

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Translarna 125 mg zrnca za peroralno suspenzijo
Translarna 250 mg zrnca za peroralno suspenzijo
Translarna 1000 mg zrnca za peroralno suspenzijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Translarna 125 mg zrnca za peroralno suspenzijo
Ena vrečica vsebuje 125 mg atalurena.

Translarna 250 mg zrnca za peroralno suspenzijo
Ena vrečica vsebuje 250 mg atalurena.

Translarna 1000 mg zrnca za peroralno suspenzijo
Ena vrečica vsebuje 1000 mg atalurena.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca za peroralno suspenzijo
Bela ali skoraj bela zrnca.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Translarna je indicirano za zdravljenje Duchennove mišične distrofije, ki je posledica nesmiselne mutacije gena za distrofin, pri mobilnih bolnikih, starih 5 let ali več (glejte poglavje 5.1). Učinkovitost pri imobilnih bolnikih ni bila dokazana.

Prisotnost nesmiselne mutacije gena za distrofin je treba potrditi z genetskimi preiskavami (glejte poglavje 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Translarna sme uvesti samo zdravnik specialist, ki ima izkušnje z zdravljenjem Duchennove/Beckerjeve mišične distrofije.

Odmerjanje

Ataluren je treba dajati peroralno vsak dan v 3 odmerkih.

Prvi odmerek je treba vzeti zjutraj, drugega zgodaj popoldne in tretjega zvečer. Priporočeni presledek je 6 ur med jutranjim in popoldanskim odmerkom, 6 ur med popoldanskim in večernim odmerkom ter 12 ur med večernim odmerkom in prvim odmerkom naslednjega dne.

Priporočeni odmerek je 10 mg/kg telesne mase zjutraj, 10 mg/kg telesne mase popoldne in 20 mg/kg telesne mase zvečer (skupni dnevni odmerek je torej 40 mg/kg telesne mase).

Zdravilo Translarna je na voljo v 125-mg, 250-mg ali 1000-mg vrečicah. V spodnji razpredelnici so podatki o jakosti(h) vrečic, ki jih je treba uporabiti za pripravo priporočenega odmerka glede na razpon telesne mase.

Razpon telesne mase (kg)		Število vrečic								
		Zjutraj			Popoldne			Zvečer		
		125-mg vrečice	250-mg vrečice	1000-mg vrečice	125-mg vrečice	250-mg vrečice	1000-mg vrečice	125-mg vrečice	250-mg vrečice	1000-mg vrečice
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

Zamujen ali izpuščen odmerek

Če je zamuda pri dajanju atalurena manj kot 3 ure po jutranjem ali popoldanskem odmerku ali manj kot 6 ur po večernem odmerku, je treba vzeti odmerek, ne da bi se spremenil časovni raspored jemanja pri naslednjih odmerkih. Če je zamuda več kot 3 ure po jutranjem ali popoldanskem odmerku ali več kot 6 ur po večernem odmerku, bolniki odmerka ne smejo vzeti in morajo nadaljevati z jemanjem odmerkov po običajnem razporedu. Bolniki, ki so izpustili odmerek, ne smejo vzeti dvojnega ali dodatnega odmerka. Pomembno je, da se daje pravilen odmerek. Dajanje odmerkov, večjih od priporočenih, je lahko povezano z manjšo učinkovitostjo.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Varnost in učinkovitost atalurena pri bolnikih, starih 65 let ali več, še nista bili dokazani. (Glejte poglavje 5.2.)

Okvara ledvic in jeter

Varnost in učinkovitost atalurena pri bolnikih z okvaro ledvic in jeter nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Translarna pri otrocih, starih od 6 mesecev do 5 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Translarna je treba dati peroralno, potem ko se s tekočino ali redko hrano zmeša v suspenzijo. Vrečice se lahko odprejo šele takrat, ko je čas za pripravo odmerka. Celotno vsebino posamezne vrečice je treba zmešati z najmanj 30 ml tekočine (vode, mleka, sadnega soka), ali s 3 žlicami redke hrane (jogurta ali jabolčne čežane). Pripravljen odmerek je treba pred dajanjem dobro premešati. Če bolnik želi, lahko količino tekočine ali redke hrane poveča. Bolniki morajo vzeti celoten odmerek.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba aminoglikozidov za intravensko uporabo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki brez nesmiselne mutacije

Osnovna bolezen bolnikov mora biti posledica nesmiselne mutacije gena za distrofin, ki je bila ugotovljena z genetskimi preiskavami. Bolniki brez nesmiselne mutacije ne smejo prejemati atalurena.

Okvara jeter in ledvic

Bolnike z okvaro ledvic in jeter je treba skrbno spremljati.

Spremembe ravni lipidov

Ker so pri nekaterih bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih, poročali o spremembah ravni lipidov (zvišanju trigliceridov in holesterola), je priporočljivo, da se pri bolnikih z Duchenovno mišično distrofijo zaradi nesmiselne mutacije (nmDMD, *nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy*), ki prejemajo ataluren, enkrat na leto preverijo ravni skupnega holesterola, holesterola LDL in HDL ter trigliceridov, lahko pa tudi pogosteje, če je to potrebno glede na klinično stanje bolnika.

Hipertenzija, povezana s sočasno uporabo sistemskih kortikosteroidov

Ker so pri nekaterih bolnikih, ki so sodelovali v kliničnih preskušanjih, poročali o hipertenziji, povezani s sočasno uporabo sistemskih kortikosteroidov, je priporočljivo, da se pri bolnikih z nmDMD, ki sočasno uporabljajo ataluren in kortikosteroide, vsakih 6 mesecev preverita sistolični in diastolični krvni tlak med mirovanjem, lahko pa tudi pogosteje, če je to potrebno glede na klinično stanje bolnika.

Spremljanje delovanja ledvic

Ker so v kontroliranima študijama pri bolnikih z nmDMD opazili rahlo zvišanje povprečnih koncentracij kreatinina v serumu, sečninskega dušika v krvi in cistatina C, je priporočljivo, da se pri bolnikih z nmDMD, ki prejemajo ataluren, vsakih 6 do 12 mesecev preverijo koncentracije kreatinina v serumu, sečninskega dušika v krvi in cistatina C, lahko pa tudi pogosteje, če je to potrebno glede na klinično stanje bolnika.

Morebitno medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Previdnost je potrebna, kadar se ataluren uporablja sočasno z zdravili, ki so induktorji UGT1A9 ali substrati OAT1, OAT3 ali OATP1B3 (glejte poglavje 4.5).

Aminoglikozidi

Aminoglikozidi dokazano zmanjšajo učinek atalurena na podaljšanje translacije *in vitro*. Poleg tega je bilo ugotovljeno, da ataluren poveča nefrotoksičnost aminoglikozidov za intravensko uporabo. Sočasni uporabi teh zdravil in atalurena se je treba izogibati (glejte poglavje 4.3). Ker mehanizem, preko katerega ataluren poveča nefrotoksičnost aminoglikozidov za intravensko uporabo, ni znan, sočasna uporaba drugih nefrotoksičnih zdravil in atalurena ni priporočljiva. Če so ta zdravila nujna (npr. vankomicin za zdravljenje MRSA), je priporočljivo skrbno spremljati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aminoglikozidi

Ataluren se ne sme uporabljati sočasno z aminoglikozidi za intravensko uporabo, saj so v kliničnem preskušanju pri bolnikih s cistično fibrozo zaradi nesmiselne mutacije opazili primere zmanjšane delovanja ledvic (glejte poglavje 4.3).

Pri več bolnikih s cistično fibrozo zaradi nesmiselne mutacije, ki so uporabljali ataluren in aminoglikozide za intravensko uporabo skupaj z drugimi antibiotiki za zdravljenje eksacerbacij cistične fibroze, so se zvišale ravni kreatinina v serumu. Zvišane ravni so se v vseh primerih popravile po prenehanju uporabe aminoglikozidov za intravensko uporabo, bodisi ob nadaljevanju ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Translarna. Te ugotovitve kažejo, da lahko sočasna uporaba zdravila Translarna in aminoglikozidov za intravensko uporabo okrepi nefrotoksični učinek aminoglikozidov. Če je torej potrebno zdravljenje z aminoglikozidi za intravensko uporabo, je treba zdravljenje z zdravilom Translarna prekiniti, ponovno pa se lahko uvede dva dneva po koncu uporabe aminoglikozidov. Učinek sočasne uporabe atalurena in drugih nefrotoksičnih zdravil ni znan.

K pojavu nekaterih od teh primerov bi lahko prispevala dehidracija. Zato morajo bolniki med jemanjem atalurena poskrbeti za zadostno hidracijo (glejte poglavje 4.4).

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko atalurena

Študije *in vitro* so pokazale, da je ataluren substrat UGT1A9. Sočasna uporaba rifampicina, močnega induktorja presnovnih encimov, vključno z UGT1A9, zmanjša izpostavljenost atalurenu za 30 %. Pomen tega izsledka pri ljudeh ni znan. Kadar se ataluren uporablja sočasno z zdravili, ki so induktorji UGT1A9 (npr. rifampicin), je potrebna previdnost.

Vpliv atalurena na farmakokinetiko drugih zdravil

Študije *in vitro* so pokazale, da ima ataluren potencial za zaviranje UGT1A9, prenašalca organskih anionov 1 (OAT1), prenašalca organskih anionov 3 (OAT3) in polipeptidnega prenašalca organskih anionov 1B3 (OATP1B3). Sočasna uporaba atalurena z mofetilmikofenolatom pri zdravih prostovoljcih ni vplivala na izpostavljenost njegovemu aktivnemu presnovku, mikofenolni kislini (substrat UGT1A9). Odmerka pri sočasni uporabi atalurena z zdravili, ki so substrati UGT1A9, ni treba prilagajati. Kadar se ataluren uporablja sočasno z zdravili, ki so substrati OAT1 ali OATP1B3, je potrebna previdnost, saj obstaja tveganje za zvišane koncentracije teh zdravil (to so npr. oseltamivir, aciklovir, kaptopril, furosemid, bumetanid, valsartan, pravastatin, rosuvastatin, atorvastatin in pitavastatin). Kadar se ataluren uporablja sočasno z zdravili, ki so substrati OAT3 (npr. ciprofloksacin), zlasti substrati OAT3 z majhno terapevtsko širino, je prav tako potrebna previdnost. V klinični študiji je bil obseg izpostavljenosti za ciprofloksacin v prisotnosti atalurena 32 % večji. V ločeni klinični študiji je bil obseg izpostavljenosti za adefovir v prisotnosti atalurena 60 % večji. Ob sočasnem dajanju atalurena in adefovirja je potrebna previdnost.

Študije *in vitro* so pokazale, da ni pričakovati, da bi ataluren zaviral prenos s p-glikoproteinom ali presnovo s citokromom P450. Prav tako ni pričakovati, da bi ataluren *in vivo* inducirala izoencime citokroma P450.

Sočasna uporaba atalurena in kortikosteroidov (deflazakorta, prednizona ali prednizolona) ni vplivala na koncentracije atalurena v plazmi. Pri sočasni uporabi z atalurenom tudi niso opazili klinično pomembnih sprememb koncentracij kortikosteroidov v plazmi. Ti podatki kažejo, da ne prihaja do opaznega medsebojnega delovanja kortikosteroidov in atalurena, zato prilagajanje odmerkov ni potrebno.

Zdravila, ki vplivajo na prenašalec p-glikoprotein

In vitro ataluren ni substrat prenašalca p-glikoproteina. Verjetnost, da bi zdravila, ki zavirajo prenašalec p-glikoprotein, vplivala na farmakokinetiko atalurena, je majhna.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi atalurena pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja samo pri odmerkih, ki so povzročili toksičnost pri materi (glejte poglavje 5.3).

Kot previdnostni ukrep se priporoča izogibanje uporabi atalurena med nosečnostjo.

Dojenje

Ni znano, ali se ataluren/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje atalurena/presnovkov v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojene novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti.

Med zdravljenjem z atalurenom je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Predklinični podatki na osnovi standardne študije o plodnosti podganjih samcev in samic niso razkrili nobene nevarnosti za ljudi (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Vpliv atalurena na sposobnost vožnje, kolesarjenja ali upravljanja strojev ni bil raziskan. Bolniki, pri katerih se pojavlja omotica, morajo biti pri vožnji, kolesarjenju ali upravljanju strojev previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil za ataluren temelji na združenih podatkih iz dveh randomiziranih, dvojno slepih, 48-tedenskih, s placebom kontroliranih študij, ki so jih izvajali pri skupno 232 moških bolnikih z Duchennovo mišično distrofijo, ki je bila posledica nesmiselne mutacije (nmDMD), zdravljenih s priporočenim odmerkom 40 mg/kg/dan (10, 10, 20 mg/kg; n = 172) ali z odmerkom 80 mg/kg/day (20, 20, 40 mg/kg; n = 60), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (n = 172).

Najpogostejši neželeni učinki v 2 s placebom kontroliranih študijah so bili bruhanje, driska, navzea, glavobol, bolečine v zgornjem delu trebuha in flatulenca, ki so se vsi pojavili pri ≥ 5 % bolnikov, zdravljenih z atalurenom. V obeh študijah je 1/232 (0,43 %) bolnikov, zdravljenih z atalurenom, prekinilo zdravljenje zaradi neželenega učinka konstipacije in 1/172 (0,58 %) bolnikov, ki so prejeli placebo, je prekinilo zdravljenje zaradi neželenega učinka napredovanja bolezni (izguba mobilnosti).

Na splošno so bili neželeni učinki po resnosti blagi ali zmerni; pri bolnikih, zdravljenih z atalurenom, v teh 2 študijah niso poročali o resnih neželenih učinkih.

Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z nmDMD, ki so jih zdravili s priporočenim dnevnim odmerkom atalurena 40 mg/kg/dan, so predstavljeni v razpredelnici 1. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri > 1 bolnikov v skupini 40 mg/kg/dan in z večjo pogostnostjo kot v skupini s placebom, so predstavljeni po po organskih sistemih po MedDRA, prednostnih izrazih in pogostnosti. Razvrstitev pogostnosti je v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$) in pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Razpredelnica 1. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri > 1 bolniku, zdravljenih z atalurenom, z nmDMD v 2 s placebom kontroliranih študijah (združena analiza).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Pogostnost ni znana
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan tek, hipertrigliceridemija	spremembe ravni lipidov (zvišane ravni trigliceridov in holesterola)
Bolezni živčevja		glavobol	
Žilne bolezni		hipertenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj, epistaksa	
Bolezni prebavil	bruhanje	navzea, bolečine v zgornjem delu trebuha, flatulenca, neugodje v trebuhu, zaprtost	
Bolezni kože in podkožja		eritematozni izpuščaj	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v udih, mišično-skeletna bolečina v prsnem košu	
Bolezni sečil		hematurija, enureza	spremembe na izvidih preiskav delovanja ledvic (zvišane ravni kreatinina, sečninskega dušika v krvi in cistatina C)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija, zmanjšana telesna masa	

V 48-tedenski odprti podaljšani študiji pri bolnikih z nmDMD so bolniki, ki so bili pokretni ali nepokretni, kazali podoben varnostni profil. Dolgoročni podatki o varnosti niso na voljo.

Opis izbranih neželenih učinkov (laboratorijske nenormalnosti)

Serumski lipidi

Med randomiziranimi, s placebom s kontroliranimi študijama pri bolnikih z nmDMD so bile povprečne ravni skupnega holesterola in trigliceridov ob izhodišču normalne, nato pa so se zvišale do mejno visokih ali visokih vrednosti. Ravni lipidov so se od normalnih ob izhodišču dvignile do visokih (nad zgornjo mejo normalne vrednosti) v 48. tednu pri nekoliko večjem odstotku bolnikov, ki so prejeli ataluren, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo (skupni holesterol 15,1 % v primerjavi s 6,1 % oz. trigliceridi 21,1 % v primerjavi s 13,4 %). Vrednosti so se stabilizirale v zgodnjem obdobju študije in se med nadaljevanjem zdravljenja niso dodatno zvišale.

Preiskave delovanja ledvic

Med randomiziranimi, s placebom kontroliranimi študijama pri bolnikih z nmDMD so opazili rahlo zvišanje povprečnih koncentracij kreatinina v serumu, sečninskega dušika v krvi in cistatina C. Vrednosti so se stabilizirale v zgodnjem obdobju študije in se med nadaljevanjem zdravljenja niso dodatno zvišale.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek atalurena 200 mg/kg, so se pojavili prehodni blažji simptomi, med katerimi so bili glavobol, slabost, bruhanje in driska. Resnih neželenih učinkov pri teh osebah niso opazili. Ob sumu, da je prišlo do prevelikega odmerjanja, je treba zagotoviti podporno oskrbo, ki vključuje posvet z zdravstvenim delavcem in skrbno opazovanje kliničnega stanja bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje bolezní mišično-skeletnega sistema, oznaka ATC: M09AX03

Mehanizem delovanja

Nesmiselna mutacija v DNA povzroči, da se na mRNA prezgodaj pojavi zaključni kodon. Ta prezgodnji zaključni kodon na mRNA prekine translacijo, še preden nastane beljakovina s polno dolžino, in s tem povzroči bolezen. Ataluren omogoči, da ribosomi podaljšajo translacijo mRNA, ki vsebuje tak prezgodnji zaključni kodon, zaradi česar lahko nastane beljakovina s polno dolžino.

Farmakodinamični učinki

Predklinični poskusi *in vitro* v celičnih preskusih nesmiselne mutacije in pri ribjih mladitvah, gojenih v raztopini atalurena, so pokazali, da je ataluren ribosomom omogočil podaljšanje translacij; povezava med koncentracijo in odzivom je bila v obliki zvona (narobe obrnjene črke U). Domneva se, da bi lahko bila *in vivo* povezava med odmerkom in odzivom prav tako v obliki zvona, vendar pa so bili podatki *in vivo* preveč omejeni, da bi lahko potrdili to hipotezo pri mišjem modelu za nmDMD in pri človeku.

Predklinične študije *in vitro* kažejo, da bi lahko bila neprekinjena izpostavljenost atalurenu pomembna za to, da se doseže čim večja aktivnost, in da učinek zdravilne učinkovine na ribosome, da podaljšajo translacijo preko prezgodnjega zaključnega kodona, izgine kmalu po prekinitvi zdravljenja z atalurenom.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila Translarna so ocenjevali v 2 randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih preskušanjih o nmDMD. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v obeh preskušanjih je bila sprememba v razdalji, prehojeni v 6 minutah (6MWD, *6 Minute Walk Distance*) v 48. tednu. Drugi opazovani dogodki, vključeni v obeh preskušanjih, so bili čas do trajnega 10-%

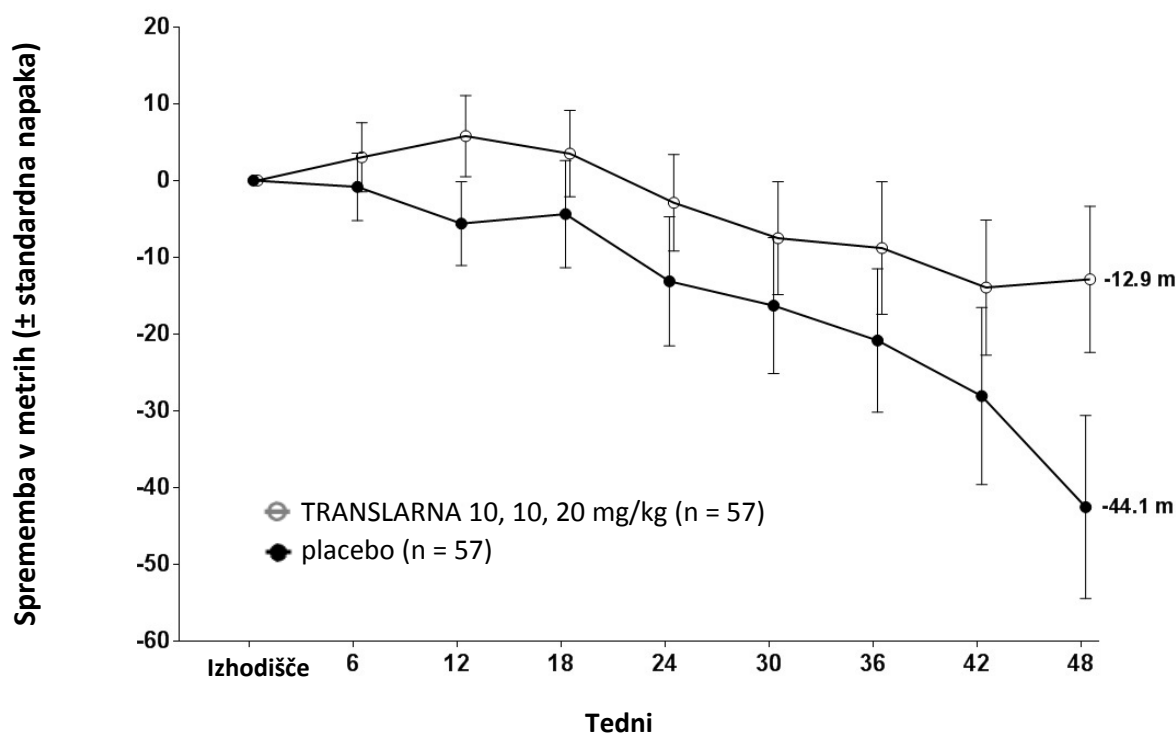
poslabšanja 6MWD, sprememba v času prehojenih/pretečenih 10 metrov v 48. tednu, sprememba v času vzpenjanja po 4 stopnicah v 48. tednu in sprememba v času spuščanja po 4 stopnicah v 48. tednu. Prav tako so bolniki morali imeti potrjeno prisotnosti nesmiselne mutacije gena za distrofin, ki je bila ugotovljena s sekvenciranjem genov.

V študiji 1 so ocenili 174 moških bolnikov, starih od 5 do 20 let. Vsi bolniki so morali biti v presejalnem 6-minutnem testu hoje sposobni prehoditi ≥ 75 metrov, ne da bi potrebovali medicinsko-tehnične pripomočke. Večina bolnikov v vseh skupinah, ki so prejemale zdravljenje, je bila belcev (90 %). Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 : 1 in so 48 tednov prejeli ataluren ali placebo 3-krat na dan (zjutraj, popoldne in zvečer), pri čemer jih je 57 prejelo ataluren 40 mg/kg/dan (10, 10 in 20 mg/kg), 60 ataluren 80 mg/kg/dan (20, 20 in 40 mg/kg), 57 pa jih je prejelo placebo.

V študiji 1 je analiza *post hoc* primarnega opazovanega dogodka pokazala, da se je 6MWD od izhodišča do 48. tedna pri bolnikih, ki so prejeli ataluren 40 mg/kg/dan, v povprečju skrajšala za 12,9 metra, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa za 44,1 metra (slika 1). Povprečna sprememba v 6MWD, ki so jo zabeležili od izhodišča do 48. tedna, je bila torej za 31,3 metra boljša v skupini, ki je prejela ataluren 40 mg/kg/dan, kot v skupini s placebom ($p = 0,056$). Pri oceni statističnega modela je bila povprečna razlika 31,7 metra (prilagojena vrednost $p = 0,0367$). Med atalurenom 80 mg/kg/dan in placebom ni bilo razlike.

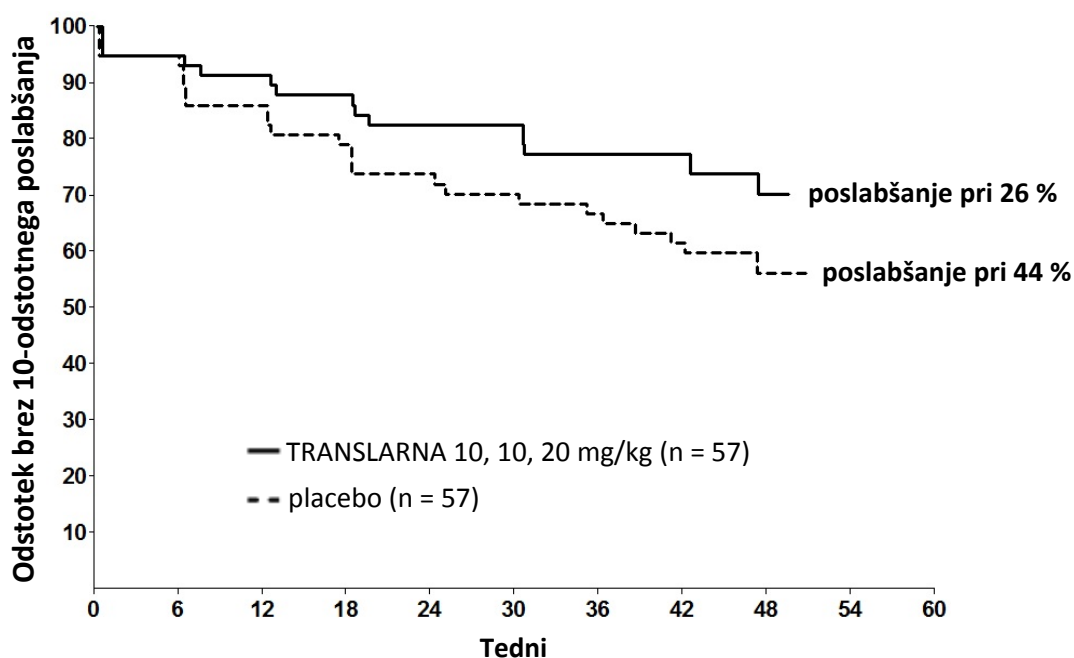
Ti rezultati kažejo, da ataluren 40 mg/kg/dan upočasni izgubo zmožnosti hoje pri bolnikih z nmDMD.

Slika 1. Povprečna sprememba razdalje, prehojene v 6 minutah (študija 1)



Analiza *post hoc* časa do persistentnega 10-odstotnega poslabšanja 6MWD, je pokazala, da je po 48 tednih do tega prišlo pri 26 % bolnikov v skupini z atalurenom 40 mg/kg/dan, v primerjavi s 44 % bolnikov v skupini s placebom ($p = 0,0652$) (slika 2). Med atalurenom 80 mg/kg/dan ter placebom ni bilo razlike. Ti rezultati kažejo, da se je 6MWD v 48 tednih poslabšala pri manj bolnikih, ki so prejeli ataluren 40 mg/kg.

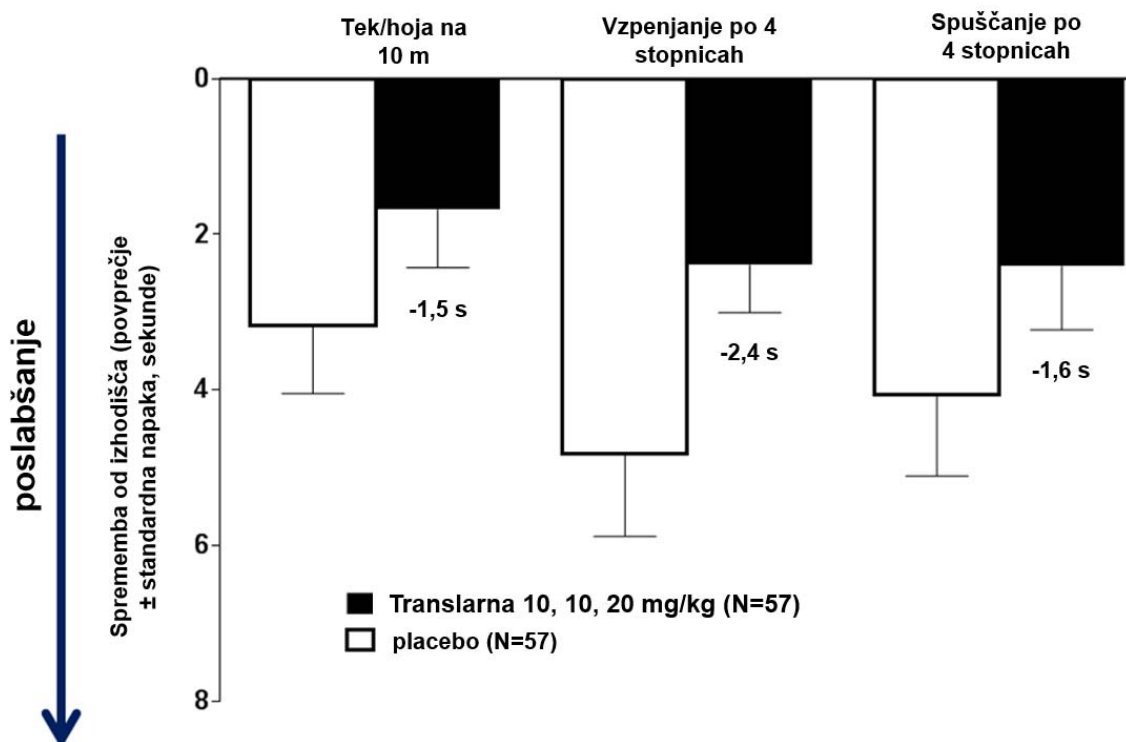
Slika 2. Kaplan-Meierjeva krivulja časa do persistentnega 10-odstotnega poslabšanja 6MWD (študija 1)



V časovno merjenih funkcijskih testih so testi časa teka/hoje na 10 metrov, časa vzpenjanja po 4 stopnicah in časa spuščanja po 4 stopnicah pokazali, da se je pri bolnikih, zdravljenih z atalurenom, čas, ki so ga potrebovali za tek/hojo na 10 m, vzpenjanje po 4 stopnicah in spuščanje po 4 stopnicah, manj podaljšal, kar kaže na to, da je ataluren upočasnil napredovanje nmDMD v primerjavi s placebom.

Povprečna sprememba v časovno merjenih funkcijskih testih od izhodišča do 48. tedna je bila boljša v skupini z atalurenom 40 mg/kg/dan kot v skupini s placebom, tako pri času teka/hoje na 10 metrov (boljša za 1,5 sekunde), času vzpenjanja po 4 stopnicah (boljša za 2,4 sekunde) kot tudi času spuščanja po 4 stopnicah (boljša za 1,6 sekunde); slika 3.

Slika 3. Povprečna sprememba v časovno merjenih funkcijskih testih (študija 1)



Rezultati merjenja 6MWD pri bolnikih z izhodiščno 6MWD < 350 metrov

Pri bolnikih z izhodiščno 6MWD < 350 metrov je bila povprečna sprememba v razdalji, prehojeni v 6 minutah, ki so jo zabeležili od izhodišča do 48. tedna, za 68 metrov boljša v skupini, ki je prejela ataluren 40 mg/kg/dan, kot v skupini s placebom ($p = 0,0053$).

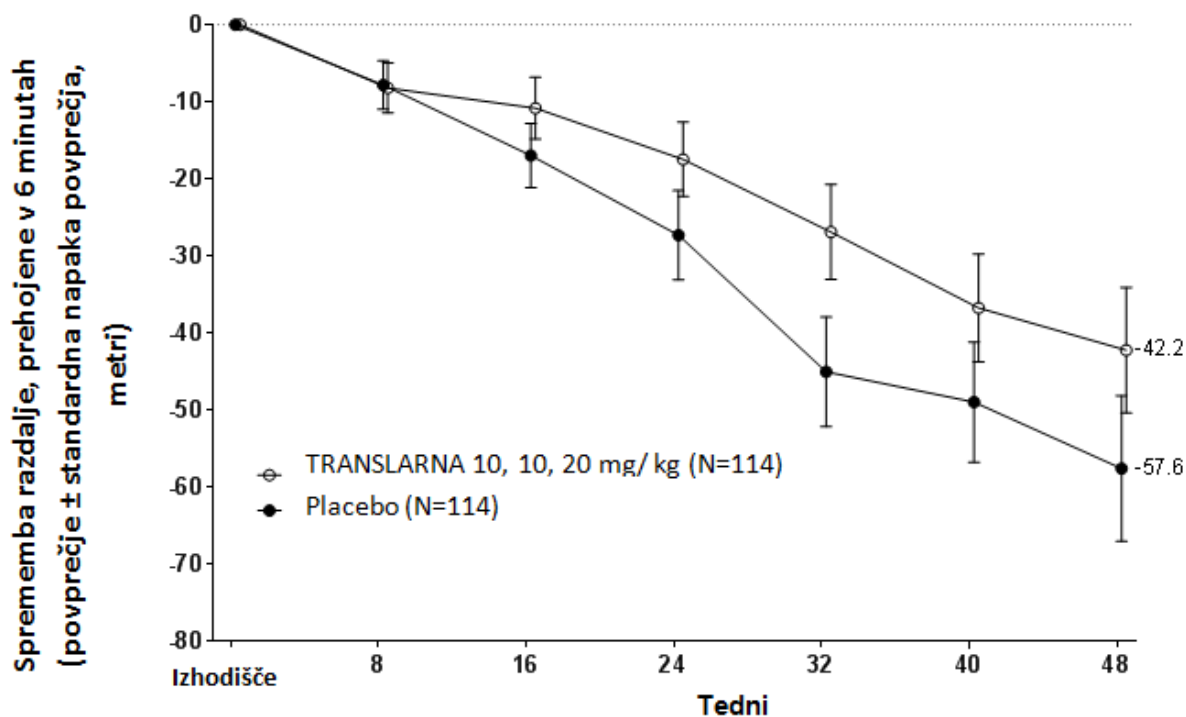
Povprečna sprememba v časovno merjenih funkcijskih testih od izhodišča do 48. tedna je bila pri teh bolnikih boljša v skupini z atalurenom 40 mg/kg/dan kot v skupini s placebom, tako pri času teka/hoje na 10 metrov (boljša za 3,5 sekunde), času vzpenjanja po 4 stopnicah (boljša za 6,4 sekunde) kot tudi času spuščanja po 4 stopnicah (boljša za 5,0 sekund).

V študiji 2 so ocenili 230 moških bolnikov, starih od 7 do 14 let. Vsi bolniki so morali biti v presejalnem 6-minutnem testu hoje sposobni prehoditi ≥ 150 metrov in manj kot 80 % predvidene vrednosti ne da bi potrebovali medicinsko-tehnične pripomočke. Večina bolnikov v obeh skupinah, ki sta prejemale zdravljenje, je bila belcev (76 %). Bolniki so bili randomizirani v razmerju 1 : 1 in so prejemale ataluren 40 mg/kg/dan ($n = 115$) ali placebo ($n = 115$) 3-krat na dan (zjutraj, popoldne in zvečer).

Za bolnike, zdravljene z atalurenom, so ugotovili klinično korist za primarni in sekundarni opazovani dogodek učinkovitosti, izmerjeno kot numerično boljše razdalje v primerjavi s placebom. Ker primarni opazovani dogodek (sprememba v 6MWD od izhodišča do 48. tedna) ni dosegel statistične značilnosti ($p \leq 0,05$), je treba vse druge vrednosti p - obravnavati nominalno.

V populaciji z namenom zdravljenja (ITT, *intent-to-treat*) je bila povprečna razlika med krakom z atalurenom in placebom v spremembi 6MWD od izhodišča do 48. tedna, za 15,4 metra boljša v kraku z atalurenom 40 mg/kg/dan kot v kraku s placebom. V statističnem modelu je bila ocenjena povprečna razlika 13,0 metra ($p = 0,213$), slika 4. Razlika med atalurenom in placebom se je ohranila od 16. tedna do konca študije.

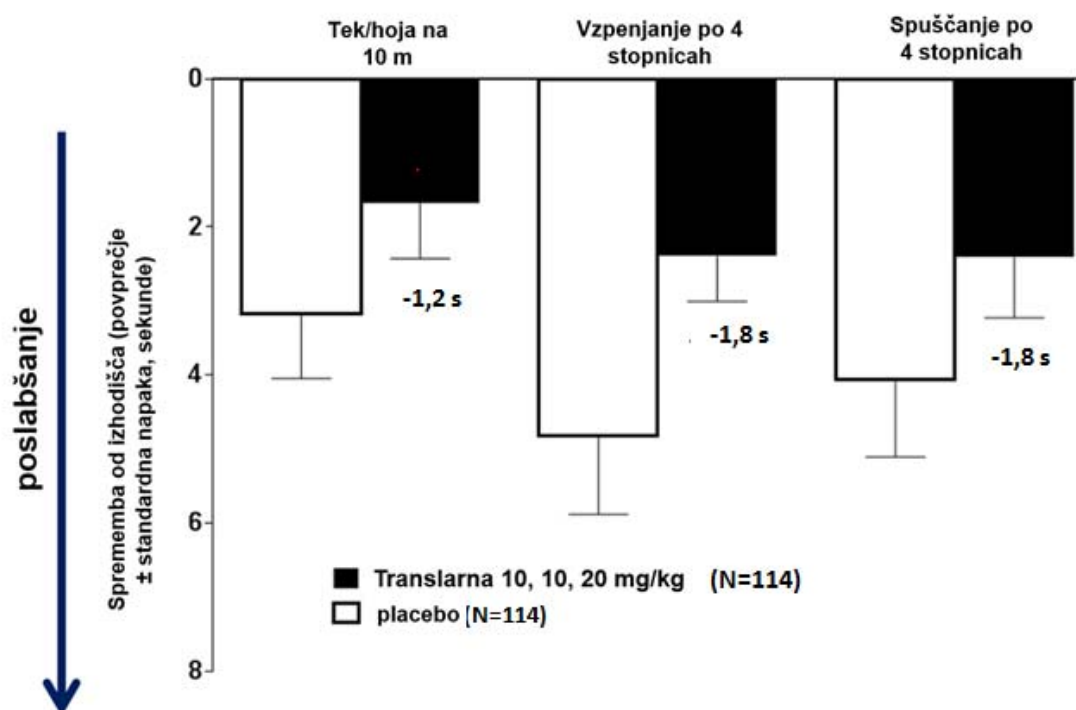
Slika 4. Povprečna sprememba razdalje, prehojene v 6 minutah (študija 2)



V 48 tednih je bil upad mišične funkcije pri bolnikih, zdravljenih z atalurenom, manjši, kar je bilo dokazano z manjšim povečanjem časa teka/hoje na 10 metrov, časa vzpenjanja po 4 stopnicah in časa spuščanja po 4 stopnicah v skupini, zdravljeni z atalurenom, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. V časovno merjenih funkcijskih testih v 48. tednu so razlike pri populaciji ITT v povprečnih spremembah v korist atalurena v primerjavi s placebom ITT dosegle prag za klinično pomembno razliko (spremembe ~1 do 1,5 sekunde).

Povprečna sprememba v časovno merjenih funkcijskih testih od izhodišča do 48. tedna je bila boljše v skupini z atalurenom 40 mg/kg/dan kot v skupini s placebom, tako pri času teka/hoje na 10 metrov (boljša za 1,2 sekundi, $p = 0,117$), času vzpenjanja po 4 stopnicah (boljša za 1,8 sekunde, $p = 0,058$) kot tudi času spuščanja po 4 stopnicah (boljša za 1,8 sekunde, $p = 0,012$); slika 5.

Slika 5. Povprečna sprememba v časovno merjenih funkcijskih testih (študija 2)



Čas do 10-% poslabšanja v 6MWD je opredeljen kot zadnja časovna tička, ko 6MWD ni bila za 10 % slabša kot ob izhodišču. V populaciji ITT je bilo razmerje tveganja za ataluren v primerjavi s placebom 0,75 ($p = 0,160$), kar predstavlja 25-% zmanjšanje tveganja za 10-% poslabšanje v 6MWD.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z atalurenom za dve podskupini pediatrične populacije, dojenčke od rojstva do starosti manj kot 28 dni ter otroke, stare od 28 dni do manj kot 6 mesecev, z nmDMD, pod pogoji, ki so za odobreno indikacijo zdravila navedeni v izvedbenem načrtu za pediatrično populacijo (PIP) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z atalurenom za eno podskupino pediatrične populacije in sicer otroke, stare od 6 mesecev do manj kot 5 let, z nmDMD, pod pogoji, ki so za odobreno indikacijo zdravila navedeni v izvedbenem načrtu za pediatrično populacijo (PIP) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu in posodobila povzetek glavnih značilnosti zdravila, če bo potrebno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dajanje odmerkov atalurena, prilagojenih telesni masi (mg/kg), je pri otrocih in mladostnikih z nmDMD in zelo različnimi telesnimi masami povzročilo podobne izpostavljenosti (AUC) v stanju dinamičnega ravnovesja. Čeprav je ataluren skoraj netopen v vodi, se po peroralnem dajanju v obliki suspenzije zlahka absorbira.

Splošne značilnosti atalurena po dajanju

Absorpcija

Največje koncentracije atalurena se pri osebah, ki vzamejo zdravilo v 30 minutah pred obrokom, pojavijo približno 1,5 ure po odmerjanju. Glede na izmerjeno radioaktivnost v urinu v študiji enkratnega odmerka radioaktivno označenega atalurena je ocenjena biološka uporabnost atalurena ≥ 55 -odstotna. Plazemske koncentracije atalurena v stanju dinamičnega ravnovesja naraščajo sorazmerno z velikostjo odmerka. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so sorazmerne z odmerkom pri odmerkih atalurena od 10 do 50 mg/kg, pri ponavljajočem se odmerjanju pa ne prihaja do kopičenja.

Porazdelitev

In vitro se 99,6 % atalurena veže na človeške plazemske beljakovine, pri čemer vezava ni odvisna od plazemske koncentracije. Ataluren se ne porazdeli v rdeče krvne celice.

Biotransformacija

Ataluren se presnavlja s konjugacijo preko encimov uridin difosfat glukuronoziltransferaz (UGT), predvsem preko UGT1A9 v jetrih in črevesju.

In vivo je bil edini presnovek, opažen v plazmi po peroralnem dajanju radioaktivno označenega atalurena, ataluren-O-1 β -acil glukuronid. Izpostavljenost temu presnovku pri človeku je znašala približno 8 % plazemske AUC atalurena.

Izločanje

Plazemski razpolovni čas atalurena je od 2–6 ur, niti odmerek niti ponavljajoče se odmerjanje pa nanj ne vplivata. Izločanje atalurena je verjetno odvisno od glukuronidacije atalurena v jetrih in črevesju, ki ji sledi izločitev nastalega glukuronidnega presnovka skozi ledvice.

Po dajanju enkratnega peroralnega odmerka radioaktivno označenega atalurena so približno polovico danega radioaktivnega odmerka odkrili v blatu, preostali del pa v urinu. < 1 % danega odmerka v urinu predstavlja ataluren v nespremenjeni obliki, 49 % pa acil glukuronidni presnovek.

Linearnost/nelinearnost

Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so sorazmerne z odmerkom pri odmerkih atalurena od 10 do 50 mg/kg, pri ponavljajočem se odmerjanju pa ne prihaja do kopičenja. Glede na podatke, pridobljene pri zdravih prostovoljcih, je relativna biološka uporabnost atalurena v stanju dinamičnega ravnovesja za približno 40 % manjša kot po začetnem odmerku. Relativna biološka uporabnost se po ocenah začne zmanjševati približno 60 ur po prvem odmerku. Stanje dinamičnega ravnovesja se vzpostavi po približno dveh tednih odmerjanja trikrat na dan.

Značilnosti pri posebnih skupinah oseb ali bolnikov

Starost

Podatki, pridobljeni pri osebah, starih od 5 do 57 let, ne kažejo, da bi starost vplivala na izpostavljenost atalurenu v plazmi. Prilagajanje odmerka glede na starost ni potrebno.

Spol

Žensk v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z nmDMD niso proučevali. Vendar pri drugih populacijah niso opazili, da bi spol vplival na izpostavljenost atalurenu v plazmi.

Rasa

Verjetnost, da bi imeli polimorfizmi UTG1A9 pri populaciji belcev pomembnejši vpliv na farmakokinetiko atalurena, je majhna. Zaradi majhnega števila drugih ras, vključenih v klinične študije, ni mogoče podati nobenih zaključkov o vplivu UTG1A9 pri drugih etničnih skupinah.

Okvara ledvic ali jeter

Študije z zdravilom Translarna pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso bile izvedene. Bolnike z okvaro ledvic ali jeter je treba skrbno spremljati.

Imobilni bolniki

Opaznih razlik v relativni biološki uporabnosti v stanju dinamičnega ravnovesja ali navideznem očistku zaradi izgube mobilnosti ni bilo. Prilagajanje odmerka pri bolnikih, ki postajajo imobilni, ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Na voljo so bile standardne študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja. Učinkov na plodnost pri moških in ženskah niso opazili, vendar pa niso bili raziskani učinki zdravljenja v zgodnji mladosti na plodnost v odraslem obdobju. Pri podganah in kuncih so opazili embriofetalno toksičnost (npr. večje število zgodnjih resorpcij in poimplantacijskih izgub ter manjše število živih zarodkov) ter znake zaostalosti v razvoju (večje število skeletnih sprememb), kadar je bila prisotna toksičnost pri materi. Izpostavljenost pri odmerku, pri katerem ni mogoče opaziti neželenih učinkov (NOAEL), je bila podobna (pri kuncih) sistemski izpostavljenosti človeka (40 mg/kg/dan) ali 4-krat večja (pri podganah). Pri podganah so opazili, da je radioaktivno označen ataluren prehajal skozi placento. Pri preskušanju enkratnega relativno majhnega odmerka 30 mg/kg, ki so ga dali materi, je koncentracija radioaktivnosti pri plodu znašala $\leq 27\%$ koncentracije pri materi. V študiji toksičnosti za prenatalni/postnatalni razvoj pri podganah so pri izpostavljenosti, ki je bila 5-krat večja od tiste pri človeku, opazili znatno toksičnost pri materi ter tudi vpliv na telesno maso mladičev ter razvoj sposobnosti hoje. Sistemska izpostavljenost matere pri odmerku brez opaznega učinka (NOEL) neonatalne toksičnosti je bila približno 3-krat večja od izpostavljenosti pri človeku. Po enkratnem relativno majhnem odmerku radioaktivno označenega atalurena 30 mg/kg, ki so ga dali materi, je najvišja izmerjena koncentracija radioaktivnosti v mleku pri podganah znašala 37 % plazemske koncentracije pri materi. Prisotnost radioaktivnosti v plazmi mladičev je potrdila absorpcijo iz mleka.

V študijah s ponavljajočimi peroralnimi odmerki pri miših se je pojavila toksičnost za ledvice (nefroza v distalnem nefronu) pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka 0,3-kratni AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih, ki so jemali jutranje, popoldanske in večerne odmerke zdravila Translarna 10, 10 in 20 mg/kg ali večje.

Pri transgenem mišjem modelu za proučevanje rakotvornosti po 26 tednih niso odkrili nobenih znakov rakotvornosti. V 2-letni študiji rakotvornosti pri podganah so odkrili en primer hibernoma. Poleg tega so pri izpostavljenosti, ki je bila veliko večja kot pri bolnikih, odkrili povečano število (redkih) tumorjev sečnega mehurja. Verjetnost, da bi bilo odkritje tumorjev sečnega mehurja pomembno za človeka, je majhna.

Ena od dveh 26-tedenskih študij s ponavljajočimi odmerki pri podganah, ki so jo začeli pri podganah, starih od 4–5 tednov, je pokazala z odmerkom povezano povečanje incidence malignega hibernoma, sicer redkega tumorja pri podganah. Poleg tega so en primer malignega hibernoma odkrili tudi pri največjem odmerku v 2-letni študiji rakotvornosti pri podganah. Izkušnje kažejo, da je incidenca te vrste tumorja pri podganah in pri ljudeh zelo majhna, mehanizem, ki je v študijah pri podganah povzročil omenjene tumorje, pa ni znan (niti njegova povezava s prejetjem atalurena). Kakšen je pomen tega za ljudi, ni znano.

1-letna študija pri psih, starih od 10–12 tednov, je pokazala spremembe v nadledvični žlezi (žariščno vnetje in degeneracija predelov skorje, kjer nastajajo glukokortikoidi) in manjši negativen vpliv na proizvodnjo kortizola po eksogeni stimulaciji z adrenokortikotropnim hormonom. Vse to so pri psih opazili pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila enaka 0,8-kratni AUC v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih, ki so jemali jutranje, popoldanske in večerne odmerke zdravila Translarna 40 mg/kg/dan

ali večje. V študiji porazdelitve pri podganah so opazili veliko koncentracijo atalurena v nadledvični žlezi.

Poleg zgoraj navedenih učinkov so v študijah s ponovljenimi odmerki opazili še več drugih manj škodljivih neželenih učinkov, zlasti zmanjšano pridobivanje telesne mase, zmanjšan vnos hrane ter povečano maso jeter brez histološke povezave in z nejasnim kliničnim pomenom. Poleg tega so študije pri podganah in psih pokazale spremembe plazemskih lipidov (holesterola in trigliceridov), ki so znak sprememb v presnovi maščob.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polidekstroza (E1200)
makrogol
poloksamer
manitol (E421)
krospovidon
hidroksietilceluloza
umetna vanilijeva aroma: maltodekstrin, umetne arome in propilenglikol
silicijev dioksid, koloidni brezvodni (E551)
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Posamezen pripravljen odmerek je najbolje dati takoj po pripravi. Pripravljen odmerek je treba zavreči, v kolikor se ni uporabil v 24 urah po pripravi, če je bil shranjen v hladilniku (2–8 °C), oziroma v 3 urah, če je bil shranjen pri sobni temperaturi (15–30 °C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Toplotno zavarjena vrečica iz laminirane aluminijaste folije: polietilen tereftalat (varnost za otroke), polietilen (obarvanost in vezava poliestra/folije), aluminijasta folija (zaščita pred vlago), lepilo (poliuretansko), kopolimer etilena in metakrilne kisline (tesnilna smola za neokrnjenost pakiranja).

Pakiranje, ki vsebuje 30 vrečic.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vrečice se lahko odprejo šele takrat, ko je čas za pripravo odmerka. Celotno vsebino posamezne vrečice je treba zmešati z najmanj 30 ml tekočine (vode, mleka, sadnega soka) ali s 3 žlicami redke hrane (jogurta ali jabolčne čežane). Pripravljen odmerek je treba pred dajanjem dobro premešati. Če bolnik želi, lahko količino tekočine ali redke hrane poveča.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Translarna 125 mg zrnca za peroralno suspenzijo
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg zrnca za peroralno suspenzijo
EU/1/13/902/002

Translarna 1000 mg zrnca za peroralno suspenzijo
EU/1/13/902/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. julij 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 16. junij 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Velika Britanija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14(7) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora za potrditev učinkovitosti in varnosti atalurena za zdravljenje bolnikov z Duchennovo mišično distrofijo kot posledico nesmiselne mutacije, ki so stari 5 let ali več in lahko hodijo, opraviti multicentrično, randomizirano, dvojno slepo 18-mesečno študijo, nadzorovano s placebom, ki ji bo sledilo 18-mesečno odprto podaljšanje, skladno s sprejetim protokolom, ter predložiti rezultate študije.	Končno poročilo o študiji bo oddano do roka: September 2021

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Kartonasta škatla****1. IME ZDRAVILA**

Translarna 125 mg zrnca za peroralno suspenzijo
ataluren

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 125 mg atalurena.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Zrnca za peroralno suspenzijo
30 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/902/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije
(Lot)

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Translarna 125 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Aluminijasta vrečica

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Translarna 125 mg zrnca za peroralno suspenzijo
ataluren

peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije
(Lot)

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

125 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Kartonasta škatla****1. IME ZDRAVILA**

Translarna 250 mg zrnca za peroralno suspenzijo
ataluren

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 250 mg atalurena

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Zrnca za peroralno suspenzijo
30 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/902/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije
(Lot)

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Translarna 250 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Aluminijasta vrečica

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Translarna 250 mg zrnca za peroralno suspenzijo
ataluren

peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije
(Lot)

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

250 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Kartonasta škatla****1. IME ZDRAVILA**

Translarna 1000 mg zrnca za peroralno suspenzijo
ataluren

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena vrečica vsebuje 1000 mg atalurena

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Zrnca za peroralno suspenzijo
30 vrečic

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/902/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije
(Lot)

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Translarna 1000 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Aluminijasta vrečica

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Translarna 1000 mg zrnca za peroralno suspenzijo
ataluren

peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Številka serije
(Lot)

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1000 mg

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Translarna 125 mg zrnca za peroralno suspenzijo
Translarna 250 mg zrnca za peroralno suspenzijo
Translarna 1000 mg zrnca za peroralno suspenzijo
ataluren

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Translarna in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Translarna
3. Kako jemati zdravilo Translarna
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Translarna
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Translarna in za kaj ga uporabljamo

Translarna je zdravilo, ki vsebuje zdravilno učinkovino ataluren.

Zdravilo Translarna se uporablja za zdravljenje Duchennove mišične distrofije, ki je posledica posebne genetske okvare, ki vpliva na normalno delovanje mišic.

Zdravilo Translarna se uporablja za zdravljenje bolnikov, starih 5 let ali več, ki lahko hodijo.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Translarna bo zdravnik pri vas ali vašem otroku opravil preiskavo, s katero bo ugotovil, ali je bolezen primerna za zdravljenje s tem zdravilom.

Kako zdravilo Translarna deluje?

Duchennovo mišično distrofijo povzročijo genetske spremembe, ki so posledica anomalije mišične beljakovine, imenovane distrofin, ki je potrebna za pravilno delovanje mišic. Zdravilo Translarna omogoči nastajanje pravilno delujočega distrofina in pomaga mišicam pri pravilnem delovanju.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Translarna

Ne jemljite zdravila Translarna:

- če ste alergični na ataluren ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če prejimate zdravljenje z določenimi antibiotiki, kot so gentamicin, tobramicin ali streptomycin, ki se dajejo z injiciranjem v veno.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravnik mora najprej opraviti krvne preiskave, da ugotovi, ali je vaša bolezen primerna za zdravljenje z zdravilom Translarna. Če imate kakršne koli težave z jetri ali ledvicami, mora zdravnik redno preverjati delovanje vaših ledvic ali jeter.

Zdravnik bo vsakih 6 do 12 mesecev preveril ravni lipidov (maščob, kot so holesterol in trigliceridi) v vaši krvi ter delovanje vaših ledvic. Če uporabljate zdravilo, ki vsebuje kortikosteroide, bo zdravnik vsakih 6 mesecev preveril vaš krvni tlak.

Otroci in mladostniki

Zdravilo se ne sme dajati otrokom, mlajšim od 5 let, saj pri tej skupini bolnikov ni bilo preskušeno.

Druga zdravila in zdravilo Translarna

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zlasti ne jemljite zdravila Translarna skupaj z antibiotiki gentamicinom, tobramicinom ali streptomycinom, ki se dajejo z injiciranjem. To bi lahko vplivalo na delovanje ledvic.

Obvestite zdravnika, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

Zdravilo	Običajno se predpiše za
aciklovir	zdravljenje noric
adefovir	zdravljenje kroničnega hepatitisa B in/ali virusa HIV
atorvastatin	zniževanje ravni lipidov
benzilpenicilin	hude okužbe
bumetanid	zdravljenje ali preprečevanje kongestivnega srčnega popuščanja
kaptopril	zdravljenje ali preprečevanje kongestivnega srčnega popuščanja
ciprofloksacin	zdravljenje okužb
famotidin	zdravljenje aktivne razjede dvanajstnika ali gastroezofagealne refluksne bolezni
furosemid	zdravljenje ali preprečevanje kongestivnega srčnega popuščanja
metotreksat	revmatoidni artritis, luskavico
olmesartan	esencialno hipertenzijo pri odraslih
oseltamivir	preprečevanje gripe
fenobarbital	pomoč pri spanju, preprečevanje epileptičnih napadov
pitavastatin	zniževanje ravni lipidov
pravastatin	zniževanje ravni lipidov
rifampicin	zdravljenje tuberkuloze
rosuvastatin	zniževanje ravni lipidov
sitagliptin	sladkorno bolezen tipa 2
telmisartan	zdravljenje ali preprečevanje kongestivnega srčnega popuščanja
valsartan	zdravljenje ali preprečevanje kongestivnega srčnega popuščanja

Nekatera izmed teh zdravil niso bila preskušena v kombinaciji z zdravilom Translarna, zato se zdravnik lahko odloči, da vas bo skrbno spremljal.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Če zanosite med jemanjem zdravila Translarna, se takoj posvetujte z zdravnikom, saj jemanje zdravila Translarna med nosečnostjo in dojenjem ni priporočljivo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če ste omotični, ne smete voziti, kolesariti ali upravljati strojev.

3. Kako jemati zdravilo Translarna

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo Translarna je na voljo v vrečicah z naslednjimi jakostmi: 125 mg, 250 mg in 1000 mg atalurena na vrečico. Zdravnik ali farmacevt vam bo natančno povedal, koliko vrečic in katero jakost morate vzeti ob določenem času.

Odmerek zdravila Translarna, ki ga boste jemali, bo odvisen od vaše telesne mase. Priporočeni odmerek je 10 mg/kg telesne mase zjutraj, 10 mg/kg telesne mase zgodaj popoldne in 20 mg/kg telesne mase zvečer (to pomeni, da je skupni dnevni odmerek 40 mg/kg telesne mase).

Zdravilo se jemlje skozi usta, potem ko se zmeša s tekočino ali redko hrano.

Odprite vrečico šele takrat, ko boste vzeli zdravilo, in uporabite celotno vsebino vrečice. Celotno vsebino vsake vrečice zmešajte z najmanj 30 ml tekočine (vode, mleka, sadnega soka) ali s 3 žlicami redke hrane (jogurta ali jabolčne čežane). Preden vzamete pripravljene odmerek, ga dobro premešajte. Če želite, lahko količino tekočine ali redke hrane povečate.

Razpredelnica za odmerjanje

Razpon telesne mase (kg)		Število vrečic								
		Zjutraj			Popoldne			Zvečer		
		125-mg vrečice	250-mg vrečice	1000-mg vrečice	125-mg vrečice	250-mg vrečice	1000-mg vrečice	125-mg vrečice	250-mg vrečice	1000-mg vrečice
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

Zdravilo Translarna jemljite skozi usta 3-krat na dan, in sicer zjutraj, zgodaj popoldne in zvečer. Presledek med jutranjim in popoldanskim odmerkom naj bo 6 ur, med popoldanskim in večernim odmerkom prav tako 6 ur, med večernim odmerkom in prvim odmerkom naslednjega dne pa 12 ur. Na

primer: zdravilo Translarna lahko vzamete ob 7. uri zjutraj med zajtrkom, ob 13. uri popoldan med kosilom in nato še okoli 19. ure zvečer med večerjo.

Da preprečite dehidracijo med jemanjem zdravila Translarna, pogosto pijte vodo ali druge tekočine.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Translarna, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Translarna od priporočenega, se posvetujte z zdravnikom. Lahko se pojavi blag glavobol, slabost, bruhanje ali driska.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Translarna

Če ste zamudili odmerek zdravila Translarna za manj kot 3 ure po jutranjem ali popoldanskem odmerku ali za manj kot 6 ur po večernem odmerku, vzemite odmerek. Ne pozabite vzeti naslednjega odmerka ob pravem času.

Če ste zamudili odmerek za več kot 3 ure po jutranjem ali popoldanskem odmerku ali za več kot 6 ur po večernem odmerku, odmerka ne vzemite. Naslednje odmerke vzemite ob pravem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Pomembno je, da vzamete pravilen odmerek. Če boste vzeli večji odmerek od priporočenega, zdravilo Translarna morda ne bo tako učinkovito pri zdravljenju vaših simptomov.

Če ste prenehali jemati zdravilo Translarna

Ne prenehajte jemati zdravila Translarna, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Ko boste vzeli zdravilo Translarna, se lahko pri vas pojavi eden ali več neželenih učinkov, navedenih v nadaljevanju:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bruhanje.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšan tek,
- zvišane ravni trigliceridov v krvi,
- glavobol,
- slabost,
- izguba telesne mase,
- visok krvni tlak,
- kašelj,
- krvavitve iz nosa,
- zaprtost,
- vetrovi,
- neugodje v želodcu,
- bolečine v želodcu,
- izpuščaji,
- bolečine v roki ali nogi,
- bolečine v prsnem košu
- nenadzorovano uriniranje,
- kri v urinu,
- povišana telesna temperatura.

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- zvišane ravni lipidov v krvi,
- zvišane vrednosti na izvidih preiskav delovanja ledvic.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Translarna

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vrečici. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Posamezen pripravljen odmerek vzemite takoj po pripravi. Zavrzite pripravljen odmerek, v kolikor ga niste vzeli v 24 urah po pripravi, če je bil shranjen v hladilniku (2–8 °C), oziroma v 3 urah, če je bil shranjen pri sobni temperaturi (15–30 °C).

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Translarna

Zdravilo Translarna je na voljo v 3 jakostih, ki vsebujejo 125 mg, 250 mg ali 1000 mg zdravilne učinkovine, imenovane ataluren. Druge sestavine zdravila so: polidekstroza (E1200), makrogol, poloksamer, manitol (E421), krospovidon, hidroksietilceluloza, umetna vanilijeva aroma (maltodekstrin, umetne arome in propilenglikol), koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551) in magnezijev stearat.

Izgled zdravila Translarna in vsebina pakiranja

Zdravilo Translarna je v obliki belih ali skoraj belih zrnč za peroralno suspenzijo v vrečicah. Zdravilo Translarna je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 30 vrečic.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Velika Britanija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.