

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSELOÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Translarna 125 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
Translarna 250 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
Translarna 1000 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Translarna 125 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
125 mg atalurent tartalmaz tasakonként.

Translarna 250 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
250 mg atalurent tartalmaz tasakonként.

Translarna 1000 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
1000 mg atalurent tartalmaz tasakonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Granulátum belsőleges szuszpenzióhoz.
Fehér-törtfehér színű granulátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Translarna a disztrofin gén nonszensz mutációjának következtében kialakuló Duchenne-féle muscularis dystrophia kezelésére javallott 2 éves és idősebb járóbetegeknél (lásd 5.1 pont).

A disztrofin gén nonszensz mutációjának jelenlétét genetikai vizsgálattal kell kimutatni (lásd 4.4 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Translarna-kezelést kizárólag a Duchenne/Becker muscularis dystrophia kezelésében tapasztalattal rendelkező szakorvos kezdheti meg.

Adagolás

Az atalurent szájon át, naponta, három dózisban kell alkalmazni.

Az első dózist reggel, a másodikat délben, a harmadikat este kell bevenni. Az egyes dózisok között javasolt időköz 6 óra a reggeli és a déli, 6 óra a déli és esti, illetve 12 óra az esti és a következő napi első dózis között.

A javasolt dózis 10 mg/ttkg reggel, 10 mg/ttkg délben és 20 mg/ttkg este (teljes napi dózis 40 mg/ttkg).

A Translarna 125 mg-os, 250 mg-os vagy 1000 mg-os tasakokban kapható. Az alábbi táblázat tájékoztatást nyújt arról, hogy melyik hatáserősségű tasakot/tasakokat kell alkalmazni a testtömeg-tartomány alapján javasolt dózis elkészítéséhez.

Testtömeg-tartomány (kg)		Tasakok száma								
		Reggel			Délben			Este		
		125 mg-os tasak	250 mg-os tasak	1000 mg-os tasak	125 mg-os tasak	250 mg-os tasak	1000 mg-os tasak	125 mg-os tasak	250 mg-os tasak	1000 mg-os tasak
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

Későn beadott vagy kihagyott dózisok

Amennyiben az ataluren beadásának késedelme nem haladja meg a 3 órát a reggeli és a déli dózisok, illetve a 6 órát az esti dózisok esetén, a dózist a rákövetkező adagolási rend változtatása nélkül kell bevenni. Amennyiben a késedelem meghaladja a 3 órát a reggeli és a déli dózisok, illetve a 6 órát az esti dózisok esetén, a dózist nem szabad bevenni, a betegnek a szokásos adagolási rendet kell folytatnia. Ha egy dózis kimaradt, nem szabad kétszeres vagy extra dózist bevenni. Fontos, hogy a helyes dózist adják be. A dózisnak a javasolt dózis szintje fölé növelése csökkent hatásossággal társulhat.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az ataluren biztonságosságát és hatásosságát 65 éves és idősebb betegek esetében nem igazolták (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Enyhe vagy közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedőknél nincs szükség a dózis módosítására. Súlyos veseelégtelenségben (eGFR <30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél a kezelés alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetén nincs szükség az adagolás módosítására (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Azokat a gyermekeket és serdülőket, akiknek a testtömege legalább 12 kg, a testtömeg-tartomány szerinti adagolási javaslatok szerint kell kezelni (lásd a fenti adagolási táblázatot). A javasolt dózis az összes életkortartomány esetében ugyanaz, azaz 10 mg/ttkg reggel, 10 mg/ttkg délben és 20 mg/ttkg este (azaz a teljes napi dózis 40 mg/ttkg).

A Translarna biztonságosságát és hatásosságát <12 ttkg alatti és 6 hónapos és 2 éves kor közötti gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Translarna-t folyadékkal vagy pépes étellel szuszpenzióvá történő elkeverése után, szájon át kell alkalmazni. A tasakokat csak a dózis elkészítésekor szabad kinyitni. A tasakok teljes tartalmát legalább 30 ml folyadékkal (víz, tej, gyümölcsle), vagy 3 evőkanál pépes étellel (joghurt vagy almaszós) kell elkeverni. Az elkészített dózist a beadás előtt jól el kell keverni. A folyadék vagy pépes étel mennyisége növelhető a beteg kedve szerint. A betegnek a teljes dózist be kell vennie.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Intravénás aminosavak egyidejű alkalmazása (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nonszensz mutációval nem rendelkező betegek

A betegnek az alapbetegség státuszának részeként rendelkeznie kell a disztrofin gén nonszensz mutációjával, amelyet genetikai vizsgálattal állapítanak meg. Nonszensz mutációval nem rendelkező betegek nem kaphatják az atalurent.

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban (eGFR <30 ml/perc) szenvedőknél az ataluren expozíció és az ataluren metabolit emelkedéséről számoltak be. A metabolit toxicitása nem ismert. A nagyobb ataluren expozíció a hatásosság csökkenésével járhat. Ezért súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedőknek csak akkor adható ataluren kezelés, ha a klinikai előny várhatóan meghaladja a lehetséges kockázatot, és a betegeket gondosan meg kell figyelni az esetleges metabolit toxicitás és a hatásosság csökkenése szempontjából. Mérlegelni kell az alacsonyabb ataluren dózis alkalmazását.

Nem indítható kezelés az olyan, korábban nem kezelt betegeknél, akiknél az eGFR <30 ml/perc (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Lipidprofil változásai

Mivel klinikai vizsgálatokban egyes betegeknél a lipidprofil változásairól (emelkedett triglicerid- és koleszterinszint) számoltak be, az atalurent szedő, nonszensz mutációval rendelkező Duchenne-féle muscularis dystrophiában (nmDMD) szenvedő betegeknél javasolt az összkoleszterin-, LDL-, HDL- és trigliceridszint évenkénti vagy a beteg klinikai állapotától függő, gyakoribb ellenőrzése.

Hipertenzió és szisztémás kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása

Mivel klinikai vizsgálatokban egyes betegeknél egyidejű szisztémás kortikoszteroid alkalmazás esetén hipertenzióról számoltak be, az atalurent és egyidejűleg kortikoszteroidokat is szedő nmDMD betegeknél javasolt a szisztolés és diasztolés vérnyomás félévenkénti vagy a beteg klinikai állapotától függő, gyakoribb ellenőrzése.

Veseműködés ellenőrzése

Mivel az nmDMD kontrollos vizsgálataiban az átlagos szérum kreatinin-, vér urea nitrogén (BUN) és cisztatin C-szintek kismértékű emelkedését figyelték meg, az atalurent szedő nmDMD betegeknél javasolt a szérum kreatinin-, BUN- és cisztatin C-szint 6-12 havonkénti vagy a beteg klinikai állapotától függő, gyakoribb ellenőrzése.

Lehetséges kölcsönhatások más gyógyszerekkel

Elővigyázatosság szükséges, ha az atalurent olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyek az UGT1A9 induktori, az OAT1 vagy az OAT3 szubsztrátjai (lásd 4.5 pont).

Aminoglikozidok

Az aminoglikozidok *in vitro* igazoltan csökkentik az ataluren továbbolvasó hatását. Ezenfelül kimutatták, hogy az ataluren fokozza az intravénás aminoglikozidok nefrotoxicitását. Kerülni kell ezen gyógyszerek és az ataluren együttes alkalmazását (lásd 4.3 pont). Mivel nem ismert az a mechanizmus, ahogy az ataluren fokozza az intravénás aminoglikozidok nefrotoxicitását, más nefrotoxikus készítmények atalurennel történő együttes adása nem javasolt. Ha ez elkerülhetetlen (például vankomicin az MRSA kezelésére), a vesefunkció gondos ellenőrzése ajánlott (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Aminoglikozidok

Nonszensz mutációval rendelkező cysticus fibrosis (nmCF) betegekkel végzett klinikai vizsgálatban megfigyelt, vesekárosodást eredményező esetek alapján az ataluren nem alkalmazható együtt intravénás aminoglikozidokkal (lásd 4.3 pont).

Szérum kreatininszint emelkedés jelentkezett számos olyan, nmCF betegnél, akiket atalurennel és intravénás aminoglikozidokkal, valamint egyéb antibiotikumokkal kezeltek a cysticus fibrosis exacerbációja miatt. Az intravénás aminoglikozidok alkalmazásának felfüggesztése és a Translarna szedésének folytatása vagy megszakítása mellett a szérum kreatininszint emelkedése minden esetben rendeződött. Az eredmények arra utaltak, hogy a Translarna és az intravénás aminoglikozidok együttes alkalmazása erősítheti az aminoglikozidok nefrotoxikus hatását. Ezért, amennyiben intravénás aminoglikozidokra van szükség, a Translarna-kezelést le kell állítani, és 2 nappal az aminoglikozid alkalmazásának befejezése után folytatható. Az ataluren és egyéb nefrotoxikus készítmények együttes alkalmazásának hatása ismeretlen.

Egyes esetekben a dehidráció elősegítő tényező lehet. Az ataluren szedése alatt fenn kell tartani a beteg megfelelő hidrációját. (lásd 4.4 pont).

Egyéb gyógyszereknek az ataluren farmakokinetikájára gyakorolt hatása

In vitro vizsgálatok alapján az ataluren az UGT1A9 szubsztrátja. A metabolikus enzimek, többek között az UGT1A9 erős indukálója, a rifampicin együttes adagolása 29%-kal csökkentette az ataluren expozícióját. Ennek humán jelentősége nem ismert. Elővigyázatosság szükséges, ha az atalurent olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyek az UGT1A9 induktori (például rifampicin).

Az ataluren egyéb gyógyszerek farmakokinetikájára gyakorolt hatása

In vitro vizsgálatok alapján az ataluren az UGT1A9, az organikus anion transzporter 1 (OAT1), az organikus anion transzporter 3 (OAT3) és az organikus anion transzporter polipeptid 1B3 (OATP1B3) potenciális inhibitora. Az ataluren mikofenolát mofetilrel való együttes alkalmazása egészséges alanyokban nem befolyásolta az aktív metabolit, a mikofenolsav (az UGT1A9 egy szubsztrátja) expozícióját. Nincs szükség a dózis módosítására, amikor atalurent olyan gyógyszerkészítményekkel adják egyidejűleg, amelyek az UGT1A9 szubsztrátjai.

Egy klinikai vizsgálatban, amelyben az ataluren OATP1B3-transzportrendszer gátlása iránti potenciálját értékelték 80 mg telmizartán (az OATP1B3 szelektív *in vitro* szubsztrátja) egyszeri dózisának alkalmazásával, az ataluren 28%-kal növelte a telmizartán expozícióját. Ez a hatás nem tekinthető klinikai szempontból jelentősnek. Mindazonáltal lehetséges, hogy 40 mg-os telmizartándózis esetén ez a hatás nagyobb mértékű. Ezért elővigyázatosság szükséges, ha az atalurent olyan gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, amelyek az OAT1 vagy az OATP1B3 szubsztrátjai, mert e gyógyszerek (például oszeltamivir, aciklovir, kaptopril, furoszemid, bumetanid, valzartán, pravasztatin, roszuvasztatin, atorvasztatin, pitavasztatin) koncentrációja emelkedhet.

Szintén elővigyázatosság szükséges az ataluren OAT3-szubsztrátokkal (pl. ciprofloxacinnal) történő együttes adása során, különösen a szűk terápiás ablakkal rendelkező, OAT3-szubsztrátok esetén. Egy klinikai vizsgálatban a ciprofloxacinnal való expozíció mértéke 32%-kal magasabb volt az ataluren jelenlétében. Egy önálló klinikai vizsgálatban az adefovir-expozíció mértéke 60%-kal nagyobb volt ataluren jelenlétében. Óvatosan kell eljárni, ha az atalurent adefovirrel együtt adagolják.

Az *in vitro* vizsgálatok alapján nem várható, hogy az ataluren a p-gp mediált transzport vagy a citokróm P450 mediált metabolizmus inhibitora lenne. Hasonlóképpen nem várható, hogy *in vivo* az ataluren a citokróm P450 izoenzimek induktora lenne.

A kortikoszteroidok (deflazakort, prednizon vagy prednizolon) együttes alkalmazása atalurennel nem befolyásolta az ataluren plazmakoncentrációját. Atalurennel való együttes alkalmazás esetén nem tapasztaltak klinikailag releváns változást a kortikoszteroid plazmakoncentrációkban sem. Ezek az adatok nem utalnak nyilvánvaló gyógyszer-kölcsönhatásra a kortikoszteroidok és az ataluren között, és nincs szükség dózismódosításra.

A p-glikoprotein transzportert befolyásoló gyógyszerek

In vitro az ataluren nem szubsztrátja a p-glikoprotein transzporternek. Nem valószínű, hogy az ataluren farmakokinetikáját befolyásolnák azok a gyógyszerek, amelyek gátolják a p-glikoprotein transzportert.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az ataluren terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre elegendő információ. Állatkísérletek során csak olyan dózisoknál igazoltak reprodukzív toxicitást, amelyek anyai toxicitást eredményeztek (lásd 5.3 pont).

Az ataluren alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az ataluren vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás és toxikológiai adatok az ataluren vagy metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

Az ataluren alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A nem klinikai adatok nem tártak fel semmilyen veszélyt az emberre nézve a patkányokkal végzett standard hím és nőstény termékenységi vizsgálat alapján (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem vizsgálták az ataluren hatását a gépjárművezetésre, kerékpározásra vagy a gépek kezelésére. A szédülést tapasztaló betegeknek óvatosságnak kell lenniük gépjárművezetésnél, kerékpározásnál vagy gépek kezelésekor.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ataluren biztonságossági profilja 232 olyan, nonszensz mutáció által okozott Duchenne-féle muscularis dystrophiában (nmDMD) szenvedő férfi beteggel végzett két, randomizált, kettős vak, 48 hetes, placebokontrollos vizsgálatból származó, összevont adatokra épül, akiket a 40 mg/ttkg/nap javasolt dózissal (10, 10, 20 mg/ttkg; n = 172) vagy a 80 mg/ttkg/nap dózissal (20, 20, 40 mg/ttkg; n = 60) kezeltek, a placebóval kezelt betegekkel összehasonlítva (n=172).

A 2, placebokontrollos vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatások a hányás, hasmenés, hányinger, fejfájás, felhasi fájdalom és puffadás volt, melyek mindegyike az atalurennel kezelt, összes beteg $\geq 5\%$ -ánál fordult elő. Mindkét vizsgálatban 1/232 (0,43%), atalurennel kezelt beteg szakította meg a kezelést mellékhatás – székrekedés – miatt, valamint 1/172 (0,58%), placebóval kezelt beteg szakította meg a kezelést mellékhatás – a betegség súlyosbodása (járóképesség elvesztése) – miatt.

2-5 éves betegek bevonásával (n=14) nyílt vizsgálatot végeztek az ataluren farmakokinetikájának és biztonságosságának értékelésére. A 2-5 év közötti betegek esetében nagyobb gyakorisággal jelentettek rossz közérzetet (7,1%), lázat (42,9%), fülfertőzést (28,6%) és bőrkiütést (21,4%), mint a legalább 5 éves betegeknel. Azonban ezeket az állapotokat általánosságban gyakrabban jelentik fiatalabb gyermekeknel. A 28 hetes terápia biztonságossági adatai az ataluren hasonló biztonságossági profilját mutatták a 2-5 év közötti betegek esetében, mint a legalább 5 éves betegeknel.

Ebben a 2 vizsgálatban a mellékhatások általánosságban enyhék vagy közepesen súlyosak voltak, illetve nem jelentettek a kezeléssel kapcsolatban álló súlyos mellékhatást az atalurennel kezelt betegeknel.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2, placebokontrollos vizsgálatban a javasolt napi 40 mg/ttkg ataluren dózissal kezelt, nmDMD-s betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások az 1. táblázatban kerültek bemutatásra. A 40 mg/ttkg/nap csoportban > 1 betegnel, a placebocsoportnál nagyobb gyakorisággal előforduló mellékhatások a MedDRA szervrendszer (preferált kifejezések) és gyakorisági kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakorisági csoportok az alábbi megállapodás szerint kerülnek meghatározásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$) és gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$).

1. táblázat: Az atalurennel kezelt, nmDMD-ben szenvedő, > 1 betegnél, a placebocsoportnál nagyobb gyakorisággal jelentett mellékhatások a 2, placebokontrollos vizsgálatban (összevont elemzés)

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Gyakoriság nem ismert
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Csökkent étvágy, hypertriglyceridaemia	Lipidprofil változása (emelkedett triglicerid- és koleszterinszint)
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás	
Érbetegségek és tünetek		Hipertenzió	Köhögés, orrvérzés
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányás	Hányinger, felhasi fájdalom, flatulencia, hasi diszkomfortérzés, székrekedés	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Erythemás kiütés	Vesefunkciós értékek változása (emelkedett kreatinin-, vér karbamidnitrogén-, cisztatin C-szint)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Végtagfájdalom, musculoskeletális mellkasi fájdalom	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Hematuria, enurézis	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Láz, testtömegcsökkenés	

Egy 48 hetes, nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatban a nmDMD-t kapó ambuláns, illetve nem ambuláns betegeknél hasonló biztonságossági profil mutatkozott. Hosszú távú biztonságossági adatok még nem állnak rendelkezésre.

Egyes mellékhatások leírása (kóros laboratóriumi értékek)

Szérum lipidek

Megfigyelték a szérumlipidszintek, pl. koleszterin és trigliceridek emelkedését. Jelentettek olyan eseteket, ahol már 4 hét után rendellenesen magas értékekre történő növekedést figyeltek meg.

Vesefunkciós vizsgálatok

Az nmDMD randomizált, placebokontrollos vizsgálatainak során az átlagos szérum kreatinin-, BUN- és cisztatin C-szint kismértékű emelkedését figyelték meg. Az értékek a vizsgálat korai szakaszában általában stabilizálódtak, és nem növekedtek tovább a kezelés folytatásával.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Szájon át, egyszeri 200 mg/ttkg ataluren dózist kapó, egészséges önkénteseknél átmeneti, enyhe fejfájás, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. Súlyos mellékhatásokat nem tapasztaltak ezeknél a vizsgálati alanyoknál. Túladagolás gyanúja esetén szupportív orvosi ellátás szükséges, amelybe beletartozik az egészségügyi szakemberrel történő konzultáció és a beteg klinikai állapotának fokozott megfigyelése.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A váz- és izomrendszer betegségeinek egyéb gyógyszerei, ATC kód: M09 AX03

Hatásmechanizmus

A DNS nonszensz mutációja korai stop kodont okoz az mRNS-en belül. Ez a korai stop kodon az mRNS-ben azáltal okoz betegséget, hogy leállítja a transzlációt, mielőtt a teljes hosszúságú fehérje létrejönne. Az ataluren lehetővé teszi az ilyen korai stop kodont tartalmazó mRNS riboszómális továbbolvasását, így teljes hosszúságú fehérje termelődik.

Farmakodinámiás hatások

Az ataluren oldatban nevelt, nonszensz mutációs sejtmodellekkel és halivadékokkal végzett, nem klinikai *in vitro* kísérletek igazolták, hogy a riboszómális továbbolvasást az ataluren harang alakú (fordított U-alakú) koncentráció-válasz kapcsolattal teszi lehetővé. Feltételezik, hogy az *in vivo* dózis-válasz kapcsolat szintén harang alakú, azonban az *in vivo* adatok túlságosan korlátozottak voltak ahhoz, hogy megerősítsék ezt a hipotézist az nmDMD egér modelljében és emberben.

A nem klinikai *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy az ataluren folyamatos expozíciója fontos lehet a hatás maximalizálásához, és hogy a hatóanyag a korai stop kodonok riboszómális továbbolvasására gyakorolt hatása röviddel az ataluren felfüggesztése után megszűnik.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

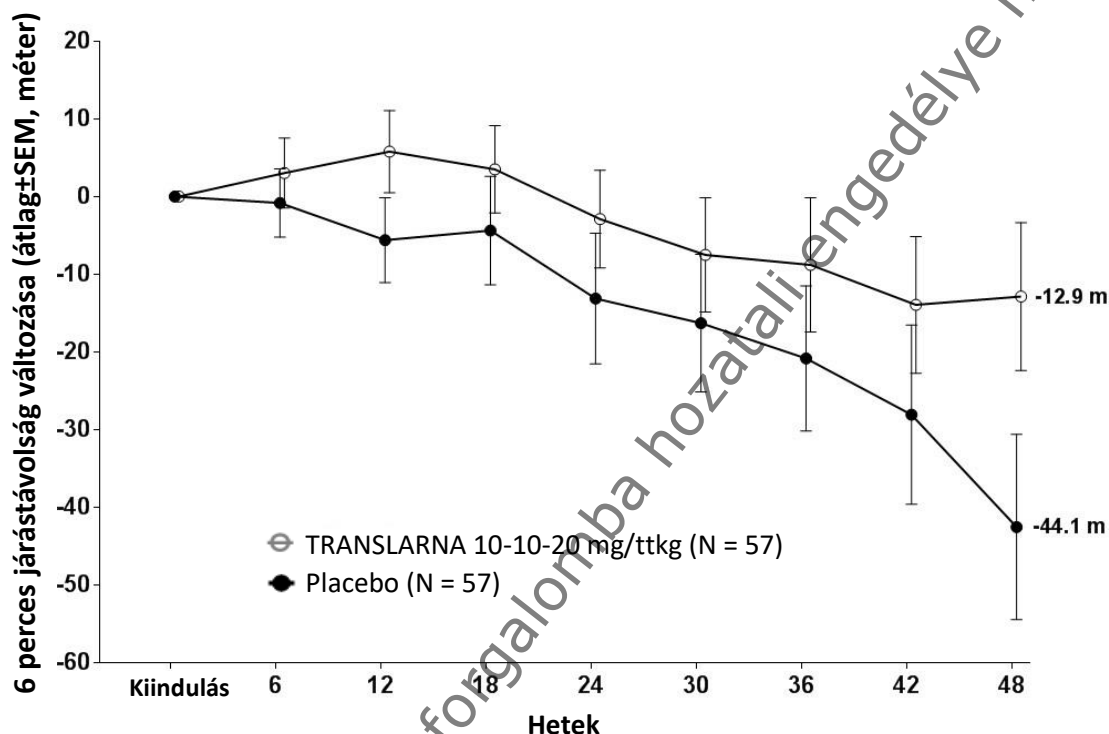
A Translarna hatásosságát és biztonságosságát 2 randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték az nmDMD kapcsán. Mindkét klinikai vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a 6 perces járástávolság tesztben (6 Minute Walk Distance, 6MWD) a 48. hétre elért változásként került meghatározásra. További végpontok mindkét vizsgálat esetén: a 6 perces járásteszt során perzisztens, 10%-os teljesítményromlásig eltelt idő, a 10 méter futáshoz/sétához szükséges időtartam változása a 48. héten, 4 lépcsőfok felfelé való megtételéhez szükséges időtartam változása a 48. héten és 4 lépcsőfok lefelé való megtételéhez szükséges időtartam változása a 48. héten. A disztrófia gén nonszensz mutációja jelenlétének génszekvenálással történt, dokumentált megerősítése szintén szükséges volt.

Az 1. vizsgálat során 174, 5 és 20 év közötti fiú beteg vett részt. Minden betegnek járóképesnek kellett lennie, amelyet úgy definiáltak, hogy a szűrő, 6 perces járásteszt során ≥ 75 métert meg tudnak tenni, segédeszközök szükségessége nélkül. A kezelt csoportokban a betegek többsége fehér bőrű volt (90%). A betegeket 1:1:1 arányban randomizálták, és atalurent vagy placebót kaptak naponta háromszor (reggel, délben és este): 57 beteg 40 mg/ttkg/nap (10-10-20 mg/ttkg) atalurent, 60 beteg napi 80 mg/ttkg (20-20-40 mg/ttkg) atalurent, 57 beteg pedig placebót kapott.

Az 1. vizsgálatban a elsődleges végpont *post hoc* elemzése azt mutatta, hogy kiinduláshoz képest a 48. héten a 40 mg/ttkg/nap atalurent szedő betegeknek a 6 perces járástávolság átlagosan 12,9 méter csökkenést mutatott, míg a placebo esetén ez 44,1 méter volt (1. ábra). Így kiinduláshoz képest a 48. héten a 6 perces járástávolságban megfigyelt átlagos változás 31,3 méterrel jobb volt a 40 mg/ttkg/nap atalurent szedők esetében, mint a placebo karon ($p = 0,056$). Egy statisztikai modellel végzett becsléssel az átlagos különbség 31,7 méter (korrigált $p = 0,0367$) volt. A 80 mg/ttkg/nap ataluren és a placebo között nem volt különbség.

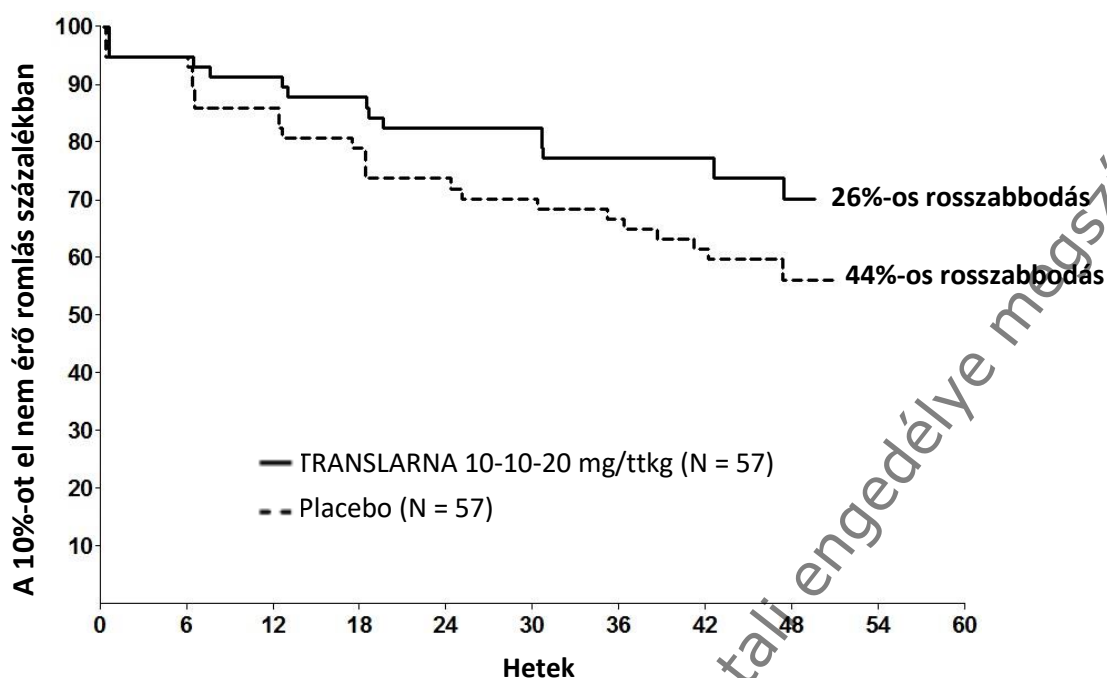
Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a 40 mg/ttkg/nap ataluren lassítja a járóképesség elvesztését az nmDMD betegeknek.

1. ábra. A 6 perces járástávolságban bekövetkezett átlagos változás (1. vizsgálat)



A 6 perces járástávolság tartós, 10%-os romlásáig eltelt idő *post hoc* elemzése azt mutatta, hogy a 40 mg/ttkg/nap atalurent kapó betegek 26%-a mutatott progressziót a 48. héten, míg a placebo csoportban ez az arány 44% volt ($p = 0,0652$) (2. ábra). A 80 mg/ttkg/nap ataluren és a placebo között nem volt különbség. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a 48 hét alatt a 40 mg/ttkg/nap atalurent szedő betegek közül kevesebbnél rosszabbodott a 6 perces járástávolság.

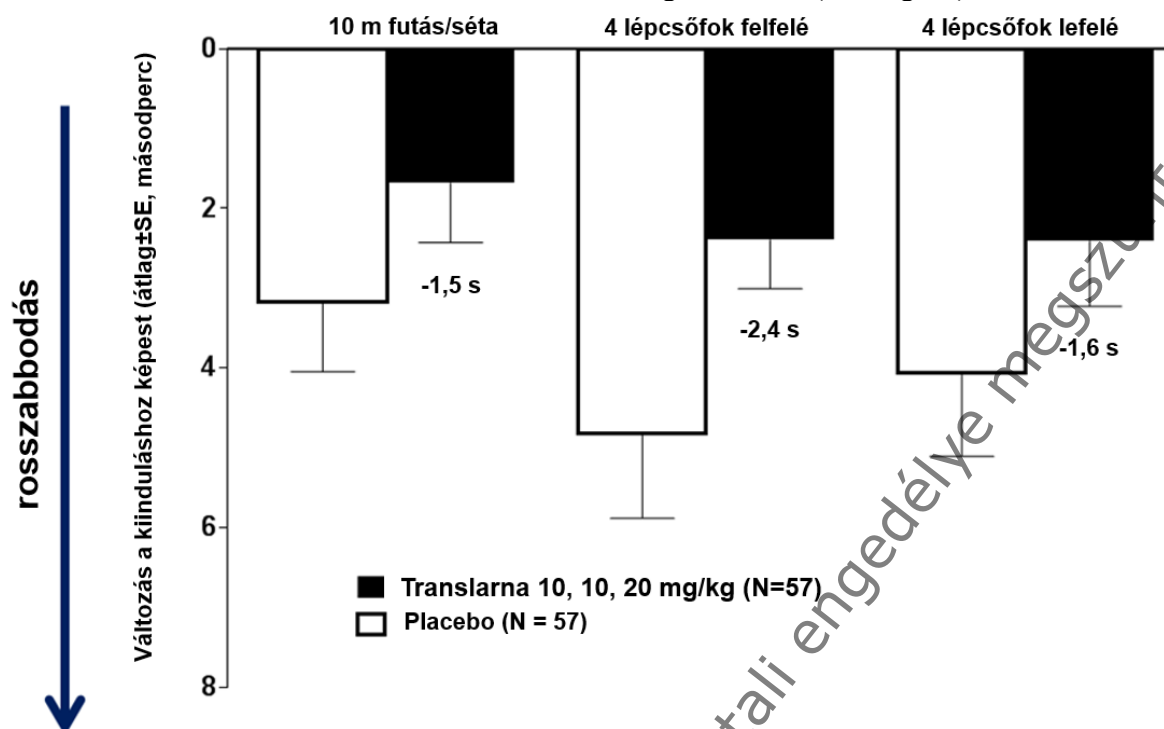
2. ábra. A 6 perces járástávolság tartós, 10%-os rosszabbodásáig eltelt idő Kaplan-Meier görbéje (1. vizsgálat)



Az időzített funkciótesztekben, a 10 méter futáshoz/sétához, valamint 4 lépcsőfok felfelé és lefelé való megtételéhez szükséges időre vonatkozó tesztekben az atalurennel kezelt betegeknek kisebb mértékben nőtt a 10 méter futáshoz/sétához, illetve 4 lépcsőfok felfelé és lefelé való megtételéhez szükséges idő, ami arra utal, hogy a placebohoz képest lassult az nmDMD progressziója.

Az időzített funkciótesztekben bekövetkezett, a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított, 48. héten mért átlagos változás jobb volt a 40 mg/ttkg/nap ataluren karon, mint a placebo esetén a 10 méter futáshoz/sétához (1,5 másodperccel jobb), a 4 lépcsőfok felfelé (2,4 másodperccel jobb) és lefelé (1,6 másodperccel jobb) való megtételéhez szükséges idő tekintetében (3. ábra).

3. ábra. Az időzített funkciótesztekben bekövetkezett átlagos változás (1. vizsgálat)



6 perces járástávolság eredmények 350 méternél rövidebb kiindulási 6 perces járástávolság esetén.

A kevesebb mint 350 méter kiindulási 6 perces járástávolságot produkáló betegek esetén a kiinduláshoz képest a 48. héten a 6 perces járástávolságban megfigyelt átlagos változás 68 méterrel jobb volt a 40 mg/ttkg/nap atalurent szedők esetében, mint a placebo karon ($p = 0,0053$).

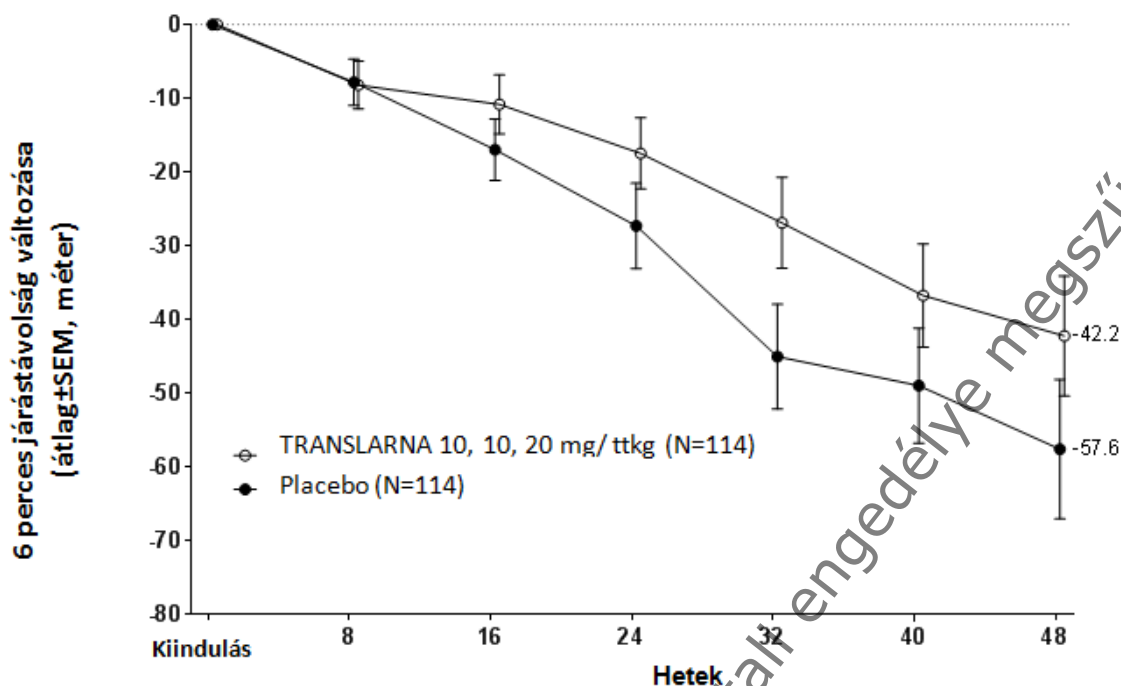
Ezeknél a betegeknél az időzített funkciótesztekben a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított, a 48. héten bekövetkezett átlagos változás jobb volt a 40 mg/ttkg/nap ataluren karon, mint a placebo esetén a 10 méter futáshoz/sétához (3,5 másodperccel jobb), a 4 lépcsőfok felfelé (6,4 másodperccel jobb) és lefelé (5,0 másodperccel jobb) való megtételéhez szükséges idő tekintetében.

A 2. vizsgálat 230, 7 és 14 év közötti fiú beteget értékelt. A szűrő, 6 perces járásteszt során minden betegnek több mint 150 métert, és a becsült várható érték 80%-ánál kevesebb távot - kellett megtennie segédeszközök szükségessége nélkül. Mindkét kezelési csoportban a betegek többsége fehér bőrű volt (76%). A betegeket 1:1 arányban randomizálták, és 40 mg/ttkg/nap atalurent ($n = 115$) vagy naponta 3-szor (reggel, délben és este) placebót ($n = 115$) kaptak.

Az atalurennel kezelt betegeknél a számadatok alapján a placebohoz képest számottevően nagyobb klinikai előnyt tapasztaltak az elsődleges és másodlagos hatásossági végpontok esetében. Mivel az elsődleges végpont (a 6 perces járásteszt során a kiindulástól a 48. hétig megfigyelt változás) nem érte el a statisztikai szignifikancia-szintet ($p \leq 0,05$), minden további p-érték nominálisnak minősül.

Az ITT-populációban az ataluren és a placebo kezelési karokban mért átlagos változás közötti különbség a 6 perces járásteszt során a kiindulástól a 48. hétig megfigyelt változás tekintetében 15,4 méterrel jobb volt a 40 mg/ttkg/nap ataluren kar esetén, mint a placebo karnál. Egy statisztikai alapú modellben a becsült átlagos különbség 13 méter ($p = 0,213$) volt, 4. ábra. Az ataluren és a placebo közötti különbség a 16. héttől a vizsgálat végéig megfigyelhető volt.

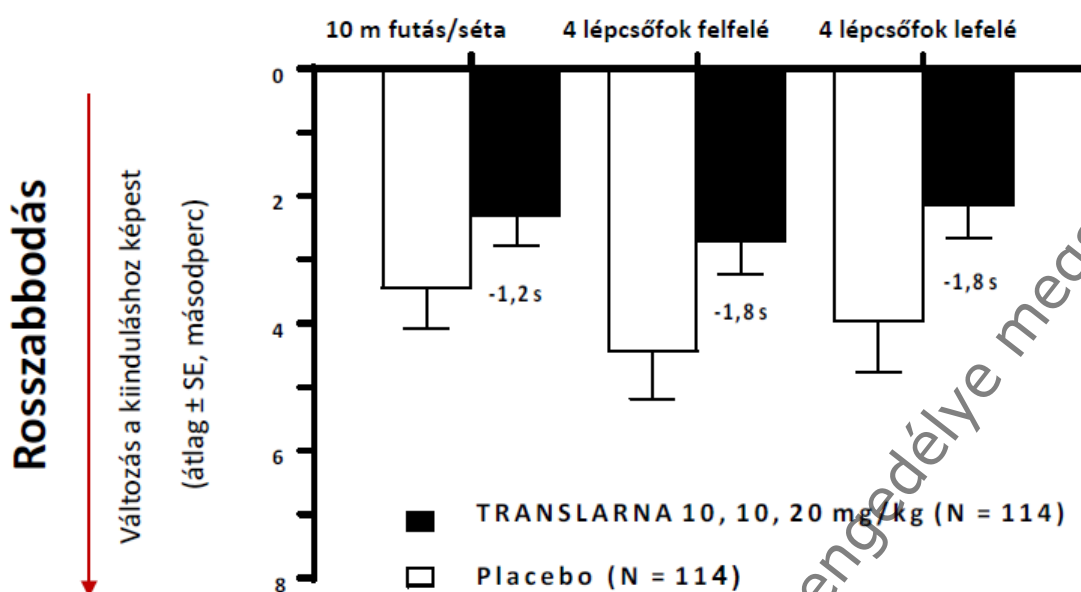
4. ábra. A 6 perces járástávolságban bekövetkezett átlagos változás (2. vizsgálat)



A 48 hét során az atalurennel kezelt betegeknek kisebb mértékben volt tapasztalható izomfunkció-vesztés, melyet a 10 méteres futáshoz/járáshoz, a 4 lépcsőfok felfelé történő megtételéhez és a 4 lépcsőfok lefelé történő megtételéhez szükséges időtartam kis mértékű növekedése igazolt az atalurennel kezelt csoportban a placebohoz képest. Az időzített funkciótesztekben bekövetkezett átlagos változás tekintetében az atalurennel a placeboval szemben mért előnye a 48. héten az ITT-populációban elérte a klinikailag jelentős különbség határértékét (~1-ről 1,5 másodpercre történő változás).

Az időzített funkciótesztekben bekövetkezett, a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított, 48. héten mért átlagos változás jobb volt a 40 mg/ttkg/nap ataluren karon, mint a placebo esetén a 10 méter futáshoz/sétához (1,2 másodperccel jobb, $p = 0,117$), a 4 lépcsőfok felfelé (1,8 másodperccel jobb, $p = 0,058$) és lefelé (1,8 másodperccel jobb, $p = 0,012$) való megtételéhez szükséges idő tekintetében (5. ábra).

5. ábra. Az időzített funkciótesztekben bekövetkezett átlagos változás (2. vizsgálat)



A 6 perces járástesztnél a 10%-os romlásig eltelt idő definíció szerint az az utolsó időpont, amikor a 6 perces járásteszt eredménye nem volt 10%-kal rosszabb, mint a kiindulási érték. Az ITT-populációban az atalurennek a placeboéval összehasonlított relatív házárda 0,75 ($p = 0,160$) volt, amely 25%-os csökkenést jelent a 6 perces járásteszt 10%-os rosszabbodásának kockázata tekintetében.

Gyermekek és serdülők

A Translarna biztonságosságát, farmakokinetikáját és feltárási hatékonyságát nyílt vizsgálatban értékelték 2 és 5 éves korú, nmDMD-ben szenvedő gyermekek esetében. A 2-5 év közötti gyermekeknél a Translarna hatásosságát az 5 évnél idősebb betegek adatainak extrapolálásából határozták meg.

A nonszensz cysticus fibrosis mutációban szenvedő betegeknél az ataluren monoterápia hatásosságát és biztonságosságát vizsgáló klinikai programban az elsődleges és a lényeges másodlagos klinikai eredmény mérések során (ppFEV1 és pulmonalis exacerbatiós ráta), nem volt statisztikailag szignifikáns hatás megfigyelhető a felnőtteknél és hat éves és annál idősebb gyermekeknél.

Egy nyílt feltárási vizsgálatot (045-ös vizsgálat) végeztek 20, 2-7 éves, nonsense mutációs Duchenne-féle izomdisztrofiában (nmDMD) szenvedő betegnél az izomszövetben lévő disztrofin kvantitatív szintjének feltárási vizsgálata érdekében az ataluren kezelés előtt és 40 héttel azután. A disztrofint elektrokemilumineszcenciás (ECL) és immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatokkal mérték. Minden alanytól 3 tűbiopsziát vettek a gastrocnemiusból és a tibialis anteriorból kiinduláskor és a kezelés végén. A 045-ös vizsgálat magában foglalta egyúttal a funkcionális kimenetek értékelését is (azaz a felülvizsgált North Star ambuláns felmérést [rNSAA] és az időzített funkcióteszteket [TFT-k]). Az ECL-lel mért kiindulási medián disztrofinszint a normál érték 0,42%-a volt (a 0,00%-41,85%-os tartományban). A vizsgálat végén a medián disztrofinszint a normál érték 0,33%-a volt (a 0,04%-48,55%-os tartományban).

Az IHC esetében a pozitív rostok medián százalékos aránya a kiinduláskor 73% volt (a 0,42-99,6%-os tartományban). A vizsgálat végén a pozitív szálak medián százalékos aránya 66% volt (a 0,51%-99,77%-os tartományban).

A vizsgálat végén az rNSAA teljes pontszámának átlagos (medián) romlása a kiindulási értékhez képest 0,1 (1,0) pont volt. Az átlag (medián) változás a kiindulási értékhez képest a felállás idejében -1,56 (-0,6), a 10 méteres futás vagy gyaloglás idejében -0,41 (-0,35), a 4 lépcsőfok felfelé

megtételének idejében -1,09 (-0,5) és a 4 lépcsőfok lefelé megtételének idejében -2,43 (-0,7) másodperc volt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén két korosztálynál, a születés és < 28 napos kor, valamint 28 napos és < 6 hónapos kor közötti csecsemők esetén eltekint az ataluren vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől nmDMD-ben, a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben (*Paediatric Investigation Plan* -PIP) foglalt döntésnek megfelelően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy korosztálynál, 6 hónapos és < 2 éves kor között halasztást engedélyez az ataluren vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően nmDMD-ben, a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben (*Paediatric Investigation Plan* -PIP) foglalt döntésnek megfelelően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert úgynevezett „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén az alkalmazási előírást módosítja.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az ataluren alkalmazása testtömeghez viszonyított alapon (mg/ttkg) hasonló egyensúlyi expozíciókat (AUC) eredményezett az nmDMD-s gyermekek és serdülők esetén a testtömeg széles tartományában. Bár az ataluren gyakorlatilag oldhatatlan vízben, a szájon át, szuszpenzió formájában történő alkalmazás után könnyen felszívódik.

Az ataluren általános jellemzői az alkalmazás után

Felszívódás

Az ataluren csúcs plazmaszintje körülbelül másfél órával az adagolás után alakul ki azoknál az alanyoknál, akik a gyógyszert étkezés után 30 percen belül kapják. Az izotóppal jelzett, egyszeri dózisú ataluren vizeletből visszanyert radioaktivitása alapján az ataluren szájon át történő biohasznosulását $\geq 55\%$ -ra becsülik. Az ataluren plazmakoncentrációja dinamikus egyensúlyi állapotban arányosan növekszik a dózis emelésével. A dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció dózisarányos az ataluren 10 és 50 mg/ttkg közötti dózisa esetén, és az ismétlődő adagolásnál nem figyeltek meg akkumulációt.

Eloszlás

In vitro az ataluren 99,6%-a humán plazmafehérjékhez kötődik, és a kötődés nem függ a plazmakoncentrációtól. Az ataluren nem oszlik el a vörösvértestekben.

Biotranszformáció

Az ataluren konjugációval az uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferáz (UGT) enzimek, főként az UGT1A9 által metabolizálódik a májban, a belekben és a vesékben.

In vivo az izotóppal jelzett ataluren szájon át történő alkalmazása után a plazmában kimutatható egyetlen metabolit az ataluren-O-1 β -acil-glükuronid volt. Emberben ennek a metabolitnak az expozíciója az ataluren plazma AUC értékének körülbelül 8%-át tette ki.

Elimináció

Az ataluren plazma féléletideje 2-6 óra között mozog, és nem befolyásolja sem a dózis, sem pedig az ismétlődő adagolás. Az ataluren eliminációja valószínűleg függ az ataluren hepatikus és renális glükuronidációjától, amelyet a létrejövő glükuronid metabolit renális és hepatikus kiválasztása követ.

Az izotóppal jelölt ataluren egyszeri dózisát követően a beadott radioaktív dózis körülbelül fele jelenik meg a székletben, a maradék pedig a vizeletben. A vizeletben a változatlan ataluren és az acil-glükuronid metabolit a beadott dózis < 1%-át, illetve 49%-át teszik ki.

Linearitás/nem linearitás

A dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció dózisarányos az ataluren 10 és 50 mg/ttkg közötti dózisa esetén, és az ismétlődő adagolásnál nem figyeltek meg akkumulációt. Az egészséges önkéntesektől nyert adatok alapján az ataluren relatív biohasznosulása körülbelül 40%-kal alacsonyabb dinamikus egyensúlyi állapotban, mint a kezdő dózist követően. A relatív biohasznosulás csökkenésének kezdete az első dózis után körülbelül 60 órára tehető. A dinamikus egyensúlyi állapot hozzávetőlegesen 2 hetes, napi háromszori adagolást követően alakul ki.

Önkéntesek vagy betegek különleges csoportjaiban megfigyelt jellemzők

Életkor

Az 2 és 57 év közötti önkéntesektől származó adatok alapján az életkornak nincs nyilvánvaló hatása az ataluren plazmaexpozíciójára. A dózis életkor szerinti módosítása nem szükséges.

Az ataluren farmakokinetikáját a PTC124-GD-030 vizsgálatban értékelték egy több mint 4 hetes időszak során. A 2 és 5 éves kor közötti betegeknél az ataluren plazmakoncentrációja konzisztens volt az 5 évnél idősebb, 10/10/20 mg/ttkg dózist kapó betegek értékeivel.

Nem

Az nmDMD klinikai vizsgálatokban nőnemű betegeket nem vizsgáltak. Ugyanakkor más populációkban a nemnek nem volt nyilvánvaló hatása az ataluren plazmaexpozíciójára.

Rassz

Nem valószínű, hogy az ataluren farmakokinetikáját jelentősen befolyásolná az UGT1A9 polimorfizmus a fehér bőrű populációban. A klinikai vizsgálatokban részt vevő egyéb rasszok kis száma miatt nem lehet következtetést levonni az UGT1A9 hatását illetően egyéb etnikai csoportokban.

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedőknél nincs szükség a dózis módosítására. Egy különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő betegekkel végzett farmakokinetikai vizsgálatban, egyszeri adagolás után az ataluren plazmaexpozíció a normál veseműködésű csoporthoz képest -13, 27, illetve 61 százalékkal változott az enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedők csoportjában, és 46 százalékkal a végstádiumú vesebetegségben szenvedők csoportjában. Ezenkívül súlyos vesekárosodásban (eGFR <30 ml/perc) szenvedőknél az ataluren metabolit háromszoros–nyolcszoros emelkedéséről számoltak be. Többszöri adagolás után az ataluren és az ataluren metabolit várhatóan nagyobb mértékben növekszik a súlyos vesekárosodásban és a végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél, mint a normál veseműködésű egyéneknek a kiegyensúlyozott állapotban. Súlyos vesekárosodásban (eGFR <30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedőknek csak akkor adható ataluren, ha a klinikai előny várhatóan meghaladja a lehetséges kockázatot (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Májkárosodás

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek csoportjai és egészséges vizsgálati alanyok kontrollcsoportja között végzett farmakokinetikai értékelés alapján nem szükséges az adagolás módosítása semilyen fokú májkárosodás esetén sem. A kontrollcsoport és az enyhe és a súlyos fokú májkárosodásban szenvedők csoportja között nem észleltek nyilvánvaló különbségeket a teljes ataluren expozíció esetén. A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedők csoportjában az átlagos teljes ataluren expozíció kb. 40% -os csökkenését figyelték meg a kontrollcsoportéhoz képest, amelyet valószínűleg a kis mintaméret és a variabilitás indokol.

Fekvőbetegek

A dinamikus egyensúlyi állapotú biohasznosulás vagy a látszólagos clearance tekintetében nem volt látható különbség a járóképesség elvesztése esetén. A dózis módosítása a járóképesség elvesztése esetén nem szükséges.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Reprodukciós toxicitási vizsgálatok standard csomagja állt rendelkezésre. A férfi vagy női termékenységre kifejtett hatást nem figyelték meg, azonban a korai juvenilis kezelés felnőttkori termékenységre kifejtett hatását nem vizsgálták. Patkányoknál és nyulaknál embrio-fötális toxicitást (például fokozott korai felszívódás, posztimplantációs vetélés, kevesebb életképes magzat) és a fejlődés késésének jeleit (fokozott csontváz-variációk) mutatták ki az anyai toxicitás jelenlétében. Az észlelhető mellékhatást még nem okozó szintű (*no observed adverse effect level*, NOAEL) expozíció hasonló (nyulaknál) vagy négyszerese (patkányoknál) volt a humán szisztémás expozíciónak (40 mg/ttkg/nap). Patkányoknál kimutatták az izotóppal jelölt ataluren átjutását a placentán. Egyszer vizsgált, relatíve alacsony, 30 mg/ttkg anyai dózis esetén a magzati radioaktivitás koncentrációja az anyai koncentráció $\leq 27\%$ -ának felelt meg. Patkányokkal végzett pre- és posztnatalis fejlődési toxicitási vizsgálatokban, ahol az expozíció körülbelül ötszöröse volt a humán expozíciónak, jelentős anyai toxicitást, valamint az utódok testtömegére és a járásaktivitás fejlődésére kifejtett hatásokat figyelték meg. A neonatális toxicitást illetően megfigyelhető hatást nem okozó szintű (*no observed effect level*, NOEL) anyai szisztémás expozíció körülbelül háromszorosa volt a humán expozíciónak. Egyszer vizsgált, relatíve alacsony, 30 mg/ttkg, izotóppal jelölt ataluren anyai dózis esetén a patkánytejben mért radioaktivitás legmagasabb koncentrációja az anyai plazmakoncentráció 37%-a volt. A radioaktivitás megjelenése az utód plazmájában megerősítette a tejből történő felszívódást az utódokban.

Egereknél ismételt, szájon át adott dózissal végzett vizsgálatokban vesetoxicitás (nefrózis a disztális nefronban) jelentkezett a reggel, délben és este 10-10-20 mg/ttkg Translarna-val kezelt betegekben kialakuló dinamikus egyensúlyi állapotú AUC érték 0,3-szorosának megfelelő vagy annál magasabb szisztémás expozíciónál.

Egy 26 hetes transzgén egér karcinogenitási modellben nem találtak bizonyítékot a karcinogenitásra. Egy 2 éves patkány karcinogenitási vizsgálatban egy esetben hibernómát fedeztek fel. Ezenfelül a betegeknek sokkal magasabb expozíció esetén a (ritka) húgyhólyagtumörök gyakoriságának növekedését igazolták. A húgyhólyagtumörök jelentőségét emberi vonatkozásban valószínűtlennek tartják.

A két 26 hetes, patkányokkal, ismételt dózissal végzett vizsgálat egyikében, amelyet 4-5 hetes patkányokkal kezdtek meg, egy patkányoknál ritka daganat, a malignus hibernóma gyakoriságának dóziszfüggő növekedését mutatták ki. Továbbá egy malignus hibernóma esetet találtak a legmagasabb dózis esetén a 2 éves patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatban. Ennek a daganatnak a háttér incidenciája patkányoknál, valamint embereknél nagyon alacsony, és a patkányokkal végzett vizsgálatokban a daganatokat kiváltó mechanizmus (beleértve annak összefüggését az ataluren-kezeléssel) ismeretlen. Emberi vonatkozásban ennek jelentősége ismeretlen.

Egy egyéves, 10-12 hetes kutyákkal végzett vizsgálatban a mellékvese eltéréseit (a kéreg glükokortikoid-termelő területeinek fokális gyulladása és degenerációja) és az exogén adrenokortikotrop hormon stimulációt követően a kortizoltermelés enyhe csökkenését mutatták ki. Ezeket az eltéréseket kutyáknál a reggel, délben és este 40 mg/ttkg/nap Translarna-val kezelt betegekben kialakuló dinamikus egyensúlyi állapotú AUC érték 0,8-szorosának megfelelő vagy annál magasabb szisztémás expozíciónál figyelték meg. Egy patkányokkal végzett eloszlási vizsgálatban a mellékvesében az ataluren magas koncentrációját figyelték meg.

A fent említett hatásokon felül számos egyéb, kevésbé kifejezett mellékhatást is találtak az ismételt dózissal végzett vizsgálatokban, különösen a testtömeg-növekedés és a táplálékbevitel csökkenését, valamint megnövekedett májtömeget hisztológiai korreláció nélkül, és nem egyértelmű klinikai jelentőséggel. A patkányokkal és kutyákkal végzett vizsgálatokban plazma lipid (koleszterin és triglicerid) szintek változásait is kimutatták, amelyek a zsírmetabolizmus módosulására utalnak.

Újszülött (1 hetes) kutyákkal végzett 3 hónapos vizsgálatban nem figyeltek meg mellékhatásokat, a mellékveséket is ideértve, amelyet egy 3 hónapos gyógyulási időszak követett, a dinamikus egyensúlyi állapot AUC-vel egyenértékű dinamikus egyensúlyi állapot szisztémás expozíció eléréséig. Újszülött kutyákkal (1 hetes) végzett előzetes vizsgálatok során a betegeknél tapasztalt kezdeti szisztémás expozíciók, amelyek a steady state AUC 5-10-szerese volt, néhány állat már nem tolerálta.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

polidextróz (E1200)

makrogol

poloxamer

mannit (E421)

krospovidon

hidroxietilcellulóz

mesterséges vaníliaaroma: maltodextrin, mesterséges ízesítők és propilén-glikol

vízmentes, kolloid szilícium-dioxid (E551)

magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

Az elkészített dózisokat lehetőleg közvetlenül az elkészítés után be kell adni. Amennyiben a beteg nem fogyasztja el, az elkészített dózist hűtőben (2 °C – 8 °C) történő tárolás esetén az elkészítés után 24 órán belül, szobahőmérsékleten (15 °C – 30 °C) történő tárolás esetén 3 órán belül meg kell semmisíteni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Lehegesztett, laminált, alumínium fólia tasak: polietilén-tereftalát (gyermekbiztosság), polietilén (színezék és poliszter/fólia szalag), alumínium fólia (nedvesség ellenállás), ragasztó (poliuretán osztályú), etilén és metakrilsav kopolimer (ragasztógyanta a csomagolás sértetlenségéért).

30 tasakos kiszerelési egységekben.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A tasakokat csak a dózis elkészítésekor szabad kinyitni. Az egyes tasakok teljes tartalmát legalább 30 ml folyadékkal (víz, tej, gyümölcslé) vagy 3 evőkanál pépes étellel (joghurt vagy almaszószt) kell elkeverni. Az elkészített dózist a beadás előtt jól el kell keverni. A folyadék vagy pépes étel mennyisége növelhető a beteg kedve szerint.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1,
52-55 Sir John Rogerson's Quay,
Dublin 2
D02 NA07
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Translarna 125 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
EU/1/13/902/002

Translarna 1000 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
EU/1/13/902/003

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. július 31.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. június 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSENEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Nagy-Britannia

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1,
52-55 Sir John Rogerson's Quay,
Dublin 2
D02 NA07
Írország

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani. A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles az erre a termékre vonatkozó első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny-kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egy időben be lehet nyújtani.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (7) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Az ataluren hatásosságának és biztonságosságának megerősítésére ambuláns, nmDMD-ben szenvedő, legalább 5 éves betegek kezelésében a MAH köteles lefolytatni és benyújtani egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, 18 hónapos, placebokontrollos vizsgálat eredményeit, melyet egy 18 hónapos, nyílt elrendezésű kiterjesztés követ az egyeztetett protokoll szerint.	Beküldendő végleges vizsgálati jelentés Határidő: 2022. szeptember

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Translarna 125 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
ataluren

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

125 mg ataluren tasakonként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
30 tasak

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1,
52-55 Sir John Rogerson's Quay,
Dublin 2
D02 NA07
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/902/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

Batch:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Translarna 125 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}

SN: {szám}

NN: {szám}

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Alumíniumtasak

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Translarna 125 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
ataluren

Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

Batch:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

125 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Translarna 250 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
ataluren

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg ataluren tasakonként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
30 tasak

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDESEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1,
52-55 Sir John Rogerson's Quay,
Dublin 2
D02 NA07
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/902/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

Batch:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Translarna 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}

SN: {szám}

NN: {szám}

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Alumíniumtasak

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Translarna 250 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
ataluren

Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

Batch:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

250 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Translarna 1000 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
ataluren

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1000 mg ataluren tasakonként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
30 tasak

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1,
52-55 Sir John Rogerson's Quay,
Dublin 2
D02 NA07
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/902/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

Batch:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Translarna 1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}

SN: {szám}

NN: {szám}

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Alumíniumtasak

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Translarna 1000 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
ataluren

Szájon át történő alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

Batch:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1000 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Translarna 125 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
Translarna 250 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
Translarna 1000 mg granulátum belsőleges szuszpenzióhoz
ataluren

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Translarna és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Translarna szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Translarna-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Translarna-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Translarna és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Translarna egy ataluren nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer.

A Translarna-t egy specifikus, a normális izomfunkciót érintő genetikai hiba következtében kialakuló, Duchenne-féle muszkuláris disztrófia kezelésére alkalmazzák.

A Translarna-t olyan 2 éves vagy idősebb betegek kezelésére alkalmazzák, akik képesek járni.

A Translarna kezelés előtt a kezelőorvosa ki fogja vizsgálni Önt és gyermekét, hogy megbizonyosodjon arról, hogy a betegség alkalmas-e az ezzel a gyógyszerrel történő kezelésre.

Hogyan hat a Translarna?

A Duchenne-féle muszkuláris disztrófiát genetikai változások okozzák, amelyek miatt a megfelelő izomműködéshez szükséges, disztrofín nevű izomfehérje kórossá válik. A Translarna lehetővé teszi a működő disztrofín termelését, és hozzájárul az izmok megfelelő működéséhez.

2. Tudnivalók a Translarna szedése előtt

Ne szedje a Translarna-t:

- ha allergiás az atalurenre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha bizonyos antibiotikum-kezelést, például gentamicint, tobramicint vagy sztreptomocint kap vénás injekció formájában.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Kezelőorvosának vérvizsgálatot kellett végeznie, hogy megbizonyosodjon arról, hogy az Ön betegsége alkalmas-e a Translarna-kezelésre. Ha Önnek vesebetegsége van, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a veseműködését.

Ha súlyos vesekárosodása van (eGFR <30 ml/perc), vagy ha művesekezelést kap, mert nem működik a veséje (végstádiumú vesebetegség), akkor orvosa eldönti majd, hogy a Translarna-kezelés megfelelő-e az ön számára.

Kezelőorvosa 6-12 havonta megvizsgálja az Ön vérében a lipidszinteket (zsírok, például koleszterin és trigliceridek) és a veseműködését. Kezelőorvosa 6 havonta ellenőrizni fogja az Ön vérnyomását, ha Ön kortikoszteroid tartalmú gyógyszert szed.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 2 évesnél fiatalabb vagy 12 kg-nál kisebb súlyú gyermekeknek, mivel azt ebben a betegcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Translarna

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen ne szedje a Translarna-t injekcióban adott gentamicin, tobramicin vagy sztreptomocin antibiotikumokkal! Ezek hatással lehetnek a veseműködésre.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

Gyógyszer	Felírás szokásos célja
aciklovir	bárányhimlő (varicella) kezelése
adefovir	krónikus hepatitisz B és/vagy HIV kezelése
atorvasztatin	lipidszint csökkentés
benzilpenicillin	súlyos fertőzések
bumetanid	pangásos szívelégtelenség kezelése vagy megelőzése
kaptopril	pangásos szívelégtelenség kezelése vagy megelőzése
ciprofloxacin	fertőzések kezelése
famotidin	aktív nyombélfekély és gasztro-özfógeális reflux betegség kezelése
furoszemid	pangásos szívelégtelenség kezelése vagy megelőzése
metotrexát	reumás ízületi gyulladás, pikkelysömör
olmezartan	esszenciális magas vérnyomás felnőtteknél
oszeltamivir	influenza megelőzése
fenobarbital	altatás, görcsrohamok megelőzése
pitavasztatin	lipidszint-csökkentés
pravasztatin	lipidszint-csökkentés
rifampicin	tuberkulózis kezelése
roszuvasztatin	lipidszint-csökkentés
szitagliptin	2-es típusú cukorbetegség
valzartán	pangásos szívelégtelenség kezelése vagy megelőzése

Ezek közül a gyógyszerek közül néhányat nem vizsgáltak együtt a Translarna-val, így kezelőorvosa dönthet úgy, hogy fokozott megfigyelés alatt tartja Önt.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ha Ön a Translarna szedése alatt esik teherbe, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, mivel a Translarna szedése a terhesség vagy a szoptatás alatt nem javasolt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha szédül, ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon, és ne kezeljen gépeket!

3. Hogyan kell szedni a Translarna-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerését.

A Translarna az alábbi hatáserősségeket tartalmazó tasakokban kapható: 125 mg, 250 mg és 1000 mg ataluren tasakonként. Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze pontosan elmondja Önnek, hogy pontosan hány tasakot és milyen hatáserősségűeket kell bevennie az egyes alkalmakkor.

A Translarna adagja az Ön testtömegétől függ. Az ajánlott adag 10 mg/testtömeg-kilogramm (ttkg) reggel, 10 mg/ttkg délből és 20 mg/ttkg este (összeadva a teljes napi adag 40 mg/ttkg).

A gyógyszert folyadékkal vagy félfolyékony étellel elkeverve, szájon át kell bevenni.

Csak akkor nyissa ki a tasakot, amikor beveszi a gyógyszert, és használja fel a tasak teljes tartalmát. Az egyes tasakok teljes tartalmát legalább 30 ml folyadékkal (víz, tej, gyümölcslé) vagy 3 evőkanál félfolyékony étellel (joghurt vagy almaszósz) kell összekeverni. Jól keverje el az elkészített adagot, mielőtt beveszi azt. A folyadék vagy félfolyékony étel mennyisége az Ön kedve szerint növelhető.

Adagolási táblázat

Testtömeg tartomány (kg)		Tasakok száma								
		Reggel			Délben			Este		
		125 mg-os tasak	250 mg-os tasak	1000 mg-os tasak	125 mg-os tasak	250 mg-os tasak	1000 mg-os tasak	125 mg-os tasak	250 mg-os tasak	1000 mg-os tasak
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

A Translarna-t naponta háromszor, reggel, délben és este kell bevenni. A reggeli és a déli adagok között 6 órának, a déli és esti adagok között szintén 6 órának, az esti és a következő napi első adag között pedig 12 órának kell elteltetnie. Például beveheti a Translarna-t reggel 7 órakor a reggelivel, délután 1 órakor az ebéddel, majd este 7 órakor a vacsorával.

A Translarna szedése alatt rendszeresen igyon vizet vagy más folyadékot, hogy elkerülje a kiszáradást.

Ha az előírtnál több Translarna-t vett be

Ha a javasolt adagnál több Translarna-t vett be, forduljon kezelőorvosához. Enyhe fejfájás, hányinger, hányás vagy hasmenés jelentkezhet.

Ha elfelejtette bevenni a Translarna-t

Ha a Translarna bevitelével a reggeli vagy déli dózis esetén kevesebb mint 3 órát, az esti dózis esetében pedig kevesebb mint 6 órát késett, vegye be az adagját. Ne felejtse el időben bevenni a következő adagot!

Ha a Translarna bevitelével a reggeli vagy déli dózis esetén több mint 3 órát, az esti dózis esetében pedig több mint 6 órát késett, ne vegye be az adagját. De a következő adagot időben vegye be!

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Fontos, hogy a helyes adagot vegye be. Amennyiben a javasolt adagnál többet vesz be, lehet, hogy a Translarna nem csökkenti olyan hatásosan a tüneteket.

Ha idő előtt abbahagyja a Translarna szedését

Ne hagyja abba a Translarna szedését anélkül, hogy megbeszélne ezt kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A Translarna szedését követően az alábbi mellékhatások közül egy vagy több jelentkezhet Önnél:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 -ből több mint 1 beteget érinthet):

- Hányás

Gyakori mellékhatások (10 -ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Csökkent étvágy
- Magas trigliceridszint a vérben
- Fejfájás
- Hányinger
- Fogyás
- Magas vérnyomás
- Köhögés
- Orrvérzés
- Székrekedés
- Bélgázosság
- Kellemetlen érzés a gyomorban
- Hasfájás
- Kiütés
- Kar- vagy lábfájdalom
- Mellkasi fájdalom
- Önkéntelen vizelés
- Vér a vizeletben
- Láz

Nem ismert gyakoriság (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Vércsírásint-emelkedés
- Vesefunkciós paraméterek emelkedése

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Translarna-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tasakon feltüntetett lejárati idő (EXP/Felhasználható) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Az elkészített adagot közvetlenül az elkészítés után be kell venni. Amennyiben nem veszi be, az elkészített adagot hűtőben (2°C - 8°C) történő tárolás esetén az elkészítés után 24 órán belül, szobahőmérsékleten (15°C - 30°C) történő tárolás esetén 3 órán belül meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Translarna?

A Translarna három hatáserősségben kapható, ezek 125 mg, 250 mg, illetve 1000 mg hatóanyagot, úgynevezett atalurent tartalmaznak. Egyéb összetevők: polidextróz (E1200), makrogol, poloxamer, mannitol (E421), kroszpovidon, hidroxietil-cellulóz, mesterséges vanília aroma (maltodextrin, mesterséges ízesítők és propilén-glikol), vízmentes, koloid szilícium-dioxid (E551), magnézium-sztearát.

Milyen a Translarna külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Translarna fehér-törtfehér granulátum belsőleges szuszpenzióhoz, tasakokban.

A Translarna 30 tasakot tartalmazó csomagolásban kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

PTC Therapeutics International Limited

Unit 1,

52-55 Sir John Rogerson's Quay,

Dublin 2

D02 NA07

Írország

Gyártó

Almac Pharma Services

22 Seagoe Industrial Estate

Craigavon BT63 5QD

Nagy-Britannia

PTC Therapeutics International Limited

Unit 1,

52-55 Sir John Rogerson's Quay,

Dublin 2

D02 NA07

Írország

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate

Dundalk, Co. Louth, A91 P9KD

Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

AT, BE, BG, CY, CZ, DK, DE, EE, EL, ES, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE, UK (NI)

PTC Therapeutics International Ltd. (Írország)

+353 (0)1 447 5165

medinfo@ptcbio.com

FR

PTC Therapeutics France

Tel: +33(0)1 76 70 10 01

medinfo@ptcbio.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) találhatók.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszünt