

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Translarna 125 mg granulát na perorálnu suspenziu
Translarna 250 mg granulát na perorálnu suspenziu
Translarna 1 000 mg granulát na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Translarna 125 mg granulát na perorálnu suspenziu
Každé vrečko obsahuje 125 mg atalurenu.

Translarna 250 mg granulát na perorálnu suspenziu
Každé vrečko obsahuje 250 mg atalurenu.

Translarna 1 000 mg granulát na perorálnu suspenziu
Každé vrečko obsahuje 1 000 mg atalurenu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát na perorálnu suspenziu.
Biely až takmer biely granulát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Translarna je indikovaný na liečbu Duchenneovej svalovej dystrofie zapríčinennej nezmyselnou (nonsense) mutáciou (nmDMD) dystrofínového génu u ambulantných pacientov vo veku 2 rokov a starších (pozri časť 5.1).

Prítomnosť nezmyselnej (nonsense) mutácie v dystrofínovom géne sa má stanoviť genetickým testovaním (pozri časť 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Translarnou majú začať iba špecializovaní lekári, ktorí majú skúsenosti s manažmentom Duchenneovej/Beckerovej svalovej dystrofie.

Dávkovanie

Ataluren sa má podávať perorálne každý deň v 3 dávkach.

Prvá dávka sa má užiť ráno, druhá na obed a tretia večer. Odporúčaný interval medzi rannou a obedňajšou dávkou je 6 hodín, medzi obedňajšou a večernou dávkou je 6 hodín a medzi večernou dávkou a prvou dávkou na ďalší deň je 12 hodín.

Odporúčaná dávka je 10 mg/kg telesnej hmotnosti ráno, 10 mg/kg telesnej hmotnosti na obed a 20 mg/kg telesnej hmotnosti večer (celková denná dávka je 40 mg/kg telesnej hmotnosti).

Translarna je k dispozícii vo vreckách v silách 125 mg, 250 mg alebo 1 000 mg. V uvedenej tabuľke sa nachádzajú informácie o sile (silách) lieku, ktorá sa má použiť pri príprave odporúčanej dávky podľa rozsahu telesnej hmotnosti.

Rozsah hmotnosti (kg)		Počet vreciek								
		Ráno			Na obed			Večer		
		125 mg vrecká	250 mg vrecká	1 000 mg vrecká	125 mg vrecká	250 mg vrecká	1 000 mg vrecká	125 mg vrecká	250 mg vrecká	1 000 mg vrecká
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

Oneskorená alebo vynechaná dávka

Ak sa podanie atalurenu oneskorí o menej ako 3 hodiny po rannej alebo obedňajšej dávke alebo o menej ako 6 hodín po večernej dávke, dávka sa má užiť bez zmeny v schéme podania nasledujúcej dávky. Ak sa podanie oneskorí o viac ako 3 hodiny po rannej alebo obedňajšej dávke alebo o viac ako 6 hodín po večernej dávke, dávka sa nemá užiť a pacienti majú pokračovať podľa zvyčajnej dávkovacej schémy. Ak bola dávka vynechaná, pacienti nemajú užívať dvojnásobnú dávku, ani dávku navyše. Je dôležité podať správnu dávku. Zvýšenie dávky nad odporúčanú dávku môže byť spojené so zníženou účinnosťou.

Špeciálne populácie

Staršie osoby

Bezpečnosť a účinnosť atalurenu u pacientov vo veku 65 rokov a starších neboli doteraz stanovené (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Neodporúča sa liečba u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min) alebo s posledným štádiom ochorenia obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 12 kg sa liečia podľa odporúčaných dávok podľa rozsahu telesnej hmotnosti (pozri uvedenú tabuľku dávkovania). Odporúčaná dávka je rovnaká pre všetky vekové skupiny, t.j. 10 mg/kg telesnej hmotnosti ráno, 10 mg/kg telesnej hmotnosti na poľudnie a 20 mg/kg telesnej hmotnosti večer (celková denná dávka 40 mg/kg telesnej hmotnosti).

Bezpečnosť a účinnosť Translarny u detí < 12 kg a vo veku od 6 mesiacov do 2 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Translarna sa má podávať perorálne po zamiešaní do suspenzie v tekutom alebo polotekutom jedle. Vrecká sa majú otvárať až v čase prípravy dávky. Celý obsah každého vrecka sa má zmiešať najmenej s 30 ml tekutiny (voda, mlieko, ovocný džús) alebo 3 polievkovými lyžicami polotekutého jedla (jogurt alebo jablkové pyrė). Pripravená dávka sa má pred podaním dôkladne zamiešať. Množstvo tekutého alebo polotekutého jedla sa môže zvýšiť podľa chuti pacienta. Pacienti musia užiť celú dávku.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné používanie intravenózných aminoglykozidov (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti, ktorí nemajú nezmyselnú (nonsense) mutáciu

Pacienti musia mať nezmyselnú (nonsense) mutáciu v dystrofinovom géne ako súčasť základného ochorenia, určenú genetickým testovaním. Pacienti, ktorí nemajú nezmyselnú (nonsense) mutáciu, nemajú užívať ataluren.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min) bola hlásená zvýšená expozícia atalurenu a hladina metabolitu atalurenu. Toxicita tohto metabolitu nie je známa. Vyššia expozícia atalurenu súvisela s potenciálnym znížením účinnosti. Preto pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s posledným štádiom ochorenia obličiek majú byť liečení atalurenom iba ak predpokladaný klinický prínos prevláda nad možným rizikom, a majú byť dôkladne sledovaní vzhľadom na možnú toxicitu metabolitu a pokles účinku. Je potrebné zvážiť nižšiu dávku atalurenu.

Liečba sa nesmie začať u predtým neliečených pacientov s hodnotou eGFR < 30 ml/min (pozri časti 4.2 a 5.2).

Zmeny v profile lipidov

Keďže v prípade niektorých pacientov zahrnutých do klinických skúšaní boli hlásené zmeny v profile lipidov (zvýšená hladina triglyceridov a cholesterolu), u pacientov s Duchenneovou svalovou dystrofiou s nezmyselnou (nonsense) mutáciou (nmDMD) užívajúcich ataluren sa odporúča každý rok skontrolovať hladinu celkového cholesterolu, LDL, HDL a triglyceridov, alebo podľa potreby častejšie, na základe klinického stavu pacienta.

Hypertenzia pri súbežnom používaní systémových kortikosteroidov

Keďže u niektorých pacientov zahrnutých do klinických skúšaní bola pri súbežnom používaní systémových kortikosteroidov hlásená hypertenzia, u pacientov s nmDMD užívajúcich ataluren súbežne s kortikosteroidmi sa odporúča každých 6 mesiacov skontrolovať systolický a diastolický krvný tlak v pokojnom stave, alebo podľa potreby častejšie, na základe klinického stavu pacienta.

Sledovanie funkcie obličiek

Keďže v kontrolovaných štúdiách skúmajúcich pacientov s nmDMD sa pozorovalo mierne zvýšenie priemernej sérovej hladiny kreatinínu, dusíka močoviny v krvi (BUN) a cystatínu C, u pacientov s nmDMD užívajúcich ataluren sa odporúča každých 6 až 12 mesiacov skontrolovať sérovú hladinu kreatinínu, BUN a cystatínu C, alebo podľa potreby častejšie, na základe klinického stavu pacienta.

Potenciálne interakcie s inými liekmi

Keď sa ataluren podáva súbežne s liekmi, ktoré sú induktormi UGT1A9 alebo substrátmi OAT1 alebo OAT3, je potrebná obozretnosť (pozri časť 4.5).

Aminoglykozidy

Preukázalo sa, že aminoglykozidy znižujú účinok atalurenu *in vitro*. Takisto sa zistilo, že ataluren zvyšuje nefrotoxicitu intravenózných aminoglykozidov. Súbežnému podávaniu týchto liekov spolu s atalurenom sa treba vyhýbať (pozri časť 4.3). Keďže mechanizmus, na základe ktorého ataluren zvyšuje nefrotoxicitu intravenózných aminoglykozidov nie je známy, súbežné používanie ďalších nefrotoxických liekov spolu s atalurenom sa neodporúča. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť (napr. pri použití vankomycínu na liečbu MRSA), odporúča sa pozorné sledovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.5)

4.5 Liekové a iné interakcie

Aminoglykozidy

Ataluren sa nemá súbežne podávať s intravenóznymi aminoglykozidmi na základe prípadov zníženej funkcie obličiek pozorovanej v jednom klinickom skúšaní zahŕňajúcom pacientov s nmCF (nonsense mutation cystic fibrosis) (pozri časť 4.3).

U niekoľkých pacientov s nmCF, liečených atalurenom a intravenóznymi aminoglykozidmi spolu s ďalšími antibiotikami na exacerbácie cystickej fibrózy, sa pozorovala zvýšená sérová hladina kreatinínu. Zvýšená sérová hladina kreatinínu sa vo všetkých prípadoch vrátila na normálnu úroveň po vysadení intravenózneho aminoglykozidu pri pokračujúcom podávaní Translarny alebo po jeho vysadení. Z týchto zistení vyplýva, že súbežné podávanie Translarny a intravenózných aminoglykozidov môže posilniť nefrotoxický účinok aminoglykozidov. Preto, ak je liečba intravenóznymi aminoglykozidmi potrebná, liečba Translarnou sa má zastaviť a môže sa znova začať 2 dni po skončení podávania aminoglykozidu. Vplyv súbežného podávania atalurenu spolu s ďalšími nefrotoxickými liekmi nie je známy.

V niektorých z týchto prípadov môže byť prispievajúcim faktorom dehydratácia. Pacienti musia byť počas užívania atalurenu náležite hydratovaní (pozri časť 4.4).

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku atalurenu

Na základe štúdií *in vitro* je ataluren substrátom UGT1A9. Súbežné podávanie rifampicínu, silného induktora metabolických enzýmov vrátane UGT1A9, viedlo k zníženiu expozície atalurenu o 29 %. Význam tohto zistenia pre ľudí nie je známy. Keď sa ataluren podáva súbežne s liekmi, ktoré sú induktormi UGT1A9 (napr. rifampicín), je potrebná obozretnosť.

Vplyv atalurenu na farmakokinetiku iných liekov

Na základe štúdií *in vitro* má ataluren potenciál inhibovať UGT1A9, organický aniónový transportér 1 (OAT1), organický aniónový transportér 3 (OAT3) a organický aniónový transportný polypeptid 1B3 (OATP1B3). Súbežné podávanie atalurenu s mofetilmykofenolátom u zdravých jedincov nevedlo k expozícii aktívnemu metabolitu, kyseline mykofenolovej (substrátu UGT1A9). Pri súbežnom podávaní atalurenu s liekmi, ktoré sú substrátmi UGT1A9, nie je potrebná úprava dávky.

V klinickej štúdií, hodnotiacej potenciál atalurenu inhibovať transportný systém OATP1B3 podaním jedinej dávky 80 mg telmisartanu, *in vitro* selektívneho substrátu OATP1B3, ataluren zvýšil expozíciu telmisartanu o 28 %. Tento účinok sa nepovažuje za klinicky relevantný. Tento účinok však môže zosilniť pri dávke 40 mg telmisartanu. Preto keď sa ataluren podáva súbežne s liekmi, ktoré sú substrátmi OAT1 alebo OATP1B3, je potrebná obozretnosť vzhľadom na riziko zvýšenia koncentrácie týchto liekov (napr. oseltamivir, aciklovir, kaptopril, furosemid, bumetanid, valsartan, pravastatín, rosuvastatín, atorvastatín, pitavastatín).

Keď sa ataluren podáva súbežne so substrátmi OAT3 (napr. ciprofloxacín), predvšetkým so substrátmi OAT3 s úzkym terapeutickým oknom, je takisto potrebná opatrnosť. V klinickom skúšaní bola pri ciprofloxacíne miera expozície o 32 % vyššia za prítomnosti atalurenu. V samostatnom klinickom skúšaní bola pri adefovire miera expozície o 60 % vyššia za prítomnosti atalurenu. Vyžaduje sa opatrnosť pri súbežnom podávaní atalurenu s adefovírom.

Na základe štúdií *in vitro* sa nepredpokladá, že ataluren je inhibítorom transportu sprostredkovaného proteínom p-gp alebo metabolizmu sprostredkovaného cytochrómom P450. Takisto sa nepredpokladá, že ataluren je *in vivo* induktorom izoenzýmov cytochrómu P450.

Súbežné podávanie kortikosteroidov (deflazakort, prednizón alebo prednizolón) spolu s atalurenom neovplyvnilo plazmatickú koncentráciu atalurenu. Pri súbežnom podávaní atalurenu sa nepozorovala klinicky významná zmena plazmatických koncentrácií kortikosteroidov. Z týchto údajov nevyplýva zjavná lieková interakcia medzi kortikosteroidmi a atalurenom a nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania.

Lieky, ktoré ovplyvňujú p-glykoproteínový transportér

Ataluren *in vitro* nie je substrátom pre p-glykoproteínový transportér. Farmakokinetika atalurenu pravdepodobne nie je ovplyvnená liekmi, ktoré inhibujú p-glykoproteínový transportér.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne dostatočné údaje o použití atalurenu u gravidných žien. Na základe štúdií na zvieratách sa preukázala reprodukčná toxicita iba v dávkach, ktoré viedli k toxicite u matiek (pozri časť 5.3).

V rámci preventívnych opatrení sa preto neodporúča používať ataluren počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ataluren/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Na základe dostupných farmakodynamických/toxikologických údajov zo štúdií na zvieratách sa preukázalo vylučovanie atalurenu/metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko pre dojčených novorodencov/dojčatá sa nemôže vylúčiť.

Dojčenie sa má počas liečby atalurenom ukončiť.

Fertilita

Neklinickým údajmi na základe štandardnej štúdie fertility u samcov a samíc potkanov sa neodhalilo žiadne riziko pre ľudí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vplyv atalurenu na vedenie vozidiel, bicyklovanie, ani na obsluhu strojov sa neskúmal. Pacienti, ktorí majú závraty, musia byť pri vedení vozidiel, bicyklovaní alebo obsluhu strojov obozretní.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil atalurenu je založený na združených údajoch pochádzajúcich z dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených štúdií kontrolovaným placebom v trvaní 48 týždňov, ktoré sa uskutočnili u celkovo 232 pacientov mužského pohlavia s Duchenneovou svalovou dystrofiou (nmDMD) zapríčinenou nezmyselnou (nonsense) mutáciou, ktorí boli liečení odporúčanou dávkou 40 mg/kg/deň (10, 10, 20 mg/kg; n=172) alebo dávkou 80 mg/kg/deň (20, 20, 40 mg/kg; n=60) v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (n=172).

Najčastejšie nežiaduce reakcie v týchto 2 placebom kontrolovaných štúdiách boli vracanie, hnačka, nauzea, bolesť hlavy, bolesť v hornej časti brucha a flatulencia, pričom všetky sa vyskytli u $\geq 5\%$ všetkých pacientov liečených atalurenom. V oboch štúdiách 1/232 (0,43 %) pacientov liečených atalurenom prestala užívať liek z dôvodu nežiaducej reakcie – zápchy a 1/172 (0,58 %) pacientov s placebom prestala užívať liek z dôvodu nežiaducej reakcie – progresie ochorenia (straty schopnosti chodiť).

Vykonala sa otvorená štúdia u pacientov vo veku 2 až 5 rokov (n = 14) na vyhodnotenie FK a bezpečnosti atalurenu. U pacientov vo veku od 2 do 5 rokov bola hlásená vyššia frekvencia celkového pocitu nepohodlia (7,1 %), pyrexie (42,9 %), infekcie uší (28,6 %) a vyrážky (21,4 %) než u pacientov vo veku 5 rokov a starších. Tieto stavy sú však vo všeobecnosti častejšie hlásené u mladších detí. Údaje o bezpečnosti za 28 týždňov liečby preukázali podobný profil bezpečnosti atalurenu u pacientov vo veku od 2 do 5 rokov pri porovnaní s pacientmi vo veku 5 rokov a starších.

Nežiaduce reakcie boli vo všeobecnosti mierne až stredne závažné a u pacientov liečených atalurenom neboli v týchto 2 štúdiách hlásené žiadne závažné nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s nmDMD liečených odporúčanou dennou dávkou atalurenu 40 mg/kg/deň v 2 placebom kontrolovaných štúdiách sa uvádzajú v tabuľke 1. Nežiaduce reakcie hlásené u > 1 pacienta zo skupiny užívajúcej 40 mg/kg/deň vo frekvencii vyššej ako v skupine s placebom sú uvedené podľa triedy orgánových systémov databázy MedDRA, podľa uprednostňovanej terminológie a podľa frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované podľa tejto konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$) a časté ($\geq 1/100$ až < 1/10).

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie hlásené u > 1 pacienta s nmDMD liečeného atalurenom vo frekvencii vyššej ako v skupine užívajúcej placebo v 2 placebom kontrolovaným štúdiách (zdrúžená analýza)

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Neznáma frekvencia
Poruchy metabolizmu a výživy		Znížená chuť do jedla, hypertriglyceridémia	Zmena v profile lipidov (zvýšená hladina triglyceridov a cholesterolu)
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy	
Poruchy ciev		Hypertenzia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		Kašeľ, epistaxa	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Vracanie	Nauzea, bolesť v hornej časti brucha, flatulencia, abdominálny diskomfort, zápcha	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Erytematózna vyrážka	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť v končatine, muskuloskeletálna bolesť v hrudi	
Poruchy obličiek a močových ciest		Hematúria, enuréza	Zmena v testoch renálnej funkcie (zvýšená hladina kreatinínu, dusíka močoviny v krvi, cystatínu C)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Pyrexia, úbytok telesnej hmotnosti	

V 48-týždňovej otvorenej rozšírenej štúdií zahŕňajúcej ambulantných alebo neambulantných pacientov s nmDMD sa preukázal podobný bezpečnostný profil. Nie sú k dispozícii údaje o dlhodobej bezpečnosti

Opis vybraných nežiaducich reakcií (abnormálne laboratórne hodnoty)

Sérové lipidy

Bola pozorovaná zvýšená sérová hladina lipidov, t.j. cholesterolu a triglyceridov. V niektorých hlásených prípadoch bolo toto zvýšenie až na abnormálne vysoké hodnoty pozorované už po 4 týždňoch.

Testy na funkciu obličiek

Počas randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdií skúmajúcich nmDMD sa pozorovalo miene zvýšenie priemernej sérovej hladiny kreatinínu, BUN a cystatínu C. Tieto hodnoty sa na začiatku štúdie stabilizovali a s pokračovaním liečby sa nezvyšovali.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

U zdravých dobrovoľníkov, ktorí dostali jednu perorálnu dávku atalurenu 200 mg/kg, sa vyskytli prechodné symptómy nízkeho stupňa zahŕňajúce nauzeu, vracanie a hnačku. U týchto subjektov sa nepozorovali žiadne závažné nežiaduce reakcie. V prípade podozrenia na predávkovanie sa má poskytnúť podporná lekárska starostlivosť vrátane konzultácie so zdravotníckym pracovníkom a pozorného sledovania klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá na poruchy muskuloskeletárnej sústavy, ATC kód: M09AX03

Mechanizmus účinku

Nezmyselná (nonsense) mutácia v DNA vedie k predčasnému stop kodónu v mRNA. Tento predčasný stop kodón v mRNA spôsobuje ochorenie ukončením translácie pred vytvorením proteínu s úplnou dĺžkou. Ataluren umožňuje ribozomálne čítanie mRNA obsahujúcej takýto predčasný stop kodón, čo vedie k vytvoreniu proteínu s úplnou dĺžkou.

Farmakodynamické účinky

Na základe neklinických experimentov *in vitro* v bunkových testoch nezmyselnej (nonsense) mutácie a rybích lariev pestovaných v roztoku atalurenu sa preukázalo, že ataluren umožňuje ribozomálne čítanie vzťahu koncentrácie a odpovede v tvare zvonca (obrátené písmeno U). Predpokladá sa, že vzťah odpovede a dávky *in vivo* môže mať tiež tvar zvonca, ale údaje *in vivo* boli príliš obmedzené na potvrdenie tejto hypotézy v myšom modeli pre nmDMD a u ľudí.

Z neklinických štúdií *in vitro* vyplýva, že kontinuálna expozícia atalurenu môže byť dôležitá na maximalizovanie účinku a že účinok účinnej látky na ribozomálne čítanie predčasných stop kodónov sa obnoví zakrátko po vysadení atalurenu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

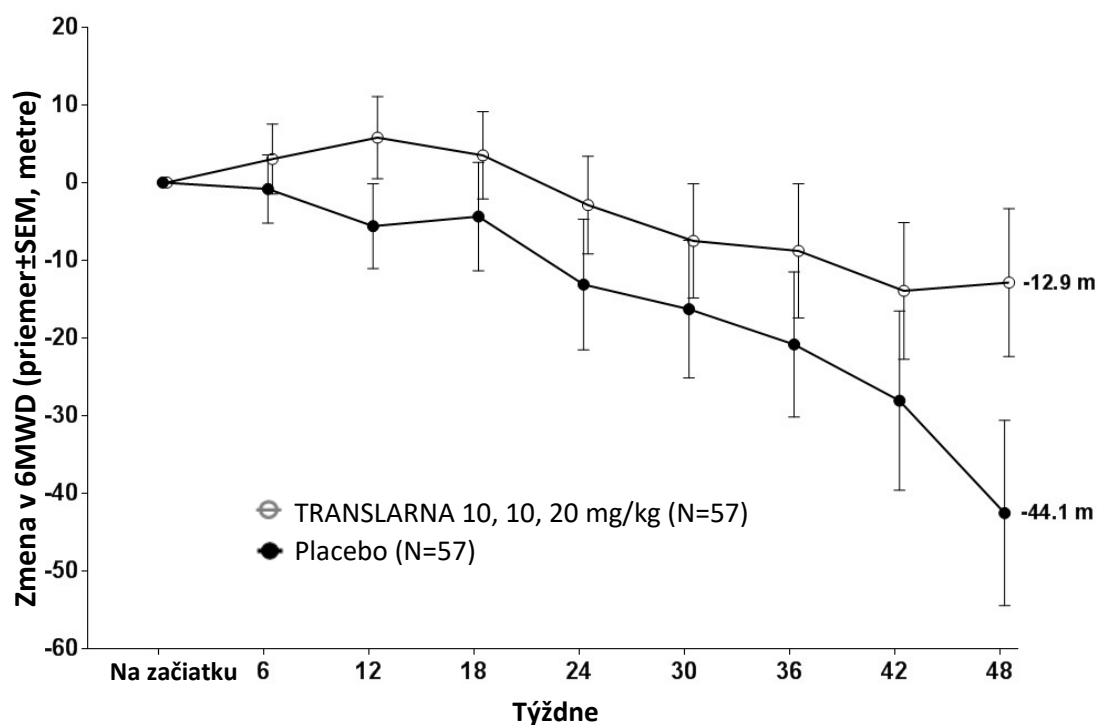
Účinnosť a bezpečnosť Translarny sa posudzovali v 2 randomizovaných, dvojito zaslepených skúšaniach kontrolovaných placebo, zameraných na nmDMD. Primárnym cieľovým parametrom účinnosti v oboch skúšaniach bola zmena vzdialenosti, ktorú prejde pacient za 6 minút (6-minute Walk Distance, 6MWD) v 48. týždni. Ďalšími cieľovými parametrami zahrnutými v oboch skúšaniach boli doba do trvalého zhoršenia vzdialenosti 6MWD o 10 %, zmena doby potrebnej na prebehnutie/prejdenie 10 metrov v 48. týždni, zmena doby potrebnej na vystúpanie 4 schodov v 48. týždni a zmena doby potrebnej na zídenie 4 schodov v 48. týždni. Pacienti museli mať tiež dokumentované potvrdenie prítomnosti nezmyselnej (nonsense) mutácie v dystrofinovom géne na základe sekvenovania génov.

V 1. štúdiu sa hodnotilo 174 pacientov mužského pohlavia vo veku 5 až 20 rokov. Všetci pacienti museli byť schopní prejsť ≥ 75 metrov bez potreby použitia pomôcok počas skríningového 6-minútového testu chôdze (6-minute Walk Test, 6MWT). Väčšina pacientov vo všetkých liečebných skupinách bola bielej rasy (90 %). Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1 a užívali ataluren alebo placebo trikrát denne (ráno, na obed a večer), pričom 57 pacientov užívalo ataluren v dávke 40 mg/kg/deň (10, 10, 20 mg/kg), 60 užívalo ataluren v dávke 80 mg/kg/deň (20, 20, 40 mg/kg) a 57 užívalo placebo.

Analýza post hoc primárneho parametra z 1. štúdie preukázala, že pacienti užívajúci ataluren v dávke 40 mg/kg/deň mali od začiatku do 48. týždňa priemerný pokles 6MWD o 12,9 metra a pacienti užívajúci placebo mali priemerný pokles 6MWD o 44,1 metra (obrázok 1). Priemerná zmena v pozorovanej hodnote 6MWD od začiatku do 48. týždňa bola teda o 31,3 metra lepšia v skupine užívajúcej ataluren v dávkovaní 40 mg/kg/deň v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo ($p=0,056$). Pri odhade v štatistickom modeli priemerný rozdiel bol 31,7 m (upravená hodnota $p = 0,0367$). Medzi skupinou užívajúcou ataluren v dávkovaní 80 mg/kg/deň a skupinou užívajúcou placebo nebol žiadny rozdiel.

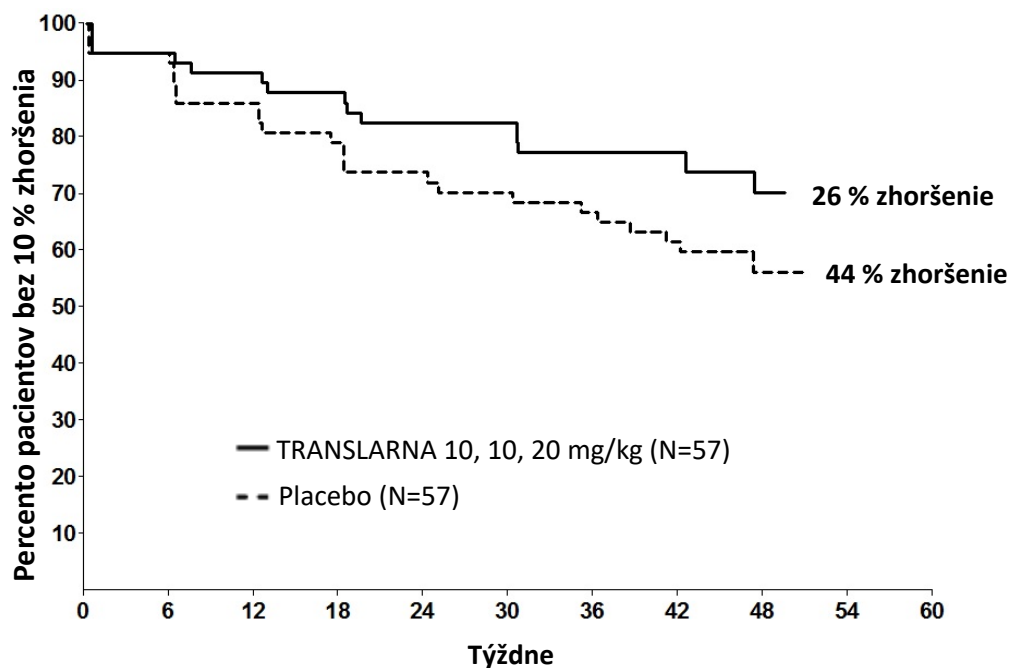
Z týchto výsledkov vyplýva, že ataluren v dávkovaní 40 mg/kg/deň spomaľuje stratu schopnosti chôdze u pacientov s nmDMD.

Obrázok 1. Priemerná zmena vo vzdialenosti prejdenej za 6 minút (1. štúdia)



Jednou post-hoc analýzou času do trvalého 10 % zhoršenia 6MWD sa preukázalo, že ochorenie v 48. týždni sa zhoršilo u 26 % pacientov v skupine užívajúcej ataluren v dávke 40 mg/kg/deň v porovnaní so 44 % pacientov v skupine užívajúcej placebo ($p=0,0652$) (obrázok 2). Medzi skupinou užívajúcou ataluren v dávke 80 mg/kg/deň a skupinou užívajúcou placebo nebol žiadny rozdiel. Z týchto výsledkov vyplýva, že zhoršenie 6MWD v priebehu 48 týždňov nastalo u menšieho počtu pacientov užívajúcich ataluren v dávke 40 mg/kg/deň.

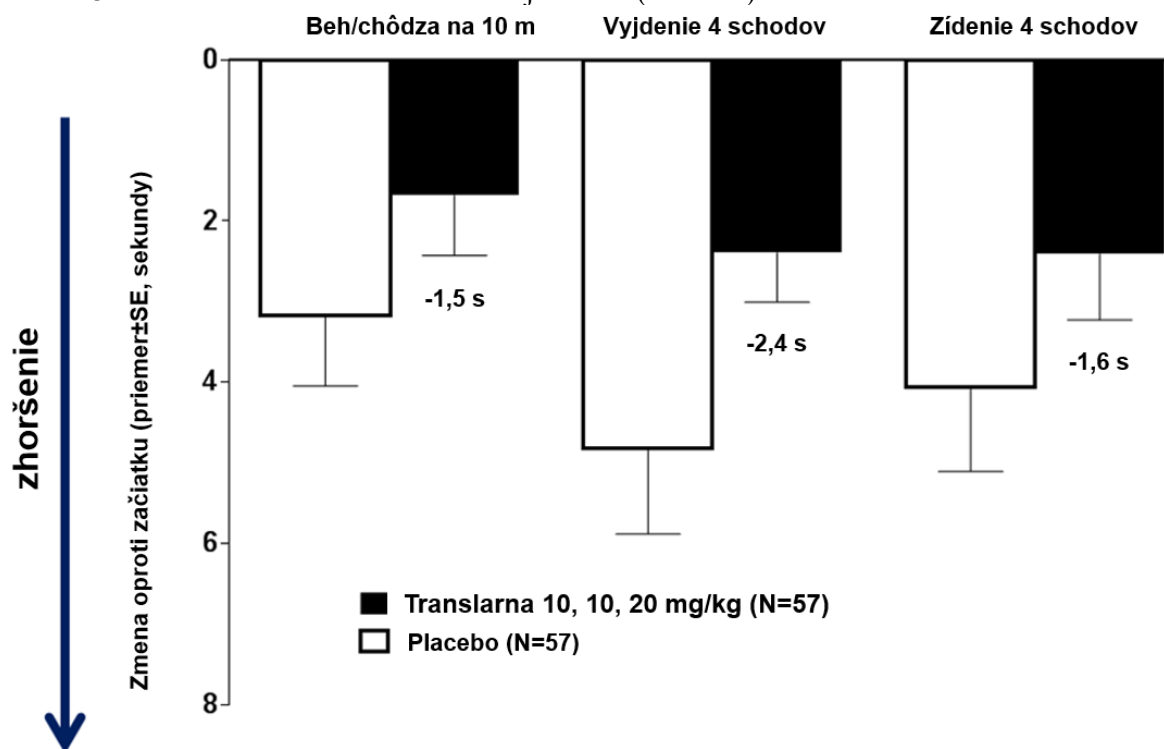
Obrázok 2. Kaplanova-Meierova krivka času do trvalého 10 % zhoršenia 6MWD (1. štúdia)



Testami časovej funkcie (timed function tests, TFT), testami času zabehnutia/prejdenia 10 metrov, času vyjdenia 4 schodov a času do zidenia 4 schodov sa preukázalo, že pacienti liečení atalurenom mali menšie predĺženie času potrebného na beh/chôdzu na 10 metrov, vyjdenie 4 schodov a zidenie 4 schodov, z čoho vyplýva spomalenie progresie nmDMD v porovnaní s placebom.

Priemerná zmena v testoch časovej funkcie od začiatku do 48. týždňa bola lepšia v skupine užívajúcej ataluren v dávke 40 mg/kg/deň v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo, pokiaľ ide o čas potrebný na beh/chôdzu na 10 metrov (lepšie o 1,5 sekundy), čas vyjdenia 4 schodov (lepšie o 2,4 sekundy) a čas zidenia 4 schodov (lepšie o 1,6 sekundy), obrázok 3.

Obrázok 3. Priemerná zmena v testoch časovej funkcie (1. štúdia)



Výsledky 6MWD u pacientov s 6MWD na začiatku < 350 metrov

U pacientov s 6MWD na začiatku < 350 metrov bola priemerná zmena v pozorovanej 6MWD od začiatku do 48. týždňa lepšia o 68 metrov v skupine užívajúcej ataluren v dávke 40 mg/kg/deň v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo ($p=0,0053$).

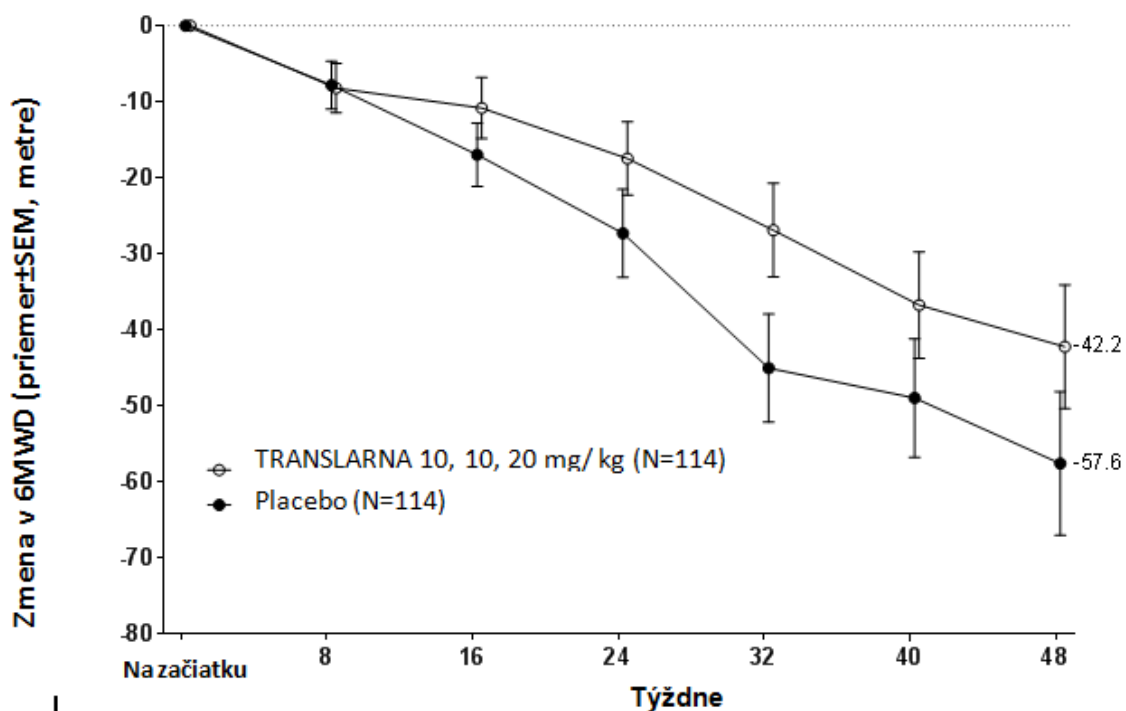
U týchto pacientov bola priemerná zmena v testoch časovej funkcie od začiatku do 48. týždňa lepšia v skupine užívajúcej ataluren v dávke 40 mg/kg/deň v porovnaní s placebom, pokiaľ ide o čas potrebný na beh/chôdzu na 10 metrov (lepšie o 3,5 sekundy), čas vyjdenia 4 schodov (lepšie o 6,4 sekundy) a čas zídenia 4 schodov (lepšie o 5,0 sekundy).

V 2. štúdiu sa hodnotilo 230 pacientov mužského pohlavia vo veku 7 až 14 rokov. Všetci pacienti museli byť schopní prejsť ≥ 150 metrov s predpokladom, že menej než 80 % nebude potrebovať pomôcku počas skrínigového 6-minútového testu chôdze (6-minute Walk Test, 6MWT). Väčšina pacientov v oboch liečebných skupinách bola bielej rasy (76 %). Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 a užívali ataluren v dávke 40 mg/kg/deň ($n=115$) alebo placebo ($n=115$) 3-krát denne (ráno, na obed a večer).

Pacienti liečení atalurenom získali klinický prínos meraný numericky priaznivými rozdielmi proti placebo v rámci primárnych a sekundárnych parametrov účinnosti. Keďže primárny parameter (zmena hodnoty 6MWD z východiskového stavu k 48. týždňu) nedosiahol štatistickú významnosť ($p \leq 0,05$), všetky ostatné hodnoty p je potrebné považovať za nominálne.

Rozdiel medzi skupinou liečenou atalurenom a skupinou s placebom z hľadiska priemernej zmeny pozorovanej hodnoty 6MWD z východiskového stavu k 48. týždňu dosiahol v populácii ITT hodnotu 15,4 metra v prospech skupiny liečenej atalurenom v dávke 40 mg/kg/deň oproti skupine s placebom. Odhadovaný priemerný rozdiel v štatistickom modeli bol 13,0 metra ($p = 0,213$), obrázok 4. Rozdiel medzi atalurenom a placebom sa zachoval od 16. týždňa až do ukončenia štúdie.

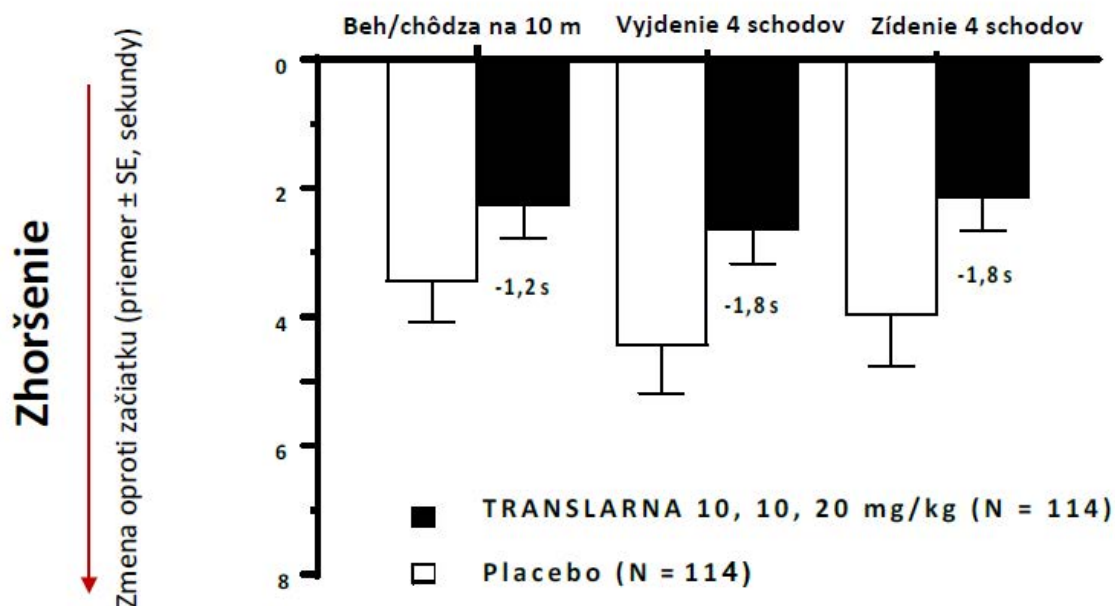
Obrázok 4. Priemerná zmena vo vzdialenosti prejdenej za 6 minút (2. štúdia)



Počas 48 týždňov sa u pacientov liečených atalurenom prejavovalo menšie zhoršovanie svalovej funkcie, čo vidieť z menších nárastov doby potrebnej na prebehnutie/prejdenie 10 metrov, vyjdenie 4 schodov a zídenie 4 schodov v skupine liečenej atalurenom vzhľadom k placebo. Tieto rozdiely v prospech atalurenu oproti placebo z hľadiska priemerných zmien v testoch časovej funkcie v 48. týždni v populácii ITT dosiahli prah klinicky významného rozdielu (zmeny predstavujúce ~1 až 1,5 sekundy).

Priemerná zmena v testoch časovej funkcie od začiatku do 48. týždňa bola lepšia v skupine užívajúcej ataluren v dávke 40 mg/kg/deň v porovnaní so skupinou užívajúcou placebo, pokiaľ ide o čas potrebný na beh/chôdzu na 10 metrov (lepšie o 1,2 sekundy, $p = 0,117$), čas vyjdenia 4 schodov (lepšie o 1,8 sekundy, $p = 0,058$) a čas zídenia 4 schodov (lepšie o 1,8 sekundy, $p = 0,012$), obrázok 5.

Obrázok 5. Priemerná zmena v testoch časovej funkcie (2. štúdia)



Doba potrebná na zhoršenie hodnoty 6MWD o 10 % bola definovaná ako posledná doba, kedy parameter 6MWD nebol o 10 % horší než na začiatku. Pomer rizík pre ataluren oproti placebo bol v populácii ITT na úrovni 0,75 ($p = 0,160$), čo predstavuje 25-percentné zníženie rizika zhoršenia parametra 6MWD o 10 %.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť, farmakokinetika a exploratívna účinnosť Translarny boli hodnotené v otvorenej štúdiu u detí vo veku od 2 do 5 rokov s nmDMD. Účinnosť Translarny u detí vo veku od 2 do 5 rokov bola stanovená extrapoláciou na základe údajov od pacientov vo veku > 5 rokov.

V klinickom programe skúmajúcom účinnosť a bezpečnosť atalurenu ako monoterapie u pacientov s cystickou fibrózou s nezmyselnou mutáciou nebol pozorovaný žiaden štatisticky významný účinok v primárnych a kľúčových sekundárnych klinických výsledkoch (ppFEV1 a miera pulmonálnej exacerbácie) u dospelých a detí vo veku od 6 rokov.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s atalurenom v dvoch podskupinách pediatrickej populácie od narodenia do menej ako 28 dní a dojčiat od 28 dní do menej ako 6 mesiacov pre nmDMD v súlade so schváleným výskumným pediatrickým plánom (Paediatric Investigation Plan, PIP) pre schválenú indikáciu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s atalurenom v jednej podskupine pediatrickej populácie vo veku od 6 mesiacov do menej ako 2 rokov pre nmDMD v súlade so schváleným výskumným pediatrickým plánom (PIP) pre schválenú indikáciu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie dôkazy o prínosoch tohto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Podávanie atalurenu na základe telesnej hmotnosti (mg/kg) viedlo k podobným expozíciám v rovnovážnom stave (AUC) u detí a dospelých s nmDMD v širokom rozsahu telesnej hmotnosti. Hoci je ataluren prakticky nerozpustný vo vode, ľahko sa absorbuje po perorálnom podaní vo forme suspenzie.

Všeobecné charakteristiky atalurenu po podaní

Absorpcia

Maximálna plazmatická hladina atalurenu sa dosiahne približne 1,5 hodiny po podaní u subjektov, ktorí dostali liek do 30 minút po jedle. Na základe výskytu rádioaktivity v moči v štúdiu skúmajúcej podávanie jednej dávky atalurenu označeného rádioaktívnou látkou je odhadnutá perorálna biologická dostupnosť atalurenu $\geq 55\%$. Plazmatická koncentrácia atalurenu v rovnovážnom stave sa zvyšuje úmerne so stúpajúcou dávkou. Plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave sú úmerné dávke atalurenu v rozsahu 10 až 50 mg/kg a po opakovanom podávaní sa nepozoruje žiadna akumulácia.

Distribúcia

V podmienkach *in vitro* sa 99,6 % atalurenu viaže na ľudské plazmatické proteíny a táto väzba nie je závislá od plazmatickej koncentrácie. Ataluren sa nedistribuuje do červených krviniek.

Biotransformácia

Ataluren sa metabolizuje konjugáciou prostredníctvom enzýmov uridíndifosfátglukuronozyltransferázy (UGT), najmä prostredníctvom UGT1A9 v pečeni, v čreve a v obličke.

V podmienkach *in vivo* bol jediným metabolitom, ktorý sa zistil v plazme po perorálnom podaní atalurenu označeného rádioaktívnou látkou, ataluren-O-1 β -acylglukuronid; expozícia tomuto metabolitu u ľudí bola približne 8 % plazmatickej AUC atalurenu.

Eliminácia

Plazmatický polčas atalurenu je v rozsahu 2 až 6 hodín a nie je ovplyvnený dávkou ani opakovaným podávaním. Eliminácia atalurenu je pravdepodobne závislá od glukuronidácie atalurenu v pečeni a obličke a potom nasleduje renálna a hepatická exkrécia výsledného glukuronidového metabolitu.

Po jednej perorálnej dávke atalurenu označeného rádioaktívnou látkou sa približne polovica podanej rádioaktívnej dávky objaví v stolici a zvyšok sa objaví v moči. V moči tvorí nezmenený ataluren < 1 % a acylglukuronidový metabolit 49 % podanej dávky.

Linearita/nelinearita

Plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave sú úmerné dávke atalurenu v rozsahu 10 až 50 mg/kg a po opakovanom podávaní sa nepozoruje žiadna akumulácia. Na základe údajov od zdravých dobrovoľníkov je relatívna biologická dostupnosť atalurenu v rovnovážnom stave približne o 40 % nižšia ako po prvej dávke. Odhaduje sa, že relatívna biologická dostupnosť sa začne znižovať približne 60 hodín po prvej dávke. Rovnovážny stav sa dosiahne približne po dvoch týždňoch pri dávkovaní trikrát denne.

Charakteristika v konkrétnych skupinách subjektov alebo pacientov

Vek

Na základe údajov od subjektov vo veku od 2 do 57 rokov sa nepozoruje zjavný vplyv veku na plazmatickú expozíciu atalurenu. Úprava dávkovania podľa veku nie je potrebná.

Farmakokinetika atalurenu bola hodnotená v štúdiu PTC124-GD-030 počas 4 týždňov. Plazmatické koncentrácie atalurenu u pacientov vo veku od 2 do menej ako 5 rokov zodpovedali plazmatickým koncentráciám u pacientov starších ako 5 rokov, ktorí užívali 10/10/20 mg/kg dávkovaciu schému.

Pohlavie

V klinických skúšaníach skúmajúcich nmDMD sa neskúmali ženy. V iných populáciách sa však nepozoroval zjavný vplyv pohlavia na plazmatickú expozíciu atalurenu.

Rasa

Nie je pravdepodobné, že farmakokinetika atalurenu je výrazne ovplyvnená polymorfizmom UGT1A9 u bielej rasy. Vzhľadom na nízky počet ďalších rás zahrnutých do klinických štúdií sa nemôžu vyvodit' žiadne závery o účinku UGT1A9 v ďalších etnických skupinách.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Vo farmakokinetickej štúdií u účastníkov s premenlivými štádiami poruchy funkcie obličiek sa po jednorazovom podaní dávky zmenila plazmatická expozícia atalurenu o -13 %, 27 % a 61 % v skupinách s miernou, stredne závažnou a závažnou poruchou v príslušnom poradí, a o 46 % v skupine s posledným štádiom ochorenia obličiek, pri porovnaní so skupinou s normálnou funkciou obličiek. Okrem toho u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min) bolo hlásené 3- až 8-násobné zvýšenie hladiny metabolitu atalurenu. Predpokladá sa, že po podaní viacerých dávok bude zvýšenie hladiny atalurenu a metabolitu atalurenu vyššie u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a s posledným štádiom ochorenia obličiek pri porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek v stabilizovanom stave. Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min) alebo s posledným štádiom ochorenia obličiek majú byť liečení atalurenom iba ak predpokladaný klinický prínos prevláda nad možným rizikom (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

Na základe hodnotenia farmakokinetiky v skupine s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní s kontrolnou skupinou zdravých účastníkov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania u pacientov s ktorýmkoľvek stupňom poruchy funkcie pečene. Neboli pozorované žiadne zreteľné rozdiely v celkovej expozícii atalurenu pri porovnaní kontrolnej skupiny, skupiny s miernou a skupiny so závažnou poruchou funkcie pečene. Bol pozorovaný približne 40 % pokles priemernej celkovej expozície atalurenu v skupine so stredne závažnou poruchou funkcie pečene pri porovnaní s kontrolnou skupinou, pravdepodobne v dôsledku malej veľkosti vzorky a variability.

Neambulantní pacienti

Nepozorovali sa zjavné rozdiely v relatívnej biologickej dostupnosti v rovnovážnom stave alebo zjavnom klírense v dôsledku straty schopnosti chôdze. V prípade pacientov, ktorí sa stanú neschopní chôdze, nie je potrebná úprava dávkovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Na základe predklinických údajov získaných z obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a genotoxicity sa neodhalilo žiadne osobitné riziko pre ľudí.

K dispozícii bol štandardný balík štúdií reprodukčnej toxicity. Nepozorovali sa žiadne účinky na fertilitu mužov a žien, ale účinky liečby v ranom detstve na fertilitu v dospelosti sa neskúmali. U potkanov a králikov sa zistila embryofetálna toxicita (napr. zvýšený výskyt rezorpcie v počiatočnom štádiu, postimplantačná strata, znížená životaschopnosť plodov) a príznaky oneskoreného vývinu (zvýšený výskyt skeletálnych zmien) v prítomnosti toxicity u matiek. Expozícia pri hladine nezistených nežiaducich účinkov (no observed adverse effect level, NOAEL) bola podobná (králiky) alebo 4-krát vyššia (potkany) ako systémová expozičia u ľudí (pri dávkovaní 40 mg/kg/deň). U potkanov sa zistil placentárny prenos atalurenu označeného rádioaktívnou látkou. Pri použití jednej testovanej, relatívne nízkej dávky u matiek, 30 mg/kg, bola koncentrácia fetálnej rádioaktivity ≤ 27 % koncentrácie u matiek. V štúdiu toxicity skúmajúcej prenatálny/postnatálny vývin u potkanov sa pozorovala významná toxicita u matiek, ako aj účinky na telesnú hmotnosť potomstva a vývoj schopnosti chôdze pri expozičii asi 5-násobne vyššej ako je expozičia u ľudí. Systémová expozičia matiek pri hladine bez pozorovaných účinkov (no observed effect level, NOEL) pre toxicitu novorodencov bola asi 3-krát vyššia ako expozičia u ľudí. Pri použití jednej relatívne nízkej dávky atalurenu označeného rádioaktívnou látkou u matiek, 30 mg/kg, najvyššia nameraná koncentrácia rádioaktivity v mlieku potkanov bola 37 % plazmatickej koncentrácie u matiek. Prítomnosť rádioaktivity v plazme mláďat potvrdila absorpciu z mlieka mláďatami.

V štúdiách skúmajúcich opakované perorálne dávky u myší sa vyskytla renálna toxicita (nefróza v distálnom nefróne) pri systémovej expozičii zodpovedajúcej 0,3-násobku AUC v rovnovážnom stave u pacientov, ktorým bola podávaná Translarna v príslušných dávkach 10-, 10-, 20-mg/kg ráno, na obed a večer a vyšších.

V jednom 26-týždňovom transgénnom myšom modeli pre karcinogenitu sa nezistil žiadny dôkaz karcinogenity. V jednej 2-ročnej štúdiu karcinogenity na potkanoch sa zistil jeden prípad hibernómu. Okrem toho, pri oveľa vyššej expozičii ako u pacientov sa zistil zvýšený výskyt (zriedkavých) tumorov močového mechúra. Významný výskyt tumorov močového mechúra u ľudí sa považuje za nepravdepodobný.

Jednu z dvoch 26-týždňových štúdií na potkanoch, v rámci ktorej sa skúmali opakované dávky a ktorá zahŕňala 4- až 5-týždňové potkany, sa preukázal zvýšený výskyt malígneho hibernómu, zriedkavého tumoru u potkanov, súvisiaceho s dávkou. Okrem toho sa v jednej 2-ročnej štúdiu karcinogenity na potkanoch zistil jeden prípad malígneho hibernómu pri najvyššej dávke. Základný výskyt tohto typu tumoru u potkanov, ako aj u ľudí, je veľmi nízky a mechanizmus spôsobujúci tieto tumory zistené v štúdiách na potkanoch (vrátane vzťahu k liečbe atalurenom) nie je známy. Význam tohto zistenia pre ľudí nie je známy.

Jednou 1-ročnou štúdiou zahŕňajúcou 10- až 12-týždňové psy sa preukázali nálezy v nadobličke (ohniskový zápal a degenerácia oblastí kôry produkujúcich glukokortikoidy) a mierne narušenie produkcie kortizolu po exogénnej stimulácii adrenokortikotropným hormónom. Tieto zistenia sa pozorovali u psov pri systémovej expozičii zodpovedajúcej 0,8-násobku AUC v rovnovážnom stave u pacientov, ktorým bol podávaná Translarna v príslušných dávkach 40-mg/kg/deň a vyšších. V jednej štúdiu skúmajúcej distribúciu u potkanov sa pozorovala vysoká koncentrácia atalurenu v nadobličkách.

V štúdiách skúmajúcich opakované dávkovanie sa okrem uvedených účinkov zistilo niekoľko ďalších, menej nežiaducich účinkov, najmä znížený prírastok telesnej hmotnosti, príjem potravy a zvýšená hmotnosť pečene bez histologickej korelácie, pričom klinický význam nie je jasný. Aj štúdiami na potkanoch a psoch sa preukázali zmeny v plazmatickej hladine lipidov (cholesterol a triglyceridy), čo naznačuje zmeny v metabolizme tukov.

V 3-mesačnej štúdiu u neonatálnych psov (1-týždňových), po ktorom nasledovalo 3-mesačné obdobie zotavenia, neboli pozorované žiadne nežiaduce nálezy, ani v nadobličke, až po ustálené systémove expozičie zodpovedajúce ustálenému stavu AUC u pacientov. V predbežných štúdiách u neonatálnych psov (1-týždňových) počiatočné systémove expozičie zodpovedajúce 5- až 10-násobku ustáleného stavu AUC u pacientov neboli u niektorých zvierat tolerované.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

polydextróza (E1200),
makrogol,
poloxamér,
manitol (E421),
krospovidón,
hydroxyetylcelulóza,
syntetická vanilková aróma: maltodextrín, syntetické arómy a propylénglykol,
bezvodný koloidný oxid kremičitý (E551),
stearan horečnatý.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Každú pripravenú dávku je najlepšie podať ihneď po príprave. Pripravená dávka sa má zlikvidovať, ak sa nespotrebuje do 24 hodín po príprave, keď sa uchováva v chladničke (pri teplote 2 – 8 °C), alebo do 3 hodín pri izbovej teplote (15 – 30 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tepelne uzavreté vrecká z laminovanej hliníkovej fólie: polyetylentereftalát (na ochranu pred deťmi), polyetylén (farbivo a polyesterové/fóliové spojivo), hliníková fólia (bariéra proti vlhkosti), lepidlo (z triedy polyuretánov), kopolymér etylénu a kyseliny metakrylovej (tesniaca živica na zachovanie celistvosti obalu).

Balenie obsahujúce 30 vreciek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Vrecká sa majú otvárať až v čase prípravy dávky. Celý obsah každého vrecka sa má zmiešať s najmenej 30 ml tekutiny (voda, mlieko, ovocný džús) alebo 3 polievkovými lyžicami polotekutého jedla (jogurt alebo jablkové pyré). Pripravená dávka sa má pred podaním dôkladne zamiešať. Množstvo tekutého alebo polotekutého jedla sa môže zvýšiť podľa chuti pacienta.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Translarna 125 mg granulát na perorálnu suspenziu
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg granulát na perorálnu suspenziu
EU/1/13/902/002

Translarna 1 000 mg granulát na perorálnu suspenziu
EU/1/13/902/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. júla 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. júla 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO
A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ
PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých nasledovných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky. Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov po registrácii.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14 ods. 7 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu splniť nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť atalurenu v liečbe ambulantných pacientov s nmDMD vo veku 5 rokov a viac musí držiteľ rozhodnutia o registrácii vykonať a predložiť výsledky 18-mesačnej multicentrickej randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdie, po ktorej bude nasledovať otvorená fáza predĺženia v trvaní 18 mesiacov v súlade s odsúhlaseným protokolom.	Záverečná správa zo štúdie musí byť predložená dňa: september 2022

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Papierová škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Translarna 125 mg granulát na perorálnu suspenziu
ataluren

2. LIEČIVO

Každé vrecko obsahuje 125 mg atalurenu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát na perorálnu suspenziu
30 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/902/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot
Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Translarna 125 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Hliníkové vrecko

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Translarna 125 mg granulát na perorálnu suspenziu
ataluren

Na vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot
Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

125 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Papierová škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Translarna 250 mg granulát na perorálnu suspenziu
ataluren

2. LIEČIVO

Každé vrecko obsahuje 250 mg atalurenu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát na perorálnu suspenziu
30 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/902/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot
Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Translarna 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Hliníkové vrečko

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Translarna 250 mg granulát na perorálnu suspenziu
ataluren

Na vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot
Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

250 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Papierová škatuľka

1. NÁZOV LIEKU

Translarna 1 000 mg granulát na perorálnu suspenziu
ataluren

2. LIEČIVO

Každé vrecko obsahuje 1 000 mg atalurenu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát na perorálnu suspenziu
30 vreciek

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Na vnútorné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/902/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot
Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Translarna 1 000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}
SN: {číslo}
NN: {číslo}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Hliníkové vrečko

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Translarna 1 000 mg granulát na perorálnu suspenziu
ataluren

Na vnútorné použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot
Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 000 mg

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Translarna 125 mg granulát na perorálnu suspenziu Translarna 250 mg granulát na perorálnu suspenziu Translarna 1 000 mg granulát na perorálnu suspenziu ataluren

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Translarna a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Translarnu
3. Ako užívať Translarnu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Translarnu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Translarna a na čo sa používa

Translarna je liek, ktorý obsahuje liečivo ataluren.

Translarna sa používa na liečbu Duchenneovej svalovej dystrofie zapríčinenej špecifickou genetickou poruchou, ktorá ovplyvňuje normálnu funkciu svalov.

Translarna sa používa na liečbu pacientov vo veku od 2 rokov, ktorí môžu chodiť.

Pred začatím liečby Translarnou lekár vyšetří vás alebo vaše dieťa na potvrdenie, že vaše ochorenie sa môže liečiť týmto liekom.

Akým spôsobom Translarna účinkuje?

Duchenneova svalová dystrofia je zapríčinená genetickými zmenami, ktoré vedú k abnormalite svalového proteínu s názvom dystrofin, ktorý je potrebný na správne fungovanie svalov. Translarna umožňuje tvorbu funkčného dystrofinu a napomáha svalom náležite fungovať.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Translarnu

Neužívajte Translarnu

- ak ste alergický na ataluren alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak užívate určité antibiotiká, napríklad gentamycín, tobramycín alebo streptomycín, podávané injekčne do žily.

Upozornenia a opatrenia

Lekár musí uskutočniť krvný test na potvrdenie, že vaše ochorenie sa môže liečiť Translarnou. Ak máte akékoľvek problémy s obličkami, lekár musí pravidelne kontrolovať funkciu vašich obličiek.

Ak máte závažné ťažkosti s obličkami (eGFR < 30 ml/min) alebo ak ste na dialýze, pretože vám nefungujú obličky (posledné štádium ochorenia obličiek), váš lekár určí, či je liečba Translarnou pre vás vhodná.

Lekár bude kontrolovať hladinu lipidov (tukov, napríklad cholesterolu a triglyceridov) v krvi a funkciu obličiek každých 6 až 12 mesiacov. Ak užívate liek obsahujúci kortikosteroidy, lekár skontroluje váš krvný tlak každých 6 mesiacov.

Deti a dospelí

Nepodávajte tento liek deťom vo veku menej ako 2 roky ani deťom s telesnou hmotnosťou menej ako 12 kg, keďže nebol skúmaný v tejto skupine pacientov.

Iné lieky a Translarna

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Neužívajte Translarnu spolu s antibiotikami gentamycínom, tobramycínom alebo streptomycínom podávanými injekčne. Môže to ovplyvniť funkciu vašich obličiek.

Ak užívate ktorýkoľvek z týchto liekov, povedzte to svojmu lekárovi:

Liek	Zvyčajne predpísaný na
acyklovir	liečbu ovčích kiahní [varicela]
adefovir	liečbu chronickej hepatitídy B a/alebo HIV
atorvastatín	zníženie hladiny tukov
benzylpenicilín	liečbu závažných infekcií
bumetanid	liečbu alebo prevenciu kongestívneho zlyhávania srdca
kaptopril	liečbu alebo prevenciu kongestívneho zlyhávania srdca
ciprofloxacín	liečbu infekcií
famotidín	liečbu aktívneho dvanástnikového vredu, chorobu gastroezofágového refluxu (spätneho návratu obsahu žalúdka do pažeráka)
furosemid	liečbu alebo prevenciu kongestívneho zlyhávania srdca
metotrexát	reumatoidnú artritídu, psoriázu
olmesartan	esenciálnu hypertenziu (vysoký krvný tlak bez zjavnej príčiny) u dospelých
oseltamivir	prevenciu chrípky
fenobarbital	navodenie spánku, prevenciu záchvatov
pitavastatín	zníženie hladiny tukov
pravastatín	zníženie hladiny tukov
rifampicín	liečbu tuberkulózy
rosuvastatín	zníženie hladiny tukov
sitagliptín	cukrovku typu 2
valsartan	liečbu alebo prevenciu kongestívneho zlyhávania srdca

Niektoré z týchto liekov sa neskúmali spolu s Translarnou a lekár možno rozhodne, že vás bude pozorne sledovať.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak otehotníte počas užívania Translarny, ihneď to povedzte vášmu lekárovi, pretože počas tehotenstva alebo dojčenia sa neodporúča užívať Translarnu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak máte závraty, neved'te vozidlá, nejazdite na bicykli, ani neobsluhujte stroje.

3. Ako užívať Translarnu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Liek Translarna je dostupný vo vreckách, v týchto silách: 125 mg, 250 mg a 1 000 mg atalurenu v jednom vrecku. Váš lekár alebo lekárnik vám vždy povie, aký počet vreciek a silu máte užívať. Dávka Translarny závisí od vašej telesnej hmotnosti. Odporúčaná dávka je 10 mg/kg telesnej hmotnosti ráno, 10 mg/kg telesnej hmotnosti na obed a 20 mg/kg telesnej hmotnosti večer (celková denná dávka je 40 mg/kg telesnej hmotnosti).

Liek sa užíva perorálne (ústami), zamiešaný v tekutom alebo polotekutom jedle.

Vrecko otvárajte až v čase, keď idete užiť liek a použite celý obsah vrecka. Celý obsah každého vrecka zmiešajte najmenej s 30 ml tekutiny (voda, mlieko, ovocný džús) alebo 3 polievkovými lyžicami polotekutého jedla (jogurt alebo jablkové pyré). Pripravenú dávku pred užitím dôkladne premiešajte. Množstvo tekutého alebo polotekutého jedla sa môže zvýšiť podľa potreby.

Tabuľka dávkovania

Rozsah hmotnosti (kg)		Počet vreciek								
		Ráno			Na obed			Večer		
		125 mg vrecká	250 mg vrecká	1 000 mg vrecká	125 mg vrecká	250 mg vrecká	1 000 mg vrecká	125 mg vrecká	250 mg vrecká	1 000 mg vrecká
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

Užívajte Translarnu perorálne (ústami) trikrát denne; ráno, na obed a večer. Medzi rannou a obedňajšou dávkou má uplynúť 6 hodín, medzi obedňajšou a večernou dávkou 6 hodín a medzi večernou dávkou a prvou dávkou na ďalší deň 12 hodín. Napríklad Translarnu môžete užiť o 7.00 h ráno spolu s raňajkami, o 13.00 h spolu s obedom a približne o 19.00 h spolu s večerou.

Počas užívania Translarny pite pravidelne vodu alebo iné tekutiny, aby ste predišli dehydratácii (nedostatku tekutín v organizme).

Ak užijete viac Translarny, ako máte

Ak ste užili väčšiu dávku Translarny, ako sa odporúča, kontaktujte svojho lekára. Môže sa u vás vyskytnúť mierna bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie alebo hnačka.

Ak zabudnete užiť Translarnu

Ak sa oneskoríte s užitím Translarny o menej ako 3 hodiny po rannej alebo obedňajšej dávke, alebo o menej ako 6 hodín po večernej dávke, dávku užite. Zapamätajte si, že ďalšiu dávku treba užiť načas. Ak sa oneskoríte s užitím Translarny o viac ako 3 hodiny po rannej alebo obedňajšej dávke, alebo o viac ako 6 hodín po večernej dávke, dávku neužite. Ďalšie dávky však užite načas.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Je dôležité užiť správnu dávku. Ak užijete väčšiu dávku, ako sa odporúča, Translarna nemusí byť účinná pri liečbe vašich príznakov.

Ak prestanete užívať Translarnu

Neprestaňte užívať Translarnu, ak ste sa o tom neporozprávali so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Po užití Translarny sa môže u vás vyskytnúť jeden alebo viac z týchto vedľajších účinkov:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 osobu z 10):

- vracanie

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- znížená chuť do jedla
- vysoké hladiny triglyceridov v krvi
- bolesť hlavy
- pocit nevoľnosti
- úbytok telesnej hmotnosti
- vysoký krvný tlak
- kašeľ
- krvácanie z nosa
- zápcha
- vetry
- žalúdočný diskomfort
- bolesť žalúdka
- vyrážka
- bolesť rúk alebo nôh
- bolesť na hrudi
- mimovoľné močenie
- krv v moči
- horúčka

Neznáme (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- zvýšená hladina lipidov (tukov) v krvi
- zvýšené hladiny v teste na funkciu obličiek

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Translarnu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a vrecku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Každú pripravenú dávku užite ihneď po príprave. Zlikvidujte pripravenú dávku, ak ste ju nespotrebovali do 24 hodín po príprave, keď bola uchovávaná v chladničke (pri teplote 2 – 8 °C), alebo do 3 hodín pri izbovej teplote (15 – 30 °C).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Translarna obsahuje

Liek Translarna je k dispozícii v 3 silách obsahujúcich 125 mg, 250 mg a 1 000 mg liečiva, ktoré sa nazýva ataluren. Ďalšie zložky sú: polydextróza (E1200), makrogol, poloxamér, manitol (E421), krospovidón, hydroxyetylcelulóza, syntetická vanilková aróma (maltodextrín, syntetické arómy a propylénglykol), bezvodý koloidný oxid kremičitý (E551), stearan horečnatý.

Ako vyzerá Translarna a obsah balenia

Liek Translarna je biely až takmer biely granulát na perorálnu suspenziu vo vreckách. Liek Translarna je dostupný v baleniach obsahujúcich 30 vreciek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Spojené kráľovstvo

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.