

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Translarna 125 mg granule pentru suspensie orală
Translarna 250 mg granule pentru suspensie orală
Translarna 1000 mg granule pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Translarna 125 mg granule pentru suspensie orală
Fiecare plic conține ataluren 125 mg.

Translarna 250 mg granule pentru suspensie orală
Fiecare plic conține ataluren 250 mg.

Translarna 1000 mg granule pentru suspensie orală
Fiecare plic conține ataluren 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru suspensie orală.
Granule de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Translarna este indicat în tratamentul pacienților ambulatorii cu vârsta de 5 ani și peste cu distrofie musculară Duchenne determinată de o mutație de tip nonsens la nivelul genei distrofinei (vezi pct. 5.1). Pentru pacienții non-ambulatorii, eficacitatea nu a fost demonstrată.

Prezența unei mutații nonsens în gena distrofinei trebuie determinată prin testare genetică (vezi pct. 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Translarna trebuie inițiat numai de medici specialiști cu experiență în gestionarea terapeutică a distrofiei musculare Duchenne/Becker.

Doze

Atalurenul trebuie administrat pe cale orală în 3 doze, în fiecare zi.

Prima doză trebuie luată dimineața, a doua la prânz și a treia seara. Intervalele recomandate dintre doze sunt de 6 ore între doza de dimineață și cea de prânz, de 6 ore între doza de prânz și cea de seară și de 12 ore între doza de seară și prima doză din ziua următoare.

Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală dimineața, de 10 mg/kg greutate corporală la prânz și de 20 mg/kg greutate corporală seara (pentru obținerea unei doze totale zilnice de 40 mg/kg greutate corporală).

Translarna este disponibil sub formă de plicuri a câte 125 mg, 250 mg sau 1 000 mg. Tabelul de mai jos furnizează informații privind concentrația (concentrațiile) de substanță din plic care trebuie utilizată (utilizate) pentru obținerea dozei recomandate în raport cu intervalul de greutate corporală.

Interval de greutate corporală (kg)		Număr de plicuri								
		Dimineața			La prânz			Seara		
		plicuri de 125 mg	plicuri de 250 mg	plicuri de 1000 mg	plicuri de 125 mg	plicuri de 250 mg	plicuri de 1000 mg	plicuri de 125 mg	plicuri de 250 mg	plicuri de 1000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Doza luată cu întârziere sau uitată

În caz de întârziere în administrarea atalurenului mai mică de 3 ore de la doza de dimineață sau de prânz sau mai mică de 6 ore de la doza de seară, doza trebuie luată fără nicio modificare a schemei de dozaj ulterioare. Dacă intervine o întârziere de mai mult de 3 ore de la doza de dimineață sau de prânz sau de mai mult de 6 ore de la doza de seară, doza nu trebuie luată și pacienții trebuie să reia schema obișnuită de dozare. Pacienții nu trebuie să ia o doză dublă sau o doză suplimentară în cazul omiterii unei doze. Este important să se administreze doza corectă. Creșterea dozei peste cea recomandată poate să fie asociată cu o eficacitate redusă.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici

Siguranța și eficacitatea atalurenului la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste nu au fost încă stabilite (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală și hepatică

Siguranța și eficacitatea atalurenului la pacienții cu insuficiență renală și hepatică nu au fost încă stabilite (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Translarna la copii cu vârste cuprinse între 6 luni și 5 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Translarna trebuie administrat pe cale orală după amestecarea medicamentului, pentru a se obține o suspensie, într-un lichid sau în alimente semi-solide. Plicurile trebuie deschise numai în momentul pregătirii dozei. Întregul conținut din fiecare plic trebuie amestecat cu cel puțin 30 ml de lichid (apă, lapte, suc de fructe), sau cu 3 linguri de aliment semi-solid (iaurt sau sos de mere). Doza pregătită trebuie omogenizată bine înainte de administrare. Cantitatea de lichid sau de aliment semi-solid poate fi crescută după preferința pacientului. Pacienții trebuie să ia doza în întregime.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizarea concomitentă a aminoglicozidelor administrate intravenos (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții care nu prezintă o mutație nonsens

Pacienții trebuie să prezinte o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei în contextul bolii subiacente, determinată prin testare genetică. Pacienții care nu prezintă o mutație nonsens nu trebuie să primească ataluren.

Insuficiență hepatică și renală

Pacienții cu insuficiență renală și hepatică trebuie să fie monitorizați îndeaproape.

Modificări ale profilului lipidic

Deoarece în studiile clinice au fost raportate modificări ale profilului lipidic (valori crescute ale trigliceridelor și ale colesterolului) la unii pacienți, se recomandă monitorizarea anuală a valorilor concentrațiilor de colesterol total, LDL, HDL și de trigliceride la pacienții cu distrofie musculară Duchenne cu mutație nonsens (nmDMD) care primesc ataluren sau o monitorizare cu frecvență mai mare, după cum este necesar, pe baza stării clinice a pacientului.

Hipertensiune asociată utilizării concomitente a corticosteroizilor sistemici

Deoarece în studiile clinice a fost raportată hipertensiune asociată utilizării concomitente a corticosteroizilor sistemici la unii pacienți, se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale sistolice și diastolice în condiții de repaus la pacienții cu nmDMD care primesc concomitent ataluren și corticosteroizi, o dată la 6 luni sau mai frecvent, după cum este necesar, pe baza stării clinice a pacientului.

Monitorizarea funcției renale

Deoarece în studiile controlate ale nmDMD au fost observate creșteri ușoare ale valorilor medii ale creatininei serice, azotului ureic sanguin (BUN) și cistatinei C, se recomandă monitorizarea creatininei serice, a valorilor BUN și a cistatinei C la pacienții cu nmDMD care primesc ataluren, o dată la 6 până la 12 luni sau mai frecvent, după cum este necesar, pe baza stării clinice a pacientului.

Interacțiuni potențiale cu alte medicamente

Trebuie luate măsuri de precauție la administrarea atalurenului în asociere cu medicamente care sunt inductori ai UGT1A9 sau substraturi ale OAT1, OAT3 sau OATP1B3 (vezi pct. 4.5).

Aminoglicozide

A fost demonstrat faptul că aminoglicozidele reduc activitatea de citire a atalurenului *in vitro*. În plus, s-a observat că atalurenul a crescut nefrotoxicitatea aminoglicozidelor administrate intravenos. Trebuie evitată administrarea concomitentă a acestor medicamente cu ataluren (vezi pct. 4.3). Deoarece nu este cunoscut mecanismul prin care atalurenul crește nefrotoxicitatea aminoglicozidelor administrate pe cale intravenoasă, nu se recomandă utilizarea concomitentă a altor medicamente nefrotoxice cu ataluren. Dacă acest lucru nu poate fi evitat [de exemplu, utilizarea vancomicinei în tratamentul împotriva *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent (SAMR)], se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aminoglicozide

Pe baza cazurilor de diminuare a funcției renale, observată într-un studiu clinic la pacienți cu nmCF (vezi pct. 4.3), atalurenul nu trebuie administrat concomitent cu aminoglicozide pe cale intravenoasă.

Creșterea valorilor creatininei serice a apărut la mai mulți pacienți cu nmCF tratați cu ataluren și aminoglicozide administrate intravenos în asociere cu alte antibiotice utilizate în tratamentul exacerbărilor fibrozei chistice. Creșterea valorilor creatininei serice s-a rezolvat în toate cazurile, prin întreruperea tratamentului cu aminoglicozidă pe cale intravenoasă și fie prin continuarea, fie prin întreruperea utilizării Translarna. Aceste rezultate au indicat că administrarea concomitentă a Translarna și a aminoglicozidelor pe cale intravenoasă poate potența efectul nefrotoxic al aminoglicozidelor. Prin urmare, dacă tratamentul cu aminoglicozide pe cale intravenoasă este necesar, atunci tratamentul cu Translarna trebuie întrerupt și poate fi reluat la 2 zile după finalizarea administrării aminoglicozidei. Nu este cunoscut efectul administrării concomitente a atalurenului cu alte medicamente nefrotoxice.

Deshidratarea poate fi un factor favorizant în unele dintre aceste cazuri. Pacienții trebuie să își mențină un nivel adecvat de hidratare pe parcursul administrării atalurenului (vezi pct. 4.4).

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii atalurenului

Pe baza studiilor *in vitro*, atalurenul este un substrat al UGT1A9. Administrarea concomitentă de rifampicină, un inductor al enzimelor metabolice inclusiv UGT1A9, a scăzut expunerea atalurenului cu 30%. Semnificația acestor descoperiri pentru oameni este necunoscută. Trebuie luate măsuri de precauție atunci când atalurenul este administrat concomitent cu medicamente care sunt inductori ai UGT1A9 (de exemplu, rifampicină).

Efectul atalurenului asupra farmacocineticii altor medicamente

Pe baza studiilor *in vitro*, atalurenul are potențialul de a inhiba UGT1A9, al transportorului 1 de anioni organici (OAT1), al transportorului 3 de anioni organici (OAT3) și al polipeptidei 1B3 transportoare de anioni organici (OATP1B3). Administrarea concomitentă de ataluren cu micofenolat mofetil la subiecții sănătoși nu a afectat expunerea metabolitului său activ, acid micofenolic (un substrat al UGT1A9). Nu este necesară ajustarea dozei atunci când atalurenul este administrat concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale UGT1A9. Trebuie luate măsuri de precauție atunci când atalurenul este administrat concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale OAT1, OAT3 sau OATP1B3, din cauza riscului de creștere a concentrației acestor medicamente (de exemplu, oseltamivir, aciclovir, ciprofloxacina, captopril, furosemid, bumetanid, valsartan, pravastatină, rosuvastatină, atorvastatină, pitavastatină). În cadrul unui studiu clinic, nivelul expunerii la adefovir a fost cu 60% mai crescut în prezența atalurenului. Trebuie manifestată prudență atunci când atalurenul se administrează concomitent cu adefovir.

Pe baza studiilor *in vitro*, nu se preconizează ca atalurenul să fie un inhibitor nici al transportului mediat de P-gp, nici al metabolismului mediat de citocromul P450. În mod similar, nu se preconizează ca atalurenul să fie un inductor al izoenzimelor citocromului P450 *in vivo*.

Administrarea concomitentă a corticosteroizilor (deflazacort, prednison sau prednisolon) în asociere cu ataluren nu a modificat concentrațiile plasmatice ale atalurenului. Nu au fost observate modificări importante din punct de vedere clinic ale concentrațiilor plasmatice de corticosteroizi prin administrarea concomitentă a atalurenului. Aceste date nu indică nicio interacțiune medicamentoasă vizibilă între corticosteroizi și ataluren și nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

Medicamente care au efecte asupra glicoproteinei P transportoare

In vitro, atalurenul nu reprezintă un substrat pentru glicoproteina P transportoare. Este puțin probabil ca farmacocinetica atalurenului să fie afectată de medicamente care inhibă glicoproteina P transportoare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea atalurenului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere numai la dozele care au determinat toxicitate maternă (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, se recomandă evitarea utilizării atalurenului în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă atalurenul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția atalurenului/metaboliților în lapte (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți/sugari alăptați la sân.

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ataluren.

Fertilitatea

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc pentru oameni, pe baza unui studiu standard privind fertilitatea la șobolan mascul și femelă (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu a fost testat efectul atalurenului asupra capacității de a conduce vehicule, de a merge cu bicicleta sau de a folosi utilaje. Pacienții care manifestă amețeli trebuie să fie atenți în timp ce conduc vehicule, merg cu bicicleta sau folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al ataluren se bazează pe datele colectate din două studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu durata de 48 de săptămâni, care s-au efectuat pe un număr total de 232 de pacienți bărbați cu distrofie musculară Duchenne cauzată de o mutație nonsens (nmDMD) tratată cu doza recomandată de 40 mg/kg/zi (10, 10, 20 mg/kg; n=172) sau cu o doză de 80 mg/kg/zi (20, 20, 40 mg/kg; n=60), comparativ cu pacienții tratați cu placebo (n=172).

Reacțiile adverse cele mai frecvente în cadrul celor 2 studii controlate cu placebo au fost vărsături, diaree, greață, dureri de cap, dureri la nivelul abdomenului superior și flatulență, toate având loc la $\geq 5\%$ din toți pacienții tratați cu ataluren. În ambele studii, 1/232 (0,43%) din pacienții tratați cu

ataluren au întrerupt din cauza reacției adverse constipație și 1/172 (0,58%) din pacienții care au primit placebo au întrerupt tratamentul din cauza reacției adverse de progres al bolii (pierderea mobilizării).

Reacțiile adverse au fost în general ușoare până la moderate din punct de vedere al severității și nu au fost raportate evenimente adverse grave asociate tratamentului în rândul pacienților tratați cu ataluren în cadrul acestor 2 studii.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate la pacienții cu nmDMD, care au fost tratați cu doza zilnică recomandată de 40 mg/kg/zi de ataluren în cadrul celor 2 studii controlate cu placebo sunt prezentate în Tabelul 1. Reacțiile adverse raportate la >1 pacient în grupul cu 40 mg/kg/zi cu o frecvență mai mare decât aceea din grupul cu placebo sunt prezentate de Clasificarea pe organe și sisteme conform MedRA, termen preferat și conform frecvenței. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$) și frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$).

Tabelul 1. Reacții adverse raportate la >1 pacient tratat cu ataluren cu nmDMD cu o frecvență mai mare decât placebo în cele 2 studii controlate cu placebo (analiză compilată)

Clasificarea pe Organe și Sisteme	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție		Apetit alimentar scăzut hipertrigliceridemie	Modificare a profilului lipidic (valori crescute ale trigliceridelor și colesterolului)
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse, epistaxis	
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături	Greață, dureri la nivelul abdomenului superior, flatulență, disconfort abdominal, constipație	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție eritematoasă	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri la nivelul extremităților, dureri toracice musculo-scheletale	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Hematurie, enurezis	Modificări în testele funcției renale (creșteri ale creatininei, azotului ureic sanguin, cistatinei C)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Pirexie, scădere a greutateii corporale	

În cadrul unui studiu de extensie în regim deschis, cu durata de 48 de săptămâni, la pacienți cu nmDMD, pacienții cu sau fără capacitate motorie au demonstrat un profil de siguranță similar. Nu sunt disponibile date de siguranță pe termen lung.

Descrierea reacțiilor adverse selectate (anomalii ale analizelor de laborator)

Lipide serice

În timpul studiilor randomizate, controlate cu placebo privind nmDMD, valorile medii inițiale ale colesterolului total și ale trigliceridelor au fost normale și au crescut, ajungând la valorile limită superioare sau la valori mari. Nivelurile lipidelor au sărit de la normale la momentul inițial la ridicate (peste limita superioară normală) în Săptămâna 48 în procentaje ușor mai mari la pacienții care au primit ataluren comparativ cu cei care au primit placebo (colesterol total 15,1% comparativ cu 6,1%, trigliceride 21,1% comparativ cu respectiv 13,4%). Valorile au prezentat o tendință de stabilizare la începutul studiului și nu au crescut ulterior odată cu continuarea tratamentului.

Teste ale funcției renale

În timpul studiilor randomizate, controlate cu placebo, au fost observate creșteri ușoare ale valorilor medii ale creatininei serice, BUN și cistatinei C. Valorile au prezentat o tendință de stabilizare la începutul studiului și nu au crescut ulterior odată cu continuarea tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu-risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Voluntarii sănătoși care au primit o singură doză de 200 mg/kg de ataluren administrată oral au manifestat simptome tranzitorii, de gravitate redusă, de cefalee, greață, vărsături și diaree. La acești subiecți nu au fost observate reacții adverse grave. În eventualitatea supradozajului suspectat, trebuie acordate îngrijiri medicale de susținere, inclusiv consultarea unui profesionist în domeniul sănătății și supravegherea atentă a stării clinice a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru afecțiuni ale aparatului musculo-scheletal, codul ATC: M09AX03

Mecanism de acțiune

Apariția unei mutații nonsens în ADN determină apariția unui codon stop prematur la nivelul ARNm. Acest codon stop prematur din ARNm cauzează boala prin întreruperea translației înainte de generarea unei proteine cu lungime completă. Atalurenul permite citirea proteinelor ribozomale ale ARNm care conțin un astfel de codon stop prematur, conducând la obținerea unei proteine cu lungime completă.

Efecte farmacodinamice

Experimentele non-clinice *in vitro* efectuate prin testele celulare ale mutației nonsens și prin cultivarea larvelor de pește într-o soluție de ataluren au demonstrat că atalurenul a permis citirea ribozomilor printr-o legătură concentrație-răspuns cu aspect de curbă în formă de clopot (sub formă de U inversat). Se presupune că relația doză-răspuns *in vivo* ar putea fi, de asemenea, în formă de clopot, dar datele *in vivo* au fost prea limitate pentru a confirma această ipoteză utilizând un model la șoareci pentru nmDMD și la oameni.

Studiile non-clinice *in vitro* sugerează că expunerea continuă la ataluren poate fi importantă pentru creșterea la maximum a activității și că efectele substanței active asupra citirii ribozomilor pentru codonii stop prematuri sunt reversibile la puțin timp după eliminarea atalurenului.

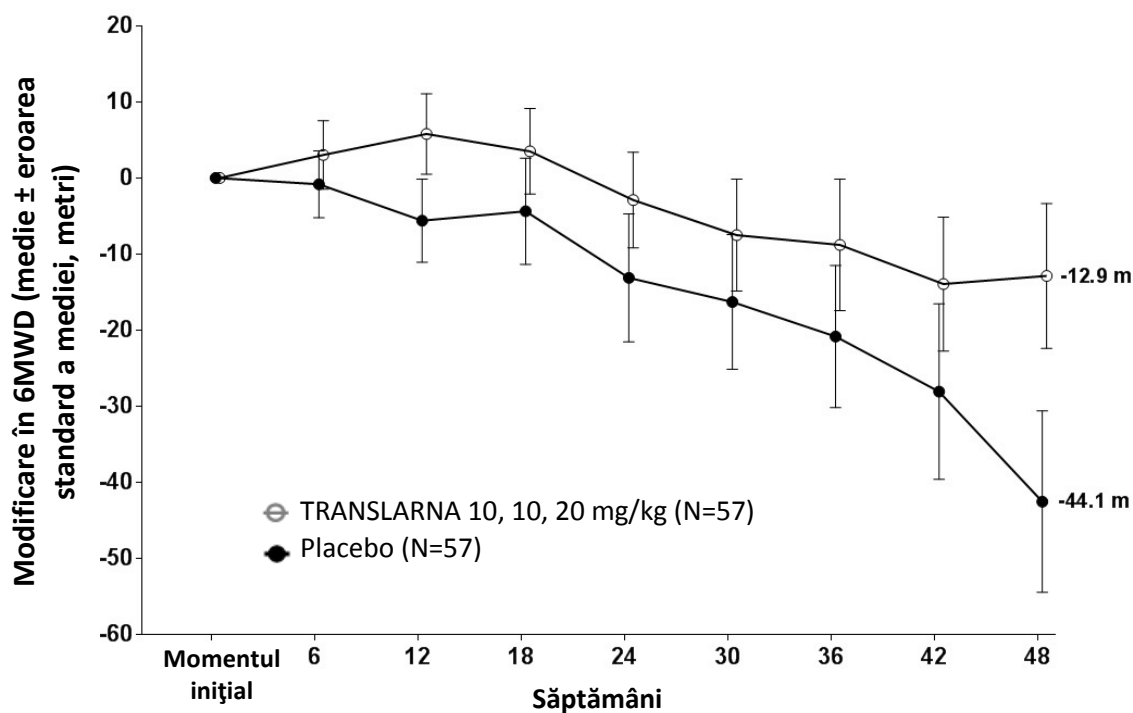
Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Translarna au fost evaluate în cadrul a 2 studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, pentru nmDMD. Criteriul final principal în ambele studii a fost modificarea distanței mersului pe jos timp de 6 minute (6MWD) la Săptămâna 48. Alte criterii finale incluse în ambele studii au fost timpul până la o agravare repetată de 10% în 6MWD, modificarea timpului de fugă/mers pe jos 10 metri la Săptămâna 48, modificarea timpului de urcat 4 trepte la Săptămâna 48 și modificarea timpului de coborâre a 4 trepte la Săptămâna 48. Pacienții trebuiau să aibă confirmarea documentată a prezenței mutației nonsens în gena distrofinei, determinată prin secvențiere genică. Studiul 1 a evaluat 174 de pacienți de sex masculin cu vârste cuprinse între 5 și 20 de ani. Cerințele studiului au fost ca toți pacienții să fie capabili să meargă pe jos ≥ 75 metri fără dispozitive de asistare în cadrul unui test de mers pe jos timp de 6 minute (6MWT). Majoritatea pacienților din toate grupurile de tratament au fost caucazieni (90%). Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1:1 și au primit ataluren sau placebo de 3 ori pe zi (dimineața, la prânz și seara, dintre care 57 au primit placebo ataluren 40 mg/kg/zi (10, 10, 20 mg/kg, 60 au primit ataluren 80 mg/kg/zi (20, 20, 40 mg/kg) și 57 au primit placebo.

În cadrul studiului 1, o analiză *post-hoc* a criteriului final principal a arătat că, de la momentul inițial și până în săptămâna 48, pacienții care au primit ataluren la doza de 40 mg/kg/zi au prezentat o scădere medie de 12,9 metri la testul 6MWD, iar pacienții care au primit placebo au prezentat o scădere medie de 44,1 metri la testul 6MWD (Figura 1). Astfel, modificarea medie din testul 6MWD, observată de la momentul inițial și până în săptămâna 48, a evidențiat o eficacitate mai mare cu 33,1 metri pentru brațul de tratament cu ataluren la doza de 40 mg/kg/zi, față de brațul placebo ($p=0,056$). În cadrul unei estimări bazate pe un model statistic, diferența medie a fost de 31,7 metri (valoare p ajustată=0,0367). Între grupul de pacienți care au primit ataluren la doza de 80 mg/kg/zi și grupul placebo nu a fost observată nicio diferență.

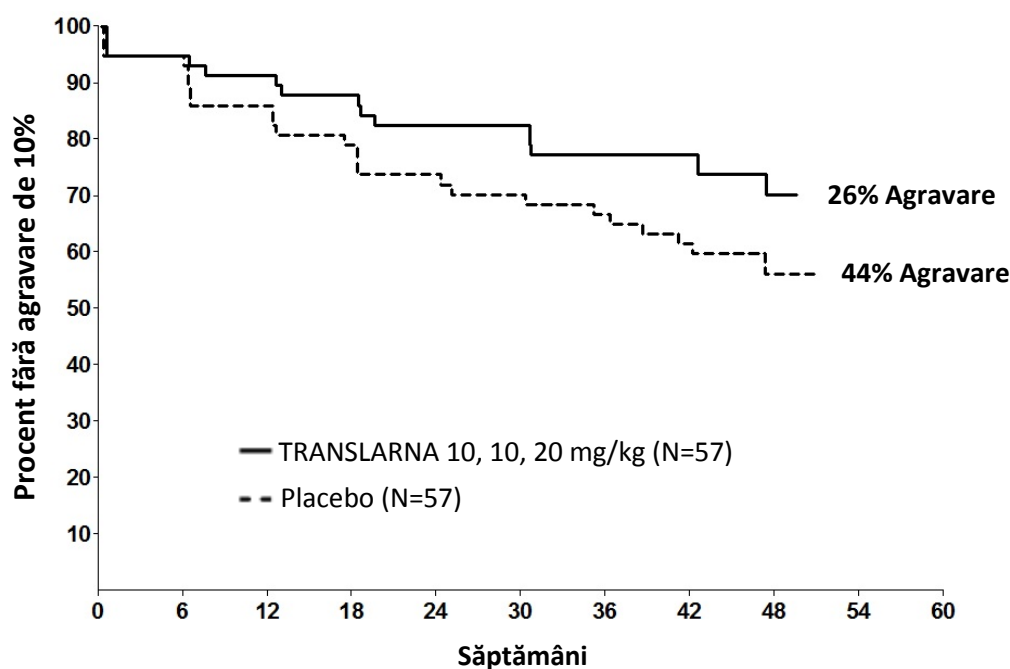
Aceste rezultate arată că atalurenul la doza de 40 mg/kg/zi încetinește pierderea capacității de a merge pe jos la pacienții cu nmDMD.

Figura 1. Modificarea medie a distanței parcurse prin mers în 6 minute (Studiul 1)



O analiză *post-hoc* a perioadei de timp până la agravarea persistentă de 10% observată în testul 6MWD a evidențiat că 26% dintre pacienții din brațul de tratament cu ataluren la doza de 40 mg/kg/zi progresaseră în săptămâna 48, comparativ cu 44% din grupul placebo ($p=0,0625$) (Figura 2). Între grupul de pacienți care au primit ataluren la doza de 80 mg/kg/zi și grupul placebo nu a existat nicio diferență. Aceste rezultate arată că un număr mai mic de pacienți care au primit ataluren la doza de 40 mg/kg/zi au prezentat agravări ale bolii în testul 6MWD pe parcursul a 48 de săptămâni.

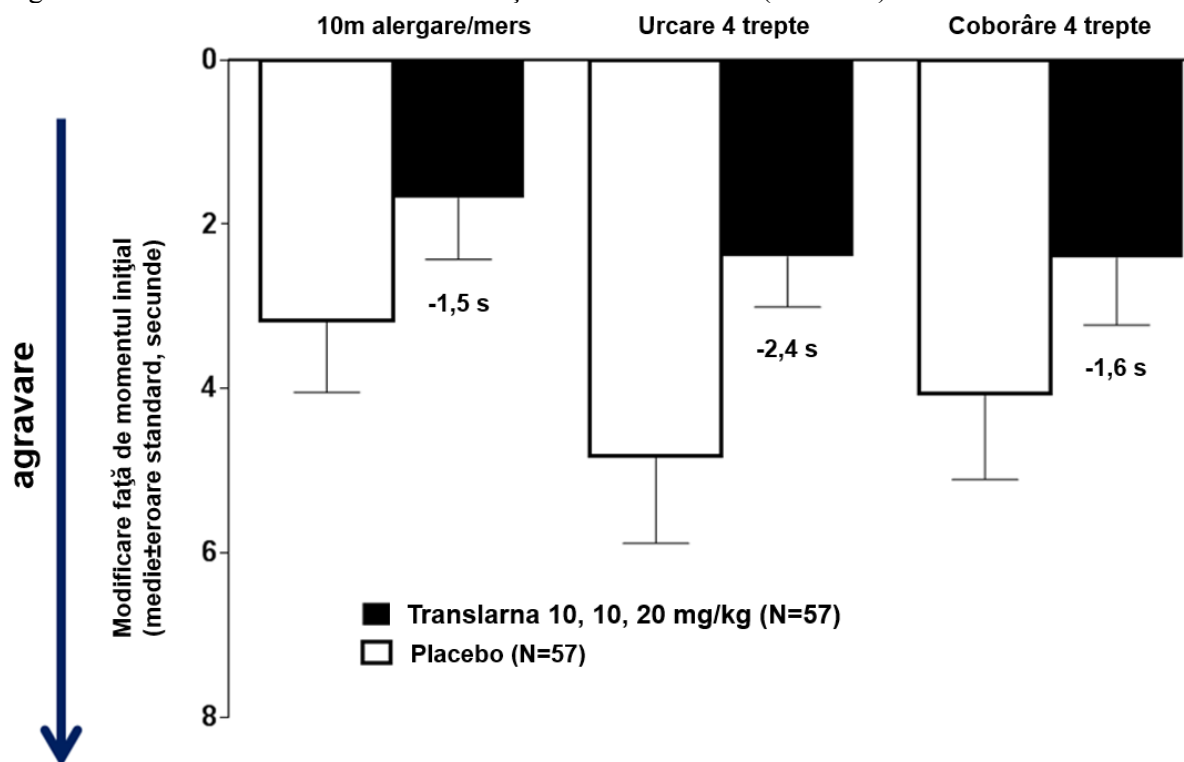
Figura 2. Curba Kaplan-Meier pentru durata de timp până la agravarea persistentă de 10% în 6MWD (Studiul 1)



În testele funcționale cronometrate, în testele de cronometrare a timpului de alergare/mers pe o distanță de 10 metri, a timpului de urcare a 4 trepte și a timpului de coborâre a 4 trepte, pacienții tratați cu ataluren au demonstrat creșteri mai mici ale perioadei de timp în care au alergat/au mers pe o distanță de 10 metri, în care au urcat 4 trepte și au coborât 4 trepte, indicând încetinirea progresiei nmDMD comparativ cu placebo.

Media modificării din testele funcționale cronometrate de la momentul inițial și până în săptămâna 48 a fost superioară în brațul de tratament cu ataluren la doza de 40 mg/kg/zi față de brațul placebo în ceea ce privește timpul de alergare/mers pe o distanță de 10 metri (medie mai bună cu 1,5 secunde), timpul de urcare a 4 trepte (medie mai bună cu 2,4 secunde) și timpul de coborâre a 4 trepte (medie mai bună cu 1,6 secunde), conform Figurii 3.

Figura 3. Modificarea medie în testele funcționale cronometrate (Studiul 1)



Rezultatele testului 6MWD la pacienții cu valori inițiale pentru 6MWD < 350 metri

La pacienții cu valori inițiale ale testului 6MWD < 350 metri, modificarea medie din testul 6MWD analizat de la momentul inițial până în săptămâna 48 a fost cu 68 de metri mai bună în brațul de tratament cu ataluren la doza de 40 mg/kg/zi față de brațul placebo ($p=0,0053$).

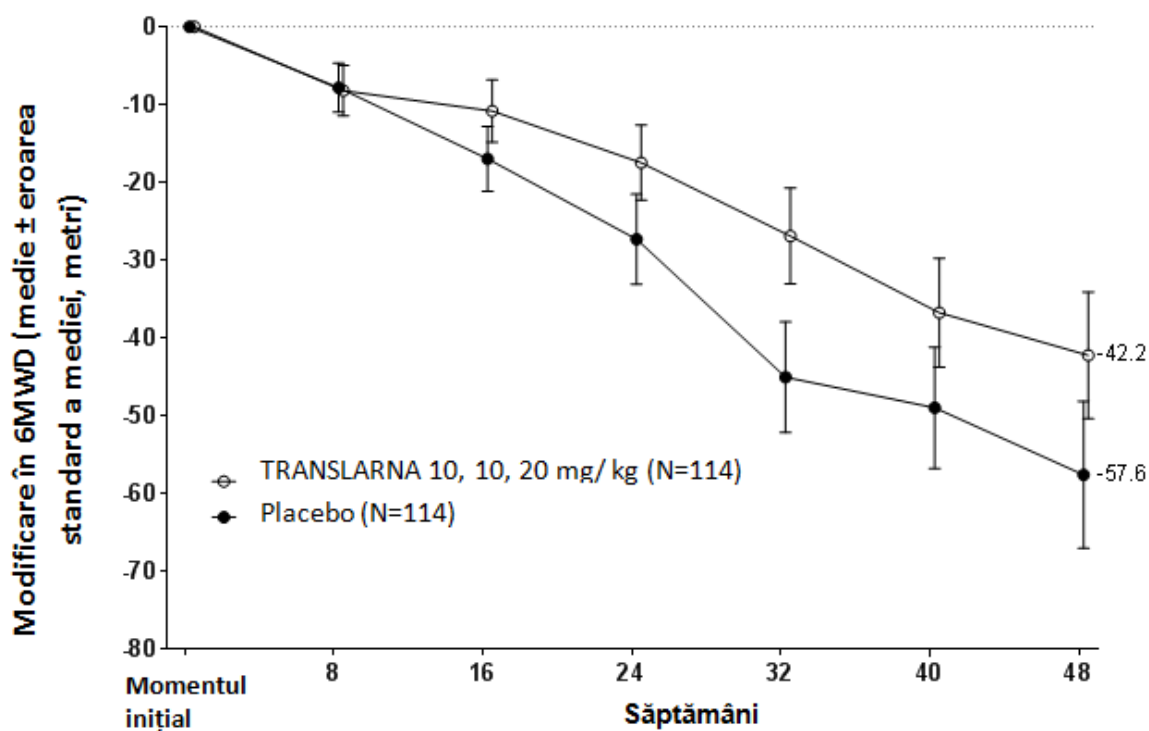
La acești pacienți, modificarea medie din testele funcționale cronometrate de la momentul inițial până în săptămâna 48 a fost superioară în brațul de tratament cu ataluren la doza de 40 mg/kg/zi față de brațul placebo în ceea ce privește timpul de alergare/mers pe o distanță de 10 metri (medie mai bună cu 3,5 secunde), timpul de urcare a 4 trepte (medie mai bună cu 6,4 secunde) și timpul de coborâre a 4 trepte (medie mai bună cu 5,0 secunde).

Studiul 2 a evaluat 230 de pacienți de sex masculin cu vârste cuprinse între 7 și 14 ani. Toți pacienții au trebuit să meargă pe jos ≥ 150 metri și despre mai puțin de 80% s-a estimat că nu vor avea nevoie de aparate de ajutor la mers în timpul unei evaluări 6MWT. Majoritatea pacienților din ambele grupuri de tratament au fost caucazieni (76%). Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 și au primit ataluren 40 mg/kg/zi ($n=115$) sau placebo ($n=115$) de 3 ori pe zi (dimineața, la prânz și seara).

Pacienții tratați cu ataluren au prezentat un beneficiu clinic conform măsurărilor efectuate de diferențele numerice favorabile comparativ cu placebo la toate criteriile finale de eficacitate principale și secundare. Întrucât criteriul final principal (modificarea 6MWD de la intrarea în studiu la Săptămâna 48) nu a atins o semnificație statistică ($p \leq 0,05$), toate celelalte valori p trebuie considerate ca fiind nominale.

La populația cu ITT, diferența la modificarea medie dintre grupurile care au primit ataluren și placebo la 6MWD observată de la momentul inițial la Săptămâna 48 a fost cu 15,4 metri la grupul care a primit ataluren 40 mg/kg/zi decât la grupul care a primit placebo. În cadrul unui model statistic, diferența media estimată a fost de 13,0 metri ($p=0,213$), Figura 4. Separarea dintre ataluren și placebo s-a menținut începând cu Săptămâna 15 până la finalul studiului.

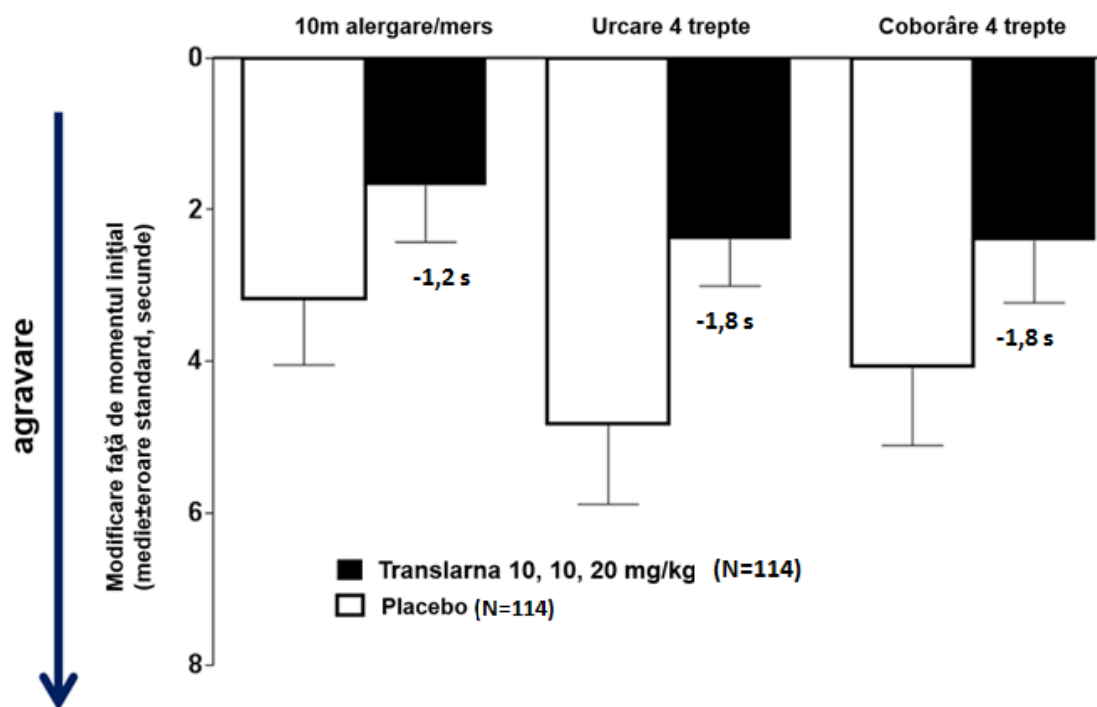
Figura 4. Modificarea medie a unei distanțe de mers pe jos de 6 minute (Studiul 2)



Într-o perioadă de 48 de săptămâni, pacienții tratați cu ataluren au prezentat un declin mai mic al funcției musculare, conform dovezilor de mici creșteri ale perioadei de alergare/mers pe jos de 10 metri, urcatul a 4 trepte și coborâtul a 4 trepte la grupul tratat cu ataluren, comparativ cu placebo. Diferențele în favoarea ataluren comparativ cu placebo a modificărilor medii la testele de funcție cronometrate la Săptămâna 48 la populația ITT au atins limita unei diferențe semnificative din punct de vedere clinic (modificări ~1 până la 1,5 secunde).

Modificarea medie la testele de funcție cronometrate de la momentul inițial la Săptămâna 48 a fost mai bună la grupul tratat cu ataluren cu doza de 40 mg/kg/zi decât la grupul care a primit placebo în ceea ce privește timpul observat de alergare/mers pe jos 10 metri (mai bun cu 1,2 secunde, $p=0,117$), timpul de urcare a 4 trepte (mai bun cu 1,8 secunde, $p=0,058$) și timpul de coborâre a 4 trepte (mai bun cu 1,8 secunde, $p=0,012$), Figura 5.

Figura 5. Modificarea medie la testele de funcție cronometrate (Studiul 2)



Perioada până la o agravare de 10% a 6MWD s-a definit ca fiind ultima dată când 6MWD nu a fost cu 10% mai rea decât la momentul inițial. La populația ITT, indicele de risc pentru ataluren comparativ cu placebo a fost de 0,75 ($p=0.160$), acesta reprezentând o reducere cu 25% a riscului de 10% agravare a 6MWD.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ataluren la două subgrupe de copii și adolescenți, de la naștere până la mai puțin de 28 de zile și la sugarii cu vârste cuprinse între 28 de zile și 6 luni, în nmDMD, conform deciziei privind planurile de investigație pediatrică (PIP), în indicația aprobată (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ataluren la o subgrupă de copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 luni și sub 5 ani în nmDMD, conform deciziei privind planurile de investigație pediatrică (PIP), în indicația aprobată (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agencia Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Administrarea atalurenului pe baza ajustării dozei în funcție de greutatea corporală (mg/kg) a determinat expuneri similare la starea de echilibru (ASC) la copii și adolescenți cu nmDMD în cadrul unui interval larg de greutate corporală. Deși atalurenul este practic insolubil în apă, acesta se absoarbe rapid după administrarea orală sub formă de suspensie.

Caracteristici generale ale atalurenului după administrare

Absorbție

Concentrațiile plasmatiche maxime ale atalurenului sunt atinse la aproximativ 1,5 ore după administrarea dozei la subiecții care au primit medicamentul în interval de 30 de minute după o masă. Pe baza recuperării radioactivității în urină, în cadrul unui studiu cu doză unică de ataluren marcat radioactiv, biodisponibilitatea atalurenului administrat oral este estimată la $\geq 55\%$. Concentrațiile plasmatiche de ataluren la starea de echilibru cresc proporțional odată cu creșterea dozei. Concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru sunt proporționale cu doza în cazul dozelor de ataluren situate între 10 și 15 mg/kg și nu se observă nicio acumulare după repetarea dozei.

Distribuție

In vitro, atalurenul se leagă de proteinele plasmatiche umane în proporție de 99,6%, iar această legare este independentă de concentrația plasmatică. Atalurenul nu se distribuie în globulele roșii din sânge.

Metabolizare

Atalurenul este metabolizat prin conjugare prin intermediul enzimelor uridin difosfat glucuroniltransferaze (UGT), în mod predominant UGT1A9 la nivelul ficatului și al intestinului.

In vivo, singurul metabolit detectat în plasmă după administrarea orală a atalurenului radiomarcant a fost ataluren-O-1 β -acil glucuronida; expunerea la acest metabolit la om a fost de aproximativ 8% din ASC plasmatică de ataluren.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatic al atalurenului se situează între 2 și 6 ore și nu este afectat nici de doză, nici de administrarea repetată. Eliminarea atalurenului depinde probabil de glucuronidarea atalurenului la nivel hepatic și intestinal, fiind urmată de excreția renală a metabolitului glucuronid rezultat.

După administrarea orală a unei singure doze de ataluren radiomarcant, aproximativ jumătate din doza radioactivă administrată s-a recuperat în fecale, iar restul s-a recuperat în urină. Atalurenul și metabolitul acil glucuronid din urină reprezintă < 1% și, respectiv, 49% din doza administrată.

Linearitate/non-linearitate

Concentrațiile plasmatiche la starea de echilibru sunt proporționale cu doza în cazul dozelor de ataluren situate între 10 și 50 mg/kg și nu se observă nicio acumulare după repetarea dozei. Pe baza datelor obținute la voluntari sănătoși, biodisponibilitatea relativă a atalurenului este cu aproximativ 40% mai redusă la starea de echilibru decât după administrarea dozei inițiale. Se estimează că debutul reducerii biodisponibilității relative se produce la aproximativ 60 de ore după prima doză. Starea de echilibru se instalează după aproximativ două săptămâni de administrare a regimului de dozare, utilizând schema de dozare de trei ori pe zi.

Caracteristici la grupuri specifice de subiecți sau pacienți

Vârstă

Pe baza datelor obținute la subiecții cu vârste între 5 ani și 57 de ani, vârsta nu are niciun efect aparent asupra expunerii plasmatiche la ataluren. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Sex

Nu au fost investigate femeile în studiile clinice cu nmDMD. Cu toate acestea, sexul nu a avut niciun efect aparent asupra expunerii plasmatiche la ataluren la alte populații.

Rasă

Este puțin probabil ca farmacocinetica atalurenului să fie afectată în mod semnificativ de polimorfisme ale UTG1A9 la o populație caucaziană. Datorită numărului mic de alte rase incluse în studiile clinice, nu poate fi trasă nicio concluzie privind efectul UTG1A9 asupra altor grupuri etnice.

Insuficiență renală sau hepatică

Nu au fost efectuate studii cu Translarna la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică. Pacienții cu insuficiență renală sau hepatică trebuie monitorizați îndeaproape.

Lipsa posibilității de deplasare

Nu au fost diferențe aparente ale biodisponibilității relative la starea de echilibru sau ale clearance-ului aparent din cauza pierderii capacității de deplasare. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții care devin nedeplasabili.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu evidențiază niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței și genotoxicitatea.

A fost disponibil un pachet standard de studii de toxicitate asupra funcției de reproducere. Nu au fost observate efecte asupra fertilității masculine sau feminine, însă nu au fost investigate efectele tratamentului aplicat timpuriu la populația juvenilă asupra fertilității la vârsta adultă. La șobolan și iepure, s-au observat toxicitate embriofetală (de exemplu, creșterea numărului de resorbții timpurii, pierderi post-implantare, număr scăzut de fetuși viabili) și semne de dezvoltare întârziată (creșterea numărului de modificări scheletice) în prezența toxicității materne. Expunerea la nivelul la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL) a fost similară (la iepure) sau de 4 ori mai mare (la șobolan) decât expunerea sistemică la om (40 mg/kg/zi). La șobolan, s-a demonstrat transferul placentar al atalurenului radiomarcant. La o singură doză maternă testată, care a fost relativ mică, de 30 mg/kg, concentrația radioactivității fetale a fost $\leq 27\%$ din concentrația maternă. În studiul privind toxicitatea asupra dezvoltării materne pre- sau postnatale la șobolan, la o expunere de aproximativ 5 ori mai mare decât expunerea la om, s-a observat o toxicitate maternă semnificativă, precum și efecte asupra greutatei corporale a puilor și asupra dezvoltării activității de deplasare. Expunerea sistemică maternă la nivelul la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL) pentru toxicitatea neonatală a fost de aproximativ 3 ori mai mare decât expunerea la om. La o singură doză maternă, relativ mică, de 30 mg/kg de ataluren radiomarcant, concentrația maximă măsurată de radioactivitate din laptele de șobolan a fost de 37% din concentrația plasmatică maternă. Prezența radioactivității în plasma puilor a confirmat absorbția acesteia din lapte de către pui.

În studiile cu doze repetate pe cale orală la șoarece, toxicitatea renală (nefroză la nivelul nefronilor distali) s-a produs la un nivel de expunere echivalent cu 0,3 ori ASC la starea de echilibru, la pacienții cărora li s-a administrat Translarna la dozele respective de dimineață, prânz și seară, de 10, 10, 20 mg/kg și la doze mai mari.

Într-un model de 26 de săptămâni la șoareci transgenici, efectuat pentru evaluarea carcinogenității, nu a fost determinată nicio dovadă a carcinogenității. În cadrul unui studiu de 2 ani privind carcinogenitatea la șobolan, a fost observat un caz de hibernom. În plus, la o expunere mult mai mare decât la pacienți, s-a observat o creștere a tumorilor vezicii urinare (cu incidență rară). Semnificația tumorilor la nivelul vezicii urinare la om este considerată ca fiind puțin probabilă.

Unul din cele două studii cu durata de 26 de săptămâni cu doze repetate la șobolan, care a fost inițiat la șobolani de 4-5 săptămâni, a demonstrat o creștere a incidenței hibernomului malign, o tumoră rară la șobolani, proporțională cu creșterea dozei. În plus, într-un studiu cu durata de 2 ani care a evaluat carcinogenitatea la șobolan, a fost observat un caz de hibernom malign la doza maximă. Incidența generală a acestui tip de tumori la șobolani, precum și la om, este foarte redusă, iar mecanismul care cauzează aceste tumori în studiile la șobolani (inclusiv relația sa cu tratamentul cu ataluren) este necunoscut. Semnificația acestor tumori la om nu este cunoscută.

Un studiu cu durata de 1 an la câini cu vârste de 10-12 săptămâni a indicat o serie de afecțiuni la nivelul glandelor suprarenale (inflamații cu origine focală și degenerare la nivelul regiunilor cerebrale care produc glucocorticoizi) și o compromitere ușoară a producției de cortizol în urma stimulării exogene cu hormon adrenocorticotropic. Aceste rezultate au fost observate la câini supuși la expunere sistemică echivalentă cu 0,8 ori ASC la starea de echilibru, la pacienții cărora li s-a administrat

Translarna la dozele respective de dimineată, prânz și seară, de 40 mg/kg/zi și la doze mai mari. Într-un studiu de distribuție la șobolan, a fost observată o concentrație ridicată de ataluren la nivelul glandelor suprarenale.

Pe lângă efectele menționate mai sus, au fost determinate câteva alte reacții adverse în studiile cu doze repetate; s-a observat în special scăderea greutateii corporale, a aportului alimentar și creșterea greutateii ficatului fără o corelație histologică și având o semnificație clinică incertă. De asemenea, studiile la șobolan și la câine au indicat modificări ale concentrațiilor plasmaticice ale lipidelor (colesterol și trigliceride), care sugerează modificări ale metabolismului lipidic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polidextroză (E1200)

Macrogol

Poloxamer

Manitol (E421)

Crospovidonă

Hidroxietil celuloză

Aromă artificială de vanilie: maltodextrină, arome artificiale și propilen glicol

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

Cel mai bine este ca fiecare doză pregătită să fie administrată imediat după preparare. Doza pregătită trebuie eliminată dacă nu este consumată în decurs de 24 de ore de la preparare, în cazul în care a fost păstrată la frigider (2 – 8 °C), sau în decurs de 3 ore la temperatura camerei (15 – 30 °C).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului diluat, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plic termosudat din folie laminată de aluminiu: tereftalat de polietilenă (rezistent la deschiderea de către copii), polietilenă (pentru colorare și lipirea poliester/folie), folie de aluminiu (barieră împotriva umidității), adeziv (din clasa polimerilor poliuretanic), copolimer de etilenă și acid metacrilic (rășină de sigilare pentru integritatea ambalajului).

Cutie cu 30 plicuri.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Plicurile trebuie deschise numai în momentul preparării dozei. Întregul conținut al fiecărui plic trebuie amestecat cu cel puțin 30 ml de lichid (apă, lapte, suc de fructe) sau cu 3 linguri de aliment semi-solid (iaurt sau sos de mere). Doza preparată trebuie omogenizată bine înainte de administrare. Cantitatea de lichid sau de aliment semi-solid poate fi crescută după preferința pacientului.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Translarna 125 mg granule pentru suspensie orală
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg granule pentru suspensie orală
EU/1/13/902/002

Translarna 1000 mg granule pentru suspensie orală
EU/1/13/902/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31 iulie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 ianuarie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B.CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

**E.OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-
AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în termen de 6 luni de la autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR-ului trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu-risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin „aprobare condiționată” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (7) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța ataluren în tratamentul pacienților în ambulatoriu cu nmDMD cu vârsta de cel puțin 5 ani, MAH trebuie să efectueze și să transmită rezultatele unui studiu multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 18 luni, urmat de o extensie în regim deschis, cu durata de 18 luni, în conformitate cu protocolul în temeiul căruia s-a dat acordul.	Raportul final al studiului se va trimite Data limită: septembrie 2021

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Translarna 125 mg granule pentru suspensie orală
ataluren

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare plic conține ataluren 125 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule pentru suspensie orală
30 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/902/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Translarna 125 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Plic de aluminiu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Translarna 125 mg granule pentru suspensie orală
ataluren

Administrare orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

125 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Translarna 250 mg granule pentru suspensie orală
ataluren

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare plic conține ataluren 250 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule pentru suspensie orală
30 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/902/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Translarna 250 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Plic de aluminiu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Translarna 250 mg granule pentru suspensie orală
ataluren

Administrare orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

250 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie de carton

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Translarna 1000 mg granule pentru suspensie orală
ataluren

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare plic conține ataluren 1000 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule pentru suspensie orală
30 plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/13/902/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Translarna 1 000 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Plic de aluminiu

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Translarna 1 000 mg granule pentru suspensie orală
ataluren

Administrare orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 000 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Translarna 125 mg granule pentru suspensie orală Translarna 250 mg granule pentru suspensie orală Translarna 1 000 mg granule pentru suspensie orală Ataluren

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Translarna și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Translarna
3. Cum să luați Translarna
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Translarna
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Translarna și pentru ce se utilizează

Translarna este un medicament care conține substanța activă ataluren.

Translarna se utilizează în tratamentul distrofiei musculare Duchenne care este determinată de un defect genetic specific care afectează funcția musculară normală.

Translarna se utilizează pentru tratarea pacienților cu vârste de 5 ani și peste, care au capacitatea de a se deplasa.

Înainte de inițierea tratamentului cu Translarna, medicul dumneavoastră vă va efectua dumneavoastră sau copilului dumneavoastră teste pentru a confirma că acest medicament este adecvat pentru tratamentul bolii dumneavoastră.

Cum acționează Translarna?

Distrofia musculară Duchenne este cauzată de modificări genetice, care conduc la apariția unei anomalii a unei proteine din mușchi, denumită distrofină, care este necesară pentru funcționarea adecvată a mușchilor. Translarna activează producerea distrofinei funcționale și ajută la funcționarea corespunzătoare a mușchilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Translarna

Nu luați Translarna

- dacă sunteți alergic la ataluren sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă primiți tratament cu anumite antibiotice, cum ar fi gentamicină, tobramicină sau streptomycină prin injecție intravenoasă.

Atenționări și precauții

Medicul dumneavoastră trebuie să vă fi efectuat o analiză de sânge pentru a confirma că Translarna este adecvat pentru tratarea bolii dumneavoastră. Dacă aveți orice afecțiune hepatică sau renală, medicul dumneavoastră trebuie să vă verifice periodic funcțiile hepatice și renale.

Medicul dumneavoastră va analiza concentrațiile lipidelor din sânge (grăsimi, precum colesterolul și trigliceridele) și funcția renală o dată la 6 până la 12 luni. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza tensiunea arterială o dată la 6 luni, în cazul în care luați un medicament corticosteroid.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 5 ani, deoarece nu a fost testat la acest grup de pacienți.

Translarna împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În special, nu luați Translarna cu antibioticele gentamicină, tobramicină sau streptomycină administrate prin injecție. Acestea vă pot afecta funcția renală.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

Medicament	În general, prescris pentru
aciclovir	tratamentul vărsatului de vânt [varicelă]
adefovir	tratamentul hepatitei B cronice și/sau al infecției cu HIV
atorvastatină	scăderea lipidelor
benzilpenicilină	infecții severe
bumetanidă	tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive
captopril	tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive
ciprofloxacina	tratamentul infecțiilor
famotidină	tratamentul ulcerului duodenal activ, tratamentul bolii de reflux gastro-esofagian
furosemid	tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive
metotrexat	poliartrită reumatoidă, psoriazis
olmesartan	hipertensiune arterială esențială la adulți
oseltamivir	prevenirea gripei
fenobarbital	inducerea somnului, prevenirea convulsiilor
pitavastatină	scăderea lipidelor
pravastatină	scăderea lipidelor
rifampicină	tratamentul tuberculozei
rosuvastatină	scăderea lipidelor
sitagliptină	diabet zaharat de tip 2
telmisartan	tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive
valsartan	tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive

Aceste medicamente nu au fost testate în asociere cu Translarna și medicul dumneavoastră poate decide să vă monitorizeze îndeaproape.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Translarna, discutați imediat cu medicul dumneavoastră, deoarece nu este recomandat să luați Translarna în timpul sarcinii sau atunci când alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă vă simțiți amețit, nu conduceți vehicule, nu mergeți cu bicicleta sau nu folosiți utilaje.

3. Cum să luați Translarna

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Trebuie să discutați cu aceștia dacă nu sunteți sigur.

Translarna este disponibil sub formă de plicuri în următoarele concentrații: 125 mg, 250 mg și 1000 mg de ataluren per plic. Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va spune numărul exact de plicuri și ce concentrație trebuie luată de fiecare dată.

Doza de Translarna pe care trebuie să o administrați depinde de greutatea dumneavoastră corporală. Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală (dimineața), de 10 mg/kg greutate corporală (la prânz) și de 20 mg/kg greutate corporală (seara) (totalizând o doză zilnică de 40 mg/kg greutate corporală).

Medicamentul se administrează pe cale orală, după ce a fost amestecat într-un lichid sau în alimente semi-solide.

Deschideți plicul numai în momentul în care luați medicamentul și utilizați întreaga cantitate din plic. Întregul conținut al fiecărui plic trebuie amestecat cu cel puțin 30 ml de lichid (apă, lapte, suc de fructe) sau cu 3 linguri de aliment semi-solid (iaurt sau sos de mere). Omogenizați bine doza preparată înainte de administrare. Cantitatea de lichid sau de aliment semi-solid poate fi crescută conform preferinței dumneavoastră.

Tabel privind dozele

Interval de greutate corporală (kg)		Număr de plicuri								
		Dimineața			La prânz			Seara		
		plicuri de 125 mg	plicuri de 250 mg	plicuri de 1000 mg	plicuri de 125 mg	plicuri de 250 mg	plicuri de 1000 mg	plicuri de 125 mg	plicuri de 250 mg	plicuri de 1000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Luați Translarna pe cale orală de 3 ori pe zi, dimineața, la prânz și seara. Trebuie să se asigure un interval de 6 ore între doza de dimineață și cea de la prânz, un interval de 6 ore între doza de la prânz și cea de seară și de 12 ore între doza de seară și prima doză din ziua următoare. De exemplu, ați putea lua Translarna la ora 7.00 dimineața, la micul dejun, la ora 13.00 după-amiaza, la masa de prânz, și din nou la aproximativ 19.00 seara, la masa de cină.

În timpul tratamentului cu Translarna, consumați apă sau alte lichide în mod regulat pentru a evita deshidratarea.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Translarna

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă ați luat mai mult decât doza recomandată de Translarna. Este posibil să manifestați dureri de cap ușoare, greață, vărsături sau diaree.

Dacă uitați să luați Translarna

Dacă ați întârziat să luați Translarna cu mai puțin de 3 ore după doza de dimineață sau cea de prânz sau cu mai puțin de 6 ore după doza de seară, luați doza. Rețineți că trebuie să luați următoarea doză la timp. Dacă ați întârziat să luați Translarna cu mai mult de 3 ore după doza de dimineață sau cea de prânz sau cu mai mult de 6 ore după doza de seară, nu luați doza. În schimb, luați următoarele doze la timp.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Este important să luați doza corectă. Este posibil ca Translarna să nu fie la fel de eficace în tratamentul simptomelor dumneavoastră dacă luați o doză mai mare decât doza recomandată.

Dacă încetați să luați Translarna

Nu întrerupeți tratamentul cu Translarna fără să vă consultați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Este posibil să manifestați una sau mai multe dintre următoarele reacții adverse după ce luați Translarna:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- vărsături

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10)

- apetit alimentar scăzut
- valori ridicate ale trigliceridelor din sânge
- cefalee
- greață
- pierdere în greutate
- tensiune arterială crescută
- tuse
- sângerări nazale
- constipație
- flatulență
- regurgitație
- disconfort stomacal
- dureri stomacale
- erupții cutanate
- dureri de brațe sau picioare
-
- durere toracică
- urinare involuntară
- sânge în urină
- febră

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- creșteri ale concentrațiilor de lipide din sânge
- creșteri ale rezultatelor testelor funcției renale

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Translarna

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe plic. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Luați fiecare doză pregătită imediat după ce a fost preparată. Aruncați doza preparată dacă nu ați administrat-o într-un decurs de 24 de ore din momentul preparării, dacă aceasta a fost păstrată la frigider (2–8 °C), sau în decurs de 3 ore, dacă a fost păstrată la temperatura camerei (15–30 °C).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Translarna

Translarna este disponibil în 3 concentrații, fiecare conținând 125 mg, 250 mg și 1000 mg de substanță activă, denumită ataluren. Celelalte componente sunt: polidextroză (E1200), macrogol, poloxamer, manitol (E421), crospovidonă, hidroxietil celuloză, aromă artificială de vanilie (maltodextrină, arome artificiale și propilen glicol), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu.

Cum arată Translarna și conținutul ambalajului

Translarna este disponibil în plicuri conținând granule de culoare albă până la aproape albă pentru suspensie orală.

Translarna este ambalat în cutii care conțin 30 de plicuri.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

PTC Therapeutics International Limited

5th Floor

3 Grand Canal Plaza

Grand Canal Street Upper

Dublin 4

D04 EE70

Irlanda

Fabricantul

Almac Pharma Services

22 Seagoe Industrial Estate

Craigavon BT63 5QD

Regatul Unit

PTC Therapeutics International Limited

5th Floor

3 Grand Canal Plaza

Grand Canal Street Upper

Dublin 4

D04 EE70

Irlanda

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate dovezi suplimentare despre acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind medicamentul și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.