

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Translarna 125 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
Translarna 250 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
Translarna 1000 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Translarna 125 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
Katrā paciņā ir 125 mg atalurēna (*atalurenium*).

Translarna 250 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
Katrā paciņā ir 250 mg atalurēna (*atalurenium*).

Translarna 1000 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
Katrā paciņā ir 1000 mg atalurēna (*atalurenium*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.
Baltas vai gandrīz baltas granulas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Translarna ir indicēts distrofīna gēna beznozīmes (*nonsense*) mutācijas izraisītas Dišēna muskuļu distrofijas ārstēšanai 2 gadus veciem un vecākiem staigājošiem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Beznozīmes (*nonsense*) mutācijas esamība distrofīna gēnā ir jānosaka, veicot ģenētiskas pārbaudes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšanu ar Translarna drīkst sākt vienīgi ārsti speciālisti, kuriem ir pieredze Dišēna/Bekera muskuļu distrofijas ārstēšanā.

Devas

Atalurēns jālieto iekšķīgi katru dienu trīs devās.

Pirmā deva jālieto no rīta, otrā deva – pusdienlaikā un trešā – vakarā. Ieteicamie devu lietošanas starplaiki ir 6 stundas starp rīta un pusdienlaika devām, 6 stundas starp pusdienlaika un vakara devām un 12 stundas starp vakara devu un nākamās dienas pirmo devu.

Ieteicamā deva ir 10 mg/kg ķermeņa masas no rīta, 10 mg/kg ķermeņa masas pusdienlaikā un 20 mg/kg ķermeņa masas vakarā (kopējā dienas deva ir 40 mg/kg ķermeņa masas).

Translarna ir pieejams paciņās pa 125 mg, 250 mg vai 1000 mg. Turpmāk tabulā sniegta informācija par to, kāda(-u) stipruma(-u) paciņa(-as) ir jālieto, pagatavojot ieteicamo devu atbilstoši ķermeņa masas diapazonam.

Ķermeņa masas diapazons (kg)		Paciņu skaits								
		No rīta			Pusdienlaikā			Vakarā		
		125 mg paciņas	250 mg paciņas	1000 mg paciņas	125 mg paciņas	250 mg paciņas	1000 mg paciņas	125 mg paciņas	250 mg paciņas	1000 mg paciņas
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

Novēlota vai izlaista deva

Ja atalurēna lietošana ir novēlota par mazāk nekā 3 stundām pēc rīta vai pusdienlaika devām vai par mazāk nekā 6 stundām pēc vakara devas, deva jālieto, nemainot turpmāko zāļu lietošanas shēmu. Ja lietošana ir novēlota par vairāk nekā 3 stundām pēc rīta vai pusdienlaika devām vai par vairāk nekā 6 stundām pēc vakara devas, deva nav jālieto, un pacientiem jāatsāk ierastā dozēšanas shēma. Ja deva ir izlaista, pacientiem nav jālieto divkārsa vai papildu deva. Ir svarīgi lietot pareizu devu. Ieteicamās devas pārsniegšana var būt saistīta ar samazinātu efektivitāti.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Atalurēna drošums un efektivitāte 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem vēl nav pierādīti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ <30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā ārstēšana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Pediātriskos pacientus ar ķermeņa masu ≥ 12 kg ārstē saskaņā ar dozēšanas ieteikumiem, atkarībā no ķermeņa masas diapazona (skatīt iepriekš esošo devu tabulu). Ieteicamā deva ir vienāda visiem diapazoniem, t.i., 10 mg/kg ķermeņa masas no rīta, 10 mg/kg ķermeņa masas pusdienas laikā un 20 mg/kg ķermeņa masas vakarā (kopējā dienas deva ir 40 mg/kg ķermeņa masas).

Translarna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem <12 kg un vecumā no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem, vēl nav pierādīti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Translarna jālieto iekšķīgi pēc suspensijas pagatavošanas ar šķidru vai pusšķidru ēdienu. Pacienas drīkst atvērt vienīgi devas pagatavošanas laikā. Viss paciņas saturs jāsamaisa ar vismaz 30 ml šķidruma (ūdens, piena, augļu sulas), vai 3 ēdamkarotēm pusšķidra ēdiena (jogurta vai ābolu biezeņa). Pagatavotā deva pirms lietošanas kārtīgi jāsamaisa. Pēc pacienta ieskatiem šķidrā vai pusšķidrā ēdiena daudzumu var palielināt. Pacienti jālieto visa deva.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6 apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana vienlaikus ar intravenozi ievadītiem aminoglikozīdiem (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti bez beznozīmes (*nonsense*) mutācijas

Pacienti saistībā ar pamatslimību ir jābūt beznozīmes (*nonsense*) mutācijai distrofīna gēnā, ko nosaka, veicot ģenētisku pārbaudi. Pacienti bez beznozīmes (*nonsense*) mutācijas nav jālieto atalurēns.

Nieru darbības traucējumi

Ziņots par atalurēna un atalurēna metabolīta iedarbības palielināšanos pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ <30 ml/min). Metabolīta toksicitāte nav zināma. Augstāka atalurēna iedarbība tika saistīta ar iespējamu efektivitātes samazināšanos. Tāpēc pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā jāārstē ar atalurēnu tikai tad, ja sagaidāmais klīniskais ieguvums atsver potenciālo risku, un stingri jāuzrauga iespējamā metabolīta toksicitāte un efektivitātes samazināšanās. Jāapsver atalurēna devas samazināšana.

Ārstēšanu nedrīkst uzsākt iepriekš neārstētiem pacientiem ar aGFĀ <30 ml/min (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Lipīdu profila pārmaiņas

Tā kā dažiem pacientiem klīniskos pētījumos ziņots par lipīdu profila pārmaiņām (paaugstināts triglicerīdu un holesterīna līmenis), nmDMD (*nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy*) pacientiem, kuri saņem atalurēnu, reizi gadā vai biežāk (kā nepieciešams atbilstoši pacienta klīniskam stāvoklim) ieteicams kontrolēt kopējā holesterīna, ZBL, ABL un triglicerīdu līmeni.

Hipertensija, vienlaikus sistēmiski lietojot kortikosteroīdus

Tā kā klīniskos pētījumos dažiem pacientiem ziņots par hipertensiju, vienlaikus lietojot sistēmiskas iedarbības kortikosteroīdus, nmDMD pacientiem, kuri saņem atalurēnu vienlaikus ar kortikosteroīdiem, reizi 6 mēnešos vai biežāk (kā nepieciešams atbilstoši pacienta klīniskam stāvoklim) ieteicams kontrolēt sistolisko un diastolisko asinsspiedienu miera stāvoklī.

Nieru darbības uzraudzība

Tā kā kontrolētos nmDMD pētījumos novēroja nedaudz paaugstinātu vidējo kreatinīna līmeni serumā, atlieku slāpekļa līmeni asinīs un cistatīna C līmeni, nmDMD pacientiem, kuri saņem atalurēnu, kreatinīna līmeni serumā, atlieku slāpekļa līmeni asinīs un cistatīna C līmeni ieteicams kontrolēt ik pēc 6 - 12 mēnešiem vai biežāk (kā nepieciešams atbilstoši pacienta klīniskajam stāvoklim).

Iespējamā mijiedarbība ar citām zālēm

Lietojojot atalurēnu vienlaikus ar zālēm, kas ir UGT1A9 induktori, vai OAT1 vai OAT3 substrāti, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aminoglikozīdi

Pierādīts, ka aminoglikozīdi *in vitro* samazina atalurēna nolasīšanas (*readthrough*) aktivitāti. Tāpat konstatēts, ka atalurēns palielina intravenozi ievadītu aminoglikozīdu nefrotoksicitāti. Jāizvairās no šo zāļu lietošanas vienlaikus ar atalurēnu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tā kā mehānisms, ar kādu atalurēns palielina intravenozi ievadīto aminoglikozīdu nefrotoksicitāti, nav zināms, nav ieteicams lietot citas nefrotoksiskas zāles vienlaikus ar atalurēnu. Ja no tā nav iespējams izvairīties (piemēram, jālieto vankomicīns MRSA infekcijas ārstēšanai), ieteicams rūpīgi uzraudzīt nieru darbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aminoglikozīdi

Ņemot vērā pavājinātas nieru darbības gadījumus, kas novēroti klīniskā pētījumā pacientiem ar nmCF, atalurēnu nedrīkst lietot vienlaikus ar intravenozi ievadītiem aminoglikozīdiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vairākiem nmCF pacientiem, kurus ārstēja ar atalurēnu un intravenozi ievadītiem aminoglikozīdiem kopā ar citām cistiskās fibrozes paasinājumu ārstēšanai piemērotām antibiotikām, konstatēja kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā. Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā izzuda visos gadījumos, pārtraucot intravenozu aminoglikozīda ievadi un turpinot vai pārtraucot Translarna lietošanu. Šīs atrades liecināja, ka Translarna lietošana vienlaikus ar intravenozi ievadītiem aminoglikozīdiem var pastiprināt aminoglikozīdu nefrotoksisko ietekmi. Tādēļ, ja ir nepieciešama ārstēšana ar intravenozi ievadītiem aminoglikozīdiem, ārstēšana ar Translarna ir jāpārtrauc un to var atsākt divas dienas pēc aminoglikozīda lietošanas pabeigšanas. Ietekme, ko rada atalurēna lietošana vienlaikus ar citām nefrotoksiskām zālēm, nav zināma.

Dažos no šiem gadījumiem veicinošs faktors var būt dehidratācija. Lietojot atalurēnu, pacientiem jānodrošina atbilstoša hidratācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citu zāļu ietekme uz atalurēna farmakokinētiku

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, atalurēns ir UGT1A9 substrāts. Vienlaikus rifampicīna, spēcīga metabolisko enzīmu induktora, tostarp UGT1A9, ievadīšana samazināja atalurēna iedarbību par 29%. Šo atražu nozīmīgums cilvēkiem nav zināms. Lietojot atalurēnu vienlaikus ar zālēm, kas ir UGT1A9 induktori (piemēram, rifampicīnu) jāievēro piesardzība.

Atalurēna ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, atalurēnam ir potenciāls inhibēt UGT1A9, organiskās anjonu transportvielas 1 (OAT1), organiskās anjonu transportvielas 3 (OAT3) un organiskā anjonu transportējošā polipeptīda 1B3 (OATP1B3) inhibitorus. Vienlaikus atalurēna ievadīšana ar mikofenolāta mofetilu veselām pētāmajām personām neietekmēja tā aktīvā metabolīta, mikofenolskābes (UGT1A9 substrāta) iedarbību. Nav nepieciešama devas pielāgošana, ja atalurēns tiek vienlaikus ievadīts ar zālēm, kas ir UGT1A9 substrāti.

Klīniskā pētījumā, lai novērtētu atalurēna potenciālu inhibēt OATP1B3 transportēšanas sistēmu, lietojot vienu 80 mg telmisartāna, *in-vitro* selektīva OATP1B3 substrāta, devu, atalurēns palielināja telmisartāna iedarbību par 28%. Šo ietekmi uzskata par klīniski nebūtisku. Tomēr šīs iedarbības līmenis varētu būt lielāks 40 mg telmisartāna devai. Tādēļ, lietojot atalurēnu vienlaikus ar zālēm, kas ir OAT1 vai OATP1B3 substrāti, jāievēro piesardzība, jo var paaugstināties šo zāļu (piemēram, oseltamivīra, aciklovīra, kaptoprila, furosemīda, bumetanīda, valsartāna, pravastatīna, rosuvastatīna, atorvastatīna, pitavastatīna) koncentrācija.

Jāievēro piesardzība arī tad, ja atalurēnu lieto vienlaikus ar OAT3 substrātiem (piemēram, ciprofloksacīnu), īpaši ar tiem OAT3 substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais intervāls. Klīniskā pētījumā atalurēna klātbūtnē ciprofloksacīna iedarbība bija par 32% lielāka. Atsevišķā klīniskā pētījumā atalurēna klātbūtnē adefovīra iedarbība bija par 60% lielāka. Jāievēro piesardzība, atalurēnu lietojot vienlaicīgi ar adefovīru.

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, atalurēnam nav paredzama inhibējoša ietekme ne uz p-gp mediētu transportu, ne uz citohroma P450 mediētu metabolismu. Tāpat atalurēnam *in vivo* nav paredzama citohroma P450 izoenzīmus inducējoša ietekme.

Kortikosteroīdu (deflazakorta, prednizona vai prednizolona) lietošana vienlaikus ar atalurēnu neietekmēja atalurēna koncentrāciju plazmā. Lietojot vienlaikus ar atalurēnu, nenovēroja klīniski nozīmīgas kortikosteroīdu koncentrācijas plazmā pārmaiņas. Šie dati neliecina par acīm redzamu mijiedarbību starp kortikosteroīdiem un atalurēnu, un deva nav jāpielāgo.

Zāles, kas ietekmē p-glikoproteīna transportvielu

In vitro atalurēns nav p-glikoproteīna transportvielas substrāts. Zālēm, kas inhibē p-glikoproteīna transportvielu, nav raksturīga ietekme uz atalurēna farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Atbilstošu datu par atalurēna lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīta reproduktīvā toksicitāte, lietojot vienīgi mātiņei toksiskas devas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkā ieteicams izvairīties no atalurēna lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai atalurēns/metabolīti cilvēkam izdalās mātes pienā. Pieejamie farmakodinamikas/toksikoloģijas dati par dzīvniekiem liecina, ka notiek atalurēna/metabolītu izdalīšanās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Risku ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem nevar izslēgt.

Ārstēšanas laikā ar atalurēnu barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pamatojoties uz standarta fertilitātes pētījumu žurku tēviņiem un mātītēm, neklīniskie dati neliecina par kaitējumu cilvēkiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Atalurēna ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu un apkalpot mehānismus, nav pārbaudīta. Pacienti, kuriem rodas reibonis, vadot transportlīdzekli, braucot ar velosipēdu vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kopsavilkums par drošuma profilu

Atalurēna drošuma profils ir balstīts uz apkopotajiem datiem no diviem nejaušinātiem, dubultmaskētiem 48 nedēļu pētījumiem ar placebo kontroli, kas tika veikta 232 vīriešu dzimuma pacientiem ar beznozīmes (*nonsense*) mutācijas izraisītu Dišēna muskuļu distrofiju (nmDMD), kas tika ārstēti ar ieteicamo devu 40 mg/kg/dienā (10, 10, 20 mg/kg; n=172) vai ar devu 80 mg/kg/dienā (20, 20, 40 mg/kg; n=60), salīdzinājumā ar placebo devu saņēmušajiem pacientiem (n=172).

Visizplatītākās blakusparādības 2 pētījumos ar placebo kontroli bija vemšana, caureja, slikta dūša, galvassāpes, sāpes vēdera augšdaļā un gāzu uzkrāšanās, kas viss iestājās $\geq 5\%$ ar atalurēnu ārstētajiem pacientiem. Abos pētījumos 1/232 (0,43%) pacientiem ārstēšana ar atalurēnu tika pārtraukta aizcietējumu blakusparādību dēļ un 1/172 (0,58%) no placebo pacientiem neturpināja ārstēšanu slimības progresēšanas dēļ (kustību spējas zudums).

Lai novērtētu atalurēna farmakokinētiku un drošumu, tika veikts atklāts pētījums, kurā iekļāva pacientus vecumā no 2 līdz 5 gadiem (n=14). Salīdzinot ar pacientiem vecumā no 5 gadiem, pacientiem vecumā no 2 līdz 5 gadiem biežāk tika ziņots par nespēku (7,1%), drudzi (42,9%), auss infekciju (28,6%) un izsitumiem (21,4%). Tomēr par šīm problēmām gados jauniem bērniem tiek vispārīgi ziņots biežāk. 28 nedēļu terapijas drošuma dati uzrādīja līdzīgu atalurēna drošuma profilu pacientiem vecumā no 2 līdz 5 gadiem, salīdzinot ar pacientiem vecumā no 5 gadiem.

Nevēlamās blakusparādības parasti bija vieglas vai vidēji smagas un šajos 2 pētījumos netika ziņots par ar ārstēšanu saistītiem nopietniem smagiem gadījumiem ar atalurēnu ārstētu pacientu vidū.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem ar nmDMD veiktā pētījumā, lietojot ieteicamo atalurēna dienas devu 40 mg/kg/dienā 2 pētījumos ar placebo kontroli, ir sniegtas 1. tabulā. Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas >1 pacientam 40 mg/kg/dienā grupā ar biežumu, kas pārsniedza placebo grupas biežumu, sniegtas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai, piemērotākajam terminam un biežumam. Biežuma grupas ir definētas, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$).

Tabula 1. Nevēlamās blakusparādības ar atalurēnu ārstētiem pacientiem, kas novērotas >1 pacientam biežāk nekā 2 placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar beznozīmes DMD (apkopotā analīze).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Biežums nav zināms
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta ēstgriba, hipertrigliceridēmija	Lipīdu profila pārmaiņas (paaugstināts triglicerīdu un holesterīna līmenis)
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus, deguna asiņošana	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Vemšana	Sāpes vēdera augšdaļā, meteorisms, diskomforta sajūta vēderā, aizcietējums	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Eritēmatozi izsitumi	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Sāpes ekstremitātē, muskuļu skeleta sāpes krūškurvī	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Hematūrija, enurēze	Nieru darbības pārbaūžu rezultātu pārmaiņas (paaugstināts kreatinīna, atlieku slāpekļa, C cistatīna līmenis)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Paaugstināta ķermeņa temperatūra, samazināta ķermeņa masa	

48 nedēļu atklāta marķējuma pētījuma pagarinājumā ar nmDMD pacientiem, kuri bija gan guļoši, gan staigājoši pacienti, tika noteikts līdzīgs drošuma profils. Ilgtermiņa drošuma dati nav pieejami.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts (laboratorijas anomālijas)

Seruma lipīdi

Tika novērota lipīdu, t.i., holesterīna un triglicerīdu, līmeņa serumā paaugstināšanās. Ir ziņots par gadījumiem, kad šī paaugstināšanās līdz patoloģiski augstām vērtībām tika novērota jau pēc 4 nedēļām.

Nieru darbības pārbaudes

Nejaušinātos, placebo kontrolētos nmDMD pētījumos novēroja nelielu vidējās seruma kreatinīna, urīnvielas slāpekļa asinīs un cistatīna C koncentrācijas paaugstināšanos. Vērtībām bija raksturīga stabilizācija pētījuma sākumā un, turpinot ārstēšanu, tās vairāk nepalielinājās.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Veseliem brīvprātīgajiem, kuri saņēma vienreizēju perorālu atalūrēna devu 200 mg/kg, radās īslaicīgi, viegli izteikti simptomi – galvassāpes, slikta dūša, vemšana un caureja. Šīm pētāmām personām nenovēroja nopietnas nevēlamas blakusparādības. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jānodrošina atbalstoša medicīniska aprūpe, tai skaitā veselības aprūpes speciālista konsultācija un pacienta klīniskā stāvokļa rūpīga novērošana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citas muskuļu-skeleta sistēmas traucējumu zāles, ATĶ kods: M09AX03

Darbības mehānisms

DNS beznozīmes (*nonsense*) mutācija izraisa priekšlaicīgas apturēšanas kodona veidošanos mRNS. Šis priekšlaicīgas apturēšanas kodons mRNS izraisa slimību, pārtraucot translāciju pirms pilna garuma proteīna izveidošanās. Atalūrēns pieļauj šādu priekšlaicīgas apturēšanas kodonu saturošas mRNS nolaišanu ribosomās, kā rezultātā veidojas pilna garuma proteīns.

Farmakodinamiskā iedarbība

Neklīniskos *in vitro* eksperimentos beznozīmes (*nonsense*) mutācijas šūnu testos un ar atalūrēna šķīdumā audzētām zivju kūniņām konstatēja, ka atalūrēns pieļāva nolaišanu ribosomās ar zvanveida (apgriezta U burta veida) attiecību starp koncentrāciju un atbildes reakciju. Izteikta hipotēze, ka *in vivo* devas un atbildes reakcijas attiecībai var būt arī zvana forma, bet *in vivo* dati bija pārāk ierobežoti, lai apstiprinātu šo hipotēzi nmDMD peļu modelī un cilvēkiem.

Neklīniskie *in vitro* pētījumi liecina, ka nepārtraukta atalūrēna iedarbība var būt nozīmīga aktivitātes pastiprināšanai un ka aktīvās vielas ietekme uz priekšlaicīgas pārtraukšanas kodonu nolaišanu ribosomās izzūd neilgi pēc atalūrēna lietošanas pārtraukšanas.

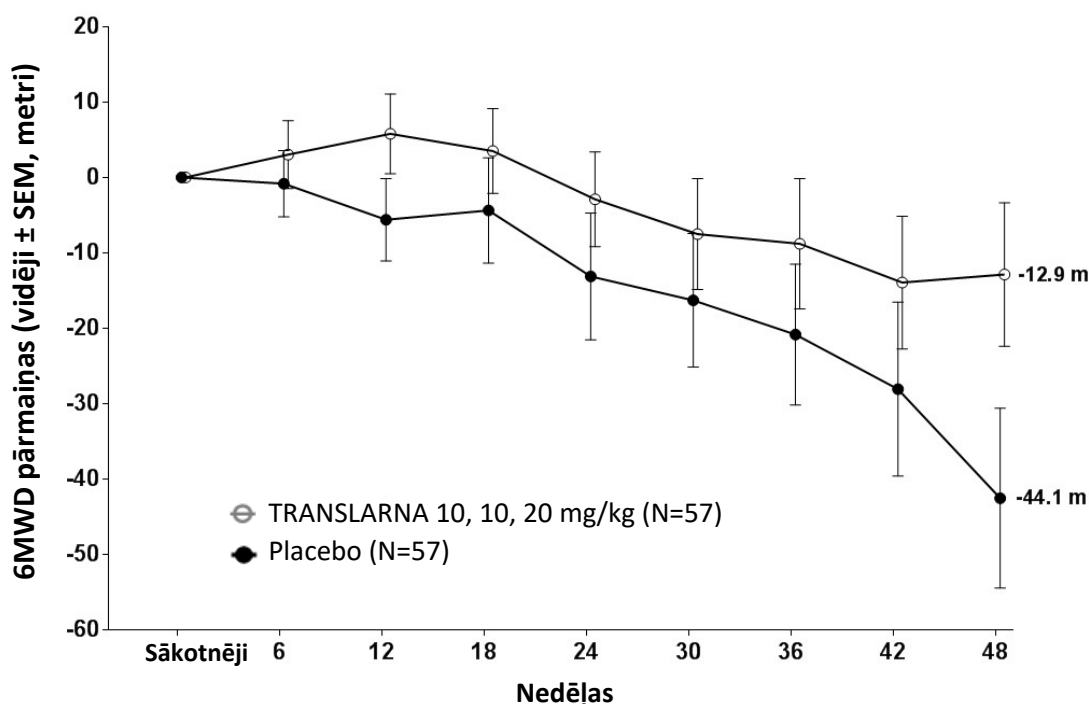
Klīniskā efektivitāte un drošums

Translarna efektivitāte un drošums bija vērtēti 2 nejausīnātos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos nmDMD pētījumos. Abu pētījumu primārais mērķa efektivitātes kritērijs bija izmaiņas 6 minūšu noiešanā noteiktā attālumā (6MWD) 48. nedēļā. Citi abos pētījumos ietvertie rezultāti bija 10% 6MWD pasliktināšanās, izmaiņas 10 metru skriešanas/iešanas laikā 48. nedēļā, izmaiņas 4 pakāpienu uzkāpšanas laikā 48. nedēļā un izmaiņas 4 pakāpienu nokāpšanas laikā 48. nedēļā. Pacientiem bija nepieciešams dokumentēts apstiprinājums par beznozīmes (*nonsense*) mutācijas esamību distrofīna gēnā, nosakot ar gēna sekvencēšanas metodi.

1. pētījumā tika vērtēti 174 vīrieši vecumā no 5 līdz 20 gadiem. Visiem pacientiem bija jābūt spējīgiem noiet ≥ 75 metrus bez palīgierīcēm 6 minūšu skrīninga gaitas testā laikā (6MWT). Lielākā daļa pacientu visās ārstēšanas grupās bija baltās rases pārstāvji (90 %). Pacientus nejaušināja attiecībā 1:1:1, un viņi saņēma atalurēnu vai placebo 3 reizes dienā (no rīta, pusdienlaikā un vakarā) 57 pacienti saņēma placebo atalurēnu 40 mg/kg/dienā (10, 10, 20 mg/kg) un 60 pacienti saņēma atalurēnu 80 mg/kg/dienā (20, 20, 40 mg/kg) un 57 saņēma placebo.

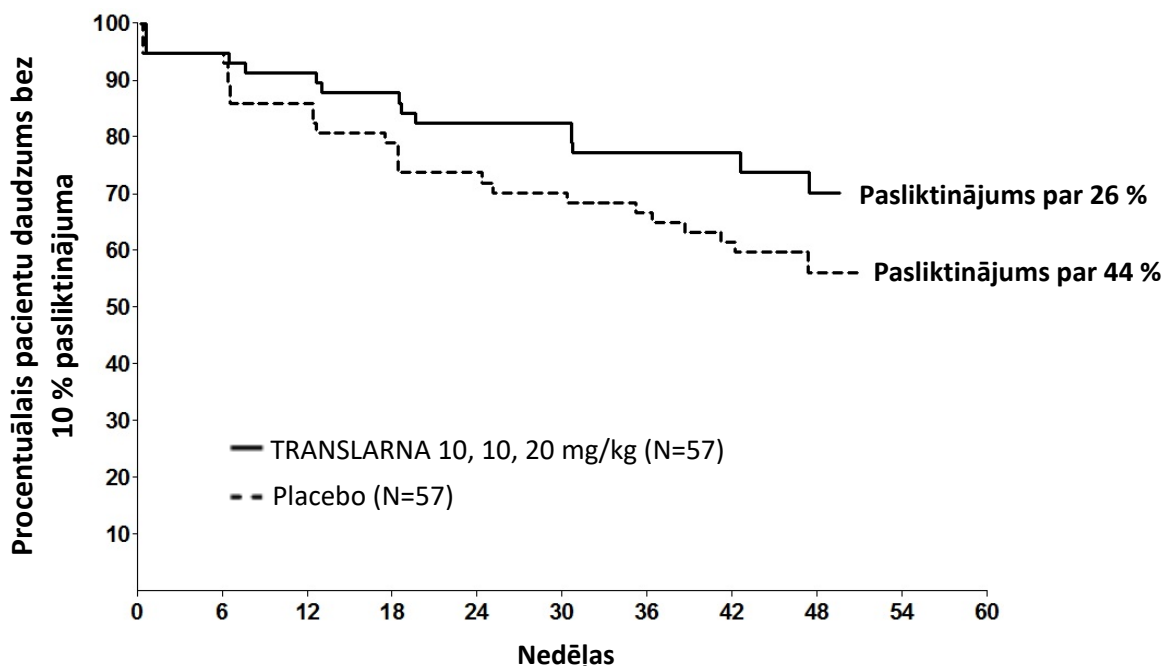
Post hoc analīze liecināja, ka no pētījuma primārā efektivitātes mērķa kritērija līdz 48. nedēļai pacientiem, kuri saņēma 40mg/kg/dienā atalurēna, 6MWD samazinājās vidēji par 12,9 metriem, bet pacientiem, kuri saņēma placebo, 6MWD samazinājās vidēji par 44,1 metriem (1. attēls). Tādējādi 40-mg/kg/dienā atalurēna grupā novērotās 6MWD vidējās pārmaiņas no pētījuma sākuma līdz 48. nedēļai bija par 31,3 metriem labākas nekā placebo grupā ($p=0,056$). Statistiskā modeļa novērtējumā vidējā atšķirība bija 31,7 metri (pielāgotais $p=0,0367$). Atšķirību starp 80 mg/kg atalurēna un placebo nekonstatēja. Rezultāti liecina, ka 40 mg/kg/dienā atalurēna palēnina staigāšanas spējas zudumu nmDMD pacientiem.

1. attēls. Sešu minūšu laikā noietā attāluma vidējās pārmaiņas (1. pētījums)



Veicot *post-hoc* analīzi laikam līdz pastāvīgam 6MWD pasliktinājumam par 10 %, konstatēja, ka 26 % pacientu 40 mg/kg/dienā atalurēna grupā 48. nedēļā stāvoklis bija progresējis, salīdzinot ar 44 % placebo grupā ($p=0,0652$) (2. attēls). Atšķirību starp 80 mg/kg/dienā atalurēna un placebo nekonstatēja. Šie rezultāti liecina, ka starp pacientiem, kuri saņēma 40 -mg/kg/dienā atalurēna, 6MWD pasliktināšanos 48 nedēļu laikā piedzīvoja mazāk pacientu.

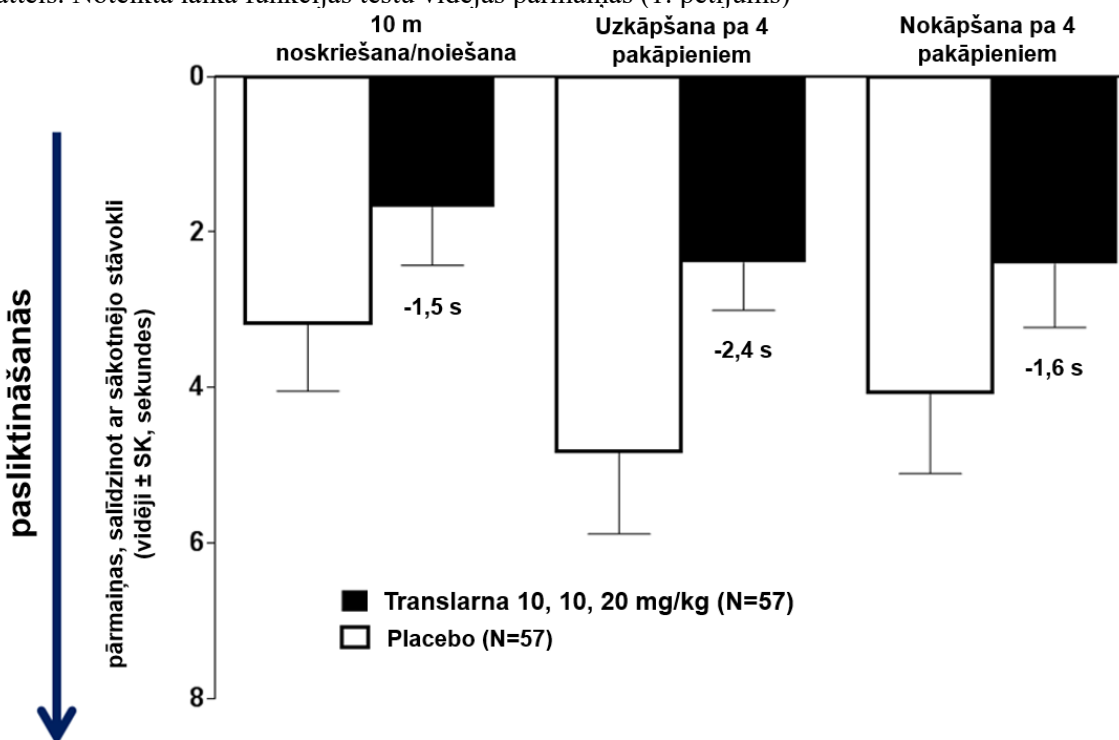
2. attēls. Laika līdz pastāvīgam 6MWD pasliktinājumam par 10 % Kaplan-Meier līkne (1. pētījums).



Noteikta laika funkcijas testos (TFT; *timed function tests*), vērtējot laiku, kāds nepieciešams 10 metru noskriešanai/noiešanai, uzkāpšanai pa 4 pakāpieniem un nokāpšanai pa 4 pakāpieniem, ar atalurēnu ārstētiem pacientiem konstatēja mazāku pieaugumu, vērtējot laiku, kāds nepieciešams, lai noskrietu/noietu 10 metrus, uzkāptu pa 4 pakāpieniem un nokāptu pa 4 pakāpieniem, kas liecina par nmDMS progresēšanas palēnināšanos, salīdzinot ar placebo.

Noteikta laika funkcijas testu vidējās pārmaiņas no pētījuma sākuma līdz 48. nedēļai 40-mg/kg/dienā atalurēna grupā bija labākas nekā placebo grupā attiecībā uz laiku, kāds nepieciešams, lai noskrietu/noietu 10 metrus (labāk par 1,5 sekundēm), uzkāptu pa 4 pakāpieniem (labāk par 2,4 sekundēm) un nokāptu pa 4 pakāpieniem (labāk par 1,6 sekundēm), 3. attēls.

3. attēls. Noteikta laika funkcijas testu vidējās pārmaiņas (1. pētījums)



6MWD rezultāti pacientiem, kuriem sākotnējais 6MWD ir < 350 metri.

Pacientiem, kuriem sākotnējais 6MWD bija < 350 metri, 40-mg/kg/dienā atalurēna grupā novērotās 6MWD vidējās pārmaiņas no pētījuma sākuma līdz 48. nedēļai bija par 68 metriem labākas nekā placebo grupā ($p=0,0053$).

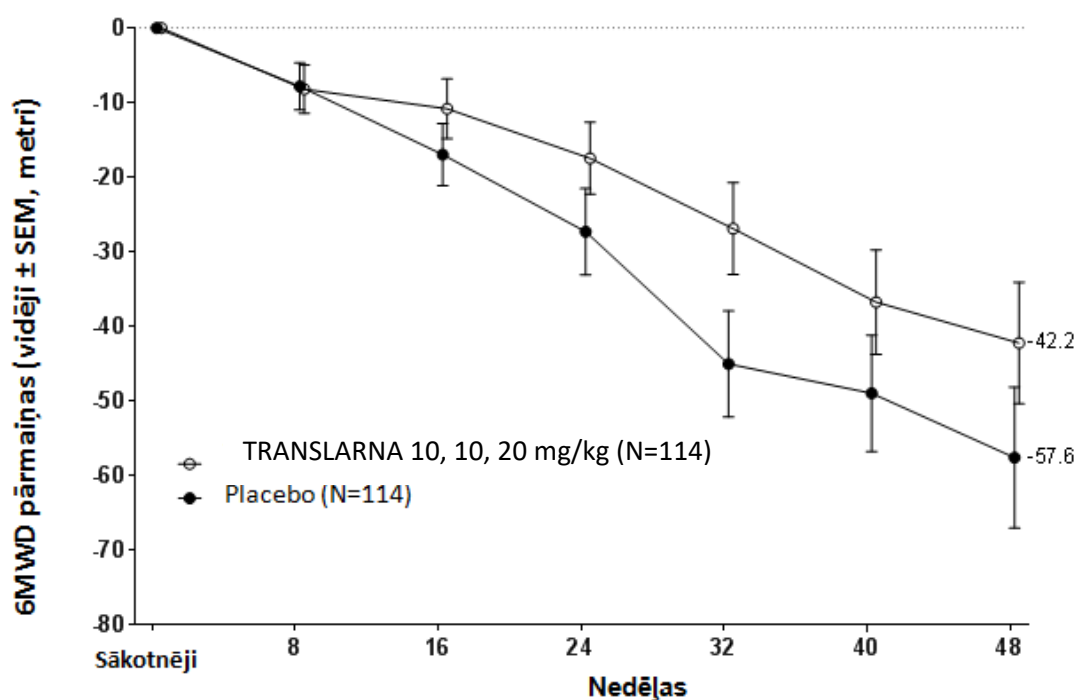
Šiem pacientiem noteikta laika funkcijas testu vidējās pārmaiņas no pētījuma sākuma līdz 48. nedēļai 40 mg/kg/dienā atalurēna grupā bija labākas nekā placebo grupā attiecībā uz laiku, kāds nepieciešams, lai noskrietu/noietu 10 metrus (labāk par 3,5 sekundēm), uzkāptu pa 4 pakāpieniem (labāk par 6,4 sekundēm) un nokāptu pa 4 pakāpieniem (labāk par 5,0 sekundēm).

2. pētījumā tika vērtēti 230 vīriešu dzimuma pacienti vecumā no 7 līdz 14 gadiem. Visiem pacientiem bija jābūt spējīgiem noiet ≥ 150 metrus un mazāk nekā 80% 6MWT skrīninga laikā prognozēja, ka nebūs vajadzīgas palīgierīces. Lielākā daļa pacientu abās ārstēšanas grupās bija baltās rases (76%). Pacienti tika nejaušināti attiecībā 1:1 un saņēma atalurēnu 40 mg/kg/dienā ($n=115$) 3 reizes dienā (no rīta, pa dienu un vakarā).

Ar atalurēnu ārstētie pacienti guva klīniskās priekšrocības, kas tika mērītas skaitliski izteiktās priekšrocību atšķirībās pret placebo primārajā un sekundārajā efektivitātes mērķa kritērijā. Ņemot vērā to, ka primārais mērķa kritērijs (6MWD izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 48. nedēļai) nesasniedza statistisku nozīmību ($p \leq 0,05$), visas citas p-vērtības jāuzskata par nominālām.

Ārstēšanai paredzētajā populācijā atšķirība starp atalurēnu un placebo līkni tika novērota vidējās izmaiņas 6 MWD 48. nedēļā no sākumstāvokļa 15,4 metri atalurēnam 40 mg/kg/dienā salīdzinot ar placebo. Uz statistiku balstītā modelī vidējā atšķirība bija 13,0 metri ($p=0,213$), 4. attēls. Nodalījums starp atalurēnu un placebo saglabājās no 16. nedēļas līdz pētījuma beigām.

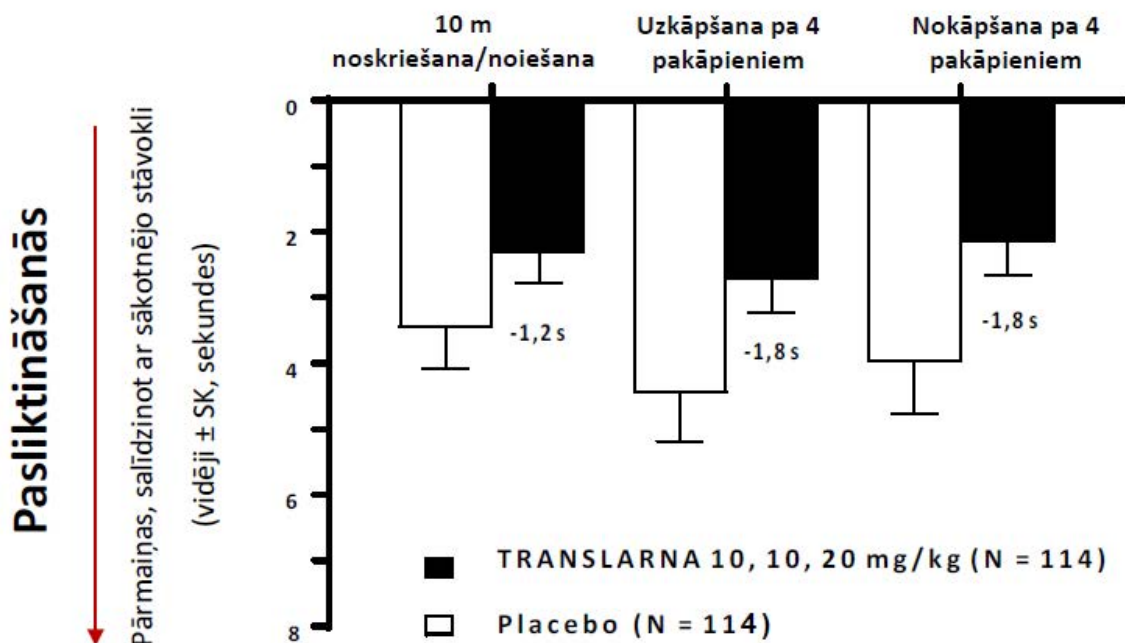
4. attēls. Vidējās izmaiņas 6 minūšu noietajā attālumā (2. pētījums)



48 nedēļu laikā ar atalurēnu ārstētajiem pacientiem tika uzrādīta mazāka muskuļu funkcionalitātes samazināšanās, par ko liecināja mazāks 10 metru noiešanai/noskriešanai, 4 pakāpienu uzkāpšanai un nokāpšanai nepieciešamais laiks ar atalurēnu ārstētajā grupā salīdzinājumā ar placebo. Atšķirības par labu atalurēnam pretēji placebo vidējos uz laiku veicamajos testos 48. nedēļā ārstēšanai paredzētajā populācijā sasniedza klīniski vērā ņemamas atšķirības sliekšni (izmaiņas ~1 līdz 1,5 sekundēs).

Vidējās izmaiņas laika funkciju testos no sākumstāvokļa līdz 48. nedēļai bija novērotas atalurēna līknē 40 mg/kg/dienā salīdzinājumā ar placebo 10 metru noskriešanas/noiešanas laikā (labāks par 1,2 sekundēm $p=0,117$), 4 pakāpienu uzkāpšanā (labāks par 1,8 sekundēm, $p=0,058$) un 4 pakāpienu nokāpšanā (labāks par 1,8 sekundēm, $p=0,012$), 5. attēls.

5. attēls. Vidējās izmaiņas laika funkciju testos (2. pētījums)



Laiks līdz 10% 6 MWD pasliktināšanai tika definēts kā pēdējais laiks, kad 6MWD nebija par 10% sliktāks kā sākumstāvokli. Ārstēšanai paredzētajā populācijā atalurēna drošības risks pret placebo bija 0,75 ($p=0,160$), kas ir 25% samazinājums 10% 6MQD pasliktināšanās riskā.

Pediātriskā populācija

Translarna drošums, farmakokinētika un pētnieciskā efektivitāte tika vērtēta atklātā pētījumā bērniem ar nmDMD vecumā no 2 līdz 5 gadiem. Translarna efektivitāte bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem tika aprēķināta, pamatojoties uz datiem par pacientiem vecumā no 5 gadiem.

Klīniskajā programmā, kurā tika pētīta atalurēna monoterapijas efektivitāte un drošums pacientiem ar beznozīmes mutācijas cistisko fibrozi, netika novērota statistiski nozīmīga ietekme uz primārajiem un galvenajiem sekundārajiem klīniskajiem galarezultātiem (ppFEV1 un plaušu slimības paasinājuma rādītāju) pieaugušajiem un bērniem vecumā no 6 gadiem.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar atalurēnu divās pediātriskās populācijas apakšgrupās no dzimšanas līdz 28 dienu vecumam un zīdaiņiem no 28 dienu līdz 6 mēnešu vecumam nmDMD gadījumā (nosacījums saskaņā ar pediātriskās izpētes plāna (PIP) lēmumu pieteiktajai indikācijai) (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar atalurēnu vienā pediātriskās populācijas apakšgrupā no 6 mēnešu līdz 2 gadu vecumam nmDMD gadījumā (nosacījums saskaņā ar pediātriskās izpētes plāna (PIP) lēmumu pieteiktajai indikācijai) (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Atalurēna lietošana atbilstoši ķermeņa masai (mg/kg) radīja līdzīgu līdzsvara stāvokļa ekspozīciju (AUC) bērniem un pusaudžiem ar nmDMD plašā ķermeņa masas diapazonā. Lai gan atalurēns praktiski nešķīst ūdenī, tas viegli uzsūcas pēc iekšķīgas lietošanas suspensijas veidā.

Atalurēna vispārējās īpašības pēc lietošanas

Uzsūkšanās

Maksimālais atalurēna līmenis plazmā tiek sasniegts aptuveni 1,5 stundas pēc lietošanas pētāmām personām, kuras saņēmušas zāles 30 minūšu laikā pēc maltītes. Pamatojoties uz urīnā konstatēto radioaktivitāti radioloģiski iezīmēta atalurēna vienas devas pētījumā, aprēķināts, ka atalurēna perorālā biopieejamība ir $\geq 55\%$. Atalurēna koncentrācija plazmā līdzsvara apstākļos paaugstinās proporcionāli devai. Atalurēna koncentrācija plazmā līdzsvara apstākļos ir proporcionāla devai, lietojot devas no 10 līdz 50 mg/kg, un pēc atkārtotas zāļu lietošanas uzkrāšanās nav novērota.

Izkliede

In vitro 99,6 % atalurēna saistās ar cilvēka plazmas proteīniem, un saistīšanās nav atkarīga no koncentrācijas plazmā. Atalurēna izkļiede sarkanajās asinīs šūnās nenotiek.

Biotransformācija

Atalurēna metabolisms notiek, uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) enzīmiem veicot konjugāciju, galvenokārt UGT1A9 ietekmē aknās, zarnās un nierēs.

In vivo vienīgais metabolīts, kas konstatēts plazmā pēc radioloģiski iezīmēta atalurēna iekšķīgas lietošanas, bija atalurēna-O-1 β -acilglikuronīds; šā metabolīta ekspozīcija cilvēkiem bija aptuveni 8 % no atalurēna plazmas AUC.

Eliminācija

Atalurēna pusperiods plazmā ir diapazonā no 2 līdz 6 stundām, un to neietekmē deva vai atkārtota lietošana. Atalurēna eliminācija, iespējams, ir atkarīga no atalurēna glikuronidizācijas aknās un nierēs, kam seko izveidotā glikuronīda metabolīta izdalīšanās caur nierēm un aknām.

Pēc vienreizējas perorālas radioloģiski iezīmēta atalurēna devas lietošanas aptuveni pusi lietotās radioaktīvās devas konstatē izkārnījumos, bet atlikušo daļu - urīnā. Urīnā neizmainīts atalurēns un acilglikuronīda metabolīts veido attiecīgi < 1 % un 49 % lietotās devas.

Linearitāte/nelinearitāte

Atalurēna koncentrācija plazmā līdzsvara apstākļos ir proporcionāla devai, lietojot devas no 10 līdz 50 mg/kg, un pēc atkārtotas zāļu lietošanas uzkrāšanās nav novērota. Pamatojoties uz datiem par veselīgiem brīvprātīgajiem, atalurēna relatīvā biopieejamība līdzsvara apstākļos ir par aptuveni 40 % mazāka nekā pēc sākotnējās devas lietošanas. Aprēķināts, ka relatīvās biopieejamības samazināšanās sākas aptuveni 60 stundas pēc pirmās devas. Līdzsvara stāvokli konstatē pēc aptuveni divas nedēļas ilgas zāļu lietošanas trīsreiz dienā.

Raksturojums specifiskām pētāmo personu vai pacientu grupām

Vecums

Pamatojoties uz datiem par 2 līdz 57 gadus vecām pētāmām personām, vecuma ietekmi uz atalurēna ekspozīciju plazmā nekonstatē. Devas pielāgošana vecumam nav jāveic.

Atalurēna farmakokinētika tika vērtēta 4 nedēļu ilgā pētījumā PTC124-GD-030. Atalurēna koncentrācija plazmā pacientiem vecumā no 2 līdz 5 gadiem atbilda koncentrācijai, kas tika novērota pacientiem vecumā no 5 gadiem, kurus ārstēja ar 10/10/20 mg/kg devu shēmu.

Dzimums

Sievietes nmDMD klīniskajos pētījumos nepētīja. Tomēr nekonstatēja acīmredzamu dzimuma ietekmi uz atalūrēna ekspozīciju plazmā citās populācijās.

Rase

UGT1A9 polimorfismam baltās rases populācijā nav raksturīga būtiska ietekme uz atalūrēna farmakokinētiku. Tā kā klīniskos pētījumos bija iekļauts mazs skaits citu rasu pārstāvju, nav iespējams izdarīt secinājumus par UGT1A9 ietekmi citām etniskām grupām.

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama.

Farmakokinētikas pētījumā pacientiem ar dažāda smaguma nieru darbības traucējumiem atalūrēna iedarbība plazmā pēc vienreizējas devas lietošanas mainījās par -13%, 27% un 61% attiecīgi grupām ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, un par 46% pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Papildus tika ziņots par 3 līdz 8 reizes augstāku atalūrēna metabolīta koncentrāciju pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ <30 ml/min). Sagaidāms, ka pēc vairākām devām atalūrēna un atalūrēna metabolīta koncentrācija līdzsvara stāvoklī būs augstāka pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un nieru slimību terminālā stadijā, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ <30 ml/min) vai nieru slimību terminālā stadijā jāārstē ar atalūrēnu tikai tad, ja sagaidāmais klīniskais ieguvums atsver potenciālo risku (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Kā liecina farmakokinētikas novērtējums, kas tika veikts, salīdzinot grupu ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem un veselu pētāmo personu kontrolgrupu, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama neatkarīgi no traucējumu smaguma pakāpes. Netika novērotas nekādas acīmredzamas atalūrēna ekspozīcijas atšķirības novērotajās kontroles, vieglu un smagas pakāpes aknu darbības traucējumu grupās. Konstatētais aptuveni 40% lielais vidējās kopējās atalūrēna ekspozīcijas samazinājums vidēji smagas pakāpes aknu darbības traucējumu grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu, iespējams, saistīts ar mazo paraugu lielumu un mainību.

Nestaigājoši pacienti

Acīmredzamas līdzsvara stāvokļa relatīvās biopieejamības vai šķietamā klīrensa pārmaiņas staigāšanas spējas zaudēšanas dēļ nekonstatēja. Devas pielāgošana pacientiem, kuri kļūst nestaigājoši, nav nepieciešama.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Bija pieejama reprodūktīvās toksicitātes pētījumu standarta pakete. Ietekmi uz tēviņu un mātīšu fertilitāti nenovēroja, bet ārstēšanas agrīnā vecumā ietekme uz fertilitāti pieaugušā vecumā nebija pētīta. Ja bija vērojama toksiska ietekme uz mātīti, žurkām un trušiem konstatēja toksisku ietekmi uz embriju-augli (piemēram, palielināts agrīnas rezorbcijas, pēcimplantācijas zudumu skaits un samazināts dzīvotspējīgu augļu skaits) un aizkavētas attīstības pazīmes (pastiprinātas skeleta pārmaiņas). Iedarbība pie līmeņa bez novērotas nelabvēlīgas ietekmes (NOAEL; *no observed adverse effect level*) bija līdzīga (trušiem) vai 4 reizes lielāka (žurkām) kā sistēmiskā iedarbība cilvēkiem (40 mg/kg dienā). Žurkām konstatēja, ka radioloģiski iezīmēts atalūrēns šķērso placentu. Lietojot mātītei vienu salīdzinoši mazu devu 30 mg/kg, radioaktivitātes koncentrācija augļa organismā bija ≤ 27 % no koncentrācijas mātītes organismā. Žurku pre/postnatālās attīstības toksicitātes pētījumā pie iedarbības līmeņa, kas aptuveni 5 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam, novēroja nozīmīgu toksisku ietekmi uz mātīti, kā arī ietekmi uz pēcnācēju ķermeņa masu un staigāšanas spējas attīstību. Sistēmiskā iedarbība uz mātīti pie līmeņa bez novērotas ietekmes (NOEL; *no observed effect level*)

attiecībā uz jaundzimušā toksicitāti bija aptuveni 3 reizes lielāka par iedarbību cilvēkam. Lietojot mātītei vienreizēju, salīdzinoši mazu radioloģiski iezīmēta atalurēna devu 30 mg/kg, augstākā žurku pienā noteiktā radioaktivitātes koncentrācija bija 37 % no koncentrācijas mātītes plazmā. Radioaktivitātes esamība mazuļu plazmā apstiprināja uzsūkšanos no piena mazuļu organismā.

Toksiska ietekme uz nierēm (distālā nefrona nefroze) atkārtotu perorālu devu pētījumos pelēm radās pie sistēmiskās iedarbības, kas 0,3 reizes pārsniedz līdzsvara stāvokļa AUC pacientiem, kuriem Translarna lieto atbilstošā rīta, pusdienlaika un vakara devā 40-mg/kg vai lielākā devā.

26 nedēļu transgēnisko peļu kancerogenitātes modelī nekonstatēja pierādījumus par kancerogenitāti. Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā žurkām konstatēja vienu hibernomas gadījumu. Turklāt pie iedarbības līmeņa, kas būtiski pārsniedz pacientiem konstatēto iedarbības līmeni, konstatēja (reti) sastopamu urīnpūšļa audzēju biežuma palielināšanos. Urīnpūšļa audzēju iespējamību cilvēkiem uzskata par maz ticamu.

Vienā no diviem 26 nedēļu atkārtotu devu pētījumiem žurkām, kas sākti 4–5 nedēļas vecām žurkām, konstatēja ar devu saistītu ļaundabīgas hibernomas (reti sastopama žurkām konstatējama audzēja) sastopamības palielināšanos. Turklāt vienu ļaundabīgas hibernomas gadījumu konstatēja, lietojot vislielāko devu divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā žurkām. Šā veida audzēja fona sastopamība žurkām, kā arī cilvēkiem ir ļoti maza, un mehānisms, kas izraisa šos audzējus pētījumos ar žurkām (tostarp tā saistība ar atalurēna terapiju), nav zināms. Nozīmīgums cilvēkiem nav zināms.

Vienu gadu ilgā pētījumā 10–12 nedēļas veciem suņiem konstatēja ietekmi uz virsnierēm (lokāls iekaisums un deģenerācija glikokortikoidus sintezējošos garozas apvidos) un nelielu ietekmi uz kortizola sintēzi pēc eksogēnas stimulācijas ar adrenokortikotropo hormonu. Šīs atrades suņiem konstatēja pie sistēmiskās iedarbības, kas 0,8 reizes pārsniedz līdzsvara stāvokļa AUC pacientiem, kuriem Translarna lieto atbilstošā rīta, pusdienlaika un vakara devā 40-mg/kg/dienā un lielākā devā. Izkliedes pētījumā žurkām novēroja augstu atalurēna koncentrāciju virsnierēs.

Papildus iepriekš minētajai ietekmei atkārtotu devu pētījumos konstatēja vairākas citas mazāk nelabvēlīgas reakcijas; īpaši samazinātu ķermeņa masas pieaugumu, uztura uzņemšanu un palielinātu aknu masu bez histoloģiskas korelācijas un ar nezināmu klīnisko nozīmi. Arī pētījumos ar žurkām un suņiem konstatēja plazmas lipīdu (holesterīna un triglicerīdu) līmeņa pārmaiņas, kas liecina par tauku metabolisma pārmaiņām.

Netika novērotas nekādas nevēlamas atrades, tostarp virsnieru dziedzerī 3 mēnešu pētījumā ar jaundzimušiem suņiem (1 nedēļu veciem), kam sekoja 3 mēnešu atveseļošanās periods līdz sistēmiskā iedarbība līdzsvara koncentrācijā bija vienāda ar līdzsvara koncentrācijas AUC pacientiem. Sākotnējos pētījumos ar jaundzimušajiem suņiem (1 nedēļu veciem) daži dzīvnieki nepanesa sākotnējo sistēmisko iedarbību, kas bija vienāda ar 5-10 reizes lielāku līdzsvara stāvokļa AUC pacientiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Polidekstroze (E1200)

Makrogols

Poloksamērs

Mannīts (E421)

Krospovidons

Hidroksietilceluloze

Sintētiska vaniļas aromātviela: maltodekstrīns, sintētiskas aromātvielas un propilēnglikols

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551)

Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

Katru pagatavoto devu vislabāk lietot tūlīt pēc pagatavošanas. Pagatavotā deva ir jāiznīcina, ja tā nav izlietota 24 stundu laikā pēc pagatavošanas, glabājot ledusskapī (2– 8°C), vai 3 stundu laikā, glabājot istabas temperatūrā (15–30°C).

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.
Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Termiski apstrādāta laminēta alumīnija folijas paciņa: polietilēna tereftalāts (bērniem neatverams), polietilēns (krāsvielas un poliestera/folijas savienojums), alumīnija folija (barjera pret mitrumu), līmviela (poliuretāna grupa), etilēna un metakrilskābes kopolimērs (līmvielas sveķi iepakojuma veseluma nodrošināšanai).
Iepakojumā ir 30 paciņu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Paciņas drīkst atvērt vienīgi devas pagatavošanas laikā. Viss paciņas saturs jāsamaisa ar vismaz 30 ml šķidrums (ūdens, piens, augļu sulas) vai 3 ēdamkarotiem pusšķidra ēdiena (jogurta vai ābolu biezeņa). Pagatavotā deva pirms lietošanas kārtīgi jāsamaisa. Pēc pacienta ieskatiem šķidrā vai pusšķidrā ēdiena daudzumu var palielināt.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Translarna 125 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
EU/1/13/902/002

Translarna 1000 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
EU/1/13/902/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 31. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 23. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. Louth, A91 P9KD
Īrija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma,
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 7. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu atalūrēna efektivitāti un drošumu ambulatoro pacientu ar nmDMD 5 vai vairāk gadu vecumā ārstēšanā, RAĪ jāveic un jāiesniedz daudzcentru, randomizēta, dubultmaskēta, 18 mēnešu, placebo kontrolēta pētījuma, kam seko 18 mēnešu atklāta marķējuma pagarinājums saskaņā ar norunāto protokolu, rezultāti.	Galīgā pētījuma ziņojuma iesniegšanas datums: 2022. gada septembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Translarna 125 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
atalurenium

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā paciņā ir 125 mg atalurēna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
30 paciņu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/902/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Translarna 125 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}
SN: {numurs}
NN: {numurs}

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Alumīnija paciņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Translarna 125 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
atalurenium

Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

125 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Translarna 250 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
atalurenium

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā paciņā ir 250 mg atalurēna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
30 paciņu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/902/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Translarna 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}
SN: {numurs}
NN: {numurs}

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Alumīnija paciņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Translarna 250 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
atalurenium

Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

250 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kartona kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Translarna 1000 mg
atalurenium

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā paciņā ir 1000 mg atalurēna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
30 paciņu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/902/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Translarna 1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs}
SN: {numurs}
NN: {numurs}

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Alumīnija paciņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Translarna 1000 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
atalurenium

Iekšķīgai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1000 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Translarna 125 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai Translarna 250 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai Translarna 1000 mg granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai *atalurenium*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur

Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Translarna un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Translarna lietošanas
3. Kā lietot Translarna
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Translarna
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Translarna un kādam nolūkam tās lieto

Translarna ir zāles, kas satur aktīvo vielu atalurēnu.

Translarna lieto, lai ārstētu Dišēna muskuļu distrofiju, ko izraisījis specifisks ģenētisks defekts, kas ietekmē normālu muskuļu darbību.

Translarna lieto, lai ārstētu 2 gadus vecus un vecākus pacientus, kuri spēj staigāt.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Translarna ārsts Jūs vai Jūsu bērnu pārbaudīs, lai apstiprinātu, ka Jūsu/Jūsu bērna slimība ir piemērota ārstēšanai ar šīm zālēm.

Kā Translarna darbojas?

Dišēna muskuļu distrofiju izraisa ģenētiskas pārmaiņas, kuru rezultātā veidojas par distrofīnu dēvētas muskuļu olbaltumvielas patoloģijas. Šī olbaltumviela ir nepieciešama muskuļu pilnvērtīgai darbībai. Translarna ļauj sintezēt pilnvērtīgu distrofīnu un palīdz muskuļiem pilnvērtīgi darboties.

2. Kas Jums jāzina pirms Translarna lietošanas

Nelietojiet Translarna šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret atalurēnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums tiek veikta ārstēšana ar noteiktām antibiotikām, piemēram, gentamicīnu, tobramicīnu vai streptomīcinu, injicējot tās vēnā.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jūsu ārstam ir jāveic asins analīze, lai apstiprinātu, ka Jūsu slimība ir piemērota ārstēšanai ar Translarna. Ja Jums ir kādi nieru darbības traucējumi, Jūsu ārstam regulāri jāpārbauda Jūsu nieru darbība.

Ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi (aGFĀ <30 ml/min) vai Jums veic dialīzi, tāpēc ka Jūsu nieres nedarbojas (nieru slimība beigu stadijā), Jūsu ārsts noteiks, vai ārstēšana ar Translarna Jums ir piemērota.

Ārsts Jums ik pēc 6–12 mēnešiem pārbaudīs lipīdu (tauku, piemēram, holesterīna un triglicerīdu) līmeni asinīs un nieru darbību. Ja Jūs lietojat kortikosteroīdu saturošas zāles, Jūsu ārsts Jums kontrolēs asinsspiedienu reizi 6 mēnešos.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem līdz 2 gadu vecumam vai, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 12 kg, jo tās nav pārbaudītas šajā pacientu grupā.

Citas zāles un Translarna

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Īpaši nelietojiet Translarna kopā ar injekcijas veidā ievadītām antibiotikām gentamicīnu, tobramicīnu vai streptomīcinu. Tās var ietekmēt Jūsu nieru darbību.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:

Zāles	Parasti lieto
aciklovīrs	vējbaku ārstēšanai
adefovīrs	hroniska B hepatīta un/vai HIV infekcijas ārstēšanai
atorvastatīns	lipīdu līmeņa pazemināšanai
benzilpenicilīns	smagu infekciju ārstēšanai
bumetanīds	sastrēguma sirds mazspējas ārstēšanai vai profilaksei
kaptoprils	sastrēguma sirds mazspējas ārstēšanai vai profilaksei
ciprofloksacīns	infekciju ārstēšanai
famotidīns	aktīvas divpadsmitpirkstu zarnas čūlas; gastroezofageālā atvīļņa slimības ārstēšanai
furosemīds	sastrēguma sirds mazspējas ārstēšanai vai profilaksei
metotreksāts	reimatoīdā artrīta, psoriāzes ārstēšanai
olmesartāns	esenciālās hipertensijas ārstēšanai pieaugušajiem
oseltamivīrs	gripas profilaksei
fenobarbitāls	miega izraisīšanai, krampju profilaksei
pitavastatīns	lipīdu līmeņa pazemināšanai
pravastatīns	lipīdu līmeņa pazemināšanai
rifampicīns	tuberkulozes ārstēšanai
rosuvastatīns	lipīdu līmeņa pazemināšanai
sitagliptīns	2. tipa cukura diabēta ārstēšanai
valsartāns	sastrēguma sirds mazspējas ārstēšanai vai profilaksei

Dažu šo zāļu lietošana kopā ar Translarna nav pētīta, un Jūsu ārsts var nolemt Jūs stingri uzraudzīt.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ja Jums Translarna lietošanas laikā iestājas grūtniecība, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, jo Translarna nav ieteicams lietot grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ja jūtat reiboni, nevadiet transportlīdzekli, nebrauciet ar velosipēdu vai neapkalpojiet mehānismus.

3. Kā lietot Translarna

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Translarna ir pieejams šāda stipruma paciņās: 125 mg, 250 mg un 1000 mg atalurēna paciņā. Jūsu ārsts vai farmaceits Jums precīzi pateiks, cik un kāda stipruma paciņas katru reizi ir jālieto.

Jūsu Translarna deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas. Ieteicamā deva ir 10 mg/kg ķermeņa masas no rīta, 10 mg/kg ķermeņa masas pusdienlaikā un 20 mg/kg ķermeņa masas vakarā (kas veido kopējo dienas devu 40 mg/kg ķermeņa masas).

Zāles lieto iekšķīgi pēc samaisīšanas ar šķidru vai pusšķidru ēdienu.

Atveriet paciņu tikai zāļu lietošanas laikā un izlietojiet visu paciņas saturu. Katras paciņas viss saturs jāsamaisa ar vismaz 30 ml šķidruma (ūdens, piena, augļu sulas) vai 3 ēdamkarotēm pusšķidra ēdiena (jogurta vai ābolu biezeņa). Pirms lietošanas pagatavoto devu kārtīgi samaisiet. Pēc Jūsu ieskatiem šķidrā vai pusšķidrā ēdiena daudzumu var palielināt.

Devu tabula

Ķermeņa masas diapazons (kg)		Paciņu skaits								
		No rīta			Pusdienlaikā			Vakarā		
		125 mg paciņas	250 mg paciņas	1000 mg paciņas	125 mg paciņas	250 mg paciņas	1000 mg paciņas	125 mg paciņas	250 mg paciņas	1000 mg paciņas
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

Lietojiet Translarna iekšķīgi 3 reizes dienā – no rīta, pusdienlaikā un vakarā. Jābūt 6 stundām starp rīta un pusdienlaika devām, 6 stundām starp pusdienlaika un vakara devām un 12 stundām starp vakara devu un nākamās dienas pirmo devu. Piemēram, Jūs varat lietot Translarna plkst. 7.00 no rīta kopā ar brokastīm, plkst. 13.00 pēcpusdienā kopā ar pusdienām un vēlreiz aptuveni plkst. 19.00 vakarā kopā ar vakariņām.

Regulāri dzeriet ūdeni vai citus šķidrumus, lai izvairītos no dehidratācijas Translarna lietošanas laikā.

Ja esat lietojis Translarna vairāk nekā noteikts

Ja pārsniedzat ieteikto Translarna devu, sazinieties ar savu ārstu.

Jums var rasties vieglas galvassāpes, slikta dūša, vemšana vai caureja.

Ja esat aizmirsis lietot Translarna

Ja esat aizmirsis lietot Translarna mazāk nekā 3 stundas pēc rīta vai pusdienlaika devām vai mazāk nekā 6 stundas pēc vakara devas, lietojiet devu. Atcerieties lietot nākamo devu noteiktajā laikā.

Ja esat aizmirsis lietot zāles vairāk nekā 3 stundas pēc rīta vai pusdienlaika devām vai vairāk nekā 6 stundas pēc vakara devas, nelietojiet devu. Bet lietojiet nākamo devu noteiktajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu, lai kompensētu aizmirsto devu. Ir svarīgi lietot pareizu devu. Ja Jūs lietojat par ieteikto devu lielāku devu, Translarna efektivitāte, ārstējot simptomus, var būt mazāka.

Ja pārtraucat lietot Translarna

Nepārtrauciet Translarna lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Pēc Translarna lietošanas Jums var būt viena vai vairākas no turpmāk minētajām blakusparādībām:

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- vemšana;

bieži sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināta ēstgriba,
- augsts asins triglicerīda līmenis,
- galvassāpes,
- slikta dūša,
- ķermeņa masas zudums,
- paaugstināts asinsspiediens,
- klepus,
- deguna asiņošana,
- aizcietējums,
- vēdera uzpūšanās,
- nepatīkama sajūta vēderā,
- sāpes vēderā,
- izsitumi,
- sāpes rokā vai kājā,
- sāpes krūškurvī,
- patvaļīga urinācija,
- asinis urīnā,
- drudzis;

biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- lipīdu līmeņa paaugstināšanās asinīs,
- nieru darbības pārbaužu rezultātu palielināšanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Translarna

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un paciņas pēc „EXP”.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Lietojiet katru pagatavoto devu tūlīt pēc pagatavošanas. Iznīciniet pagatavoto devu, ja tā nav izlietota 24 stundu laikā pēc pagatavošanas, glabājot ledusskapī (2–8°C), vai 3 stundu laikā, glabājot istabas temperatūrā (15–30°C).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Translarna satur

Translarna ir pieejams 3 stiprumu veidā – pa 125 mg, 250 mg un 1000 mg aktīvās vielas, ko dēvē par atalurēnu. Citas sastāvdaļas ir polidekstroze (E1200), makrogols, poloksamērs, mannīts (E421), krospovidons, hidroksietilceluloze, sintētiska vaniļas aromātviena (maltodekstrīns, sintētiskas aromātvienas un propilēnglikols), koloidāls bezūdens silīcija dioksīds (E551), magnija stearāts.

Translarna ārējais izskats un iepakojums

Translarna ir baltas vai gandrīz baltas granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai paciņās. Translarna ir pieejams iepakojumos pa 30 paciņām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Lielbritānija

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

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. Louth, A91 P9KD
Īrija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.