebo, segwit minn estensjoni open-label ta' 18-il xahar, skont il-Protokoll miftiehem.	Ir-rapport finali tal-istudju għandu jiġi sottomess sa: Data mistennija: Settembru 2021

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A.TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Kaxxa tal-Kartun**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Translarna 125 mg bċejjeċ zgħar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-halq ataluren

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull qartas fih 125 mg ataluren

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Bċejjeċ zgħar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-halq  
30 qartas

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif fil-pakkett qabel l-użu  
Għall-użu mill-halq

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/13/902/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta ta' tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Translarna 125 mg



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ UNITAJIET ŻĠGAR TA' PPAKKJAR LI  
JMISS MAL-PRODOTT**

**Qartas tal-aluminju**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Translarna 125 mg b'cejjec żġhar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-halq  
ataluren

Ghall-użu mill-halq

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

125 mg

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Kaxxa tal-Kartun**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Translarna 250 mg bċejjeċ zghar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-halq ataluren

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull qartas fih 250 mg ataluren

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Bċejjeċ zghar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-halq  
30 qartas

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif fil-pakkett qabel l-użu  
Ghall-użu mill-halq

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/13/902/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta ta' tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Translarna 250 mg

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ UNITAJIET ŻĠGAR TA' PPAKKJAR LI  
JMISS MAL-PRODOTT**

**Qartas tal-aluminju**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Translarna 250 mg b'cejjeċ żġhar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-halq  
ataluren

Ghall-użu mill-halq

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

250 mg

**6. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Kaxxa tal-Kartun**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Translarna 1,000 mg bċejjeċ żgħar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-halq ataluren

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull qartas fih 1000 mg ataluren

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Bċejjeċ żgħar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-halq  
30 qartas

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif fil-pakkett qabel l-użu  
Għall-użu mill-halq

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/13/902/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta ta' tabib

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Translarna 1,000 mg

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ UNITAJIET ŻĠHAR TA' PPAKKJAR LI  
JMISS MAL-PRODOTT**

**Qartas tal-aluminju**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Translarna 1000 mg bċejjeċ żġhar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-ħalq  
ataluren

Għall-użu mill-ħalq

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

1000 mg

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Translarna 125 mg bċejjeċ żgħar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-halq**  
**Translarna 250 mg bċejjeċ żgħar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-halq**  
**Translarna 1000 mg bċejjeċ żgħar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-halq**  
ataluren

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-hsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Translarna u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Translarna
3. Kif għandek tieħu Translarna
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Translarna
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### **1. X'inhu Translarna u għal xiex jintuża**

Translarna huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva ataluren.

Translarna jintuża biex jikkura distrofija muskolari ta' Duchenne li tirriżulta minn difett ġenetiku speċifiku li jaffettwa l-funzjoni normali tal-muskoli.

Translarna jintuża biex jikkura pazjenti li għandhom 5 snin u aktar, li jistgħu jimxu.

Inti jew it-tifel/tifla tiegħek tkunu ġejtu ttestjati mit-tabib tiegħek qabel tibdew il-kura b'translarna, sabiex jiġi kkonfermat li l-marda tiegħek hija adatta għall-kura b'din il-mediċina.

### **Kif jahdem Translarna?**

Id-distrofija muskolari ta' Duchenne hija kkawzata minn bidliet ġenetiċi li jirriżultaw f'anormalità fi proteina tal-muskolu msejha dystrophin li hija meħtieġa għall-muskoli biex jahdmu sew. Translarna jippermetti l-produzzjoni ta' dystrophin li jahdem u jgħin lill-muskoli jahdmu sew.

### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Translarna**

#### **Tihux Translarna**

- jekk inti allergiku għal ataluren jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk qiegħed tingħata kura b'ċerti antibijotiċi, bħal gentamicin, tobramycin, jew streptomycin permezz ta' injezzjoni ġo vina.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

It-tabib tieghek irid ikun għamel test tad-demmm biex jikkonferma li l-marda tieghek hija adatta għall-kura b'Translarna. Jekk għandek xi problema bil-fwied jew bil-kliewi, it-tabib tieghek għandu jiċċekkja l-funzjonijiet tal-fwied u l-kliewi tieghek regolarment.

It-tabib tieghek se jgħid jittestja l-livelli ta' lipidi (xahmijiet bħal kolesterol u trigliċeridi) fid-demmm tieghek u l-funzjoni tal-kliewi tieghek kull 6 sa 12-il xahar. It-tabib tieghek se jgħid jissorvelja l-pressjoni tad-demmm tieghek kull 6 xhur, jekk tkun qed tiehu medicina b'kortikosteroidi.

### Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal li għandhom anqas minn 5 snin peress li ma gietx ittestjata f'dan il-grupp ta' pazjenti.

### Mediċini oħra u Translarna

Għid lit-tabib tieghek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra. B'mod partikolari tihux Translarna mal-antibijotiċi gentamicin, tobramycin, jew streptomycin li jingħataw b'injezzjoni. Dawn jistgħu jaffettwaw il-funzjoni tal-kliewi tieghek.

Għid lit-tabib tieghek jekk qiegħed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

Mediċina	Li ġeneralment tiġi ordnata għal
aciclovir	kura ta' ġidri r-rih [variċella]
adefovir	kura ta' epatite B kronika u/jew HIV
atorvastatin	tnaqqis tal-lipidi
benzylpenicillin	infezzjonijiet severi
bumetanide	kura jew prevenzjoni ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb
captopril	kura jew prevenzjoni ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb
ciprofloxacin	kura ta' infezzjonijiet
famotidine	kura ta' ulċeri duodenali attivi, marda ta' rifluss gastroesofagali
furosemide	kura jew prevenzjoni ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb
methotrexate	artrite reumatika, psorjasi
olmesartan	pressjoni għolja essenzjali fl-adulti
oseltamivir	prevenzjoni ta' influwenza
phenobarbital	li jinduċu l-irqad, jipprevjenu l-aċċessjonijiet
pitavastatin	tnaqqis tal-lipidi
pravastatin	tnaqqis tal-lipidi
rifampicin	kura għat-tuberkolozi
rosuvastatin	tnaqqis tal-lipidi
sitagliptin	dijabete tat-tip 2
telmisartan	kura jew prevenzjoni ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb
valsartan	kura jew prevenzjoni ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb

Xi whud minn dawn il-mediċini ma ġewx ittestjati flimkien ma' Translarna u t-tabib tieghek jaf jiddeċiedi li jissorveljak mill-qrib.

### Tqala u treddiġh

Jekk inti tqala jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqala jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-medicina. Jekk tinqabad tqala meta tkun qed tiehu Translarna, ikkonsulta t-tabib tieghek immedjatament peress li huwa rrakomandat li ma tihux Translarna meta tkun tqala jew qed tredda'.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Jekk thossok stordut/a, issuqx, tmurx bir-rotta jew tuza magni.

### **3. Kif ghandek tiehu Translarna**

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Dejjem ghandek ta'ccerta magghom jekk ikollok xi dubju.

Translarna huwa disponibbli fil-qawwiet ta' qratas li ghejjin: 125 mg, 250 mg u 1000 mg ta' ataluren f'kull qartas. It-tabib jew l-ispizjar tieghek sejr in jghidulek l-ghadd ezatt ta' qratas u x'qawwa ghandek tiehu kull darba.

Id-doza tieghek ta' Translarna tiddependi fuq il-piz tal-gisem tieghek. Id-doza rakkomandata hija 10 mg/kg piz tal-gisem filghodu, 10 mg/kg piz tal-gisem f'nofsinhar, u 20 mg/kg piz tal-gisem filghaxija (li tirrizulta f'doza ta' kuljum totali ta' 40 mg/kg piz tal-gisem).

Il-medicina tittiehed mill-halq u titthallat ma' likwidu jew ma' ikel semisolidu.

Iftah il-qartas biss meta tkun sejjer tiehu l-medicina u uza l-ammont kollu mill-qartas. Il-kontenut kollu ta' kull qartas ghandu jithallat ma' mill-inqas 30 ml ta' likwidu (ilma, halib, meraq tal-frott), jew fi 3 imgharef ta' ikel semisolidu (jogurt jew zalza tat-tuffieh). Hallat id-doza ppreparata sew qabel tehodha. L-ammont ta' likwidu jew ikel semisolidu jista' jizdied abbazi tal-preferenza tieghek.

Tabella tal-pozoloġija

Medda ta' Piż (kg)		Ghadd ta' Qratas								
		Filghodu			Nofsinhar			Filghaxija		
		qratas ta' 125 m g	qratas ta' 250 m g	qratas ta' 1000 m g	qratas ta' 125 m g	qratas ta' 250 m g	qratas ta' 1000 m g	qratas ta' 125 m g	qratas ta' 250 m g	qratas ta' 1000 m g
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

Hu Translarna mill-halq 3 darbiet kuljum; filghodu, f'nofsinhar u filghaxija. Ghandu jkun hemm 6 sigħat bejn id-dozi ta' filghodu u nofsinhar, 6 sigħat bejn id-dozi ta' nofsinhar u filghaxija, u 12-il siegħa bejn id-doza ta' filghaxija u l-ewwel doza tal-jum li jmiss. Pereżempju, trid tiehu Translarna fis-7:00 AM filghodu mal-kolazzjon, fis-1:00 PM wara nofsinhar mal-ikla, u għal darb'ohra fis-7:00 PM filghaxija mal-pranzu.

Ixrob ilma jew likwidi ohra b'mod regolari biex tevita deidrazzjoni meta tuża Translarna.

**Jekk tiehu Translarna aktar milli suppost**

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tiehu aktar mid-doza rakkomandata ta' Translarna. Jaf tesperjenza uġiħ ta' ras, nawseja, rimettar jew dijarea hafifa.

**Jekk tinsa tiehu Translarna**

Jekk iddum ma tiehu Translarna inqas minn 3 sigħat wara d-dozi ta' filghodu jew nofsinhar, jew inqas minn 6 sigħat wara d-doza ta' filghaxija, hu d-doza. Ftakar biex tiehu d-doza li jmiss fil-hin. Jekk iddum ma tiehu Translarna għal aktar minn 3 sigħat wara d-dozi ta' filghodu jew nofsinhar, jew għal aktar minn 6 sigħat wara d-doza ta' filghaxija, tihux id-doza. Izda, hu d-dozi li jmiss fil-hin.

M'għandekx tiehu doza doppja biex tagħmel tajjeb għal doza li tkun insejt tiehu. Huwa importanti li tiehu d-doza t-tajba. Translarna jaf ma jkunx daqshekk effikaċi fil-kura tas-sintomi tiegħek jekk tiehu aktar mid-doza rakkomandata.

## **Jekk tiegħaf tiehu Translarna**

Tiqafx tiehu Translarna minghajr ma l-ewwel titkellem mat-tabib tiegħek.

Jekk ikollok aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Jaf ikollok wiehed jew aktar mill-effetti sekondarji li ġejjin wara li tiehu Translarna:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Rimettar

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Nuqqas ta' aptit
- Livelli għoljin ta' triglycerides fid-demmm
- Uġiġħ ta' ras
- Thossok imdardar
- Telf ta' piż
- Pressjoni tad-demmm għolja
- Sogħla
- Tinfaraġ
- Stitikezza
- Gass
- Skumdità fl-istonku
- Uġiġħ fl-istonku
- Raxx
- Uġiġħ fid-dirghajn jew fir-riglejn
- Uġiġħ fis-sider
- Awrina involontarja
- Demm fl-awrina
- Deni

Frekwenza mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli):

- Żidiet fil-lipidi fid-demmm
- Zidiet fit-test għall-funzjoni tal-kliewi

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

### **5. Kif taħzen Translarna**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-qartas. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna.

Hu kull doża ppreparata eżattament wara l-preparazzjoni. Armi d-doża ppreparata jekk ma tehdix fi żmien 24 siegħa mill-preparazzjoni jekk tinżamm go friġġ (2 - 8°C), jew fi żmien 3 sigħat f' temperatura ambjentali (15 - 30°C).

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Translarna**

Translarna huwa disponibbli fi 3 qawwiet, li kull waħda minnhom fiha 125 mg, 250 mg u 1000 mg tas-sustanza attiva, imsejha ataluren. L-ingredjenti l-oħra huma: polydextrose (E1200), macrogol, poloxamer, mannitol (E421), crospovidone, hydroxyethyl cellulose, toġhma artifiċjali ta' vanilla (maltodextrin, artificial flavours u propylene glycol), silica, colloidal anhydrous (E551), magnesium stearate.

### **Kif jidher Translarna u l-kontenut tal-pakkett**

Translarna jikkonsisti fi bçejjec żgħar bojod għal bojod fl-isfar li jithalltu ma' likwidu biex jittiehed mill-halq li jkunu fi qratas.

Translarna huwa disponibbli f'pakketti li fihom 30 qartas.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

PTC Therapeutics International Limited

5th Floor

3 Grand Canal Plaza

Grand Canal Street Upper

Dublin 4

D04 EE70

I-Irlanda

### **Manifattur**

Almac Pharma Services

22 Seagoe Industrial Estate

Craigavon BT63 5QD

Ir-Renju Unit

PTC Therapeutics International Limited

5th Floor

3 Grand Canal Plaza

Grand Canal Street Upper

Dublin 4

D04 EE70

I-Irlanda

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**

Din il-mediċina nġhatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li hemm aktar evidenza li għad trid toħroġ dwar din il-mediċina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida dwar din il-mediċina għall-anqas darba fis-sena u l-fuljett ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kuri.