

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokiais įtariamais nepageidaujamais reakcijomis. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamą reakciją, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Translarna 125 mg granulės geriamajai suspensijai
Translarna 250 mg granulės geriamajai suspensijai
Translarna 1 000 mg granulės geriamajai suspensijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Translarna 125 mg granulės geriamajai suspensijai
Kiekviename paketyje yra 125 mg atalureno.

Translarna 250 mg granulės geriamajai suspensijai
Kiekviename paketyje yra 250 mg atalureno.

Translarna 1 000 mg granulės geriamajai suspensijai
Kiekviename paketyje yra 1 000 mg atalureno.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Granulės geriamajai suspensijai.
Balti arba beveik balti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Translarna skirtas gydyti 2 metų ir vyresniems pacienti galintiems pacientams diagnozuotą Diušeno (*Duchenne*) raumenų distrofiją, kurią sukelia *nonsense* tipo distrofino geno mutacija (žr. 5.1 skyrių).

Nonsense tipo distrofino geno mutacija turi būti patvirtinta genetiniais tyrimais (žr. 4.4 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Translarna gali pradėti tik gydytojai specialistai, turintys Diušeno ar Bekerio (*Becker*) raumenų distrofijos gydymo patirties.

Dozavimas

Atalurenas turi būti vartojamas per burną, kasdien po 3 dozes.

Pirmą dozę reikia išgerti iš ryto, antrą – vidurdienį, o trečią – vakare. Rekomenduojama pertrauka tarp rytinės ir vidurdienio dozės – 6 valandos, tarp vidurdienio ir vakarinės dozės – 6 valandos, o tarp vakarinės ir pirmos kitos dienos dozės – 12 valandų.

Rekomenduojama dozė iš ryto yra 10 mg/kg kūno svorio, vidurdienį – 10 mg/kg kūno svorio, o vakare – 20 mg/kg kūno svorio (iš viso 40 mg/kg kūno svorio per parą).

Translarna tiekiamas paketėliuose po 125, 250 arba 1 000 mg. Lentelėje toliau pateikiama informacija, kokio stiprumo paketėlį naudoti ruošiant rekomenduojamą vaistinio preparato dozę pagal kūno svorį.

Svorio diapazonas, kg		Paketėlių skaičius								
		Rytas			Vidurdienis			Vakaras		
		125 mg paketėliai	250 mg paketėliai	1 000 mg paketėliai	125 mg paketėliai	250 mg paketėliai	1 000 mg paketėliai	125 mg paketėliai	250 mg paketėliai	1 000 mg paketėliai
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

Laiku neišgėrus arba pamiršus išgerti vaistinio preparato dozę

Jeigu išgėrus rytinę arba vidurdienio dozę, atalureną vėluojama išgerti mažiau nei 3 valandas, o išgėrus vakarinę dozę – mažiau nei 6 valandas, tą dozę reikia išgerti, nedarant jokių tolesnio grafiko pakeitimų. Jeigu išgėrus rytinę arba vidurdienio dozę, vaistinį preparatą vėluojama išgerti daugiau kaip 3 valandas, o išgėrus vakarinę dozę – daugiau kaip 6 valandas, tą vaisto dozę reikia praleisti ir vaistinį preparatą toliau vartoti pagal įprastą grafiką. Neišgėrus vaistinio preparato dozės, vartoti dvigubos arba papildomos jo dozės negalima. Yra svarbu vartoti tinkamą dozę. Dozės didinimas virš rekomenduojamos dozės gali būti susijęs su veiksmingumo sumažėjimu.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Atalureno saugumas ir veiksmingumas 65 metų ir vyresniems pacientams dar neištirti (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų veikla

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Sunkų inkstų veiklos sutrikimą (aGFG < 30 ml/min.) turinčių arba galutinės stadijos inkstų liga sergančių pacientų gydyti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų veikla

Pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Pacientai vaikai, kurių kūno svoris ≥ 12 kg, gydomi laikantis dozavimo rekomendacijų pagal kūno svorį (žr. anksčiau dozę). Rekomenduojama dozė vienoda bet kokiam amžiui, t. y. 10 mg/kg kūno svorio ryte, 10 mg/kg kūno svorio dienos viduryje ir 20 mg/kg kūno svorio vakare (bendra paros dozė – 40 mg/kg kūno svorio).

Translarna saugumas ir veiksmingumas vaikams, sveriantiems < 12 kg ir nuo 6 mėnesių iki 2 metų amžiaus, dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Translarna vartojamas per burną, jį sumaišius su skysčiu arba tirštu maistu. Paketėlį reikia atplėsti tik tuomet, kai ruošiamas dozė. Visą kiekvieno paketėlio turinį reikia sumaišyti su ne mažiau kaip 30 ml skysčio (vandens, pieno, vaisių sulčių) arba 3 valgomaisiais šaukštais tiršto maisto (jogurto arba obuolių tyrės). Prieš vartojant, paruoštą dozę reikia gerai išmaišyti. Pacientui pageidaujant, skysčio ar tiršto maisto kiekis gali būti didesnis. Pacientas turi suvartoti visą dozę.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Tuo pat metu vartojami intraveniniai aminoglikozidai (žr. 4.4 ir 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, kuriems nėra *nonsense* tipo distrofino geno mutacijos

Pagrindinė paciento ligos priežastis turi būti *nonsense* tipo distrofino geno mutacija ir ji turi būti patvirtinta genetiniais tyrimais. Pacientams, kuriems *nonsense* tipo distrofino geno mutacijos nėra, skirti atalureno negalima.

Sutrikusi inkstų veikla

Gauta pranešimų apie atalureno ekspozicijos ir jo metabolito kiekio padidėjimą sunkų inkstų veiklos sutrikimą (aGFG < 30 ml/min.) turintiems pacientams. Metabolito toksiškumas nežinomas. Didesnė atalureno ekspozicija siejama su galimu veiksmingumo sumažėjimu. Todėl sunkų inkstų veiklos sutrikimą turintys arba galutinės stadijos inkstų liga sergantys pacientai atalurenu turi būti gydomi tik tada, kai numatoma klinikinė nauda viršija galimą riziką, ir jie turi būti atidžiai stebimi, ar nepasireiškia galimo metabolito toksiškumo ir veiksmingumo sumažėjimo. Reikėtų svarstyti mažesnės atalureno dozės skyrimo galimybę.

Gydymo nereikėtų pradėti skirti anksčiau negydytiems pacientams, kurių aGFG yra < 30 ml/min. (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Lipidų kiekio pokyčiai

Kadangi atliekant klinikinius tyrimus, kai kuriems pacientams buvo nustatyta lipidų kiekio pokyčių (padidėjęs trigliceridų ir cholesterolio kiekis), rekomenduojama kasmet arba pagal poreikį dažniau (atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę) tikrinti atalureno vartojančių pacientų, kuriems yra *nonsense* tipo mutacijos sukelta Diušeno raumenų distrofija (nmDRD), bendrą cholesterolio kiekį, MTL ir DTL cholesterolio ir trigliceridų kiekį).

Hipertenzija, kai tuo pat metu vartojami sisteminio poveikio kortikosteroidai

Kadangi atliekant klinikinius tyrimus, kai kuriems pacientams tuo pat metu vartojant sisteminio poveikio kortikosteroidų išsivystė hipertenzija, rekomenduojama kas šešis mėnesius arba pagal poreikį dažniau (atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę) tikrinti nmDRD sergančių pacientų, kurie vartoja atalureno kartu su kortikosteroidais, sistolinį ir diastolinį kraujospūdį ramybės būsenoje.

Inkstų veiklos stebėjimas

Kadangi atliekant kontroliuojamuosius nmDRD tyrimus buvo nustatyta nedidelio vidutinio kreatinino kiekio kraujo serume, šlapalo kiekio kraujyje ir cistatino C kiekio padidėjimo atvejų, rekomenduojama kas 6–12 mėnesių arba pagal poreikį dažniau (atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę) tikrinti atalureną vartojančių pacientų, kuriems yra nmDRD, kreatinino, šlapalo ir cistatino C kiekį kraujo serume.

Galima sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Atalureną skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra fermento UGT1A9 induktoriai arba OAT1 ar OAT3 pernašos baltymo substratai, reikia laikytis atsargumo (žr. 4.5 skyrių).

Aminoglikozidai

Nustatyta, kad aminoglikozidai *in vitro* slopina atalureno išsiskyrimo (angl. *readthrough*) aktyvumą. Be to, nustatyta, kad atalurenas didina intraveninių aminoglikozidų nefrotoksiškumą. Reikia vengti skirti šių vaistinių preparatų kartu (žr. 4.3 skyrių). Kadangi mechanizmas, dėl kurio vartojant atalureną didėja intraveninių aminoglikozidų nefrotoksiškumas, nežinomas, vartoti atalureno kartu su kitais nefrotoksiškais vaistiniais preparatais nerekomenduojama. Jeigu to neįmanoma išvengti (pvz., būtina vartoti vankomicino nuo MRSA infekcijos), patariama atidžiai stebėti paciento inkstų veiklą (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Aminoglikozidai

Atsižvelgiant į pablogėjusios inkstų veiklos atvejus, kurie buvo nustatyti atliekant klinikinį tyrimą su *nonsense* tipo mutacijos sukelta cistine fibroze (nmCF) sergančiais pacientais, atalureno turi būti nevartojama kartu su intraveniniais aminoglikozidais (žr. 4.3 skyrių).

Keliems atalurenu ir intraveniniais aminoglikozidais bei kitais antibiotikais nuo cistinės fibrozės paūmėjimų gydytiems pacientams, kuriems yra nmCF, padidėjo kreatinino kiekis kraujo serume. Nutraukus gydymą intraveniniu aminoglikozidu ir tęsiant arba pertraukus gydymą Translarna, visais atvejais kreatinino kiekis kraujo serume normalizavosi. Šie tyrimo rezultatai leido manyti, kad Translarna ir intraveninių aminoglikozidų vartojant tuo pačiu metu, gali sustiprėti nefrotoksinis aminoglikozidų poveikis. Todėl, jei gydymas intraveniniais aminoglikozidais yra būtinas, gydymą Translarna reikia sustabdyti ir atnaujinti praėjus 2 dienoms nuo gydymo aminoglikozidu pabaigos. Koks poveikis pasireiškia, kai atalureno vartojama kartu su kitais nefrotoksiškais vaistiniais preparatais, nežinoma.

Kai kuriais iš tų atvejų, nepageidaujamą poveikį gali paskatinti dehidracija. Atalureno vartojimo metu turi būti palaikoma pakankama pacientų hidracija (žr. 4.4 skyrių).

Kitų vaistinių preparatų poveikis atalureno farmakokinetikai

Remiantis *in vitro* tyrimais, atalurenas yra UGT1A9 substratas. Atalureną skiriant kartu su rifampicinu, stiprių metabolinių fermentų, įskaitant UGT1A9, induktoriumi, atalureno ekspozicija sumažėja 29 %. Šių duomenų svarba žmonėms nežinoma. Atalureną skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra UGT1A9 induktoriai (pvz., rifampicinu), reikia laikytis atsargumo.

Atalureno poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Remiantis *in vitro* tyrimais, atalurenas gali slopinti UGT1A9, organinių anijonų pernašos baltymą 1 (OAT1), organinių anijonų pernašos baltymą 3 (OAT3) ir organinius anijonus pernešantį polipeptidą 1B3 (OATP1B3). Atalureno skyrimas kartu su mikofenolato mofetiliu sveikiems tiriamiesiems nepaveikė jo aktyviojo metabolito, mikofenolio rūgšties (UGT1A9 substrato), ekspozicijos. Kai atalurenas skiriamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra UGT1A9 substratai, dozės koreguoti nereikia.

Klinikiniame tyrime, skirtame įvertinti atalureno gebėjimą slopinti OATP1B3 pernašos sistemą, kai vartojama viena 80 mg telmisartano, *in vitro* selektyviojo OATP1B3 substrato, dozė nustatyta, kad atalurenas padidino telmisartano ekspoziciją 28 %. Šis poveikis laikomas kliniškai nereikšmingu. Visgi šio poveikio mastas gali būti didesnis, vartojant 40 mg telmisartano dozę. Todėl atalureną skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra OAT1 arba OATP1B3 substratai, reikia laikytis atsargumo, nes gali padidėti šių vaistinių preparatų (pvz., osetamiviro, acikloviro, kaptoprilo, furozemido, bumetanido, valsartano, pravastatino, rosuvastatino, atorvastatino, pitavastatino) koncentracija.

Reikia laikytis atsargumo ir skiriant atalureną kartu su OAT3 substratais (pvz., ciprofloksacinu), ypač tais OAT3 substratais, kurių terapinio poveikio langas yra siauras. Klinikinio tyrimo metu ciprofloksacino ekspozicija kartu vartojant atalureną buvo 32 % didesnė. Atskiros klinikinio tyrimo metu adefoviro ekspozicija kartu vartojant atalureną buvo 60 % didesnė. Reikia laikytis atsargumo priemonių, kai atalurenas vartojamas kartu adefoviru.

Remiantis *in vitro* tyrimais, atalurenas neturėtų slopinti nei p-gp pernašos baltymo funkcijos, nei citochromo P450 metabolizmo funkcijos. Taip pat atalurenas neturėtų *in vivo* indukuoti citochromo P450 izofermentų.

Atalureno vartojant kartu su kortikosteroidais (deflazakartu, prednizonu arba prednizolonu), atalureno koncentracija kraujo plazmoje nesikeitė. Kortikosteroidų vartojant kartu su atalurenu, kliniškai reikšmingų kortikosteroidų koncentracijos kraujo plazmoje pokyčių nenustatyta. Šie duomenys nerodo jokios akivaizdžios kortikosteroidų ir atalureno tarpusavio sąveikos, todėl koreguoti dozės nereikia.

Vaistiniai preparatai, kurie veikia p-glikoproteino pernašos baltymą

In vitro atalurenas nėra o p-glikoproteino pernašos baltymo substratas. Vaistiniai preparatai, kurie slopina p-glikoproteino pernašos baltymą, neturėtų veikti atalureno farmakokinetikos.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie atalureno vartojimą nėštumo metu nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai toksinį poveikį reprodukcijai parodė tik naudojant dozes, kurios sukėlė toksinį poveikį motininėms patelėms (žr. 5.3 skyrių).

Kaip atsargumo priemonė, vartoti atalureno nėštumo metu yra rekomenduojama vengti..

Žindymas

Nežinoma, ar atalureno/metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakodinamikos/toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad atalureno/metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams/kūdikiams negalima atmesti.

Gydymo atalurenu metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Remiantis standartiniu žiurkių patinų ir patelių vaisingumo tyrimu, ikiklinikinių tyrimų duomenys pavojaus žmonėms neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Atalureno poveikio vairavimui, važiavimui dviračiu ar mechanizmų valdymui tyrimų neatlikta. Pajutus galvos svaigimą, vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo charakteristikų santrauka

Atalureno saugumo charakteristikos paremtos suvestiniais dviejų atsitiktinių mėčių, dvigubai koduotų, 48 sav. trukmės placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, kuriuose iš viso dalyvavo 232 *nonsense* tipo distrofino geno mutacijos sukelta Diušeno raumenų distrofija (nmDRD) sergantys pacientai vyrai, gydyti rekomenduojama 40 mg/kg per parą doze (10, 10, 20 mg/kg; n = 172) arba 80 mg/kg per parą doze (20, 20, 40 mg/kg; n = 60), palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriama placebo (n = 172).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant 2 placebo kontroliuojamus tyrimus, buvo vėmimas, viduriavimas, pykinimas, galvos skausmas, skausmas viršutinėje pilvo dalyje ir dujų kaupimasis. Visos šios reakcijos pasireiškė $\geq 5\%$ visų atalurenu gydytų pacientų. Abiejuose tyrimuose 1/232 (0,43 %) atalurenu gydytų pacientų, nutraukė jo vartojimą dėl nepageidaujamos reakcijos – vidurių užkietėjimo, o vienas iš 1/172 (0,58 %) placebo vartojusių pacientų nutraukė jo vartojimą dėl nepageidaujamos reakcijos – ligos progresavimo (prarasto gebėjimo vaikščioti).

Buvo atliktas atvirasis tyrimas su 2–5 metų pacientais (n = 14), skirtas įvertinti atalureno FK ir saugumą. 2–5 metų amžiaus pacientams, palyginti su 5 metų ir vyresniais pacientais, dažniau pasitaikė negalavimo (7,1 %), karščiavimo (42,9 %), ausies infekcijos (28,6 %) ir bėrimo (21,4 %) atvejų. Tačiau apskritai šių būklių dažniau pasitaiko jaunesniems vaikams. Per 28 gydymo savaites surinkti 2-5 metų amžiaus pacientų saugumo duomenys buvo panašūs į atalureno saugumo savybes 5 metų ir vyresniems pacientams.

Dauguma atvejų nepageidaujamos reakcijos buvo lengvos arba vidutinio sunkumo, šiuose 2 tyrimuose dalyvaujantiems atalurenu gydytiems pacientams su gydymu susijusių sunkių nepageidaujamų reiškinių nenustatyta.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant 2 placebo kontroliuojamus tyrimus nmDRD sergantiems pacientams, vartojusiems rekomenduojamą 40 mg/kg atalureno dozę, pateiktos 1 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos, 40 mg/kg per parą dozės grupėje nustatytos >1 pacientui, pagal dažnį viršijusios placebo grupę, pateiktos pagal MedDRA organų sistemų klases, naudojant rekomenduojamą terminą. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant 2 placebo kontroliuojamus tyrimus >1 atalurenu gydytam nmDRD sergančiam pacientui, kurių dažnis viršijo placebo vartojusių pacientų dažnį.

Organų sistemos klasė	Labai dažnas	Dažnas	Dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Sumažėjęs apetitas, hipertrigliceridemija	Lipidų kiekio pokyčiai (padidėjęs trigliceridų ir cholesterolio kiekis)
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas	
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys, epistaksė	
Virškinimo trakto sutrikimai	Vėmimas	Pykinimas, skausmas viršutinėje pilvo dalyje, dujų kaupimasis, nemalonūs pojūtis pilve, vidurių užkietėjimas.	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Eriteminis bėrimas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Galūnių skausmas, raumenų ir kaulų skausmas krūtinės srityje	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Hematurija, enurezė	Inkstų veiklos tyrimų rezultatų pokyčiai (padidėjęs kreatinino, šlapalo ir cistatino C kiekis kraujo serume)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Pireksija, svorio mažėjimas	

48 savaičių trukmės atvirojo tęstinio tyrimo, skirto sergantiems nmDRD ir ambulatoriškai arba neambulatoriškai gydytiems pacientams, saugumo profilis buvo panašus. Ilgalaikio saugumo duomenų nėra.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas (laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai)

Lipidų kiekis kraujo serume

Buvo stebėtas lipidų, t. y. cholesterolio ir trigliceridų, kiekio padidėjimas serume. Buvo atvejų, kai šis padidėjimas jau po 4 savaičių pasiekė nenormaliai dideles vertes.

Inkstų veiklos tyrimai

Atliekant atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojamus tyrimus, nustatyta nedidelio vidutinio kreatinino kiekio, šlapalo ir cistatino C kiekio kraujo serume padidėjimo atvejų. Dauguma atvejų ankstyvame tyrimo etape šios reikšmės stabilizavosi ir tęsiant gydymą toliau nebedidėjo.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Išgėrus vieną atalureno 200 mg/kg dozę, sveikiems savanoriams pasireiškė laikini lengvi galvos skausmo, pykinimo, vėmimo ir viduriavimo simptomai. Sunkių nepageidaujamų reakcijų šioms tiriamiesiems nenustatyta. Įtarus perdozavimą, turi būti taikoma palaikomoji medicininė priežiūra, įskaitant konsultacijas su sveikatos priežiūros specialistu, ir atidus klinikinės paciento būklės stebėjimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti vaistai skeleto ir raumenų sistemos sutrikimams gydyti, ATC kodas – M09AX03.

Veikimo mechanizmas

Dėl *nonsense* tipo mutacijos DNR sekoje mRNR grandinėje atsiranda priešlaikinis *stop* (baigmės) kodonas. Šis priešlaikinis *stop* kodonas mRNR grandinėje nutraukia transliaciją iki susidarant viso ilgio baltymui ir taip sukelia ligą. Atalurenas įgalina ribosomas ištiesai skaityti mRNR grandinę, kurioje yra toks priešlaikinis *stop* kodonas, todėl šio proceso metu pasigamina viso ilgio baltymas.

Farmakodinaminis poveikis

Atliekant neklinikinius *in vitro* bandymus su atalureno tirpale užaugintomis ląstelėmis ir žuvų lervomis su *nonsense* tipo distrofino geno mutacija, nustatyta, kad atalurenas įgalina ribosomų atliekamą ištiesinį skaitymą ir kad koncentracijos ir atsako santykio kreivė šiuo atveju yra varpo (apverstos U) formos. Keliamoji hipotezė, kad *in vivo* dozės ir atsako santykio kreivė taip pat gali būti varpo formos, bet *in vivo* tyrimų duomenų buvo pernelyg mažai, kad šią hipotezę būtų galima patvirtinti nmDRD pelių modelyje ir žmonėms.

Ikiklinikiniai *in vitro* tyrimai leidžia manyti, kad nuolatinė ekspozicija atalurenu gali būti svarbi siekiant maksimaliai padidinti ištiesinio skaitymo aktyvumą ir kad veikliosios medžiagos poveikis ribosomų atliekamam ištiesiniam priešlaikinių *stop* kodonų skaitymui išnyksta netrukus po to, kai nutraukiamas ekspozicija atalurenu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

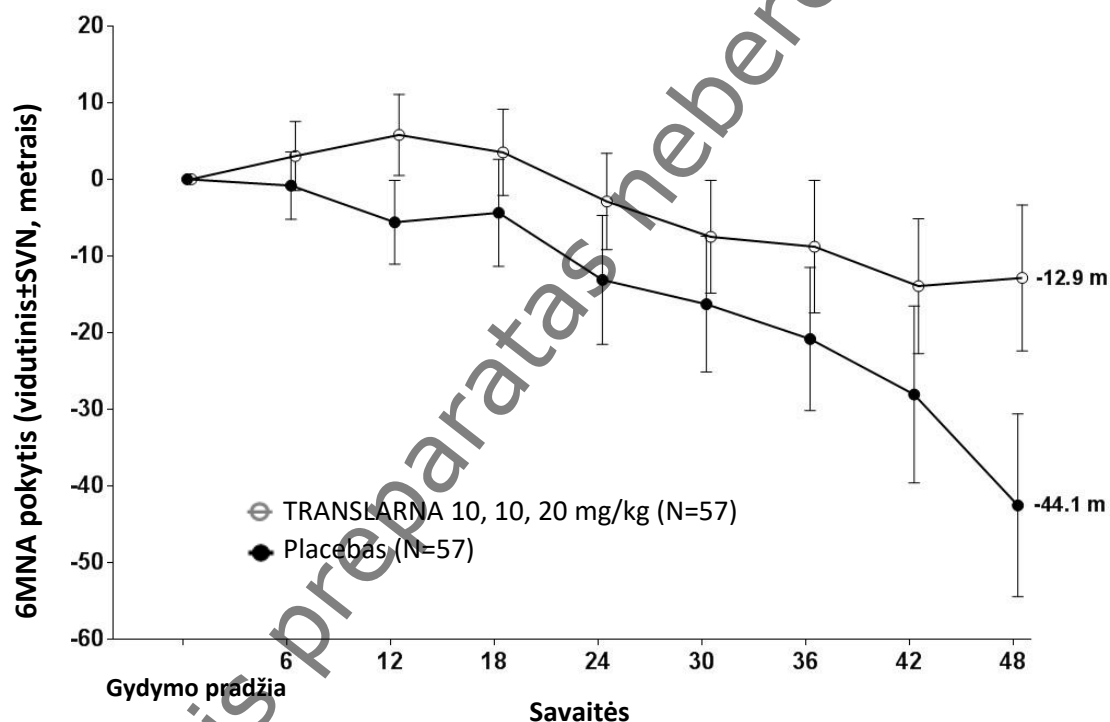
Translarna veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atliekant atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus nmDRD tyrimus. Pagrindinė abiejų tyrimų veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo per 6 minutes nueito atstumo (6MNA) pokytis 48-ą savaitę. Kitos į abu tyrimus įtrauktos vertinamosios baigtys: laikas iki nuolatinio 10 % 6MNA mažėjimo, 10 metrų bėgimo ar ėjimo laiko pokytis 48-ą savaitę, užlipimo 4 laiptais laiko pokytis 48-ą savaitę ir nulipimo 4 laiptais laiko pokytis 48-ą savaitę. Pacientai turėjo pateikti dokumentus, patvirtinančius turimą *nonsense* tipo distrofino geno mutaciją, nustatytą genų sekvenavimo būdu.

1-ame tyrime buvo vertinami 174 vyrai, kurių amžius nuo 5 iki 20 metų. Visi pacientai atrankinio 6 minučių ėjimo testo metu (6MĖT) be pagalbinių prietaisų turėjo nueiti ≥ 75 metrus. Dauguma pacientų visose gydymo grupėse buvo kaukazičių rasės (90 %). Atsitiktinės atrankos būdu pacientai santykiu 1:1:1 buvo suskirstyti į tris grupes ir 3 kartus per parą (ryte, vidurdienį ir vakare) vartojo atalureną arba placebo: 57 pacientai vartojo 40 mg/kg atalureno per parą (10, 10 ir 20 mg/kg), 60 pacientų vartojo 80 mg/kg atalureno per parą (20, 20 ir 40 mg/kg) ir 57 pacientai vartojo placebo.

1-ame tyrime pagrindinės vertinamosios baigties *post hoc* analizė parodė, kad nuo gydymo pradžios iki 48-os savaitės atalureną 40 mg/kg per parą doze vartojusių pacientų 6MNA sumažėjo vidutiniškai 12,9 metro, o pacientų, kurie vartojo placebo, – vidutiniškai 44,1 metro (1 diagrama). Taigi, vidutinis nustatyto 6MNA pokytis nuo gydymo pradžios iki 48-os savaitės atalureno 40 mg/kg per parą dozės atšakoje buvo 31,3 metro mažesnis, nei placebo atšakoje ($p=0,056$). Skaičiuojant pagal statistinį modelį vidutinis skirtumas buvo 31,7 metro (pakoreguotasis $p = 0,0367$). 6MNA pokytis atalureno 80 mg/kg per parą dozės ir placebo grupėse buvo toks pat.

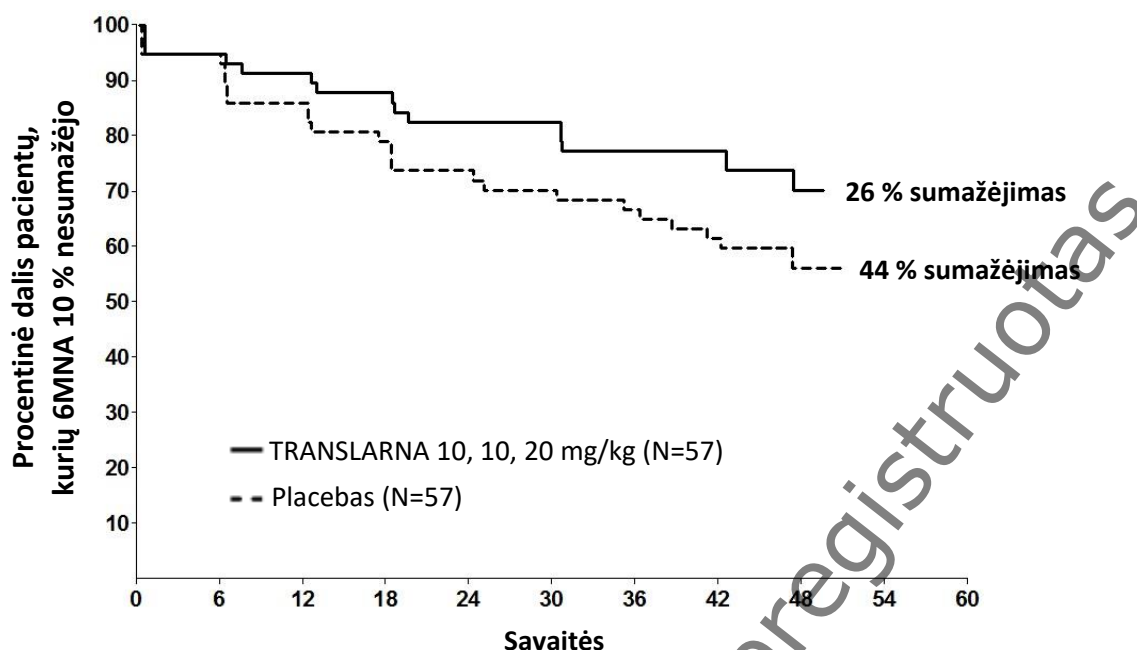
Iš šių rezultatų matyti, kad atalureną vartojant 40 mg/kg per parą doze, nmDRD sergančių pacientų gebėjimas vaikščioti silpnėja lėčiau.

1 diagrama. Vidutinis per 6 minutes nueito atstumo pokytis (1-as tyrimas).



Laiko iki nuolatinio 10 % 6MNA mažėjimo *post hoc* analizė parodė, kad 48-ą savaitę atalureno 40 mg/kg per parą dozės atšakoje liga buvo progresavusi 26 % pacientų, o placebo grupėje – 44 % pacientų ($p=0,0652$) (2 diagrama). Skirtumų tarp atalureno 80 mg/kg per parą dozės ir placebo grupių nenustatyta. Iš šių rezultatų matyti, kad tarp atalureną 40 mg/kg per parą doze vartojusių tiriamųjų buvo mažiau pacientų, kurių 6MNA per 48 savaites sumažėjo.

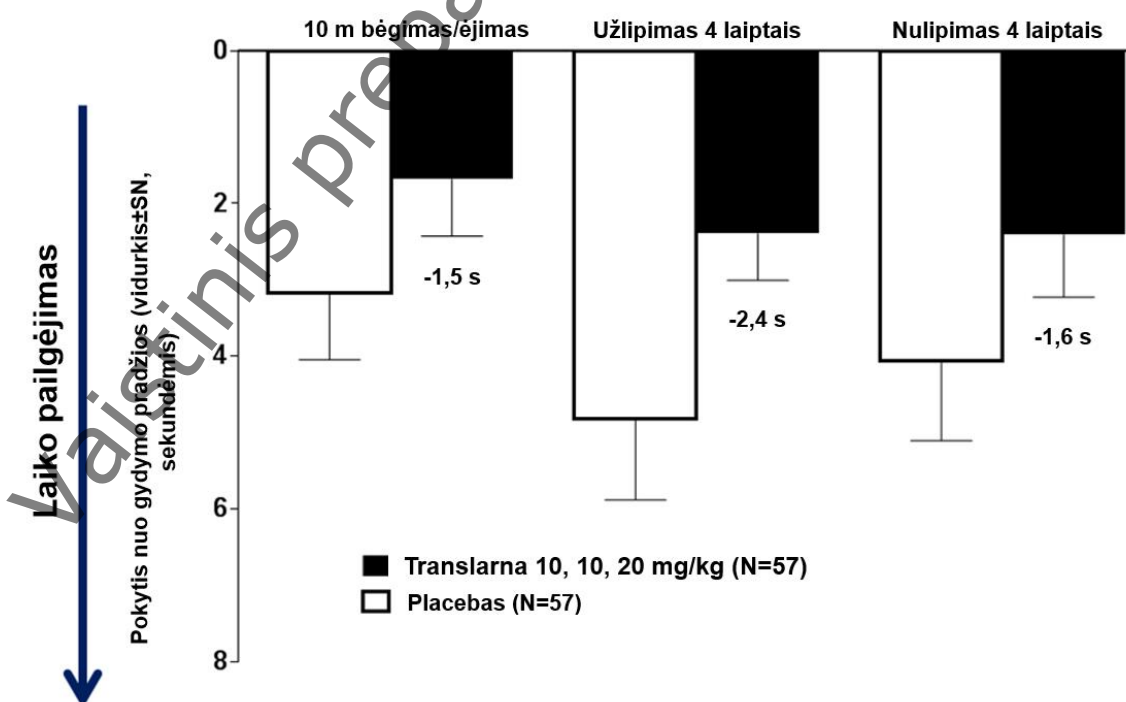
2 diagrama. Laiko iki nuolatinio 10 % 6MNA mažėjimo Kaplano–Mejerio kreivė (1-as tyrimas).



Atliekant funkcinis laiko testus (10 metrų bėgimo ar ėjimo, užlipimo 4 laiptais ir nulipimo 4 laiptais laiko testus), laikas, kurio prirėikė pacientams siekiant nubėgti ar nueiti 10 metrų, užlipti 4 laiptus ir nulipti 4 laiptus, atalurenu gydytų pacientų grupėje pailgėjo mažiau, o tai rodo, kad, palyginti su placebo, šis vaistas lėtina nmDRD progresavimą.

Funkcinių laiko testų metu užfiksuotas vidutinis sugaišto laiko pokytis nuo gydymo pradžios iki 48-os savaitės atalureno 40 mg/kg per parą dozės atšakoje buvo mažesnis, nei placebo atšakoje – atalureno grupėje 10 metrų bėgimo ar ėjimo, užlipimo 4 laiptais ir nulipimo 4 laiptais laikas pailgėjo atitinkamai 1,5, 2,4 ir 1,6 sekundės mažiau, nei placebo grupėje (žr. 3 diagramą).

3 diagrama. Vidutinis funkcinis laiko testų rezultatų pokytis (1-as tyrimas).



Pacientų, kurių 6MNA prieš pradedant gydymą buvo < 350 metrų, 6MNA pokytis.

Kalbant apie pacientus, kurių 6MNA prieš pradedant gydymą buvo < 350 metrų, vidutinis nustatyto 6MNA pokytis nuo gydymo pradžios iki 48-os savaitės atalureno 40 mg/kg per parą dozės atsaikoje buvo 68 metrų mažesnis, nei placebo atsaikoje ($p=0,0053$).

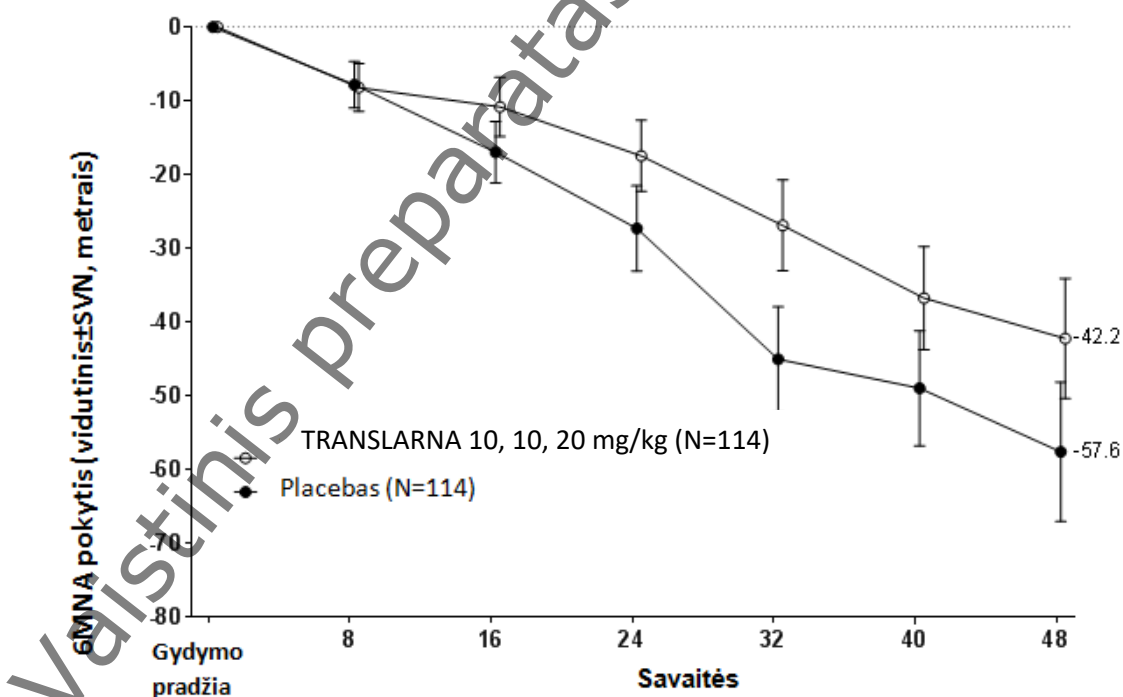
Tarp šių pacientų funkcinio laiko testų metu užfiksuotas vidutinis sugaišto laiko pokytis nuo gydymo pradžios iki 48-os savaitės atalureno 40 mg/kg per parą dozės atsaikoje buvo mažesnis, nei placebo atsaikoje – atalureno grupėje 10 metrų bėgimo ar ėjimo, užlipimo 4 laiptais ir nulipti 4 laiptais laikas pailgėjo atitinkamai 3,5, 6,4 ir 5 sekundėmis mažiau, nei placebo grupėje.

2-ame tyrime buvo vertinama 230 vyriškos lyties pacientų, kurių amžius nuo 7 iki 14 metų. Visi pacientai atrankinio 6MET metu be pagalbinių prietaisų turėjo sugebėti nueiti ≥ 150 metrų ir nesiekti 80 % numatytos vertės. Dauguma pacientų abiejose gydymo grupėse buvo europidų rasės (76 %). Atsitiktinės atrankos būdu pacientai santykiu 1:1 buvo suskirstyti į dvi grupes ir 3 kartus per parą (ryte, vidurdienį ir vakare) vartojo 40 mg/kg atalureno per parą ($n = 115$) arba placebo ($n = 115$).

Atalurenu gydytiems pacientams pasireiškė kliniškinis pagerėjimas, nustatytas pagal pagrindinių ir antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių kiekybiškai patvirtintus skirtumus, palyginti su placebo. Kadangi pagrindinė vertinamoji baigtis (6MNA pokytis nuo gydymo pradžios iki 48-os savaitės) nebuvo statistiškai reikšminga ($p \leq 0,05$), visos kitos p vertės laikytinos nominaliomis.

Numatytų gydyti pacientų (angl. *intent-to-treat*, ITT) populiacijoje vidutinis nustatyto 6MNA pokytis nuo gydymo pradžios iki 48-os savaitės atalureno 40 mg/kg per parą dozės atsaikoje buvo 15,4 metro mažesnis nei placebo atsaikoje. Skaičiuojant pagal statistinį modelį vidutinis skirtumas buvo 13,0 metrų ($p = 0,213$), 4 diagrama. Atalureno ir placebo atskirtis išliko nuo 16-os savaitės iki pat tyrimo pabaigos.

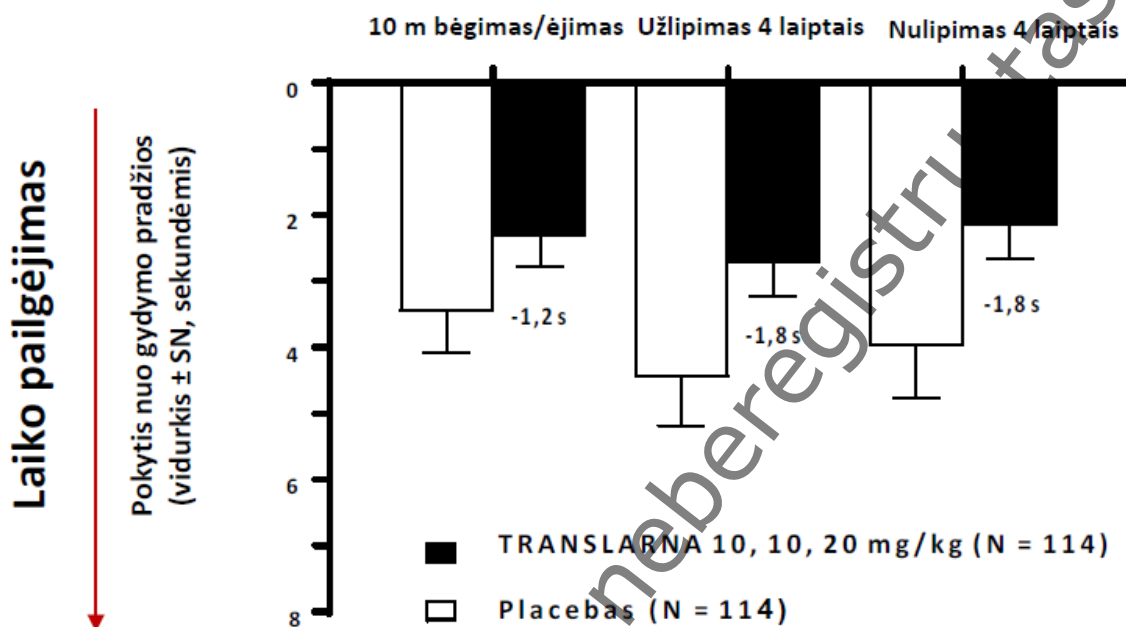
4 diagrama. Vidutinis per 6 minutes nueito atstumo pokytis (2-as tyrimas).



Per 48 savaites atalurenu gydytiems pacientams raumenų veikla silpnėjo mažiau, nes atalurenu gydytų pacientų grupėje, palyginti su placebo, mažiau pailgėjo laikas, kurio prirėkė pacientams nubėgti ar nueiti 10 metrų, užlipti 4 laiptus ir nulipti 4 laiptus. Atalureno pranašumą prieš placebo patvirtinantys funkcinio laiko testų rezultatų skirtumai ITT populiacijoje 48-ą savaitę pasiekė kliniškai reikšmingo skirtumo slenkstį (pokytis nuo ~1 iki 1,5 sekundės).

Funkcinių laiko testų metu užfiksuotas vidutinis sugaišto laiko pokytis nuo gydymo pradžios iki 48-os savaitės atalureno 40 mg/kg per parą dozės atšakoje buvo mažesnis nei placebo atšakoje – atalureno atšakoje 10 metrų bėgimo ar ėjimo, užlipimo 4 laiptais ir nulipimo 4 laiptais laikas pailgėjo atitinkamai 1,2 ($p = 0,117$), 1,8 ($p = 0,058$) ir 1,8 sekundės ($p = 0,012$) mažiau nei placebo grupėje (žr. 5 diagramą).

5 diagrama. Vidutinis funkcinių laiko testų rezultatų pokytis (2-as tyrimas).



Laikas iki 10 % 6MNA mažėjimo buvo apibrėžtas kaip paskutinis kartas, kai 6MNA dar nebuvo 10 % mažesnis už buvusį gydymo pradžioje. ITT populiacijoje atalureno palyginti su placebo rizikos santykis buvo 0,75 ($p = 0,160$), reiškiantis 25 % mažesnę 10 % 6MNA mažėjimo riziką.

Vaikų populiacija

Translarna saugumas, farmakokinetika ir žvalgomasis veiksmingumas buvo įvertinti atvirojo gydymo tyrime su 2–5 metų amžiaus vaikais, sergančiais nmDRD. Translarna veiksmingumas 2–5 metų vaikams buvo nustatytas ekstrapoliuojant pagal > 5 metų pacientų duomenis.

Klinikinių tyrimų programos metu, tiriant atalureno monoterapijos, taikomos pacientams, turintiems *nonsense* cistinės fibrozės mutaciją, saugumą ir veiksmingumą, suaugusiųjų ir 6 metų bei vyresnių vaikų pirminiuose ir svarbiausiuose antriniuose klinikinių baigčių (ppFEV1 ir plaučių sutrikimų paūmėjimo dažnio rodiklių) vertinimuose statistiškai reikšmingo poveikio nebuvo stebima.

Atviras žvalgomasis tyrimas (tyrimas 045) buvo atliktas su 20 tiriamųjų, turinčių *nonsense* mutacijos sukeltą Diišeno raumenų distrofiją (nmDRD), kurių amžius buvo nuo 2 iki 7 metų, siekiant ištirti kiekybinį distrofino kiekį raumenų audinyje prieš gydymą atalurenu ir praėjus 40 savaičių po jo. Distrofinas buvo matuojamas elektrochemiliuminescencijos (ECL) ir imunohistochemijos (IHC) tyrimais. Iš kiekvieno tiriamojo iš dvilypio raumens ir priekinio blauzdos raumens pradinio įvertinimo metu ir gydymo pabaigoje buvo paimtos 3 adatinės biopsijos. Tyrimo 045 taip pat buvo įvertinti funkciniai rezultatai (t. y. pakoreguotojo įvertinimo *North Star Ambulatory Assessment* (rNSAA) ir funkcinių laiko testų (angl. *Timed Function Tests*, TFTs).

Pradinio distrofino kiekio, išmatuoto ECL būdu, mediana buvo 0,42 % normalaus (svyravo nuo 0,00 % iki 41,85 %). Tyrimo pabaigoje distrofino kiekio mediana buvo 0,33 % normalaus (svyravo nuo 0,04 % iki 48,55 %).

Tiriant IHC metodu, teigiamų skaidulų mediana pradinio įvertinimo metu buvo 73 % (svyravo nuo 0,42 % iki 99,6 %). Tyrimo pabaigoje teigiamų skaidulų mediana buvo 66 % (svyravo nuo 0,51 % iki 99,77 %).

Tyrimo pabaigoje vidutinis (medianinis) rNSAA pablogėjimas nuo pradinio įvertinimo pagal bendrąjį įvertį buvo 0,1 (1,0) balo, o laiko atsistoti, nubėgti arba nueiti 10 metrų, užlipti 4 laiptų maršus ir nulipti 4 laiptų maršus – vidutinis (medianinis) pokytis nuo pradinio įvertinimo atitinkamai buvo -1,56 (-0,6), -0,41 (-0,35), -1,09 (-0,5) ir -2,43 (-0,7) sekundžių.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti atalureno tyrimų su dviem vaikų populiacijos pogrupiais (naujagimiais iki 28 dienų ir kūdikiais nuo 28 dienų iki 6 mėnesių) duomenis pediatriinių tyrimų plano nustatytomis sąlygomis patvirtintai nmDRD indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti atalureno tyrimų su vienu vaikų populiacijos pogrupiu (vaikais nuo 6 mėnesių iki 2 metų) duomenis pediatriinių tyrimų plano nustatytomis sąlygomis patvirtintai nmDRD indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Suvartojus pagal kūno svorį pakoreguotą atalureno dozę, nuostoviojoje būsenoje jo ekspozicija labai įvairaus svorio nmDRD sergančių vaikų ir paauglių organizme buvo panaši. Nors atalurenas iš esmės netirpsta vandenyje, nurijus paruoštą atalureno suspensiją, jis tuoj pat absorbuojamas.

Bendros atalureno charakteristikos jo nurijus

Absorbcija

Didžiausia atalureno koncentracija tiriamųjų, kurie vaistinio preparato pavartoja praėjus ne daugiau kaip 30 min. po valgio, kraujo plazmoje pasiekama po maždaug 1,5 val. Remiantis vienos radioaktyviai pažymėto atalureno dozės tyrimo metu nustatyta į šlapimą išsiskyrusiu radioaktyvios medžiagos kiekiu, apskaičiuota, kad išgerto atalureno biologinis įsisavinamumas siekia ≥ 55 %. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, didėjant suvartojamai dozei, proporcingai didėja atalureno koncentracija kraujo plazmoje. Atalureną vartojant 10–50 mg/kg dozėmis, pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis jo koncentracija kraujo plazmoje yra proporcinga suvartotai dozei ir kaupimosi, vartojant kartotinėmis dozėmis, nepastebėta.

Pasiskirstymas

In vitro 99,6 % atalureno prisijungia prie žmogaus kraujo plazmos baltymų ir jo jungimasis nepriklauso nuo koncentracijos kraujo plazmoje. Atalurenas nepatenka į raudonuosius kraujo kūnelius.

Biotransformacija

Atalurenas metabolizuojamas konjugacijos būdu, veikiant uridino difosfato gliukuronosiltransferazių grupės fermentams, daugiausia UGT1A9, kepenyse, žarnyne ir inkstuose.

Atliekant *in vivo* tyrimus, vienintelis kraujo plazmoje nustatytas metabolitas išgėrus radioaktyviai pažymėto atalureno buvo ataluren-O-1 β -acil gliukuronidas; šio metabolito ekspozicija žmogaus kūne siekė maždaug 8 % atalureno koncentracijos kraujo plazmoje AUC.

Eliminacija

Atalureno pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos trukmė svyruoja nuo 2 iki 6 valandų ir nepriklauso nei nuo dozės dydžio, nei nuo to, kelinta vaisto dozė vartojama. Tikėtina, kad atalureno eliminacija priklauso nuo atalureno gliukuronidacijos kepenyse ir inkstuose, po kurios per inkstus ir kepenis pašalinamas susidaręs gliukuronidinis metabolitas.

Išgėrus vieną radioaktyviai pažymėto atalureno dozę, maždaug pusė išgertos radioaktyvios dozės aptinkama išmatose, likusi dalis – šlapime. Su šlapimu pašalinęs nepakitęs atalurenas ir acilgliukuronidinis metabolitas sudaro atitinkamai <1 % ir 49 % suvartotos dozės.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Atalureną vartojant 10–50 mg/kg dozėmis, nuostoviojoje būsenoje jo koncentracija kraujo plazmoje yra proporcinga suvartotai dozei; po pakartotinės dozės vaistas nesikaupia. Remiantis tyrimų su sveikais savanoriais duomenimis, santykinis atalureno biologinis įsisavinamumas nuostoviojoje būsenoje yra maždaug 40 % mažesnis, nei suvartojus pirmą jo dozę. Manoma, kad santykinis biologinis įsisavinamumas pradeda mažėti praėjus maždaug 60 valandų nuo pirmos dozės suvartojimo. Nuostovioji būsena pasiekama po maždaug dviejų savaitių, kurias atalurenas vartojamas kasdien po tris kartus.

Atalureno charakteristikos tam tikrose tiriamųjų ar pacientų grupėse

Amžius

Remiantis tiriamųjų nuo 2 iki 57 metų duomenimis, amžius neturi jokio aiškaus poveikio atalureno ekspozicijai kraujo plazmoje. Koreguoti dozės pagal amžių nereikia.

Atalureno farmakokinetika buvo įvertinta 4 savaitių trukmės tyrime PTC124-GD-030. Atalureno koncentracija 2–5 metų amžiaus pacientų plazmoje buvo panaši kaip ir vyresnių nei 5 metų pacientų organizme, vartojant 10/10/20 mg/kg dozavimo režimu.

Lytis

Atliekant nmDRD klinikinius tyrimus, moterys nebuvo tiriamos. Tačiau kitose populiacijose lytis neturėjo jokio aiškaus poveikio atalureno ekspozicijai kraujo plazmoje.

Rasė

Mažai tikėtina, UGT1A9 polimorfizmai kaukazičių rasės populiacijoje gali turėti reikšmingos įtakos atalureno farmakokinetikai. Kadangi klinikiniuose tyrimuose dalyvavo nedaug kitų rasių tiriamųjų, išvados dėl UGT1A9 poveikio kitose etninėse grupėse negalima padaryti.

Sutrikusi inkstų veikla

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Farmakokinetikos savybių tyrimo su įvairaus laipsnio inkstų veiklos sutrikimą turinčiais tiriamaisiais duomenimis, po vienos dozės suvartojimo atalureno ekspozicija plazmoje pacientams, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų veiklos sutrikimas, pasikeitė atitinkamai -13 %, 27 % ir 61 %, o galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams – 46 %, palyginti su pacientų, kurių inkstų veikla buvo normali, rodmenimis. Be to, gauta pranešimų apie 3-8 kartais padidėjusį atalureno metabolito kiekį sunkų inkstų veiklos sutrikimą (aGFG < 30 ml/min.) turintiems pacientams.

Numatoma, kad po kartotinių dozių vartojimo ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai atalureno ir jo metabolito kiekio padidėjimas sunkų inkstų veiklos sutrikimą turinčių arba galutinės stadijos inkstų liga sergančių pacientų organizme bus didesnis, palyginti su pacientų, kurių inkstų veikla yra normali, rodmenimis. Sunkų inkstų veiklos sutrikimą (aGFG < 30 ml/min.) turintys arba galutinės stadijos inkstų liga sergantys pacientai atalurenu turi būti gydomi tik tada, kai numatoma klinikinė nauda viršija galimą riziką (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Sutrikusi kepenų veikla

Remiantis farmakokinetiniu įvertinimu, kuris buvo atliktas lyginant tiriamuosius, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas, su sveikų tiriamųjų asmenų kontroline grupe, pacientams, kurių kepenų veikla sutrikusi, nepriklausomai nuo sutrikimo lygio, dozės koreguoti nereikia. Nebuvo stebima akivaizdžių bendrosios atalureno ekspozicijos skirtumų nei kontrolinėje, nei nesunkių, vidutinio sunkumo ar sunkių kepenų veiklos sutrikimų patiriančių tiriamųjų grupėse. Maždaug 40 % vidutinės bendrosios atalureno ekspozicijos sumažėjimas vidutinio sunkumo

kepenų veiklos sutrikimų patiriančių tiriamųjų grupėje, palyginus su kontroline grupe, buvo pastebėtas tikriausiai dėl mažo imties dydžio ir duomenų kintamumo.

Nevaikštantys pacientai

Nei aiškių santykinio biologinio įsisavinamumo nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, nei matomo klirenso skirtumų dėl prarasto gebėjimo vaikščioti nenustatyta. Pacientams, kurie praranda gebėjimą vaikščioti, koreguoti vaisto dozės nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Buvo pateiktas standartinis toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų rinkinys. Poveikio patinų ir patelių vaisingumui nenustatyta, tačiau ankstyvame etape jaunikliams taikyto gydymo poveikis jų vaisingumui brandžiam amžiuje nebuvo ištirtas. Esant motininės žiurkės ir triušio patelės toksiškai veikiančiai vaisto koncentracijai, buvo nustatytas toksinis poveikis jų embrionams ir vaisiams (pvz., padaugėjo ankstyvos vaisiaus rezorbcijos, embriono žūties po implantacijos atvejų ir sumažėjo gyvybingų vaisių) bei sutrikusio vystymosi požymių. Nepastebėto nepageidaujamo poveikio riba (NOAEL) nustatyta, kai atalureno ekspozicija triušių organizme buvo panaši, o žiurkių organizme – 4 didesnė už sisteminę ekspoziciją žmogaus organizme (40 mg/kg per parą). Radioaktyviai pažymėto atalureno tyrimai su žiurkėmis parodė, kad atalurenas pereina placentos barjerą. Žiurkės patelei gavus palyginti nedidelę 30 mg/kg radioaktyviai pažymėto atalureno dozę (tai – vienintelė dozė, kuri buvo tiriamą), vaisiaus radioaktyvumo koncentracija siekė $\leq 27\%$ motininės patelės koncentracijos. Tiriant toksinį poveikį prenataliniam ir postnataliniam žiurkių vystymuisi, esant atalureno ekspozicijai, kuri 5 kartus viršija ekspoziciją žmogaus organizme, nustatytas reikšmingas toksinis poveikis motininei patelei bei poveikis palikuonių kūno svoriui ir gebėjimo vaikščioti vystymuisi. Nepastebėto toksinio poveikio naujagimiams riba (NOEL) nustatyta, kai sisteminė vaisto ekspozicija motininės patelės organizme buvo maždaug 3 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme. Motininei žiurkės patelei gavus vieną, palyginti nedidelę 30 mg/kg radioaktyviai pažymėto atalureno dozę, didžiausia išmatuota radioaktyvumo koncentracija žiurkės piene siekė 37 % koncentracijos motininės žiurkės kraujo plazmoje. Žiurkės jauniklių kraujo plazmoje aptiktos radioaktyviosios dalelės patvirtino, kad jaunikliai gauna atalureno su motininės patelės pienu.

Atliekant kartotinių peroralinių dozių tyrimus su pelėmis, kurių metu sisteminė vaisto ekspozicija jų organizme buvo 0,3 karto didesnė už AUC nusistovėjusios pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis, kai pacientai ryte, vidurdienį ir vakare vartoja atitinkamai 10, 10, 20 mg/kg ir didesnes Translarna dozes, nustatytas toksinis poveikis inkstams (distalinės nefrono dalies nefrozė).

Atlikus 26 savaičių trukmės kancerogeniškumo tyrimą su transgeninės pelės modeliu, kancerogeniškumo požymių nenustatyta. Atlikus 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimą su žiurkėmis, nustatytas vienas hibernomos atvejis. Be to, esant atalureno ekspozicijai, kuri buvo gerokai didesnė už jo ekspoziciją pacientų organizme, padaugėjo (retų) šlapimo pūslės navikų atvejų. Laikomasi nuomonės, kad šlapimo pūslės navikų rizika žmonėms mažai tikėtina.

Atliekant vieną iš dviejų 26 savaičių trukmės kartotinių dozių tyrimų su žiurkėmis (jie pradėti, kai žiurkėms buvo 4–5 savaitės), nustatytas su doze susijęs piktybinės hibernomos – retos formos žiurkių vėžio – atvejų skaičiaus padidėjimas. Be to, atliekant 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimą su žiurkėmis, naudojant didžiausią dozę, nustatytas vienas piktybinės hibernomos atvejis. Apskritai šios rūšies navikų paplitimas tarp žiurkių ir žmonių yra labai nedidelis, ir koks mechanizmas sukėlė šių navikų vystymąsi tyrimų su žiurkėmis metu (įskaitant tuos atvejus, kai žiurkės gydytos atalurenu), nenustatyta. Ar ši rizika aktuali žmonėms, nežinoma.

Atliekant 1 metų trukmės tyrimą su 10–12 savaičių šuniukais, nustatyta pakitimų antinksčiuose (židininis uždegimas ir degeneracija tose žievės srityse, kuriose gaminami gliukokortikoidai) ir šiek tiek sutrikusi kortizolio gamyba po egzogeninės stimuliacijos adrenokortikotropiniu hormonu. Šie rezultatai nustatyti, kai sisteminė vaisto ekspozicija šuniukų organizme buvo 0,8 karto didesnė už

AUC nusistovėjusios pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis, kai pacientai ryte, vidurdienį ir vakare vartoja atitinkamai 40 mg/kg per parą ir didesnes Translarna dozes. Atliekant atalureno pasiskirstymo tyrimą su žiurkėmis, didelė vaisto koncentracija nustatyta gyvūnų antinksčiuose.

Be pirmiau minėtų reiškinių, atliekant kartotinių dozių tyrimus, buvo nustatyti keli mažesni neigiamą poveikį turintys reiškiniai, visų pirma sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs pašaro suvartojimas ir padidėjusios kepenys be histologinio koreliato; kokia jų klinikinė reikšmė, nežinoma. Atliekant tyrimus su žiurkėmis ir šunimis tai pat nustatyta lipidų (cholesterolio ir trigliceridų) kiekio kraujo plazmoje pokyčių, kuriuos tikriausiai sukėlė riebalų metabolizmo pokyčiai.

3 mėnesių trukmės tyrimo su atsivestais šunų jaunikliais (1 savaitės amžiaus) metu ir po jo buvusiu 3 mėnesių trukmės stebėjimo laikotarpiu nebuvo pastebėta jokių nepageidaujamų reiškinių, įskaitant poveikį antinksčiams, kai gyvūnams susidariusi sisteminė preparato ekspozicija pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis siekė pacientams nustatytos ekspozicijos pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis AUC rodmenį. Per išankstinius tyrimus su atsivestais šunų jaunikliais (1 savaitės amžiaus) kai kurie gyvūnai netoleravo pradinės sisteminės ekspozicijos, 5–10 kartų didesnės už pacientams nustatytos ekspozicijos pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis AUC rodmenį.

6. FARMACINIAI DUOMENYS

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Polidekstrozė (E1200);
makrogolis;
poloksameras;
manitolis (E421);
krospovidonas;
hidroksietilceliuliozė;
dirbtinė vanilės skonio medžiaga: maltodekstrinas, dirbtinės skonio medžiagos ir propilenglikolis;
koloidinis bevandenis silicis (E551);
magnio stearatas.

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

Geriausia, paruošus vaisto dozę, ją nedelsiant suvartoti. Jeigu paruošta vaistinio preparato dozė buvo laikoma šaldytuve (2–8 °C temperatūroje), nesuvartotą vaistinį preparatą reikia išmesti po 24 valandų, o jeigu ji buvo laikoma kambario (15–30 °C) temperatūroje – po 3 valandų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.
Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Karščiui užsandarintas laminuotas aliuminio folijos paketėlis: polietileno tereftalatas (apsauga nuo vaikų), polietilenas (spalviniai elementai ir poliesterio/folijos sujungimo medžiaga), aliuminio folija (nuo drėgmės apsauganti danga), klėjai (poliuretano klasė), etileno ir metakrilo rūgšties kopolimeras (sandinaminasis plastikas, apsaugantis pakuotę nuo pažeidimo).

Pakuotėje yra 30 paketėlių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Paketėlį reikia atplėsti tik tuomet, kai ruošama vaisto dozė. Visą paketėlio turinį reikia sumaišyti su ne mažiau kaip 30 ml skysčio (vandens, pieno, vaisių sulčių) arba 3 valgomaisiais šaukštais tiršto maisto (jogurto arba obuolių tyrėlės). Prieš vartojant, paruoštą vaisto dozę reikia gerai išmaišyti. Pacientui pageidaujant, skysčio ar tiršto maisto kiekis gali būti didesnis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Translarna 250 mg granulės geriamajai suspensijai
EU/1/13/902/001

Translarna 500 mg granulės geriamajai suspensijai
EU/1/13/902/002

Translarna 1 000 mg granulės geriamajai suspensijai
EU/1/13/902/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2014 m. Liepos 31 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2022 m. Birželio 20 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. 1 priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose. Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

**E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS
SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 str. 7 d., registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Norėdamas patvirtinti atalureno veiksmingumą ir saugumą gydant 5 metų sulaukusius ambulatorinius pacientus, sergančius <i>nonsense</i> tipo mutacijos sukelta Diušeno raumenų distrofija, registruotojas pagal sutartą protokolą turėtų atlikti daugiacentrį, atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotą, 18 mėnesių trukmės placebo kontroliuojamą tyrimą ir 18 mėnesių trukmės atvirojo gydymo tęstinį tyrimą ir pateikti jų rezultatus.	Galutinio tyrimo protokolo pateikimo data: 2022 m. rugsėjo mėn.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**Kartono dėžutė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Translarna 125 mg granulės geriamajai suspensijai
atalurenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename paketėlyje yra 125 mg atalureno.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Granulės geriamajai suspensijai.
30 paketėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/902/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Translarna 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN: {numeris}

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Aluminio paketėlis****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Translarna 125 mg granulės geriamajai suspensijai
atalurenas

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

125 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**Kartono dėžutė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Translarna 250 mg granulės geriamajai suspensijai
atalurenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename paketėlyje yra 250 mg atalureno.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Granulės geriamajai suspensijai.
30 paketėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/902/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Translarna 250 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN: {numeris}

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Aluminio paketėlis****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Translarna 250 mg granulės geriamajai suspensijai
atalurenas

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

250 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**Kartono dėžutė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Translarna 1 000 mg granulės geriamajai suspensijai
atalurenas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename paketėlyje yra 1 000 mg atalureno.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Granulės geriamajai suspensijai.
30 paketėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-IAI)

EU/1/13/902/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Translarna 1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris}
SN: {numeris}
NN: {numeris}

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Aluminio paketėlis****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Translarna 1 000 mg granulės geriamajai suspensijai
atalurenas

Vartoti per burną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 000 mg

6. KITA

Vaistinis preparāts neberegistrēots

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Translarna 125 mg granulės geriamajai suspensijai
Translarna 250 mg granulės geriamajai suspensijai
Translarna 1 000 mg granulės geriamajai suspensijai
atalurenas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Translarna ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Translarna
3. Kaip vartoti Translarna
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Translarna
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Translarna ir kam jis vartojamas

Translarna – tai vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos atalureno.

Translarna gydoma Diušeno raumenų distrofija, kurią sukelia specifinis genetinis defektas, sutrikdantis normalią raumenų veiklą.

Translarna gydomi pacientai nuo 2 metų, kurie gali paeiti.

Prieš pradėdamas gydymą Translarna, jūsų gydytojas ištirs jus arba jūsų vaiką, kad galėtų patvirtinti, jog jūsų ligą galima gydyti šiuo vaistu.

Kaip veikia Translarna?

Diušeno raumenų distrofiją sukelia genetiniai pokyčiai, sukeliantys raumenų baltymo distrofino, kurio reikia tam, kad raumenys tinkamai veiktų, anomaliją. Translarna sudaro sąlygas veiksmingo distrofino gamybai ir padeda raumenims tinkamai funkcionuoti.

2. Kas žinotina prieš vartojant Translarna

Translarna vartoti negalima

- jeigu yra alergija atalurenui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu pacientui taikomas gydymas tam tikrais antibiotikais, pvz., į veną leidžiamais gentamicinu, tobramicinu arba streptomycinu.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Jūsų gydytojas privalo atlikti kraujo tyrimą, kad patvirtintų, jog jūsų ligą galima gydyti Translarna. Jeigu jums yra bet kokių inkstų veiklos sutrikimų, jūsų gydytojas turi reguliariai tikrinti jūsų inkstų veiklą.

Jeigu Jums yra stipriai sutrikusi inkstų veikla (aGFG rodmuo yra < 30 ml/min.) arba Jums atliekama dializė, nes neveikia inkstai (yra galutinės stadijos inkstų liga), gydytojas nustatys, ar gydymas Translarna Jums tinkamas.

Kas 6–12 mėnesių gydytojas tikrins lipidų (riebalų, kaip antai cholesterolio ir trigliceridų) kiekį jūsų kraujyje ir jūsų inkstų veiklą. Jeigu jūs vartojate kortikosteroidų, kas 6 mėnesius gydytojas tikrins jūsų kraujospūdį.

Vaikams ir paaugliams

Šiuo vaistu negalima gydyti vaikų iki 2 metų arba sveriančių mažiau kaip 12 kg, nes jo poveikio šioje pacientų grupėje tyrimų neatlikta.

Kiti vaistai ir Translarna

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui. Visų pirma Translarna negalima vartoti kartu su švirkščiamaisiais antibiotikais gentamicinu, tobramicinu ir streptomycinu. Tai gali pakenkti jūsų inkstų veiklą.

Jeigu vartojate bent vieno iš toliau nurodytų vaistų, pasakykite savo gydytojui.

Vaistas	Paprastai skiriamas...
acikloviras	gydant vėjaraupius
adefoviras	gydant lėtinį hepatitą B ir (arba) ŽIV
atorvastatinas	siekiant sumažinti lipidų kiekį
benzilpenicilinas	sergant sunkiomis infekcijomis
bumetanidas	gydant arba siekiant išvengti stazinio širdies nepakankamumo
kaptoprilas	gydant arba siekiant išvengti stazinio širdies nepakankamumo
ciprofloksacinas	gydant infekcijas
famotidinas	gydant aktyvią dvylikapirštės žarnos opą, gastroezofaginio reflukso ligą
furozemidas	gydant arba siekiant išvengti stazinio širdies nepakankamumo
metotreksatas	sergant reumatoidiniu artritu, psoriaze
olmesartanas	nuo pirminės hipertenzijos suaugusiems
oseltamiviras	siekiant išvengti gripo
fenobarbitalis	siekiant sukelti miegą, išvengti priepuolių
pitavastatinas	siekiant sumažinti lipidų kiekį
pravastatinas	siekiant sumažinti lipidų kiekį
rifampicinas	gydant tuberkuliozę
rozuvastatinas	siekiant sumažinti lipidų kiekį
sitagliptinas	sergant 2 tipo diabetu
valsartanas	gydant arba siekiant išvengti stazinio širdies nepakankamumo

Kai kurių iš šių vaistų poveikis, jų vartojant kartu su Translarna, nebuvo ištirtas, ir jūsų gydytojas gali nuspręsti atidžiai stebėti jūsų sveikatos būklę.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Jeigu pastotumėte vartodama Translarna, nedelsdama pasitarkite su savo gydytoju, nes nėštumo ar žindymo laikotarpiu Translarna vartoti nerekomenduojama.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jeigu jums sukasi galva, nevairuokite, nevažiuokite dviračiu ir nevaldykite mechanizmų.

3. Kaip vartoti Translarna

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į juos.

Translarna tiekiamas po 125, 250 ir 1 000 mg atalureno kiekviename pakelyje. Jūsų gydytojas arba vaistininkas jums pasakys, kiek tiksliai ir kokio stiprumo paketėlių turėtumėte suvartoti kiekvieną kartą.

Jums numatyta Translarna dozė priklauso nuo jūsų kūno svorio. Rekomenduojama dozė iš ryto yra 10 mg/kg kūno svorio, vidurdienį – 10 mg/kg kūno svorio, o vakare – 20 mg/kg kūno svorio (iš viso 40 mg/kg kūno svorio per parą).

Vaistas vartojamas per burną, jį sumaišius su skysčiu arba tirštu maistu.

Atplėškite paketėlį tik tuomet, kai ketinate vartoti vaistą, ir suvartokite visą paketėlyje esantį vaisto kiekį. Visą kiekvieno paketėlio turinį reikia sumaišyti su bent 30 ml skysčiu (vandens, pieno, vaisių sulčių) arba 3 valgomaisiais šaukštais tiršto maisto (jogurto arba obuolių tyrės). Prieš vartojant, paruoštą vaisto dozę reikia gerai išmaišyti. Jeigu norite, skysčio ar tiršto maisto kiekis gali būti didesnis.

Dozavimo lentelė

Svorio diapazonas, kg		Paketėlių skaičius								
		Rytas			Vidurdienis			Vakaras		
		125 mg paketėliai	250 mg paketėliai	1 000 mg paketėliai	125 mg paketėliai	250 mg paketėliai	1 000 mg paketėliai	125 mg paketėliai	250 mg paketėliai	1 000 mg paketėliai
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

Translarna reikia vartoti per burną 3 kartus per parą – ryte, vidurdienį ir vakare. Tarp rytinės ir vidurdienio dozės reikėtų padaryti 6 valandų pertrauką, tarp vidurdienio ir vakarinės dozės – 6 valandų, o tarp vakarinės ir pirmos kitos dienos dozės – 12 valandų pertrauką. Pavyzdžiui, jūs galite pavartoti Translarna 7 val. ryte pusryčiaudami, 13 val. dienos valgydami pietus ir dar kartą maždaug 19 val. vakare vakarieniodami.

Vartodami Translarna, nuolat gerkite vandens ar kitų skysčių, kad išvengtumėte dehidracijos.

Ką daryti pavartojus per didelę Translarna dozę?

Pavartojus didesnę nei rekomenduojama Translarna dozę, kreipkitės į savo gydytoją.

Jums gali pasireikšti nestiprus galvos skausmas, pykinimas, vėmimas arba viduriavimas.

Pamiršus pavartoti Translarna

Jeigu Translarna rytinę arba vidurdienio dozę vėluojate išgerti mažiau nei 3 valandas, o vakarinę dozę – mažiau nei 6 valandas, išgerkite ją. Nepamirškite laiku išgerti kitos dozės.

Jeigu Translarna rytinę arba vidurdienio dozę vėluojate išgerti daugiau kaip 3 valandas, o vakarinę dozę – daugiau kaip 6 valandas, nebeverkite jos. Bet išgerkite kitas dozes laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Svarbu, kad gautumėte tinkamą vaisto dozę. Translarna gali būti ne toks veiksmingas gydant jums pasireiškiančius simptomus, jeigu pavartosite daugiau šio vaistinio preparato, nei rekomenduojama.

Nustojus vartoti Translarna

Nenustokite vartoti Translarna nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Pavartojus Translarna, jums gali pasireikšti vienas ar daugiau iš toliau nurodytų šalutinių reiškinių.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- vėmimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- sumažėjęs apetitas;
- didelis trigliceridų kiekis kraujyje;
- galvos skausmas;
- pykinimas;
- svorio mažėjimas;
- padidėjęs kraujospūdis;
- kosulys;
- kraujavimas iš nosies;
- vidurių užkietėjimas;
- dujos;
- nemalonūs pojūtis skrandyje;
- skrandžio skausmas;
- išbėrimas;
- rankų arba kojų skausmas;
- krūtinės skausmas;
- nevalingas šlapinimasis;
- kraujas šlapime;
- karščiavimas.

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- padidėjęs lipidų kiekis kraujyje;
- padidėję inkstų veiklos tyrimų rodikliai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Translarna

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir paketėlio po „Tinka iki“ ir „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia

Paruošus kiekvieną vaistinio preparato dozę, ją reikia nedelsiant suvartoti. Jeigu paruošta vaistinio preparato dozė buvo laikoma šaldytuve (2–8 °C temperatūroje), nesuvartotą vaistinį preparatą reikia išmesti po 24 valandų, o jeigu ji buvo laikoma kambario (15–30 °C) temperatūroje – po 3 valandų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Translarna sudėtis

Translarna tiekiamas 3 stiprumų; kiekviename paketėlyje yra 125, 250 arba 1 000 mg veikliosios medžiagos, vadinamos atalurenu. Pagalbinės medžiagos yra polidekstrozė (E1200), makrogolis, poloksameras, manitolis (E421), krospovidonas, hidroksietilceliuliozė, dirbtinė vanilės skonio medžiaga (maltodekstrinas, dirbtinės skonio medžiagos ir propilenglikolis), bevandenis koloidinis silicis (E551), magnio stearatas.

Translarna išvaizda ir kiekis pakuotėje

Translarna – tai į paketėlius supakuotos baltos arba beveik baltos granulės geriamajai suspensijai. Translarna tiekiamas pakuotėmis po 30 paketėlių.

Registruotojas

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

Gamintojas

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Jungtinė Karalystė

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1,

52-55 Sir John Rogerson's Quay,
Dublin 2
D02 NA07
Airija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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. (Airija)
+353 (0)1 447 5165
medinfo@ptcbio.com

FR
PTC Therapeutics France
Tel: +33(0)1 76 70 10 01
medinfo@ptcbio.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.