

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Translarna 125 mg granulado para suspensão oral
Translarna 250 mg granulado para suspensão oral
Translarna 1.000 mg granulado para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Translarna 125 mg granulado para suspensão oral
Cada saqueta contém 125 mg de atalureno.

Translarna 250 mg granulado para suspensão oral
Cada saqueta contém 250 mg de atalureno.

Translarna 1.000 mg granulado para suspensão oral
Cada saqueta contém 1.000 mg de atalureno.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado para suspensão oral.
Granulado branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Translarna está indicado no tratamento da distrofia muscular de Duchenne resultante de uma mutação *nonsense* (DMDmn) no gene distrofina, em doentes com capacidade de marcha com idade igual ou superior a 2 anos (ver secção 5.1).

A presença de uma mutação *nonsense* no gene distrofina deve ser determinada por testes genéticos (ver secção 4.4).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Translarna só deve ser iniciado por médicos especialistas com experiência no tratamento da distrofia muscular de Duchenne/Becker.

Posologia

O atalureno deve ser administrado por via oral, todos os dias, em 3 doses.

A primeira dose deve ser tomada de manhã, a segunda a meio do dia e a terceira à noite. Os intervalos posológicos recomendados são de 6 horas entre as doses da manhã e do meio do dia, 6 horas entre as doses do meio do dia e da noite e 12 horas entre a dose da noite e a primeira dose do dia seguinte.

A dose recomendada é de 10 mg/kg de peso corporal de manhã, 10 mg/kg de peso corporal a meio do dia e 20 mg/kg de peso corporal à noite (para a dose diária total de 40 mg/kg de peso corporal).

Translarna está disponível em saquetas de 125 mg, 250 mg ou 1.000 mg. A tabela abaixo apresenta informações sobre as dosagens de saqueta a utilizar na preparação da dose recomendada por intervalo de peso corporal.

Intervalo de pesos (kg)		Número de saquetas								
		Manhã			Meio do dia			Noite		
		Saquetas de 125 mg	Saquetas de 250 mg	Saquetas de 1.000 mg	Saquetas de 125 mg	Saquetas de 250 mg	Saquetas de 1.000 mg	Saquetas de 125 mg	Saquetas de 250 mg	Saquetas de 1.000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Dose em atraso ou omitida

No caso de ocorrer um atraso na administração do atalureno inferior a 3 horas depois das doses da manhã ou do meio do dia ou inferior a 6 horas depois da dose da noite, a dose deve ser tomada sem alterações nas tomas posteriores agendadas. No caso de ocorrer um atraso na administração do atalureno superior a 3 horas depois das doses da manhã ou meio do dia ou superior a 6 horas depois da dose da noite, a dose não deve ser tomada e os doentes devem retomar as habituais tomas agendadas. Os doentes não devem tomar uma dose a dobrar ou uma dose extra no caso de omitirem uma dose. É importante administrar a dose correta. O aumento da dose acima da dose recomendada pode estar associado a uma redução da eficácia.

Populações especiais

Idosos

A segurança e a eficácia do atalureno em doentes com idade igual ou superior a 65 anos não foram ainda estabelecidas (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste de dosagem para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. O tratamento de doentes com compromisso renal grave (eGFR <30 ml/min) ou doença renal em fase terminal não é recomendado (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário um ajuste de dosagem para doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

Os doentes pediátricos com peso corporal ≥ 12 kg são tratados de acordo com as recomendações posológicas, por intervalo de peso corporal (ver tabela acima). A dose recomendada é a mesma para todos os grupos etários, isto é, 10 mg/kg de peso corporal de manhã, 10 mg/kg de peso corporal ao meio dia e 20 mg/kg de peso corporal à noite (para uma dose diária total de 40 mg/kg de peso corporal).

A segurança e a eficácia do Translarna em crianças < 12 kg e com idades compreendidas entre os 6 meses e os 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

O Translarna deve ser administrado por via oral depois de misturá-lo numa suspensão com líquido ou alimentos semissólidos. As saquetas só devem ser abertas no momento da preparação da dose. O conteúdo completo de cada saqueta deve ser misturado com, pelo menos, 30 ml de líquido (água, leite ou sumo de fruta), ou 3 colheres de sopa de alimentos semissólidos (iogurte ou puré de maçã). A dose preparada deve ser misturada devidamente antes da administração. A quantidade do líquido ou alimentos semissólidos pode ser aumentada com base na preferência do doente. Os doentes devem tomar a dose inteira.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Utilização concomitante de aminoglicosídeos intravenosos (ver secções 4.4 e 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes sem uma mutação *nonsense*

Os doentes têm de ter uma mutação *nonsense* no gene distrofina no âmbito do seu estado patológico subjacente, conforme determinado por testes genéticos. Os doentes sem uma mutação *nonsense* não devem receber o atalureno.

Compromisso renal

Foi comunicado um aumento da exposição a atalureno e do seu metabolito em doentes com compromisso renal grave (eGFR < 30 ml/min). A toxicidade do metabolito é desconhecida. Uma exposição superior a atalureno foi associada a uma potencial diminuição da eficácia. Por este motivo, os doentes com compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal só devem ser tratados com atalureno se os benefícios clínicos antecipados se sobrepuserem ao risco potencial, devendo ser cuidadosamente monitorizados em termos de uma possível toxicidade do metabolito e da diminuição da eficácia. Deve ser considerada uma dose mais baixa de atalureno.

Não deve ser iniciado o tratamento em doentes com eGFR < 30 ml/min não tratados anteriormente (ver secções 4.2 e 5.2).

Alterações no perfil lipídico

Na medida em que foram notificadas alterações no perfil lipídico (aumento dos triglicéridos e colesterol) de alguns doentes em ensaios clínicos, recomenda-se uma monitorização do colesterol total, LDL, HDL e triglicéridos, nos doentes com distrofia muscular de Duchenne resultante de uma mutação *nonsense* (DMDmn) que recebem atalureno, anualmente ou com maior frequência, conforme necessário em função do estado clínico do doente.

Hipertensão com a utilização de corticosteroides sistémicos concomitantes

Na medida em que foi notificada a ocorrência de hipertensão com a utilização de corticosteroides sistémicos concomitantes em alguns doentes em ensaios clínicos, recomenda-se que a pressão arterial sistólica e diastólica em repouso seja monitorizada, em doentes com DMDmn que recebem atalureno de forma concomitante com corticosteroides, a cada 6 meses ou com maior frequência, conforme necessário em função do estado clínico do doente.

Monitorização da função renal

Na medida em que se observaram pequenos aumentos nos valores médios da creatinina sérica, azoto ureico no sangue (BUN) e cistatina C nos estudos controlados da DMDmn, recomenda-se que se proceda à monitorização da creatinina sérica, BUN e cistatina C, em doentes com DMDmn que recebem atalureno, a cada 6 a 12 meses ou com maior frequência, conforme necessário em função do estado clínico do doente.

Potenciais interações medicamentosas

É necessário ter cuidado quando o atalureno for administrado de forma concomitante com medicamentos que são indutores da UGT1A9, substratos de OAT1 ou OAT3 (ver secção 4.5).

Aminoglicosidos

Os aminoglicosidos têm demonstrado que reduzem o *readthrough* do atalureno *in vitro*. Adicionalmente, constatou-se que o atalureno aumenta a nefrotoxicidade dos aminoglicosidos intravenosos. Deve evitar-se a administração concomitante destes medicamentos com o atalureno (ver secção 4.3). Na medida em que se desconhece o mecanismo por meio do qual o atalureno aumenta a nefrotoxicidade dos aminoglicosidos intravenosos, não se recomenda a utilização concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos com o atalureno. Se tal for inevitável (por exemplo, vancomicina para tratamento do MRSA), aconselha-se uma monitorização cuidadosa da função renal (ver secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Aminoglicosidos

Com base em casos de uma função renal reduzida observados num ensaio clínico com doentes com FCmn (fibrose cística por mutação *nonsense*), o atalureno não deve ser administrado de forma concomitante com aminoglicosidos intravenosos (ver secção 4.3).

Ocorreram aumentos da creatinina sérica em diversos doentes com FCmn tratados com o atalureno e aminoglicosidos intravenosos, juntamente com outros antibióticos para exacerbações da fibrose cística. Os aumentos da creatinina sérica desapareceram em todos os casos com a suspensão do aminoglicosido intravenoso e com a continuação ou interrupção do Translarna. Estes resultados sugeriram que a administração concomitante do Translarna e aminoglicosidos intravenosos pode potenciar o efeito nefrotóxico dos aminoglicosidos. Por conseguinte, se for necessário tratamento com aminoglicosidos intravenosos, o tratamento com Translarna deve ser suspenso e pode ser retomado 2 dias após o fim da administração do aminoglicosido. Desconhece-se qual é o efeito da administração concomitante do atalureno com outros medicamentos nefrotóxicos.

Em alguns destes casos, a desidratação pode ser um fator contribuinte. Os doentes devem manter uma hidratação adequada durante a toma do atalureno (ver secção 4.4).

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do atalureno

Com base em estudos *in vitro*, o atalureno é um substrato da UGT1A9. A co-administração de rifampicina, um indutor forte das enzimas metabólicas, incluindo a UGT1A9, diminuiu a exposição ao atalureno em 29%. A significância destes achados para humanos é desconhecida. É necessário ter cuidado quando o atalureno for administrado de forma concomitante com medicamentos que são indutores da UGT1A9 (por exemplo, rifampicina).

Efeito do atalureno na farmacocinética de outros medicamentos

Com base em estudos *in vitro*, o atalureno tem o potencial de inibir a UGT1A9, do transportador de aniões orgânicos 1 (OAT1), do transportador de aniões orgânicos 3 (OAT3) e do polipéptido transportador de aniões orgânicos 1B3 (OATP1B3). A co-administração do atalureno com mofetil micofenolato em participantes saudáveis não afetou a exposição do seu metabolito ativo, o ácido micofenólico (um substrato da UGT1A9). Não é necessário nenhum ajuste da dose quando o atalureno é co-administrado com produtos medicinais que sejam substratos da UGT1A9.

Num estudo clínico para avaliar o potencial do atalureno para inibir o sistema de transporte OATP1B3 utilizando uma dose única de 80 mg de telmisartan, um substrato de OATP1B3 seletivo *in-vitro*, o atalureno aumentou a exposição ao telmisartan em 28%. Este efeito não é considerado clinicamente relevante. No entanto, a magnitude deste efeito pode ser maior para a dose de 40 mg de telmisartan. Por conseguinte, é necessário ter cuidado quando o atalureno for administrado de forma concomitante com medicamentos que são substratos da OAT1 ou OATP1B3 devido ao risco de aumento da concentração destes medicamentos (por exemplo, oseltamivir, aciclovir, captopril, furosemida, bumetanida, valsartan, pravastatina, rosuvastatina, atorvastatina e pitavastatina).

Deverá ter-se cuidado quando o atalureno é coadministrado com substratos da OAT3 (por exemplo, ciprofloxacina), especialmente os substratos da OAT3 com uma janela terapêutica estreita. Num estudo clínico, a extensão da exposição para ciprofloxacina foi 32% mais alta na presença de atalureno. Num estudo clínico separado, a extensão da exposição para o adefovir foi 60% superior na presença do atalureno. É necessário ter cuidado quando o atalureno é co-administrado com o adefovir.

Com base nos estudos *in vitro*, não se prevê que o atalureno seja um inibidor do transporte mediado pela glicoproteína P nem do metabolismo mediado pelo citocromo P450. De forma semelhante, não se prevê que, *in vivo*, o atalureno seja um indutor das isoenzimas do citocromo P450.

A administração concomitante de corticosteroides (deflazacorte, prednisona ou prednisolona) com o atalureno não afetou as concentrações plasmáticas do atalureno. Não se observou qualquer alteração clinicamente relevante em termos de concentrações plasmáticas dos corticosteroides com a administração concomitante do atalureno. Estes dados não apontam para qualquer interação medicamentosa visível entre os corticosteroides e o atalureno, não sendo necessários ajustes da dose.

Medicamentos que afetam a glicoproteína-P transportadora

In vitro, o atalureno não é um substrato da glicoproteína-P transportadora. É improvável que a farmacocinética do atalureno seja afetada por medicamentos que inibem a glicoproteína-P transportadora.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização do atalureno em mulheres grávidas. Estudos realizados com animais demonstraram a existência de toxicidade reprodutiva apenas em doses que resultaram em toxicidade materna (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, recomenda-se que se evite a utilização de atalureno durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se o atalureno/metabolitos são excretados no leite humano. Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção do atalureno/metabolitos no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com o atalureno.

Fertilidade

Dados não clínicos não revelaram qualquer risco para os seres humanos com base num estudo padrão de fertilidade masculina e feminina com ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foi testado o efeito do atalureno na capacidade de conduzir, em andar de bicicleta ou em utilizar máquinas. Os doentes que sofrem de tonturas devem ter cuidado quando conduzem, andam de bicicleta ou utilizam máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do atalureno baseia-se nos dados agrupados de dois estudos de 48 semanas controlados por placebo, aleatorizados, em dupla ocultação, realizados num total de 232 doentes do sexo masculino com distrofia muscular de Duchenne (DMDmn) causada por uma mutação *nonsense* tratados com a dose recomendada de 40 mg/kg/dia (10, 10, 20 mg/kg; n=172) ou a uma dose recomendada de 80 mg/kg/dia (20, 20, 40 mg/kg; n= 60) comparado com doentes tratados com placebo (n=172).

As reações adversas mais frequentes nos 2 estudos controlados por placebo foram vômitos, diarreia, náuseas, dor de cabeça, dor abdominal superior e flatulência, todas estas a ocorrer em $\geq 5\%$ de todos os doentes tratados com atalureno. Em ambos os estudos, 1/232 (0,43%) dos doentes tratados com atalureno interrompeu a toma de atalureno devido a uma reação adversa de obstipação e 1/172 (0,58%) dos doentes a tomar placebo interrompeu o tratamento devido a uma reação adversa de progressão da doença (perda de seguimento em ambulatório).

Foi realizado um estudo em regime aberto que incluiu doentes entre os 2-5 anos de idade (n=14) para avaliar a FC e a segurança do atalureno. Foi notificada uma frequência mais alta de mal-estar (7,1%), pirexia (42,9%), infeção nos ouvidos (28,6%) e erupção cutânea (21,4%) em doentes entre os 2-5 anos de idade quando em comparação com doentes com idade igual e superior a 5 anos de idade. No entanto, estas condições são notificadas com maior frequência, no geral, nas crianças mais novas. Os dados de segurança de 28 semanas de terapêutica revelaram um perfil de segurança semelhante do atalureno em crianças entre os 2-5 anos de idade em comparação com doentes com idade igual e superior a 5 anos de idade.

As reações adversas foram de gravidade ligeira a moderada e não foram notificados acontecimentos adversos graves relacionados com o tratamento entre os doentes tratados com atalureno nestes 2 estudos.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas em doentes com DMDmn tratados com a dose diária recomendada de 40 mg/kg/dia de atalureno nos 2 estudos controlados por placebo são apresentadas na Tabela 1. As reações adversas notificadas em >1 doente no grupo de 40 mg/kg/dia com uma frequência superior às do grupo de placebo são apresentadas pela Classe de Sistemas de Órgãos do MedRA, Termo Preferencial e frequência. Os agrupamentos de frequência são definidos de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$) e frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Tabela 1. Reações adversas notificadas em >1 doentes tratados com atalureno com DMDmn com uma frequência superior às de placebo nos 2 estudos controlados por placebo (análise agrupada)

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Frequência desconhecida
Doenças do metabolismo e da nutrição		Apetite diminuído, hipertrigliceridemia	Alteração do perfil lipídico (aumento dos triglicéridos e do colesterol)
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia	
Vasculopatias		Hipertensão	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse, epistaxe	
Doenças gastrointestinais	Vómitos	Náuseas, dor abdominal superior, flatulência, desconforto abdominal, obstipação	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea eritematosa	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor nas extremidades, dor torácica musculoesquelética	
Doenças renais e urinárias		Hematúria, enurese	Alteração dos testes da função renal (aumento da creatinina, azoto ureico no sangue e cistatina C)
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Pirexia, diminuição do peso	

Num estudo de extensão em regime aberto com a duração de 48 semanas em doentes com DMDmn com ou sem capacidade de marcha, foi demonstrado um perfil de segurança semelhante. Não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo.

Descrição de reações adversas selecionadas (anomalias nas análises clínicas)

Lípidos séricos

Foi observado um aumento nos lípidos séricos, isto é, colesterol e triglicéridos. Foram notificados casos onde este aumento para valores elevados anormais era observado logo após 4 semanas.

Testes da função renal

Durante os estudos controlados por placebo, aleatorizados, da DMDmn, observaram-se pequenos aumentos dos valores médios da creatinina sérica, BUN e cistatina C. Os valores tenderam a estabilizar pouco depois do início do estudo e não aumentaram mais com a continuação do tratamento.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Os voluntários saudáveis que receberam uma dose oral única de 200 mg/kg de atalureno sofreram sintomas transitórios e de baixo grau de dor de cabeça, náuseas, vômitos e diarreia. Não se observaram reações adversas graves nestes participantes. Na eventualidade de uma suspeita de sobredosagem, devem ser ministrados cuidados médicos de apoio, incluindo a consulta de um profissional de saúde e a observação cuidadosa do estado clínico do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros medicamentos para afeções do sistema musculoesquelético, código ATC: M09AX03

Mecanismo de ação

Uma mutação *nonsense* do ADN resulta num codão de terminação prematuro no interior de um ARNm. Este codão de terminação prematuro no ARNm causa doença ao terminar a tradução antes de ser gerada uma proteína de comprimento completo. O atalureno permite o *readthrough* ribossómico do ARNm que contém esse codão de terminação prematuro, o que resulta na produção de uma proteína de comprimento completo.

Efeitos farmacodinâmicos

Experiências *in vitro* não clínicas com ensaios celulares com mutação *nonsense* e culturas de larvas de peixe numa solução de atalureno demonstraram que o atalureno permitiu o *readthrough* ribossómico, com uma relação concentração/resposta em forma de campânula (forma de U invertido). Colocou-se a hipótese de que a relação dose/resposta *in vivo* poderá também ser em forma de campânula. Porém, os dados *in vivo* foram demasiado limitados para confirmar esta hipótese num modelo de ratinho para a DMDmn e em seres humanos.

Estudos *in vitro* não clínicos sugerem que a exposição contínua ao atalureno pode ser importante para maximizar a atividade e que os efeitos da substância ativa no *readthrough* ribossómico dos codões de terminação prematuros sofrem uma inversão pouco tempo depois da retirada do atalureno.

Eficácia e segurança clínicas

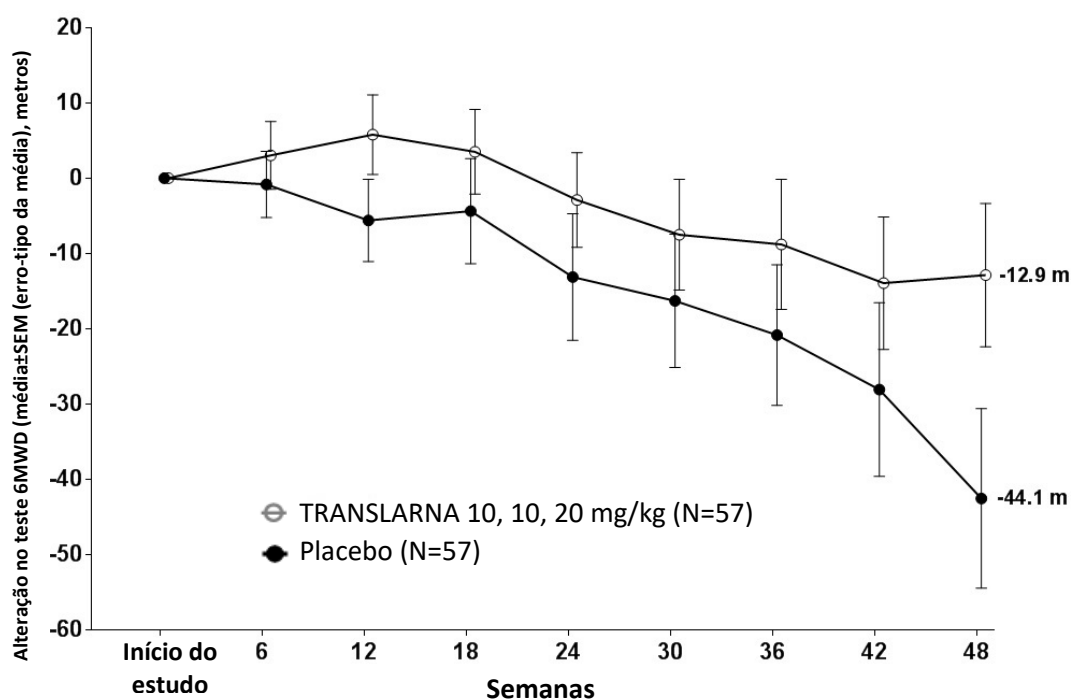
A eficácia e segurança do Translarna foram avaliadas em 2 ensaios controlados por placebo, aleatorizados, em dupla ocultação, sobre a DMDmn. O parâmetro de avaliação primário da eficácia em ambos os ensaios foi a alteração no teste de distância percorrida durante seis minutos (*6 Minute Walk Distance*, 6MWD) na Semana 48. Os outros parâmetros de avaliação incluídos em ambos os ensaios foram o tempo até ao agravamento persistente de 10% no teste 6MWD, alteração de tempo para correr/caminhar 10 metros na Semana 48, alteração de tempo para subir 4 degraus na Semana 48 e alteração de tempo para descer 4 degraus na Semana 48. Os doentes tinham também de apresentar confirmação documentada da presença de uma mutação *nonsense* no gene distrofina, determinada por sequenciação genética.

O Estudo 1 avaliou 174 doentes do sexo masculino com idades compreendidas entre os 5 e os 20 anos. Todos os doentes tinham de ter capacidade para caminhar ≥ 75 metros sem a necessidade de dispositivos auxiliares durante um teste de rastreio denominado teste de marcha de seis minutos (6MWT). A maioria dos doentes em todos os grupos de tratamento era caucasiana (90%). Os doentes foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 1:1:1 e receberam atalureno ou placebo 3 vezes por dia (manhã, meio do dia e noite), tendo 57 recebido atalureno 40 mg/kg/dia (10, 10, 20 mg/kg), 60 recebido atalureno 80 mg/kg/dia (20, 20, 40 mg/dia) e 57 recebido placebo.

No Estudo 1, uma análise *post-hoc* do parâmetro de avaliação primário demonstrou que, desde o início do estudo até à Semana 48, os doentes que receberam atalureno 40 mg/kg/dia apresentaram um declínio médio de 12,9 metros no teste 6MWD e os doentes que receberam placebo apresentaram um declínio médio de 44,1 metros no teste 6MWD (Figura 1). Assim, a alteração média observada no teste 6MWD, desde o início do estudo até à Semana 48, foi 31,3 metros melhor no braço do atalureno 40 mg/kg/dia do que no braço do placebo ($p=0,056$). Numa estimativa dos parâmetros do modelo estatístico, a diferença média obtida foi de 31,7 metros ($p=0,0367$ ajustado). Não se observou qualquer diferença entre o atalureno 80 mg/kg/dia e o placebo.

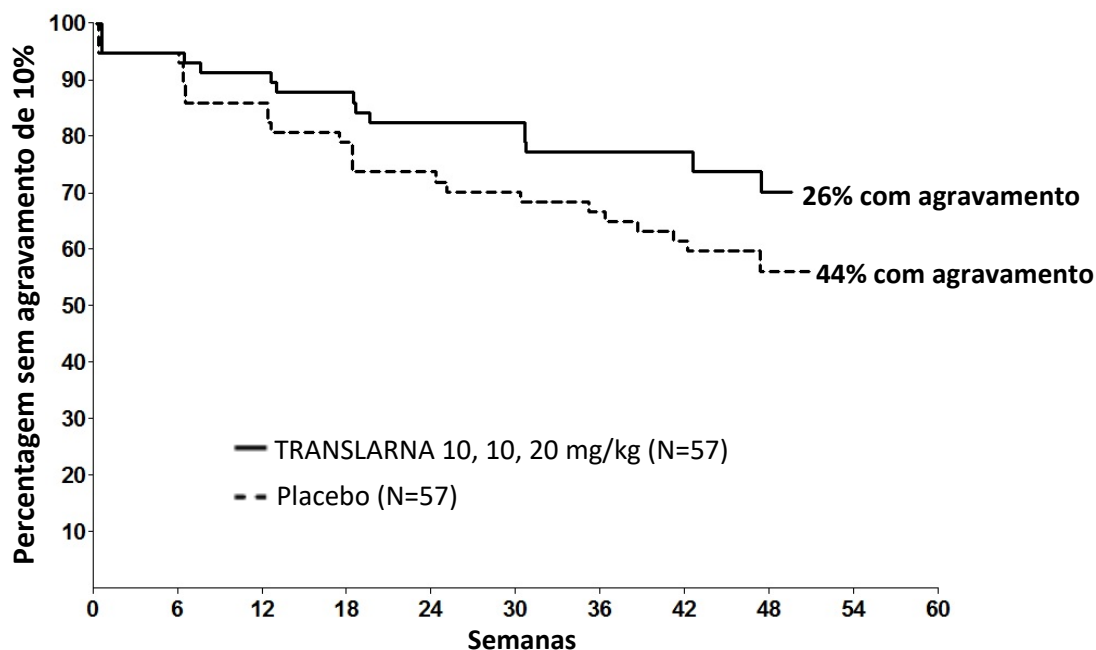
Estes resultados indicam que o atalureno 40 mg/kg abranda a perda da capacidade de andar nos doentes com DMDmn.

Figura 1. Alteração média na distância percorrida durante 6 minutos (Estudo 1)



Uma análise *post-hoc* do período de tempo até um agravamento persistente de 10% no teste 6MWD demonstrou que 26% dos doentes no braço do atalureno 40 mg/kg/dia tinham progredido na Semana 48, em comparação com 44% no grupo do placebo ($p=0,0652$) (Figura 2). Não se observou qualquer diferença entre o atalureno 80 mg/kg/dia e o placebo. Estes resultados indicam que um número menor de doentes que receberam atalureno 40 mg/kg/dia sofreram um agravamento no teste 6MWD ao longo de 48 semanas.

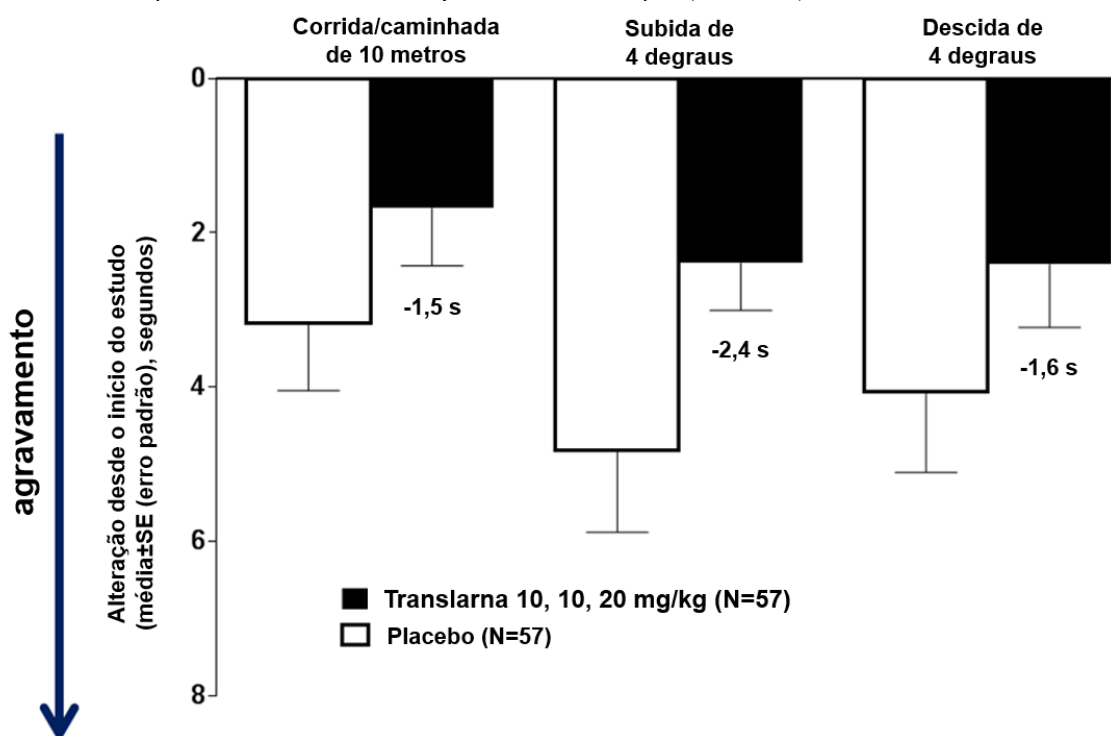
Figura 2. Curva de Kaplan-Meier do período de tempo até um agravamento persistente de 10% no teste 6MWD (Estudo 1)



Nos testes temporizados da função (TFT), testes do período de tempo necessário para correr/caminhar 10 metros, período de tempo necessário para subir 4 degraus e período de tempo necessário para descer 4 degraus, os doentes tratados com atalureno apresentaram aumentos mais pequenos no período de tempo necessário para correr/caminhar 10 metros, subir 4 degraus e descer 4 degraus, o que aponta para um abrandamento da progressão da DMDmn em comparação com o placebo.

A alteração média observada nos testes temporizados da função desde o início do estudo até à Semana 48 foi melhor no braço do atalureno 40 mg/kg/dia do que no braço do placebo em termos do período de tempo necessário para correr/caminhar 10 metros (melhoria de 1,5 segundos), período de tempo necessário para subir 4 degraus (melhoria de 2,4 segundos) e período de tempo necessário para descer 4 degraus (melhoria de 1,6 segundos) (Figura 3).

Figura 3. Alteração média nos testes temporizados da função (Estudo 1)



Resultados do teste 6MWD em doentes com um teste 6MWD <350 metros no início do estudo

Nos doentes com um teste 6MWD <350 metros no início do estudo, a alteração média observada no teste 6MWD desde o início do estudo até à Semana 48 foi 68 metros melhor no braço do atalureno 40 mg/kg/dia do que no braço do placebo ($p=0,0053$).

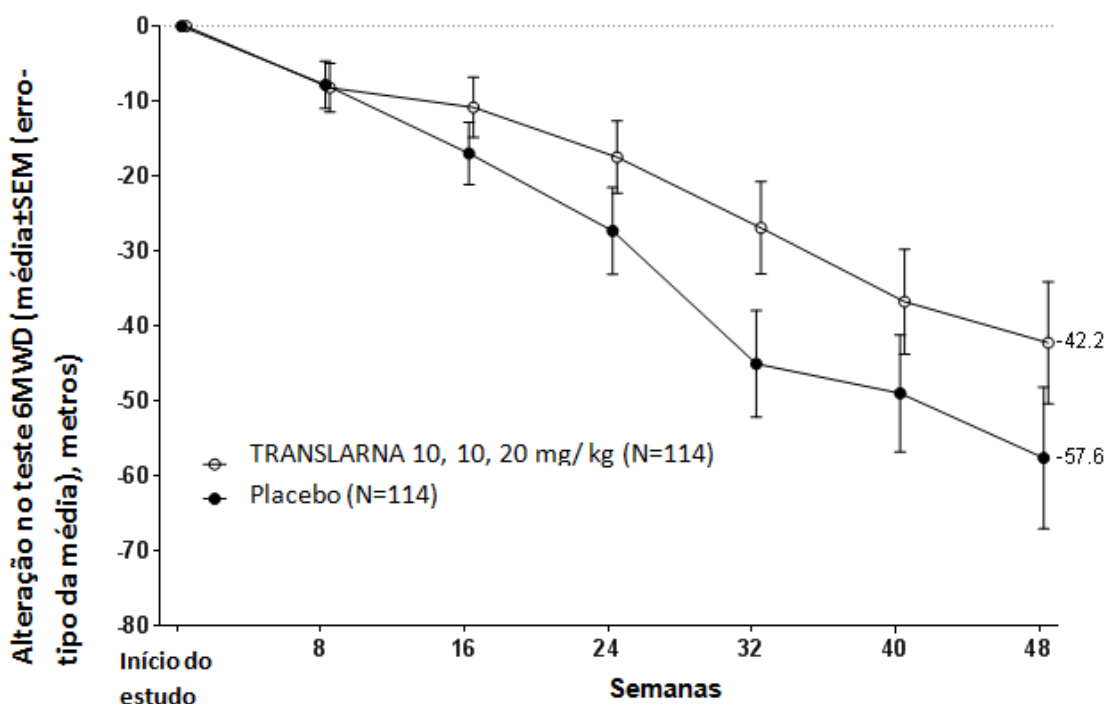
Nestes doentes, a alteração média observada nos testes temporizados da função desde o início do estudo até à Semana 48 foi melhor no braço do atalureno 40 mg/kg/dia do que no braço do placebo em termos de período de tempo necessário para correr/caminhar 10 metros (melhoria de 3,5 segundos), período de tempo necessário para subir 4 degraus (melhoria de 6,4 segundos) e período de tempo necessário para descer 4 degraus (melhoria de 5,0 segundos).

O Estudo 2 avaliou 230 doentes do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 7 e os 14 anos. Todos os doentes tinham de ter capacidade para caminhar ≥ 150 metros e menos de 80% dos quais previstos não necessitarem de dispositivos de auxílio durante um teste 6MWT de rastreio. A maioria dos doentes em ambos os grupos de tratamentos era caucasiana (76%). Os doentes foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 1:1 e receberam atalureno 40 mg/kg/dia ($n=115$) ou placebo ($n=115$) 3 vezes por dia (de manhã, ao meio do dia e à noite).

Os doentes tratados com atalureno observaram benefício clínico conforme medido por diferenças numericamente favoráveis, em comparação com placebo nos parâmetros de avaliação de eficácia primários e secundários. Como o parâmetro de avaliação primário (alteração no teste 6MWD desde o início do estudo até à Semana 48) não alcançou significado estatístico ($p \leq 0,05$), todos os outros valores-p deverão ser considerados nominais.

Na população com ITT, a diferença entre os braços de atalureno e placebo na alteração média no teste 6MWD observado desde o início do estudo até à Semana 48 foi 15,4 metros melhor no braço de atalureno 40 mg/kg/dia do que no braço de placebo. Num modelo estatístico, a diferença média estimada foi de 13,0 metros ($p=0,213$), Figura 4. A separação entre atalureno e placebo foi mantida desde a Semana 16 até ao final do estudo.

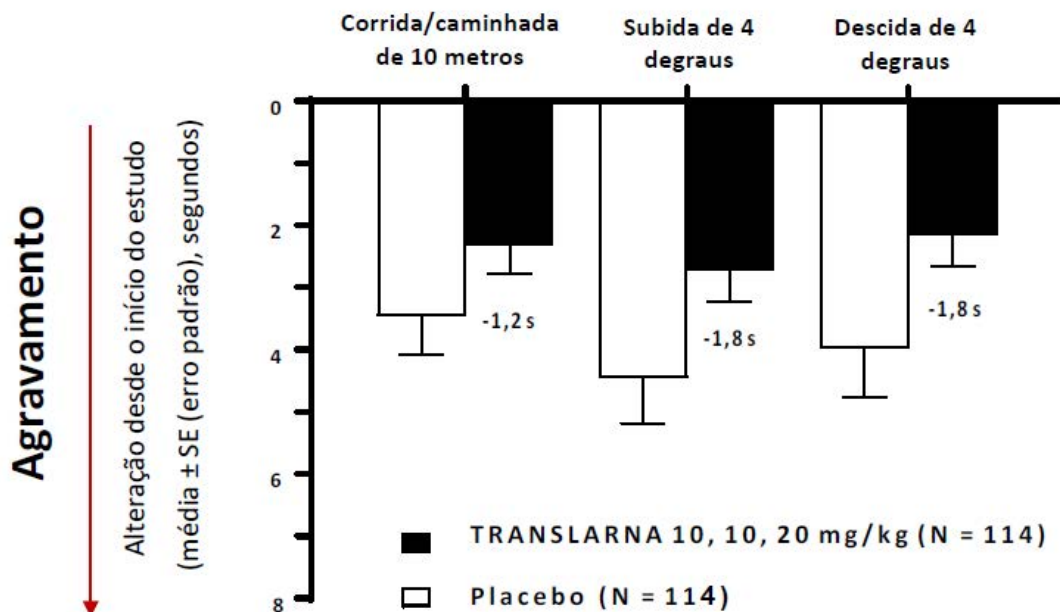
Figura 4. Alteração média no teste de distância percorrida em 6 minutos (Estudo 2)



Ao longo de 48 semanas, os doentes tratados com atalureno revelaram menor declínio na função muscular, conforme evidenciado pelos aumentos menores no período de tempo necessário para correr/caminhar 10 metros, subir 4 degraus e descer 4 degraus no grupo tratado com atalureno em relação ao de placebo. As diferenças favorecem o atalureno em comparação com placebo nas alterações médias em testes temporizados da função na Semana 48 na população com ITT alcançou o limiar para uma diferença clinicamente representativa (alterações ~1 a 1,5 segundos).

A alteração média nos testes temporizados da função desde o início do estudo até à Semana 48 foi melhor no braço de atalureno 40 mg/kg/dia do que no braço de placebo em termos do período de tempo necessário para correr/caminhar 10 metros (melhoria de 1,2 segundos, $p=0,117$), período de tempo necessário para subir 4 degraus (melhoria 1,8 segundos, $p=0,058$) e período de tempo necessário para descer 4 degraus (melhoria de 1,8 segundos, $p=0,012$), Figura 5.

Figura 5. Alteração média nos Testes temporizados da função (Estudo 2)



O tempo até agravamento de 10% no teste 6MWD foi definido como a última vez em que o teste 6MWD não foi 10% pior do que no início do estudo. Na população com ITT, a relação de risco para atalureno em comparação com placebo foi 0,75 ($p=0,160$), representando uma redução de 25% no risco de agravamento de 10% no teste 6MWD.

População pediátrica

A segurança, farmacocinética e eficácia exploratória do Translarna foram avaliadas num estudo em regime aberto, em crianças entre os 2 e os 5 anos de idade com DMDmn. A eficácia do Translarna em crianças entre os 2 e os 5 anos de idade foi estabelecida na extrapolação de doentes com >5 anos de idade.

No programa clínico que investigou a eficácia e segurança da monoterapia com atalureno em doentes com fibrose cística com mutação sem sentido, não foi observado nenhum efeito estatisticamente significativo nas medidas dos resultados clínicos primários e secundários principais (ppFEV1 e taxa de exacerbação pulmonar) em adultos e crianças com 6 ou mais anos.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com atalureno em dois subgrupos da população pediátrica, desde o nascimento até menos de 28 dias e lactentes desde 28 dias até menos de 6 meses, em relação à DMDmn, de acordo com a decisão do Plano de Investigação Pediátrica (PIP), na indicação concedida (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com atalureno em um subgrupo da população pediátrica, dos 6 meses até menos de 2 anos de idade, em relação à DMDmn, de acordo com a decisão do Plano de Investigação Pediátrica (PIP), na indicação concedida (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicionada». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração de atalureno numa base ajustada ao peso corporal (mg/kg) resultou em exposições semelhantes em estado estacionário (AUC) entre crianças e adolescentes com DMDmn, num amplo intervalo de pesos corporais. Embora o atalureno seja praticamente insolúvel em água, o atalureno é prontamente absorvido após a administração oral na forma de suspensão.

Características gerais do atalureno após a administração

Absorção

Os níveis plasmáticos de pico do atalureno são atingidos cerca de 1,5 horas após a administração a participantes que receberam o medicamento num período de 30 minutos depois de uma refeição. Com base na recuperação da radioatividade na urina num estudo de dose única de atalureno radiomarcado, estima-se que a biodisponibilidade oral seja $\geq 55\%$. As concentrações plasmáticas do atalureno em estado estacionário aumentam proporcionalmente com o aumento da dose. As concentrações plasmáticas em estado estacionário são proporcionais à dose no caso das doses de atalureno entre 10 e 50 mg/kg, não se tendo observado qualquer acumulação após uma administração repetida.

Distribuição

In vitro, o atalureno apresenta uma ligação de 99,6% às proteínas plasmáticas humanas, sendo que essa ligação não depende da concentração plasmática. O atalureno não se distribui pelos glóbulos vermelhos.

Biotransformação

O atalureno é metabolizado por conjugação através das enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT), sobretudo a UGT1A9 no fígado, intestino e rim.

In vivo, o único metabolito detetado no plasma após a administração oral de atalureno radiomarcado foi o glucuronido atalureno-O-1 β -acil; a exposição a este metabolito nos seres humanos correspondeu aproximadamente a 8% da AUC plasmática do atalureno.

Eliminação

A semivida plasmática do atalureno varia entre 2 e 6 horas e não é afetada nem pela dose nem pela administração repetida. O mais provável é que a eliminação do atalureno esteja dependente da glucuronidação hepática e renal do atalureno, seguida pela excreção renal e hepática do metabolito glucuronido resultante.

Após uma dose oral única de atalureno radiomarcado, cerca de metade da dose radioativa administrada é recuperada nas fezes, tendo o restante sido recuperado na urina. Na urina, o atalureno inalterado e o metabolito glucuronido acil representam <1% e 49%, respetivamente, da dose administrada.

Linearidade/não linearidade

As concentrações plasmáticas em estado estacionário são proporcionais à dose no caso das doses de atalureno entre 10 e 50 mg/kg, não se tendo observado qualquer acumulação após uma administração repetida. Com base em dados obtidos com voluntários saudáveis, a biodisponibilidade relativa do atalureno é cerca de 40% mais baixa no estado estacionário do que após a dose inicial. Estima-se que o início da redução da biodisponibilidade relativa ocorra cerca de 60 horas após a primeira dose. O estado estacionário estabelece-se após aproximadamente uma administração três vezes ao dia, ao longo de duas semanas.

Características em grupos específicos de participantes ou doentes

Idade

Com base nos dados dos participantes com idades compreendidas entre os 2 e os 57 anos, não existe qualquer efeito visível da idade na exposição plasmática ao atalureno. Não é necessária uma dosagem ajustada à idade.

A farmacocinética de atalureno foi avaliada no estudo PTC124-GD-030 ao longo de 4 semanas. As concentrações plasmáticas de atalureno em doentes dos 2 a menos de 5 anos de idade foram consistentes com as observadas em doentes com mais de 5 anos de idade no regime posológico 10/10/20 mg/kg.

Sexo

O sexo feminino não foi estudado nos ensaios clínicos da DMDmn. Contudo, noutras populações, não se observaram efeitos visíveis do sexo na exposição plasmática ao atalureno.

Raça

É improvável que a farmacocinética do atalureno seja afetada de forma significativa pelos polimorfismos da UGT1A9 numa população caucasiana. Devido ao baixo número de outras raças incluídas nos estudos clínicos, não podem ser tiradas conclusões quanto ao efeito da UGT1A9 noutros grupos étnicos.

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste de dosagem para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Num estudo de farmacocinética em indivíduos com diversos graus de compromisso renal, após administração de uma dose única, a exposição plasmática a atalureno alterou-se em -13%, 27% e 61% para os grupos ligeiro, moderado e grave, respetivamente, e em 46% para o grupo de doença renal em fase terminal, relativamente ao grupo de função renal normal. Além disso, foi comunicado um aumento de 3 a 8 vezes para o metabolito de atalureno em doentes com compromisso renal grave (eGFR <30 ml/min). Após administrações múltiplas, estima-se que o aumento de atalureno e do seu metabolito seja mais elevado em doentes com compromisso renal grave e doença renal em fase terminal do que em doentes com função renal normal no estado estacionário. Os doentes com compromisso renal grave (eGFR <30 ml/min) ou doença renal em fase terminal só devem ser tratados com atalureno se o benefício clínico antecipado se sobrepuser ao potencial risco (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

Com base numa avaliação farmacocinética realizada em grupos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave em comparação com um grupo de controlo de indivíduos saudáveis, não é necessário um ajuste de dosagem para doentes com algum grau de compromisso hepático. Não foram observadas diferenças aparentes da exposição total ao atalureno nos grupos de controlo, compromisso hepático ligeiro e grave. Observou-se uma diminuição de aproximadamente 40% da exposição total média ao atalureno no grupo de compromisso hepático moderado em comparação com o grupo de controlo devido ao pequeno tamanho e variabilidade da amostra.

Ausência de capacidade de marcha

Não se observaram diferenças visíveis ao nível da biodisponibilidade relativa ou depuração visível em estado estacionário devido à perda de marcha. Não é necessário qualquer ajuste de dosagem nos doentes que estejam a perder capacidade de marcha.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança e genotoxicidade.

Foi disponibilizado um conjunto padrão de estudos da toxicidade reprodutiva. Não se observaram efeitos ao nível da fertilidade masculina e feminina, embora não se tenham analisado os efeitos do tratamento juvenil precoce na fertilidade durante a idade adulta. Em ratos e coelhos, constatou-se a ocorrência de toxicidade embriofetal (por exemplo, aumento das reabsorções prematuras, perda pós-implantação e diminuição dos fetos viáveis) e de sinais de atrasos no desenvolvimento (aumento das variações esqueléticas) na presença de toxicidade materna. A exposição no nível sem efeitos adversos observados (*no observed adverse effect level* - NOAEL) foi semelhante (coelho) ou 4 vezes (rato) a exposição sistêmica nos seres humanos (40 mg/kg/dia). Foi demonstrada a ocorrência de transferência placentária do atalureno radiomarcado em ratos. Numa dose materna única testada e relativamente baixa de 30 mg/kg, a concentração da radioatividade fetal foi $\leq 27\%$ à concentração materna. No estudo da toxicidade no desenvolvimento pré-natal/pós-natal do rato, numa exposição cerca de 5 vezes a exposição humana, observou-se uma toxicidade materna significativa, bem como efeitos no peso corporal e desenvolvimento da atividade ambulatoria da descendência. A exposição sistêmica materna no nível sem efeitos observados (*no observed effect level* - NOEL) relativamente à toxicidade neonatal foi cerca de 3 vezes a exposição humana. Numa dose materna única e relativamente baixa de 30 mg/kg de atalureno radiomarcado, a concentração de radioatividade mais elevada medida em leite do rato correspondeu a 37% da concentração plasmática materna. A presença de radioatividade no plasma das crias confirmou a absorção pelas crias através do leite.

A toxicidade renal (nefrose no nefrónio distal) ocorreu em estudos de doses orais repetidas em ratinhos, numa exposição sistêmica equivalente a 0,3 vezes a AUC em estado estacionário em doentes que receberam Translarna nas respetivas doses da manhã, meio do dia e noite de 10, 10, 20 mg/kg e superiores.

Num modelo de ratinho transgénico de 26 semanas para a carcinogenicidade, não se obtiveram evidências de carcinogenicidade. Num estudo de carcinogenicidade do rato de 2 anos, observou-se um caso de hibernoma. Além disso, numa exposição substancialmente mais alta do que em doentes, observou-se um aumento dos tumores (raros) da bexiga. A importância dos tumores da bexiga para os seres humanos é considerada improvável.

Um de um total de dois estudos de dose repetida com ratos, com duração de 26 semanas, iniciados em ratos com 4 a 5 semanas de vida, apresentou um aumento ligado à dose da incidência de hibernoma maligno, um tumor raro nos ratos. Além disso, num estudo de carcinogenicidade com ratos, com duração de 2 anos, observou-se um caso de hibernoma maligno na dose mais alta. A incidência de fundo deste tipo de tumor tanto em ratos como em seres humanos é muito baixa, além de que se desconhece o mecanismo causador destes tumores em estudos com ratos (incluindo a sua relação com o tratamento com o atalureno). Desconhece-se qual o significado para os seres humanos.

Um estudo de um ano com cães com 10 a 12 semanas de vida apresentou achados na glândula suprarrenal (inflamação focal e degeneração nas regiões do córtex produtoras de glucocorticoide) e um ligeiro compromisso da produção de cortisol após a estimulação exógena com a hormona adrenocorticotrópica. Estes resultados foram observados em cães numa exposição sistêmica equivalente a 0,8 vezes a AUC em estado estacionário em doentes que receberam Translarna nas respetivas doses da manhã, meio do dia e noite de 40 mg/kg/dia e superiores. Num estudo de distribuição com ratos, observou-se uma concentração suprarrenal elevada do atalureno.

Além dos supramencionados efeitos, foram detetados vários outros efeitos menos adversos nos estudos de dose repetida, sobretudo diminuição do aumento de peso corporal, ingestão de alimentos e aumento do peso do fígado, sem uma correlação histológica e com um significado clínico impreciso. Também os estudos com ratos e cães demonstraram alterações ao nível dos lípidos plasmáticos (colesterol e triglicéridos) sugestivas de alterações no metabolismo da gordura.

Não foram observados quaisquer achados, incluindo na glândula suprarrenal, num estudo de 3 meses, em cães recém-nascidos (1 semana), seguido de um período de recuperação de 3 meses, até exposições sistêmicas em estado estacionário equivalentes a AUC em estado estacionário em doentes. Em estudos preliminares em cães recém-nascidos (1 semana), as exposições sistêmicas iniciais equivalentes a 5-10 vezes a AUC em estado estacionário em doentes não foram toleradas em alguns animais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Polidextrose (E1200)

Macrogol

Poloxamero

Manitol (E421)

Crospovidona

Hidroxietilcelulose

Aroma artificial de baunilha: maltodextrina, aromas artificiais e propilenoglicol.

Sílica coloidal anidra (E551)

Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

Cada dose preparada deve ser administrada imediatamente após a preparação. A dose preparada deve ser eliminada no caso de não ser consumida no prazo de 24 horas após a preparação, se mantida refrigerada (2 – 8 °C), ou no prazo de 3 horas à temperatura ambiente (15 – 30 °C).

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Para mais informações sobre as condições de conservação após a diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saqueta de película de alumínio laminada termosselada: tereftalato de polietileno (resistência a crianças), polietileno (coloração e ligação poliéster/película), película de alumínio (barreira antihumidade), cola (classe de poliuretano), copolímero de etileno e ácido metacrílico (resina vedante para integridade do acondicionamento).

Embalagem de 30 saquetas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

As saquetas só devem ser abertas no momento da preparação da dose. O conteúdo completo de cada saqueta deve ser misturado com pelo menos 30 ml de líquido (água, leite ou sumo de fruta) ou 3 colheres de sopa de alimentos semissólidos (iogurte ou puré de maçã). A dose preparada deve ser misturada devidamente antes da administração. A quantidade do líquido ou alimentos semissólidos pode ser aumentada com base na preferência do doente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Translarna 125 mg granulado para suspensão oral
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg granulado para suspensão oral
EU/1/13/902/002

Translarna 1.000 mg granulado para suspensão oral
EU/1/13/902/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 31 de julho de 2014
Data da última renovação: 23 de julho de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicionada e de acordo com o n.º 7 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
A fim de confirmar a eficácia e segurança do atalureno no tratamento de doentes ambulatoriais com nmDMD de idade igual ou superior a 5 anos, o titular da AIM deve conduzir e submeter os resultados de um estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com duração de 18 meses, seguido de uma extensão de 18 meses em regime aberto, de acordo com um protocolo acordado.	Relatório final do estudo a submeter Data limite: Setembro de 2022

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Embalagem exterior de cartão****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Translarna 125 mg granulado para suspensão oral
atalureno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 125 mg de atalureno.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado para suspensão oral
30 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/902/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Translarna 125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Saqueta de alumínio

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Translarna 125 mg granulado para suspensão oral
atalureno

Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

125 mg

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Embalagem exterior de cartão****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Translarna 250 mg granulado para suspensão oral
atalureno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 250 mg de atalureno.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado para suspensão oral
30 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/902/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Translarna 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS HUMANOS LEGÍVEIS

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Saqueta de alumínio

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Translarna 250 mg granulado para suspensão oral
atalureno

Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

250 mg

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Embalagem exterior de cartão****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Translarna 1.000 mg granulado para suspensão oral
atalureno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 1.000 mg de atalureno.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado para suspensão oral
30 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/13/902/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Translarna 1000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS HUMANOS LEGÍVEIS

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Saqueta de alumínio

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Translarna 1.000 mg granulado para suspensão oral
atalureno

Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1.000 mg

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Translarna 125 mg granulado para suspensão oral
Translarna 250 mg granulado para suspensão oral
Translarna 1.000 mg granulado para suspensão oral
atalureno

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Translarna e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Translarna
3. Como tomar Translarna
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Translarna
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Translarna e para que é utilizado

O Translarna é um medicamento que contém a substância ativa atalureno.

O Translarna é utilizado no tratamento da distrofia muscular de Duchenne resultante de um defeito genético específico que afeta a função normal dos músculos.

O Translarna é utilizado no tratamento de doentes com idade igual ou superior a 2 anos e capacidade para andar.

Você ou o seu filho já terá feito testes, por ordem do seu médico, antes iniciar o tratamento com Translarna, com o propósito de confirmar que a sua doença é adequada para ser tratada com este medicamento.

Como funciona o Translarna?

A distrofia muscular de Duchenne é causada por alterações genéticas que resultam numa anomalia numa proteína muscular chamada distrofina que é necessária para o correto funcionamento dos músculos. O Translarna permite a produção de distrofina funcional e ajuda os músculos a funcionarem corretamente.

2. O que precisa de saber antes de tomar Translarna

Não tome Translarna:

- se tem alergia ao atalureno ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a receber tratamento com determinados antibióticos, como a gentamicina, tobramicina ou estreptomicina, por injeção numa veia.

Advertências e precauções

O seu médico realizou-lhe uma análise ao sangue para confirmar que a sua doença é adequada para o tratamento com Translarna. Se sofre de problemas nos rins, o seu médico deve monitorizar regularmente a sua função renal.

Se tem problemas graves nos rins (eGFR <30 ml/min) ou se está a fazer diálise porque os seus rins não funcionam (doença renal em fase terminal) o seu médico avaliará se o tratamento com Translarna é adequado para si.

O seu médico mandará fazer testes aos níveis dos lípidos (gorduras como o colesterol e os triglicéridos) no sangue e à sua função dos rins a cada 6 a 12 meses. O seu médico monitorizará a sua tensão arterial a cada 6 meses no caso de estar a tomar um corticosteroide.

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento em crianças com idade inferior a 2 anos ou com peso inferior a 12 kg, na medida em que o mesmo não foi testado neste grupo de doentes.

Outros medicamentos e Translarna

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Mais especificamente, não tome Translarna com os antibióticos gentamicina, tobramicina ou estreptomicina, administrados por injeção. Estes antibióticos podem afetar o funcionamento dos seus rins.

Informe o seu médico se estiver a tomar alguns dos seguintes medicamentos:

Medicamento	Habitualmente receitado para
aciclovir	tratamento da varicela
adefovir	tratamento da hepatite B crónica e/ou VIH
atorvastatina	diminuição dos lípidos
benzilpenicilina	infecções graves
bumetanida	tratamento ou prevenção da insuficiência cardíaca congestiva
captopril	tratamento ou prevenção da insuficiência cardíaca congestiva
ciprofloxacina	tratamento de infeções
famotidina	tratamento de úlcera do duodeno ativa, doença do refluxo gastroesofágico
furosemida	tratamento ou prevenção da insuficiência cardíaca congestiva
metotrexato	artrite reumatoide, psoríase
olmesartan	hipertensão essencial em adultos
oseltamivir	prevenção da gripe
fenobarbital	indutor do sono, prevenção de convulsões
pitavastatina	diminuição dos lípidos
pratavastatina	diminuição dos lípidos
rifampicina	tratamento da tuberculose
rosuvastatina	diminuição dos lípidos
sitagliptina	diabetes tipo 2
valsartan	tratamento ou prevenção da insuficiência cardíaca congestiva

Alguns destes medicamentos não foram testados em conjunto com Translarna e o seu médico pode decidir monitorizá-lo de perto.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Se engravidar durante a toma de Translarna, consulte de imediato o seu médico dado que é aconselhável não tomar Translarna enquanto se está grávida ou a amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

No caso de sentir tonturas, não conduza, não ande de bicicleta nem utilize máquinas.

3. Como tomar Translarna

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O Translarna está disponível em saquetas, nas seguintes dosagens: 125 mg, 250 mg e 1.000 mg de atalureno por saqueta. O seu médico ou farmacêutico indicará o número exato de saquetas e a dosagem a tomar em cada ocasião.

A sua dose de Translarna depende do seu peso corporal. A dose recomendada é de 10 mg/kg de peso corporal de manhã, 10 mg/kg de peso corporal a meio do dia e 20 mg/kg de peso corporal à noite (para uma dose diária total de 40 mg/kg de peso corporal).

O medicamento destina-se a ser tomado pela boca, misturado com um líquido ou alimentos semissólidos.

Abra a saqueta apenas no momento em que for tomar o medicamento e utilize a quantidade inteira da saqueta. O conteúdo integral de cada saqueta deve ser misturado com, pelo menos, 30 ml de líquido (água, leite ou sumo de fruta) ou 3 colheres de sopa de alimentos semissólidos (iogurte ou puré de maçã). Misture bem a dose preparada antes de tomá-la. A quantidade do líquido ou alimentos semissólidos pode ser aumentada de acordo com as suas preferências.

Tabela de posologia

Intervalo de pesos (kg)		Número de saquetas								
		Manhã			Meio do dia			Noite		
		Saquetas de 125 mg	Saquetas de 250 mg	Saquetas de 1.000 mg	Saquetas de 125 mg	Saquetas de 250 mg	Saquetas de 1.000 mg	Saquetas de 125 mg	Saquetas de 250 mg	Saquetas de 1.000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Tome Translarna pela boca, 3 vezes por dia, de manhã, a meio do dia e à noite. Devem decorrer 6 horas entre as doses da manhã e do meio do dia, 6 horas entre as doses do meio do dia e da noite e 12 horas entre a dose da noite e a primeira dose do dia seguinte. Por exemplo, pode tomar Translarna às 7:00, de manhã, com o pequeno-almoço, às 13:00, a meio do dia, com o almoço e, de novo, por volta das 19:00, à noite com o jantar.

Beba água ou outros líquidos regularmente para evitar a ocorrência de desidratação durante a toma de Translarna.

Se tomar mais Translarna do que deveria

Contacte o seu médico se tomar uma dose superior à dose recomendada de Translarna.

Poderá sentir uma ligeira dor de cabeça, náuseas, vómitos ou diarreia.

Caso se tenha esquecido de tomar Translarna

Caso se atrase a tomar Translarna por menos de 3 horas depois das doses da manhã ou do meio do dia, ou por menos de 6 horas depois da dose da noite, tome a dose. Não se esqueça de tomar a dose seguinte a horas.

Caso se atrase a tomar Translarna por mais de 3 horas depois das doses da manhã ou do meio do dia, ou por mais de 6 horas depois da dose da noite, não tome a dose. Mas tome as doses seguintes a horas.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. É importante administrar a dose correta. O Translarna pode não ser totalmente eficaz a tratar os seus sintomas se tomar mais do que a dose recomendada.

Se parar de tomar Translarna

Não pare de tomar Translarna sem falar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Pode ter um ou mais dos seguintes efeitos secundários depois de tomar Translarna:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- Vômitos

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Redução do apetite
- Níveis altos de triglicéridos no sangue
- Cefaleia
- Indisposição
- Perda de peso
- Tensão alta
- Tosse
- Hemorragia nasal
- Prisão de ventre
- Libertação de gases com mais frequência
- Mal-estar no estômago
- Dor de estômago
- Erupção na pele
- Dor no braço ou perna
- Dor no peito
- Urinar involuntário
- Sangue na urina
- Febre

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Aumentos nos lípidos no sangue
- Aumentos no teste da função dos rins

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Translarna

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na saqueta após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Tome cada dose preparada imediatamente após a preparação. Elimine a dose preparada no caso de não ser consumida no prazo de 24 horas após a preparação, se mantida refrigerada (2 – 8 °C), ou no prazo de 3 horas à temperatura ambiente (15 – 30 °C).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Translarna

O Translarna está disponível em 3 dosagens, cada uma contendo 125 mg, 250 mg e 1.000 mg da substância ativa chamada atalureno. Os outros componentes são polidextrose (E1200), macrogol, poloxamero, manitol (E421), crospovidona, hidroxietilcelulose, aroma artificial de baunilha (maltodextrina, aromas artificiais e propilenoglicol), sílica coloidal anidra (E551) e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Translarna e conteúdo da embalagem

O Translarna é um granulado branco a esbranquiçado para suspensão oral em saquetas.

O Translarna está disponível em embalagens contendo 30 saquetas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

PTC Therapeutics International Limited

5th Floor

3 Grand Canal Plaza

Grand Canal Street Upper

Dublin 4

D04 EE70

Irlanda

Fabricante

Almac Pharma Services

22 Seagoe Industrial Estate

Craigavon BT63 5QD

Reino Unido

PTC Therapeutics International Limited

5th Floor

3 Grand Canal Plaza

Grand Canal Street Upper

Dublin 4

D04 EE70

Irlanda

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate

Dundalk, Co. Louth, A91 P9KD

Irlanda

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicionada». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.