

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Translarna 125 mg granulaat voor orale suspensie
Translarna 250 mg granulaat voor orale suspensie
Translarna 1.000 mg granulaat voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Translarna 125 mg granulaat voor orale suspensie
Elk sachet bevat 125 mg ataluren.

Translarna 250 mg granulaat voor orale suspensie
Elk sachet bevat 250 mg ataluren.

Translarna 1.000 mg granulaat voor orale suspensie
Elk sachet bevat 1.000 mg ataluren.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor orale suspensie.
Wit tot gebroken wit granulaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Translarna is geïndiceerd voor de behandeling van spierdystrofie van Duchenne als gevolg van een nonsense-mutatie in het dystrofine-gen, bij ambulante patiënten van vijf jaar en ouder (zie rubriek 5.1). De werkzaamheid is niet aangetoond bij niet-ambulante patiënten.

De aanwezigheid van een nonsense-mutatie in het dystrofine-gen moet worden vastgesteld door middel van genetisch onderzoek (zie rubriek 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Translarna mag alleen worden gestart door specialisten die ervaren zijn in de behandeling van spierdystrofie van Duchenne/Becker.

Dosering

Ataluren dient driemaal daags oraal te worden toegediend.

De eerste dosis dient 's ochtends te worden ingenomen, de tweede 's middags en de derde 's avonds. De aanbevolen doseringsintervallen zijn zes uur tussen de ochtenddosis en de middagdosis, zes uur tussen de middagdosis en de avonddosis en twaalf uur tussen de avonddosis en de eerste dosis de volgende dag.

De aanbevolen dosis is 10 mg/kg lichaamsgewicht 's ochtends, 10 mg/kg lichaamsgewicht 's middags en 20 mg/kg lichaamsgewicht 's avonds (voor een totale dagelijkse dosis van 40 mg/kg lichaamsgewicht).

Translarna is verkrijgbaar in sachets van 125 mg, 250 mg en 1.000 mg. In de onderstaande tabel is aangegeven welke sachetsterkte(n) moet(en) worden gebruikt tijdens de opbouw naar de aanbevolen dosis op basis van lichaamsgewichtbereik.

Gewichtsbereik (kg)		Aantal sachets								
		Ochtend			Middag			Avond		
		125 mg sachets	250 mg sachets	1.000 mg sachets	125 mg sachets	250 mg sachets	1.000 mg sachets	125 mg sachets	250 mg sachets	1.000 mg sachets
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

Verlate of gemiste dosis

Als de toediening van ataluren na de ochtend- of middagdosis minder dan drie uur verlaat is of na de avonddosis minder dan zes uur, moet de dosis worden ingenomen zonder het verdere doseringsschema te wijzigen. Als de toediening van ataluren na de ochtend- of middagdosis meer dan drie uur verlaat is of na de avonddosis meer dan zes uur, mag de dosis niet meer worden ingenomen en moet de patiënt het gewone doseringsschema hervatten. De patiënt mag geen dubbele of extra dosis innemen als er een dosis is overgeslagen. Het is belangrijk dat de juiste dosis wordt toegediend. Verhoging van de dosis tot boven de aanbevolen dosis kan gepaard gaan met een verminderde werkzaamheid.

Bijzondere populaties

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van ataluren bij patiënten van 65 jaar en ouder zijn nog niet vastgesteld (zie rubriek 5.2).

Nier- en leverinsufficiëntie

De veiligheid en werkzaamheid van ataluren bij patiënten met nier- en leverinsufficiëntie zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Translarna bij kinderen in de leeftijd van zes maanden tot vijf jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Translarna moet oraal worden toegediend nadat het in dun of dik vloeibare voeding tot een suspensie is gemengd. Sachets mogen alleen worden geopend op het moment dat een dosis wordt klaargemaakt. De volledige inhoud van elk sachet moet worden vermengd met ten minste 30 ml dun vloeibare voeding (water, melk, vruchtensap), of drie eetlepels dik vloeibare voeding (yoghurt of appelmoes). De klaargemaakte dosis moet vóór toediening goed worden gemengd. De hoeveelheid dun of dik vloeibare voeding kan, afhankelijk van de voorkeur van de patiënt, worden verhoogd. Patiënten dienen de gehele dosis in te nemen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik van intraveneuze aminoglycosiden (zie rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten zonder een nonsense-mutatie

Er dient bij patiënten sprake te zijn van een nonsense-mutatie in het dystrofine-gen als onderdeel van de onderliggende ziekte-toestand, vastgesteld op basis van genetisch onderzoek. Patiënten die geen nonsense-mutatie hebben, mogen geen ataluren toegediend krijgen.

Nier- en leverinsufficiëntie

Patiënten met nier- en leverinsufficiëntie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Veranderingen in het lipideprofiel

Omdat bij sommige patiënten in klinische studies veranderingen in het lipideprofiel (verhoogde concentraties triglyceriden en cholesterol) werden gemeld, wordt geadviseerd totaalcholesterol, LDL, HDL en triglyceriden jaarlijks te controleren bij patiënten met nonsense-mutatie spierdystrofie van Duchenne (nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy, nmDMD) die ataluren toegediend krijgen, of vaker indien nodig op basis van de klinische status van de patiënt.

Hypertensie bij gelijktijdig gebruik van systemische corticosteroiden

Omdat bij sommige patiënten in klinische studies hypertensie werd gemeld bij gelijktijdig gebruik van systemische corticosteroiden, wordt geadviseerd de in rust gemeten systolische en diastolische bloeddruk bij nmDMD-patiënten die gelijktijdig met corticosteroiden ataluren toegediend krijgen, iedere zes maanden, of vaker indien nodig op basis van de klinische status van de patiënt, te controleren.

Controle van de nierfunctie

Omdat kleine verhogingen van de gemiddelde concentratie serumcreatinine, bloed-ureumstikstof (BUN) en cystatine C werden waargenomen in de gecontroleerde onderzoeken naar nmDMD, wordt geadviseerd serumcreatinine, BUN en cystatine C bij nmDMD-patiënten die ataluren toegediend krijgen, iedere zes tot twaalf maanden, of vaker indien nodig op basis van de klinische status van de patiënt, te controleren.

Mogelijke interacties met andere geneesmiddelen

Voorzichtigheid is geboden wanneer ataluren wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die inductoren van UGT1A9, of substraten van OAT1, OAT3 of OATP1B3 zijn (zie rubriek 4.5).

Aminoglycosiden

Het is aangetoond dat aminoglycosiden de “read-through”-activiteit van ataluren *in vitro* verminderen. Bovendien bleek dat ataluren de nefrotoxiciteit van intraveneuze aminoglycosiden verhoogde. De gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen en ataluren moet worden vermeden (zie rubriek 4.3). Aangezien het mechanisme waarmee ataluren de nefrotoxiciteit van intraveneuze aminoglycosiden verhoogt niet bekend is, wordt gelijktijdig gebruik van andere nefrotoxische geneesmiddelen en ataluren niet aanbevolen. Indien dit onvermijdbaar is (bijv. vancomycine bij de behandeling van MRSA), wordt geadviseerd de nierfunctie zorgvuldig te controleren (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aminoglycosiden

Ataluren mag niet gelijktijdig met intraveneuze aminoglycosiden worden toegediend, op basis van gevallen van verminderde nierfunctie waargenomen in een klinische studie bij patiënten met nmCF (zie rubriek 4.3).

Er traden verhogingen van serumcreatinine op bij verschillende nmCF-patiënten die werden behandeld met ataluren en intraveneuze aminoglycosiden in combinatie met andere antibiotica voor exacerbaties van cystische fibrose. De verhogingen van serumcreatinine verdwenen in alle gevallen na het stopzetten van de behandeling met intraveneuze aminoglycoside en voortzetting of onderbreking van de behandeling met Translarna. Deze bevindingen duiden erop dat gelijktijdige toediening van Translarna en intraveneuze aminoglycosiden het nefrotoxische effect van de aminoglycosiden kan versterken. Indien de behandeling met intraveneuze aminoglycosiden nodig is, moet de behandeling met Translarna daarom worden stopgezet. Twee dagen nadat de toediening van de aminoglycoside beëindigd is, kan de behandeling met Translarna worden hervat. Het effect van gelijktijdige toediening van ataluren en andere nefrotoxische geneesmiddelen is niet bekend.

Uitdroging kan in enkele van deze gevallen een rol spelen. Patiënten dienen een adequate hydratatie te handhaven terwijl ze ataluren innemen (zie rubriek 4.4).

Het effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van ataluren

Op basis van *in-vitro*-onderzoek is ataluren een substraat van UGT1A9. Gelijktijdige toediening van rifampicine, een sterke inductor van metabolische enzymen waaronder UGT1A9, verlaagde de blootstelling aan ataluren met 30%. De significantie van deze bevindingen voor mensen is onbekend. Voorzichtigheid is geboden wanneer ataluren wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die inductoren zijn van UGT1A9 (bijv. rifampicine).

Het effect van ataluren op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Op basis van *in-vitro*-onderzoeken kan ataluren mogelijk UGT1A9, organisch aniontransporteiwit 1 (OAT1), organisch aniontransporteiwit 3 (OAT3) en organisch aniontransporterend polypeptide 1B3 (OATP1B3) remmen. Gelijktijdige toediening van ataluren met mycofenolaatmofetil bij gezonde proefpersonen was niet van invloed op de blootstelling van de actieve metaboliet ervan, mycofenolzuur (een substraat van UGT1A9). Er is geen dosisaanpassing nodig wanneer ataluren gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die substraten zijn van UGT1A9. Voorzichtigheid is geboden wanneer ataluren wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die substraten van OAT1 of OATP1B3 zijn, vanwege het risico op verhoogde concentraties van deze geneesmiddelen (bijv. oseltamivir, aciclovir, captopril, furosemide, bumetanide, valsartan, pravastatine, rosuvastatine, atorvastatine, pitavastatine). Voorzichtigheid is ook geboden wanneer ataluren tegelijk wordt toegediend met OAT3-substraten (bijv. ciprofloxacine), met name die OAT3-substraten met een smal

therapeutisch venster. In een klinische studie was de mate van blootstelling voor ciprofloxacin 32% hoger in de aanwezigheid van ataluren.

In een afzonderlijke klinische studie was de mate van blootstelling voor adefovir 60% hoger in de aanwezigheid van ataluren. Voorzichtigheid is geboden wanneer ataluren wordt toegediend in combinatie met adefovir.

Op basis van *in-vitro*-onderzoeken is ataluren naar verwachting geen remmer van P-gp-gemedieerd transport of cytochroom-P450-gemedieerd metabolisme. Ook wordt niet verwacht dat ataluren *in vivo* een inductor van cytochroom-P450-iso-enzymen is.

Gelijktijdige toediening van corticosteroiden (deflazacort, prednison of prednisolon) en ataluren was niet van invloed op de plasmaconcentraties van ataluren. Er werd geen klinisch relevante verandering in de plasmaconcentraties van corticosteroiden waargenomen bij gelijktijdige toediening van ataluren. Deze gegevens wijzen niet op een duidelijke geneesmiddeleninteractie tussen corticosteroiden en ataluren, en er zijn geen dosisaanpassingen nodig.

Geneesmiddelen die het p-glycoproteïne-transporteiwit beïnvloeden

In vitro is ataluren geen substraat voor het p-glycoproteïne-transporteiwit. De farmacokinetiek van ataluren wordt waarschijnlijk niet beïnvloed door geneesmiddelen die het p-glycoproteïne-transporteiwit remmen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van ataluren bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit alleen gebleken bij doses die resulteerden in maternale toxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg wordt geadviseerd het gebruik van ataluren te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ataluren/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat ataluren/metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met ataluren.

Vruchtbaarheid

Niet-klinische gegevens duiden niet op een gevaar voor mensen op basis van een standaard vruchtbaarheidsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het effect van ataluren op de rijvaardigheid, fietsvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen is niet onderzocht. Patiënten die last hebben van duizeligheid dienen voorzichtigheid te betrachten wanneer ze een voertuig besturen, fietsen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van ataluren is gebaseerd op samengevoegde gegevens van twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken van 48 weken die uitgevoerd

werden bij in totaal 232 mannelijke patiënten met spierdystrofie van Duchenne (nmDMD) als gevolg van een nonsense-mutatie, behandeld met de aanbevolen dosis van 40 mg/kg/dag (10, 10, 20 mg/kg; n=172) of met een dosis van 80 mg/kg/dag (20, 20, 40 mg/kg; n=60), vergeleken met placebo-patiënten (n=172).

De vaakst voorkomende bijwerkingen in de 2 placebogecontroleerde onderzoeken waren braken, diarree, misselijkheid, hoofdpijn, pijn in de bovenbuik, en flatulentie. Deze kwamen allemaal voor bij $\geq 5\%$ van alle patiënten behandeld met ataluren. In beide onderzoeken stopte 1/232 (0,43%) patiënten behandeld met ataluren omwille van de bijwerking obstipatie, en 1/172 (0,58%) placebo-patiënten stopte met de behandeling omwille van de bijwerking ziekteprogressie (verlies van beweging).

Bijwerkingen waren meestal licht tot matig van ernst, en er werden in deze beide onderzoeken geen behandelingsgerelateerde ernstige bijwerkingen gemeld bij patiënten behandeld met ataluren.

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten met nmDMD die in de 2 placebogecontroleerde onderzoeken werden behandeld met de aanbevolen dagelijkse dosis van 40 mg/kg/dag ataluren, staan vermeld in Tabel 1. Bijwerkingen gemeld bij >1 patiënt in de groep met 40 mg/kg/dag en met een frequentie groter dan in de placebogroep zijn geclassificeerd volgens de MedDRA-systeem/orgaanklasse, voorkeurstern en frequentie. De frequentiegroepen zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$) en vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$).

Tabel 1. Bijwerkingen gemeld bij >1 nmDMD-patiënt behandeld met ataluren, met een frequentie groter dan placebo in de 2 placebogecontroleerde onderzoeken (gepoolde analyse)

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Frequentie niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust, hypertriglyceridemie	Verandering in het lipidenprofiel (verhoogde concentratie triglyceriden en cholesterol)
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	
Bloedvataandoeningen		Hypertensie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Hoest, epistaxis	
Maagdarmstelselaandoeningen	Braken	Misselijkheid, pijn in de bovenbuik, flatulentie, maagklachten, obstipatie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Erythemateuze uitslag	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Pijn in ledematen, musculoskeletale pijn op de borst	
Nier- en urinewegaandoeningen		Hematurie, enurese	Verandering in nierfunctietests (verhoogde concentratie creatinine, bloed-ureumstikstof, cystatine C)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie, gewichtsafname	

In een 48 weken durende open-label verlengingsstudie bij patiënten met nmDMD vertoonden ambulante en niet-ambulante patiënten een soortgelijk veiligheidsprofiel. Er zijn geen veiligheidsgegevens op lange termijn beschikbaar.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen (laboratoriumafwijkingen)

Serumlipiden

Tijdens de gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken naar nmDMD waren de gemiddelde concentraties totaalcholesterol en triglyceriden normaal bij baseline, waarna deze stegen en borderline-hoge of hoge waarden bereikten. De lipidenconcentratie ging bij een iets hoger percentage van patiënten die ataluren kregen, vergeleken met diegenen die placebo kregen, van normaal bij baseline naar hoog (boven de bovenlimiet van normaal) in week 48, (respectievelijk totale cholesterol 15,1% t.o.v. 6,1%, triglyceriden 21,1% t.o.v. 13,4%). De waarden stabiliseerden doorgaans in een vroeg stadium van het onderzoek en stegen niet verder bij voortzetting van de behandeling.

Nierfunctietests

Tijdens de gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken werden kleine verhogingen van de gemiddelde concentraties serumcreatinine, BUN en cystatine C waargenomen. De waarden stabiliseerden doorgaans in een vroeg stadium van het onderzoek en stegen niet verder bij voortzetting van de behandeling.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Bijlage V](#).

4.9 Overdosering

Gezonde vrijwilligers die een enkelvoudige orale dosis van 200 mg/kg ataluren toegediend kregen, hadden last van tijdelijke lichte symptomen van hoofdpijn, misselijkheid, braken en diarree. Er werden bij deze proefpersonen geen ernstige bijwerkingen waargenomen. In geval van een vermoede overdosis dient ondersteunende medische zorg te worden verleend waaronder overleg met een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en zorgvuldige controle van de klinische status van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere geneesmiddelen voor stoornissen van het spierskeletstelsel, ATC-code: M09AX03

Werkingsmechanisme

Een nonsense-mutatie in het DNA leidt tot een voortijdig stopcodon in het mRNA. Dit voortijdige stopcodon in het mRNA veroorzaakt ziekte doordat de translatie wordt beëindigd voordat een eiwit van volledige lengte is gegenereerd. Ataluren maakt een ribosomale 'read-through' van mRNA dat een dergelijke voortijdige stopcodon bevat, mogelijk, wat resulteert in de productie van een eiwit van volledige lengte.

Farmacodynamische effecten

Met niet-klinische *in-vitro*-experimenten tijdens cellulaire tests op het gebied van nonsense-mutatie en bij vislarven gekweekt in een atalurenoplossing werd aangetoond dat ataluren een ribosomale 'read-through' mogelijk maakte met een klokvormige (omgekeerde u-vorm) concentratie-respons-relatie. Er wordt als hypothese gesteld dat de dosis-respons-relatie *in vivo* mogelijk ook klokvormig is, maar de *in-vivo*-gegevens waren te beperkt om deze hypothese in een muismodel voor nmDMD en bij mensen te kunnen bevestigen.

Niet-klinische *in-vitro*-onderzoeken duiden erop dat voortdurende blootstelling aan ataluren mogelijk van belang is bij het maximaliseren van activiteit en dat invloeden van de werkzame stof op de ribosomale 'read-through' van voortijdige stopcodons kort na het stopzetten van de behandeling met ataluren verdwijnen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Translarna werden beoordeeld in 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken naar nmDMD. Het primaire werkzaamheidseindpunt was in beide onderzoeken de verandering van de gelopen afstand in 6 minuten (6 Minute Walk Distance, 6MWD) in week 48. Andere eindpunten die in beide onderzoeken opgenomen waren, waren tijd tot aanhoudende 10% verslechtering van 6WMD, verandering in tijd om 10 meter te rennen/lopen in week 48, verandering in tijd om vier traptreden omhoog te gaan in week 48, en verandering in tijd om vier traptreden omlaag te gaan in week 48. Patiënten moesten ook een

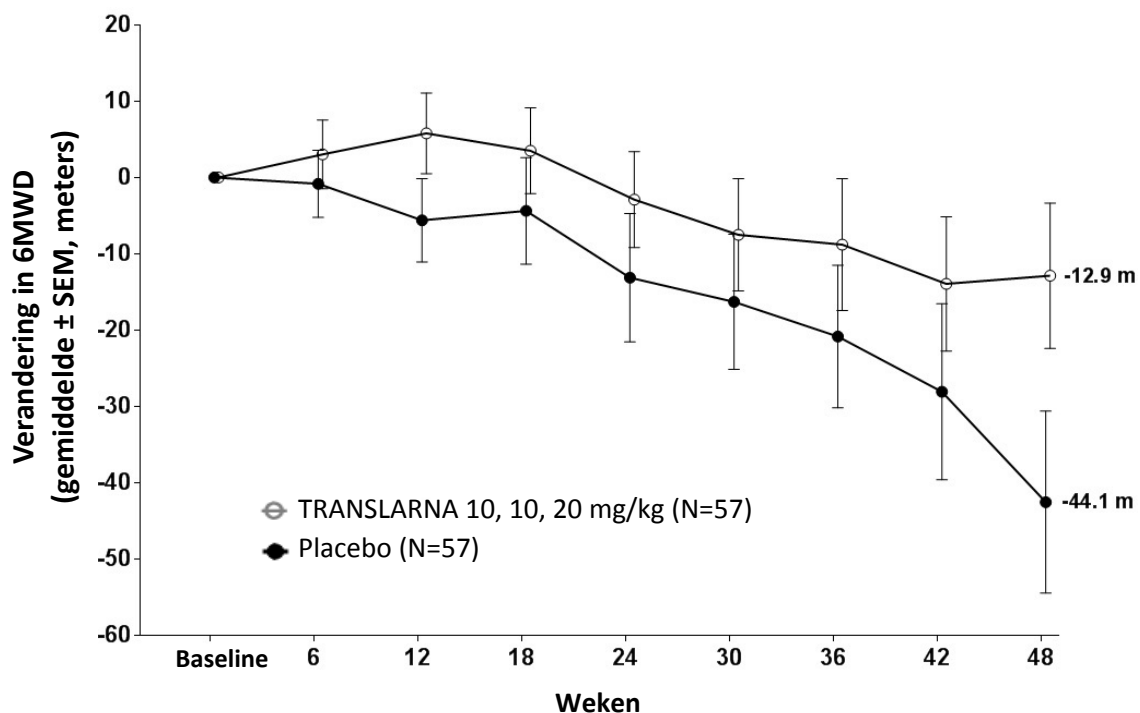
gedocumenteerde bevestiging hebben van de aanwezigheid van een nonsense-mutatie in het dystrofine-gen, vastgesteld door middel van gensequentiebepaling.

Onderzoek 1 evalueerde 174 mannelijke patiënten van 5 tot 20 jaar. Alle patiënten moesten ≥ 75 meter kunnen lopen zonder gebruik van hulpmiddelen tijdens een zes-minuten-looptest (6MWT). De meerderheid van de patiënten in alle behandelingsgroepen was blank (90%). De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 en kregen driemaal daags ('s ochtends, 's middags en 's avonds) ataluren of placebo toegediend, waarbij 57 patiënten ataluren 40 mg/kg/dag (10, 10, 20 mg/kg) kregen, 60 patiënten ataluren 80 mg/kg/dag (20, 20, 40 mg/kg) kregen, en 57 patiënten placebo kregen.

In onderzoek 1 bleek uit de post-hocanalyse van het primaire eindpunt dat bij patiënten die ataluren 40 mg/kg/dag toegediend kregen, de 6MWD van baseline tot week 48 gemiddeld 12,9 meter afnam en bij patiënten die placebo kregen gemiddeld 44,1 meter (afbeelding 1). De gemiddelde verandering in de waargenomen 6MWD van baseline tot week 48 was in de arm die ataluren 40 mg/kg/dag toegediend kreeg dus 31,3 meter kleiner dan in de placeboarm ($p=0,056$). In een statistische modelschatting was het gemiddelde verschil 31,7 meter (aangepaste $p=0,0367$). Er was geen verschil tussen ataluren 80 mg/kg/dag en placebo.

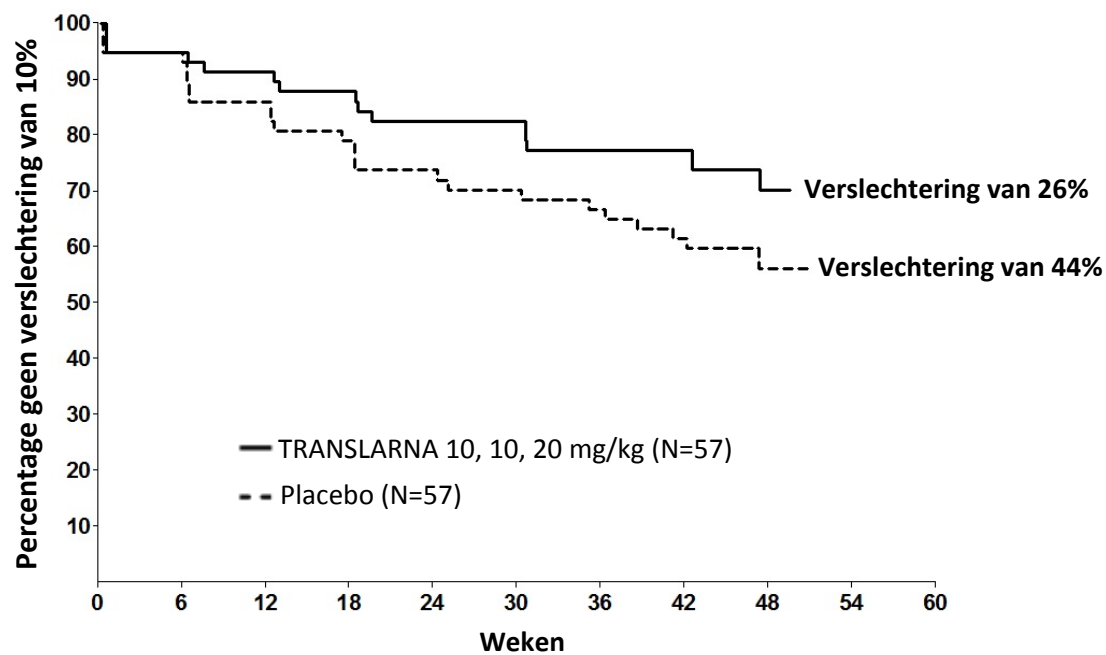
Deze resultaten wijzen erop dat ataluren 40 mg/kg/dag het verlies van het loopvermogen bij nmDMD-patiënten vertraagt.

Afbeelding 1. Gemiddelde verandering in zes minuten loopafstand (Onderzoek 1)



Uit een post-hocanalyse van de tijd tot een blijvende verslechtering in de 6MWD van 10% bleek dat 26% van de patiënten in de arm die ataluren 40 mg/kg/dag toegediend kreeg in week 48 progressie vertoonde ten opzichte van 44% in de placebo-groep ($p=0,0652$) (afbeelding 2). Er was geen verschil tussen ataluren 80 mg/kg/dag en placebo. Deze resultaten duiden erop dat van de patiënten die ataluren 40 mg/kg/dag toegediend kregen, bij een kleiner aantal een verslechtering in de 6MWD optrad gedurende 48 weken.

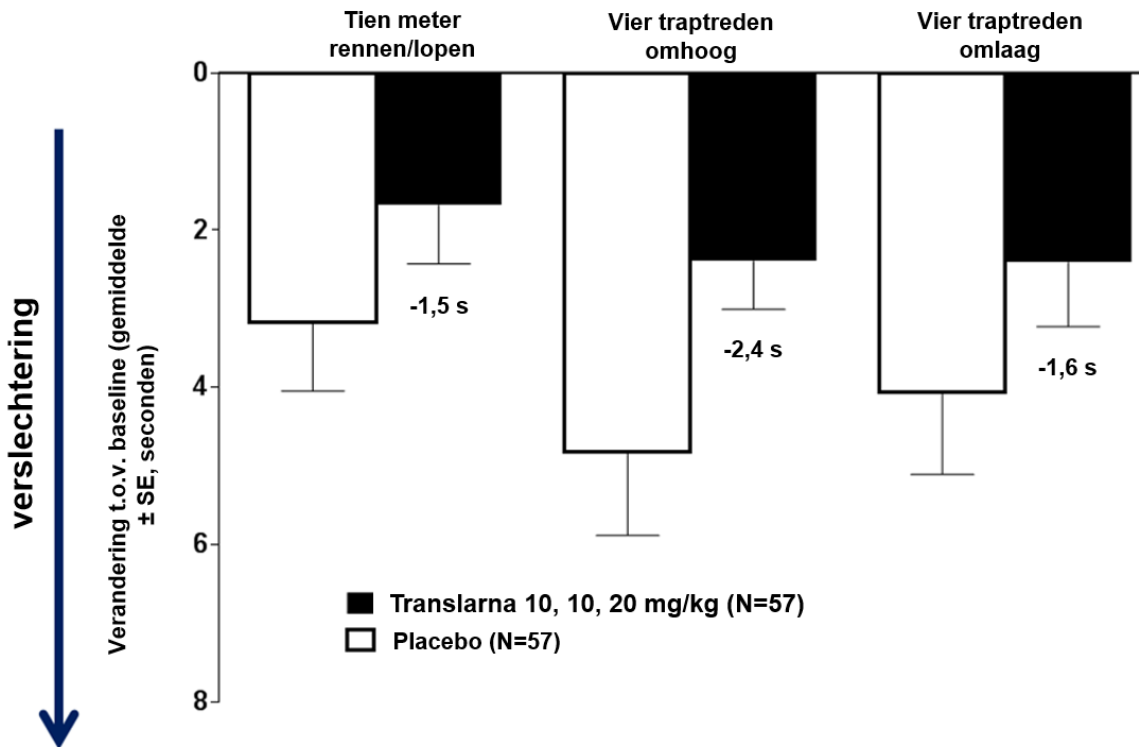
Afbeelding 2. Kaplan-Meiercurve van tijd tot blijvende verslechtering in de 6MWD van 10% (Onderzoek 1)



Tijdfunctietests (TFT's), tests waarin werd gemeten hoeveel tijd nodig is om tien meter te rennen/lopen, vier traptreden omhoog te gaan en vier traptreden omlaag te gaan, toonden aan dat er bij patiënten die met ataluren behandeld werden sprake was van een kleinere toename van de tijd die nodig is om tien meter te rennen/lopen, vier traptreden omhoog te gaan en vier traptreden omlaag te gaan, wat wijst op een vertraging van de progressie van nmDMD ten opzichte van placebo.

De gemiddelde verandering in de tijdfunctietests van baseline tot week 48 was kleiner in de arm die ataluren 40 mg/kg/dag toegediend kreeg dan in de placeboarm voor wat betreft de tijd die nodig is om tien meter te rennen/lopen (1,5 seconden minder), de tijd die nodig is om vier traptreden omhoog te gaan (2,4 seconden minder) en de tijd die nodig is om vier traptreden omlaag te gaan (1,6 seconden minder), afbeelding 3.

Afbeelding 3. Gemiddelde verandering in tijdfunctietests (Onderzoek 1)



Resultaten van de 6MWD bij patiënten met een baseline 6MWD <350 meter

Bij patiënten met een baseline 6MWD <350 meter was de gemiddelde verandering van de waargenomen 6MWD van baseline tot week 48 in de arm die ataluren 40 mg/kg/dag toegediend kreeg 68 meter kleiner dan in de placeboarm ($p=0,0053$).

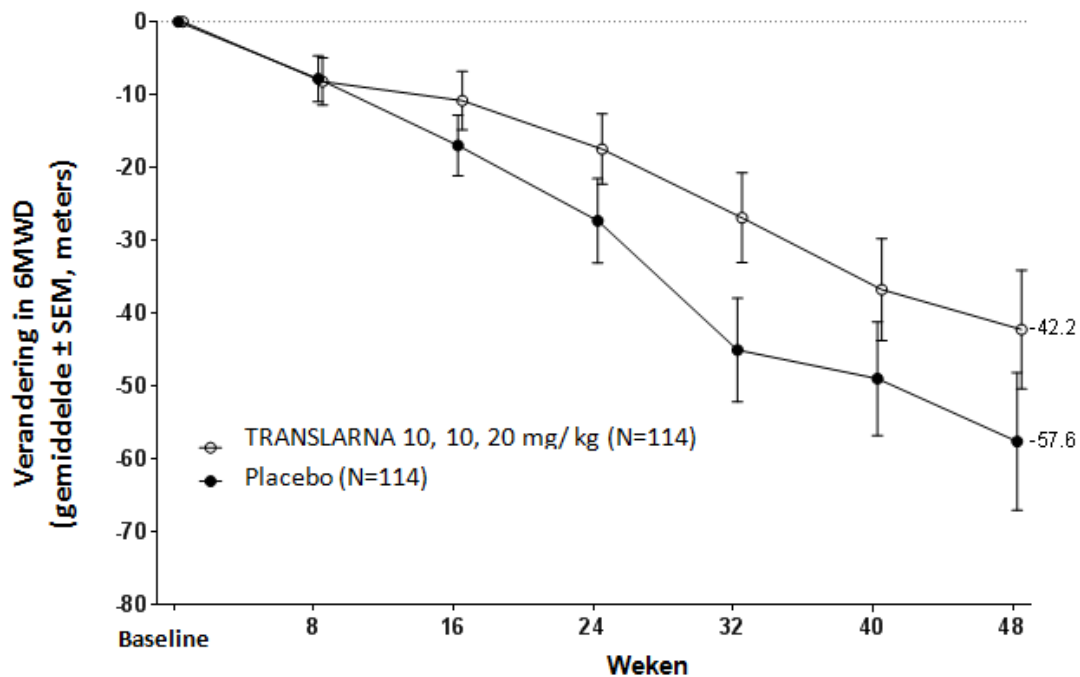
Bij deze patiënten was de gemiddelde verandering in de tijdfunctietests van baseline tot week 48 kleiner in de arm die ataluren 40 mg/kg/dag toegediend kreeg dan in de placeboarm voor wat betreft de tijd die nodig is om tien meter te rennen/lopen (3,5 seconden minder), de tijd die nodig is om vier traptreden omhoog te gaan (6,4 seconden minder) en de tijd die nodig is om vier traptreden omlaag te gaan (5,0 seconden minder).

Onderzoek 2 evalueerde 230 mannelijke patiënten van 7 tot 14 jaar. Alle patiënten moesten ≥ 150 meter kunnen lopen, waarbij wordt voorspeld dat minder dan 80% geen gebruik van hulpmiddelen nodig zou hebben tijdens een 6MWT bij de screening. De meerderheid van de patiënten in beide behandelingsgroepen was blank (76%). De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 en kregen driemaal daags ('s ochtends, 's middags en 's avonds) ataluren 40 mg/kg/dag ($n=115$) of placebo ($n=115$) toegediend.

Patiënten die met ataluren behandeld waren, ondervonden klinisch voordeel gemeten aan de hand van numeriek gunstige verschillen ten opzichte van placebo wat betreft de primaire en de secundaire werkzaamheidseindpunten. Aangezien het primaire eindpunt (verandering in 6MWD vanaf baseline tot week 48) geen statistische significantie ($p \leq 0,05$) behaalde, moeten alle andere p-waarden als nominaal beschouwd worden.

In de ITT-populatie was tussen baseline en week 48 de gemiddelde verandering in waargenomen 6MWD 15,4 meter beter in de groep met ataluren 40 mg/kg/dag dan in de groep met placebo. In een statistisch model was het geschatte gemiddelde verschil 13,0 meter ($p=0,213$), zie afbeelding 4. De scheiding tussen ataluren en placebo werd behouden vanaf week 16 tot en met het einde van het onderzoek.

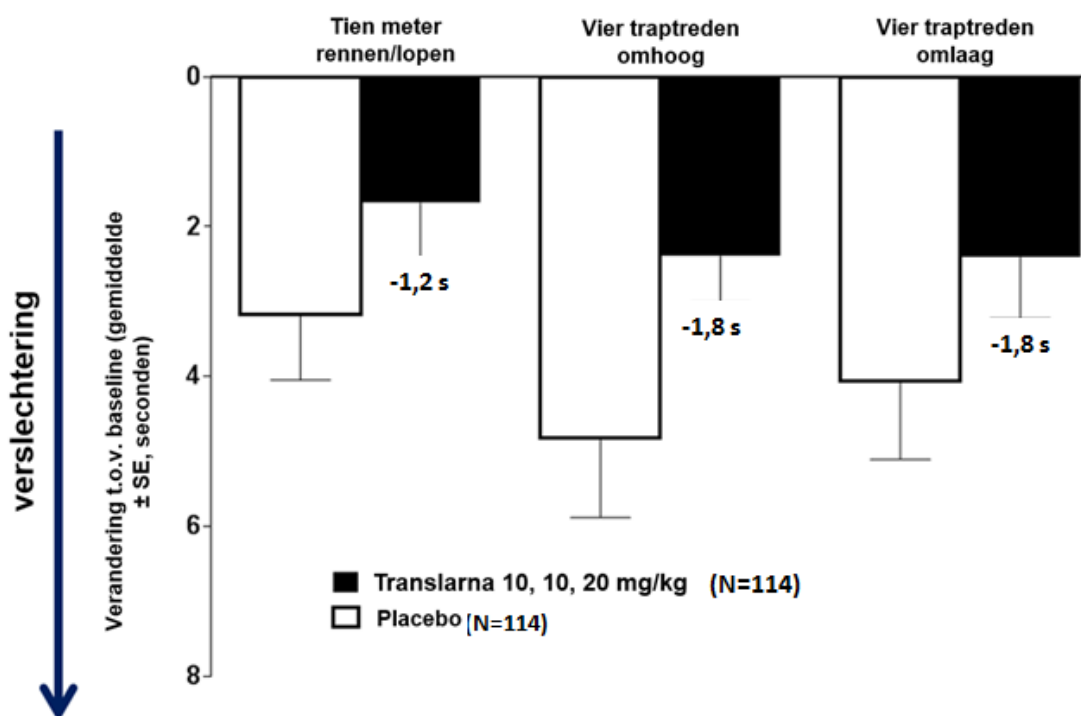
Afbeelding 4. Gemiddelde verandering in 6 minuten loopafstand (Onderzoek 2)



Over 48 weken vertoonden patiënten die met ataluren behandeld werden minder verslechtering van spierfunctie, wat bewezen wordt door kleinere toenames in tijd om 10 meter te rennen/lopen, vier traptreden omhoog te gaan en vier traptreden omlaag te gaan in de atalurengroep ten opzichte van de placebogroep. De verschillen in het voordeel van ataluren ten opzichte van placebo voor gemiddelde veranderingen in tijdfunctietests in week 48 in de ITT-populatie overschreden de drempel voor een klinisch significant verschil (veranderingen ~1 tot 1,5 seconde).

De gemiddelde verandering in tijdfunctietests vanaf baseline tot week 48 was beter in de groep met ataluren 40 mg/kg/dag dan bij placebo voor waargenomen tijd om 10 meter te rennen/lopen (1,2 seconde beter, $p=0,117$), tijd om vier traptreden omhoog te gaan (1,8 seconde beter, $p=0,058$), en tijd om vier traptreden omlaag te gaan (1,8 seconde beter, $p=0,012$), zie afbeelding 5.

Afbeelding 5. Gemiddelde verandering in tijdfunctietests (Onderzoek 2).



Tijd tot 10% verslechtering in 6MWD werd gedefinieerd als de laatste tijd dat 6MWD geen 10% slechter was dan baseline. In de ITT-populatie was de hazard-ratio voor ataluren ten opzichte van placebo 0,75 ($p=0,160$), wat een vermindering van 25% betekent van het risico op verslechtering van 10% in 6MWD.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ataluren in twee subgroepen van pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot jonger dan 28 dagen en zuigelingen vanaf 28 dagen tot jonger dan zes maanden met nmDMD, zoals vastgesteld in het pediatrich implementatieplan (PIP) bij de toegekende indicatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ataluren in één subgroep van pediatriche patiënten vanaf zes maanden tot jonger dan vijf jaar met nmDMD, zoals vastgesteld in het pediatrich implementatieplan (PIP) bij de toegekende indicatie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De toediening van ataluren met een dosis aangepast aan het lichaamsgewicht (mg/kg) resulteerde in vergelijkbare steady-stateblootstellingen (AUC) bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met nmDMD met wijd uiteenlopende lichaamsgewichten. Hoewel ataluren praktisch onoplosbaar is in water, wordt ataluren gemakkelijk geabsorbeerd na orale toediening als suspensie.

Algemene eigenschappen van ataluren na toediening

Absorptie

De piekplasmaconcentraties van ataluren worden ongeveer 1,5 uur na toediening bereikt bij proefpersonen die het geneesmiddel binnen 30 minuten na een maaltijd toegediend kregen. Op basis van de radioactiviteit die in de urine werd teruggevonden in een onderzoek met een enkelvoudige dosis radioactief gelabeld ataluren, is de orale biologische beschikbaarheid van ataluren naar schatting $\geq 55\%$. De plasmaconcentraties van ataluren bij steady-state stijgen evenredig met de dosering. De plasmaconcentraties bij steady-state zijn dosisproportioneel voor doses ataluren tussen 10 en 50 mg/kg en er wordt geen accumulatie waargenomen na herhaalde toediening.

Distributie

In vitro is ataluren voor 99,6% gebonden aan menselijke plasma-eiwitten en de binding is onafhankelijk van de plasmaconcentratie. Ataluren verspreidt zich niet naar rode bloedcellen.

Biotransformatie

Ataluren wordt gemetaboliseerd door conjugatie via het enzym uridinedifosfaat-glucuronosyltransferase (UGT), voornamelijk UGT1A9 in lever en darmen.

In vivo was de enige metaboliet die in het plasma werd aangetroffen na orale toediening van radioactief gelabeld ataluren het ataluren-O-1 β -acylglucuronide; de blootstelling aan deze metaboliet bij mensen was ongeveer 8% van de plasma-AUC van ataluren.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd van ataluren varieert van twee tot zes uur en verandert niet bij een andere dosis of herhaalde toediening. De eliminatie van ataluren is waarschijnlijk afhankelijk van hepatische en intestinale glucuronidering van ataluren gevolgd door renale klaring van de resulterende glucuronidemetaboliet.

Na een enkelvoudige orale dosis radioactief gelabeld ataluren werd ongeveer de helft van de toegediende radioactieve dosis teruggevonden in de feces en de rest in de urine. In de urine zijn het onveranderde ataluren en de acylglucuronidemetaboliet verantwoordelijk voor respectievelijk <1% en 49% van de toegediende dosis.

Lineariteit/non-lineariteit

De plasmaconcentraties bij steady-state zijn dosisproportioneel voor doses ataluren tussen 10 en 50 mg/kg en er wordt geen accumulatie waargenomen na herhaalde toediening. Op basis van gegevens van gezonde vrijwilligers is de relatieve biologische beschikbaarheid van ataluren ongeveer 40% lager bij steady-state dan na de eerste dosis. Het begin van de afname van de relatieve biologische beschikbaarheid treedt naar schatting ongeveer 60 uur na de eerste dosis op. De steady-state komt tot stand na ongeveer twee weken driemaal daagse toediening.

Kenmerken van specifieke groepen proefpersonen of patiënten

Leeftijd

Op basis van gegevens van proefpersonen variërend in leeftijd van vijf jaar tot 57 jaar is er geen duidelijk effect van leeftijd op de plasmablootstelling van ataluren. Aanpassing van de dosis aan de leeftijd is niet vereist.

Geslacht

Er namen geen vrouwen deel aan de klinische studies met nmDMD. Er waren echter geen duidelijke effecten van geslacht op de plasmablootstelling van ataluren bij andere populaties.

Ras

Het is onwaarschijnlijk dat de farmacokinetiek van ataluren significant beïnvloed wordt door UTG1A9-polymorfismen in een blanke populatie. Vanwege het lage aantal andere rassen dat bij de klinische onderzoeken betrokken was, kunnen er geen conclusies worden getrokken over het effect van UTG1A9 bij andere etnische groepen.

Nier- of leverinsufficiëntie

Er is geen onderzoek verricht met Translarna bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Niet-ambulant

Er waren geen duidelijke verschillen in de relatieve biologische beschikbaarheid of schijnbare klaring bij steady-state als gevolg van verlies van ambulantie. De dosering hoeft niet te worden aangepast wanneer patiënten niet-ambulant worden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en genotoxiciteit.

Er was een standaardpakket van onderzoeken naar reproductietoxiciteit beschikbaar. Er werden geen effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen, maar de effecten van behandeling op jonge leeftijd op de vruchtbaarheid op volwassen leeftijd werden niet onderzocht. Bij ratten en konijnen werden embryofetale toxiciteit (bijv. verhoogde vroegtijdige resorptie, verlies na innesteling, verlaagd aantal levensvatbare foetussen) en tekenen van vertraagde ontwikkeling (toename van skeletvariëaties) waargenomen in aanwezigheid van maternale toxiciteit. De blootstelling op het NOAEL (*no observed adverse effect level*) was vergelijkbaar met (konijn) of vier keer zo hoog als (rat) de systemische blootstelling bij mensen (40 mg/kg/dag). Passage van radioactief gelabeld ataluren door de placenta werd waargenomen bij ratten. Bij een enkelvoudige geteste, relatief lage, maternale dosis van 30 mg/kg was de concentratie foetale radioactiviteit $\leq 27\%$ van de maternale concentratie. In pre-/postnataal onderzoek naar de ontwikkelingstoxiciteit bij ratten werden bij een blootstelling die ongeveer vijf keer zo hoog was als die bij mensen significante maternale toxiciteit alsook effecten op het lichaamsgewicht en de bewegingsontwikkeling bij nakomelingen waargenomen. De maternale systemische blootstelling op het NOEL (*no observed effect level*) voor neonatale toxiciteit was ongeveer drie keer zo hoog als de blootstelling bij mensen. Bij een enkelvoudige geteste, relatief lage, maternale dosis van 30 mg/kg radioactief gelabeld ataluren was de hoogst gemeten concentratie radioactiviteit in rattenmelk 37% van de maternale plasmaconcentratie. De aanwezigheid van radioactiviteit in plasma van jongen bevestigde absorptie via de melk door de jongen.

Renale toxiciteit (nefrose in het distale nefron) trad op in onderzoeken met herhaalde orale doses bij muizen bij een systemische blootstelling die overeenkomt met 0,3 keer de steady-state-AUC bij patiënten die Translarna toegediend kregen met een ochtend-, middag- en avonddosis van respectievelijk 10, 10 en 20 mg/kg en hoger.

In een 26 weken durend transgeen muismodel voor carcinogeniteit werd geen bewijs voor carcinogeniteit gevonden. In een twee jaar durend carcinogeniteitsonderzoek bij ratten werd één geval van hibernoom waargenomen. Bovendien werd bij een blootstelling die veel hoger was dan bij patiënten een toegenomen incidentie van (zeldzame) urineblaastumoren waargenomen. Het belang van de urineblaastumoren voor mensen wordt onwaarschijnlijk geacht.

Een van de twee 26 weken durende onderzoeken met herhaalde doses bij ratten, geïnitieerd bij 4-5 weken oude ratten, vertoonde een dosisgerelateerde toegenomen incidentie van maligne hibernoom,

een zeldzame tumor bij ratten. Bovendien werd één geval van maligne hibernoom waargenomen bij de hoogste dosis in een twee jaar durend carcinogeniteitsonderzoek bij ratten. De achtergrondincidentie van dit type tumor bij ratten alsook bij mensen is zeer laag en het mechanisme dat deze tumoren in de onderzoeken met ratten veroorzaakt (waaronder de relatie met de behandeling met ataluren) is onbekend. Het belang hiervan voor mensen is niet bekend.

Een één jaar durend onderzoek met 10-12 weken oude honden leverde bevindingen op in de bijnier (focale ontsteking en degeneratie in de glucocorticoïd-producerende gebieden van de cortex) en een lichte daling van de cortisolproductie na exogene stimulering met adrenocorticotroop hormoon. Deze bevindingen werden waargenomen bij honden bij een systemische blootstelling die overeenkomt met 0,8 keer de steady-state-AUC bij patiënten die Translarna toegediend kregen met een ochtend-, middag- en avonddosis van 40 mg/kg/dag en hoger. In een distributieonderzoek bij ratten werd een hoge concentratie ataluren in de bijnier waargenomen.

Naast de bovenstaande effecten werden verschillende andere minder ernstige bijwerkingen waargenomen in de onderzoeken met herhaalde doses; met name een daling van de gewichtstoename en voedselinname, en een verhoogd levergewicht zonder histologisch correlaat en met een onduidelijke klinische significantie. Onderzoeken bij ratten en honden wezen ook op veranderingen in plasmalipiden (cholesterol en triglyceriden) die duiden op veranderingen in het vetmetabolisme.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polydextrose (E1200)

Macrogol

Poloxameer

Mannitol (E421)

Crospovidon

Hydroxyethylcellulose

Kunstmatige vanillesmaak: maltodextrine, kunstmatige smaken en propyleenglycol.

Anhydrysch colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Een klaargemaakte dosis kan het beste meteen na bereiding worden toegediend. Als de klaargemaakte dosis gekoeld wordt bewaard (2 – 8°C), moet deze binnen 24 uur na bereiding worden toegediend en als deze op kamertemperatuur wordt bewaard (15 –30°C) binnen drie uur. Daarna moet deze worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Door middel van verhitting afgesloten gelamineerd sachet van aluminiumfolie: polyethyleentereftalaat (kindveilig), polyethyleen (kleurstof en polyester/folielijm), aluminiumfolie (vochtwering), lijm

(polyurethaan-klasse), copolymeer van ethyleen en methacrylzuur (afdichthars voor verpakkingsintegriteit).

Verpakking met 30 sachets.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Sachets mogen alleen worden geopend op het moment dat een dosis wordt klaargemaakt. De volledige inhoud van elk sachet moet worden vermengd met ten minste 30 ml dun vloeibare voeding (water, melk, vruchtensap) of drie eetlepels dik vloeibare voeding (yoghurt of appelmoes). De klaargemaakte dosis moet vóór toediening goed worden gemengd. De hoeveelheid dun of dik vloeibare voeding kan, afhankelijk van de voorkeur van de patiënt, worden verhoogd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Translarna 125 mg granulaat voor orale suspensie
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg granulaat voor orale suspensie
EU/1/13/902/002

Translarna 1.000 mg granulaat voor orale suspensie
EU/1/13/902/003

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 juli 2014
Datum van laatste verlenging: 16 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Almac Pharma Services Ltd.
Seago Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie Bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen. De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14, lid 7 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Om de werkzaamheid en veiligheid van ataluren te bevestigen voor de behandeling van ambulante patiënten met nmDMD van 5 jaar of ouder, moet de vergunninghouder een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 18 maanden, gevolgd door een open-label uitbreiding van 18 maanden uitvoeren en de resultaten ervan indienen volgens een overeengekomen protocol.	Uiterste datum indiening eindrapport van de studie: september 2021

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Translarna 125 mg granulaat voor orale suspensie
ataluren

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet bevat 125 mg ataluren

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat voor orale suspensie
30 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/902/001

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Translarna 125 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Aluminium sachet

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Translarna 125 mg granulaat voor orale suspensie
ataluren

Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

125 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Translarna 250 mg granulaat voor orale suspensie
ataluren

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet bevat 250 mg ataluren

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat voor orale suspensie
30 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/902/002

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Translarna 250 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Aluminium sachet

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Translarna 250 mg granulaat voor orale suspensie
ataluren

Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

250 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Translarna 1.000 mg granulaat voor orale suspensie
ataluren

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet bevat 1.000 mg ataluren

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat voor orale suspensie
30 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/902/003

13. BATCHNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Translarna 1000 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Aluminium sachet

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Translarna 1.000 mg granulaat voor orale suspensie
ataluren

Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Partij

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1.000 mg

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Translarna 125 mg granulaat voor orale suspensie
Translarna 250 mg granulaat voor orale suspensie
Translarna 1.000 mg granulaat voor orale suspensie
ataluren

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Translarna en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Translarna en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Translarna is een geneesmiddel dat de werkzame stof ataluren bevat.

Translarna wordt gebruikt bij de behandeling van spierdystrofie van Duchenne als gevolg van een genetisch defect dat de normale spierfunctie aantast.

Translarna wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten van vijf jaar en ouder die in staat zijn om te lopen.

U of uw kind bent/is vóór aanvang van de behandeling met Translarna door uw arts onderzocht om te bevestigen dat de ziekte in aanmerking komt voor behandeling met dit geneesmiddel.

Hoe werkt Translarna?

Spierdystrofie van Duchenne wordt veroorzaakt door genetische veranderingen die resulteren in een afwijking in een spiereiwit genaamd dystrofine dat nodig is om de spieren goed te laten functioneren. Translarna maakt de productie van werkende dystrofine mogelijk en helpt spieren goed te functioneren.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U wordt behandeld met bepaalde antibiotica, zoals gentamicine, tobramycine of streptomycine toegediend via injectie in een ader.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Uw arts heeft een bloedtest uitgevoerd om te bevestigen dat uw ziekte in aanmerking komt voor behandeling met Translarna. Als u lever- of nierproblemen heeft, dient uw arts uw lever- en nierfuncties regelmatig te controleren.

Uw arts zal de concentratie lipiden (vetten zoals cholesterol en triglyceriden) in uw bloed en uw nierfunctie iedere 6 tot 12 maanden controleren. Als u corticosteroïden gebruikt, zal uw arts uw bloeddruk iedere 6 maanden controleren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 5 jaar aangezien het niet is getest bij deze groep patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Translarna nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Neem dan contact op met uw arts. Neem Translarna vooral niet in combinatie met de antibiotica gentamicine, tobramycine of streptomycine toegediend via injectie. Deze kunnen uw nierfunctie aantasten.

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

Geneesmiddel	Meestal voorgeschreven voor
aciclovir	behandeling van waterpokken [varicella]
adefovir	behandeling van chronische hepatitis B en/of hiv
atorvastatine	lipideverlagend
benzylpenicilline	ernstige infecties
bumetanide	behandeling of preventie van congestief hartfalen
captopril	behandeling of preventie van congestief hartfalen
ciprofloxacine	behandeling van infecties
famotidine	behandeling van actieve zweer aan de twaalfvingerige darm, gastro-oesofageale refluxaandoening
furosemide	behandeling of preventie van congestief hartfalen
methotrexaat	reumatoïde artritis, psoriasis
olmesartan	essentiële hypertensie bij volwassenen
oseltamivir	preventie van influenza
fenobarbital	slaapverwekkend, preventie van toevallen
pitavastatine	lipideverlagend
pravastatine	lipideverlagend
rifampicine	behandeling van tuberculose
rosuvastatine	lipideverlagend
sitagliptine	type 2-diabetes
telmisartan	behandeling of preventie van congestief hartfalen
valsartan	behandeling of preventie van congestief hartfalen

Sommige van deze geneesmiddelen zijn niet getest in combinatie met Translarna en uw arts zal mogelijk besluiten u zorgvuldig te controleren.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Als u zwanger raakt terwijl u Translarna gebruikt, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts aangezien wordt geadviseerd Translarna niet te gebruiken wanneer u zwanger bent of borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich duizelig voelt, mag u geen voertuig besturen, niet fietsen en geen machines bedienen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Translarna is verkrijgbaar in de volgende sachetsterkten: 125 mg, 250 mg en 1.000 mg ataluren per sachet. Uw arts of apotheker zal u vertellen hoeveel sachets en welke sterkten u telkens dient in te nemen.

De dosis geneesmiddel die u krijgt, hangt af van uw lichaamsgewicht. De aanbevolen dosis is 10 mg/kg lichaamsgewicht 's ochtends, 10 mg/kg lichaamsgewicht 's middags en 20 mg/kg lichaamsgewicht 's avonds (voor een totale dagelijkse dosis van 40 mg/kg lichaamsgewicht).

Het geneesmiddel wordt via de mond ingenomen, vermengd met dun of dik vloeibare voeding. Open het sachet alleen op het moment dat u het geneesmiddel gaat innemen. Meng de volledige inhoud van het sachet met ten minste 30 ml dun vloeibare voeding (water, melk, vruchtensap) of drie eetlepels dik vloeibare voeding (yoghurt of appelmoes). Meng de klaargemaakte dosis goed voordat u deze inneemt. De hoeveelheid dun of dik vloeibare voeding kan, afhankelijk van uw voorkeur, worden verhoogd.

Doseringstabel

Gewichtsbereik (kg)		Aantal sachets								
		Ochtend			Middag			Avond		
		125 mg sachets	250 mg sachets	1.000 mg sachets	125 mg sachets	250 mg sachets	1.000 mg sachets	125 mg sachets	250 mg sachets	1.000 mg sachets
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

Neem Translarna driemaal daags, 's ochtends, 's middags en 's avonds, in via de mond. Er dient zes uur te zitten tussen de ochtenddosering en de middagdosering, zes uur tussen de middagdosering en de avonddosering en twaalf uur tussen de avonddosering en de eerste dosering de volgende dag. U kunt Translarna bijvoorbeeld innemen om 7 uur 's ochtends bij het ontbijt, om 1 uur 's middags bij de lunch en rond 7 uur 's avonds tijdens het avondeten.

Drink regelmatig water of andere vloeistoffen om uitdroging te voorkomen wanneer u Translarna gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem contact op met uw arts als u meer dan de voorgeschreven dosering Translarna heeft ingenomen. U kunt last hebben van lichte hoofdpijn, misselijkheid, braken of diarree.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u minder dan drie uur te laat bent met het toedienen van Translarna na de ochtend- of middagdosering of minder dan zes uur na de avonddosering, kunt u de dosering innemen. Denk eraan dat u de volgende dosering op tijd inneemt.

Als u meer dan drie uur te laat bent met het toedienen van Translarna na de ochtend- of middagdosering of meer dan zes uur na de avonddosering, mag u de dosering niet innemen. Neem de volgende dosering op tijd in.

Neem geen dubbele dosering om een vergeten dosering in te halen. Het is belangrijk de juiste dosering in te nemen. Translarna is mogelijk minder werkzaam bij de behandeling van uw symptomen als u meer dan de aanbevolen dosering inneemt.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Translarna zonder met uw arts te overleggen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. U kunt last krijgen van één of meer van de volgende bijwerkingen als u Translarna heeft ingenomen:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op 10 personen voorkomen) zijn:

- Braken

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op 10 personen voorkomen) zijn:

- Verminderde eetlust
- Hoge concentratie triglyceriden in het bloed
- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- Gewichtsverlies
- Hoge bloeddruk
- Hoesten
- Bloedneus
- Obstipatie
- Winderigheid
- Maagklachten
- Maagpijn
- Huiduitslag
- Pijn in de armen of benen
- Pijn op de borst
- Plas niet kunnen ophouden
- Bloed in de urine
- Koorts

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Verhoogde bloedlipiden
- Verhoogde nierfunctiewaarden

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Bijlage V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en het sacht. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Neem een klaargemaakte dosis meteen na bereiding in. Als de klaargemaakte dosis gekoeld wordt bewaard (2 - 8°C), moet deze binnen 24 uur na bereiding worden toegediend en als deze op kamertemperatuur wordt bewaard (15 - 30°C) binnen drie uur. Daarna moet deze worden weggegooid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is ataluren. Translarna is verkrijgbaar in drie sterkten, die 125 mg, 250 mg en 1.000 mg van de werkzame stof bevatten. De andere stoffen in dit middel zijn polydextrose (E1200), macrogol, poloxameer, mannitol (E421), crospovidon, hydroxyethylcellulose, kunstmatige vanillesmaak (maltodextrine, kunstmatige smaken en propyleenglycol), anhydrisch colloïdaal siliciumdioxide (E551), magnesiumstearaat.

Hoe ziet Translarna eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Translarna is wit tot gebroken wit granulaat voor orale suspensie in sachets. Translarna is verkrijgbaar in verpakkingen van 30 sachets.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Verenigd Koninkrijk

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>). Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.