ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Translarna 125 mg bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
Translarna 250 mg bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
Translarna 1000 mg bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Translarna 125 mg bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
Kull qartas fih 125 mg ataluren.

Translarna 250 mg bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
Kull qartas fih 250 mg ataluren.

Translarna 1000 mg bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
Kull qartas fih 1000 mg ataluren.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq.
Bċejjeċ żgħar bojod għal bajdana fl-isfar.

4. TAGĦRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Translarna huwa indikat għall-kura ta' distrofija muskolari ta' Duchenne li tirriżulta minn mutazzjoni nonsense fil-ġene ta' dystrophin, f'pazjenti ambulatorji li għandhom sentejn u aktar (ara sezzjoni 5.1).

Il-preżenza ta' mutazzjoni nonsense fil-ġene ta' dystrophin għandha tiġi ddeterminata minn ittestjar ġenetiku (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Translarna għandha tinbeda biss minn tobba b'esperjenza fil-ġestjoni ta' distrofija muskulari ta' Duchenne/Becker.

Pożoloġija

Ataluren għandu jingħata fil-ħalq kuljum f'3 dożi.

L-ewwel doża għandha tittieħed filgħodu, it-tieni f'nofsinhar, u t-tielet filgħaxija. L-intervalli ta' dożaġġ irrakkomandati huma 6 sigħat bejn id-dożi ta' filgħodu u nofsinhar, 6 sigħat bejn id-dożi ta' nofsinhar u filgħaxija, u 12-il siegħa bejn id-doża ta' filgħaxija u l-ewwel doża fil-jum ta' wara.

Id-doża rakkomandata hija 10 mg/kg piż tal-ġisem filgħodu, 10 mg/kg piż tal-ġisem f'nofsinhar, u 20 mg/kg piż tal-ġisem filgħaxija (għal doża ta' kuljum totali ta' 40 mg/kg piż tal-ġisem).

Translarna huwa disponibbli fi qratas ta' 125 mg, 250 mg jew 1000 mg. It-tabella ta' hawn taħt tipprovdi informazzjoni dwar liema qawwa/qawwiet ta' qratas għandek tuża fil-preparazzjoni tad-doża rrakkomandata skont il-medda tal-piż tal-ġisem.

Medda ta' Piż (kg)		**Għadd ta' qratas**								
		Filgħodu			**Nofsinhar**			**Filgħaxija**		
		qratas ta' 125 mg	**qratas ta' 250 mg**	**qratas ta' 1000 mg**	**qratas ta' 125 mg**	**qratas ta' 250 mg**	**qratas ta' 1000 mg**	**qratas ta' 125 mg**	**qratas ta' 250 mg**	**qratas ta' 1000 mg**
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Doża mdewma jew maqbuża
Jekk ikun hemm dewmien fl-għoti ta' ataluren ta' inqas minn 3 sigħat wara d-dożi ta' filgħodu jew nofsinhar jew inqas minn 6 sigħat wara d-doża ta' filgħaxija, id-doża għandha tittieħed mingħajr ebda bidla fl-iskedi tad-dożi sussegwenti. Jekk ikun hemm dewmien ta' aktar minn 3 sigħat wara d-dożi ta' filgħodu jew nofsinhar jew aktar minn 6 sigħat wara d-doża ta' filgħaxija, id-doża ma għandhiex tittieħed, u l-pazjenti għandhom ikomplu bl-iskeda ta' dożaġġ tas-soltu tagħhom. Il-pazjenti ma għandhomx jieħdu doża doppja jew żejda jekk jaqbżu doża. Huwa importanti li tingħata d-doża t-tajba. Żieda fid-doża aktar mid-doża rakkomandata tista' tiġi assoċjata ma' tnaqqis fl-effikaċja.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani
Is-sigurtà u l-effikaċja ta' atalurne f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi
M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi. Mhux irrakkomandat trattament ta' pazjenti b'indeboliment renali sever (eGFR <30 mL/min) jew mard renali fl-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied
L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-fwiedi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika
Pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem ta' ≥12 kg huma ttrattati skont ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ skont il-firxa tal-piż tal-ġisem (ara t-tabella ta' dożaġġ ta' hawn fuq). Id-doża rrakkomandata hija l-istess għall-firxa tal-etajiet kollha, jiġifieri 10 mg/kg piż tal-ġisem filgħodu, 10 mg/kg piż tal-ġisem f'nofsinhar, u 20 mg/kg piż tal-ġisem filgħaxija (għal doża totali ta' 40 mg kuljum/kg piż tal-ġisem).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Translarna fi tfal <12 kg u li għandhom bejn 6 xhur u sentejn ma ġewx determinati s'issa. L-ebda tagħrif mhu disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Translarna għandu jingħata fil-ħalq wara li jitħallat ma' suspensjoni f'likwidu jew ma' ikel semisolidu. Il-qratas għandhom jinfetħu biss meta titħejja d-doża. Il-kontenut sħiħ ta' kull qartas għandu jitħallat ma', tal-anqas 30 ml ta' likwidu (ilma, ħalib, meraq tal-frott), jew 3 imgħaref ta' ikel semisolidu (jogurt jew zalza tat-tuffieħ). Id-doża preparata għandha titħallat sew qabel l-għoti. L-ammont ta' likwidu jew ikel semisolidu jista' jiżdied abbażi tal-preferenza tal-pazjent. Il-pazjenti għandhom jieħdu d-doża sħiħa.

Għal struzzjonijiet dwar ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-għoti, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

L-użu konkomitanti ta' aminoglikosidi ġol-vina (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazjenti li ma għandhomx mutazzjoni nonsense

Il-pazjenti għandu jkollhom mutazzjoni nonsense fil-ġene ta' dystrophin bħala parti mill-istat tal-marda diġà eżistenti tagħhom, kif iddeterminat mill-ittestjar ġenetiku. Pazjenti li ma għandhomx mutazzjoni nonsense ma għandhomx jingħataw ataluren.

Indeboliment tal-kliewi

Żieda fl-esponiment għal ataluren u fil-metabolit ta' ataluren ġiet irrappurtata f'pazjenti b'indeboliment renali sever (eGFR <30 mL/min). It-tossiċità tal-metabolit mhijiex magħrufa. Esponiment ogħla għal ataluren kienet assoċjata ma' tnaqqis potenzjali fl-effikaċja. Għalhekk, pazjenti b'indeboliment renali sever jew mard tal-kliewi fl-aħħar stadju għandhom jiġu ttrattati b'ataluren biss jekk il-benefiċċju kliniku antiċipat ikun akbar mir-riskju potenzjali, u għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal tossiċità possibbli tal-metabolit u tnaqqis fl-effikaċja. Għandha tiġi kkunsidrata doża iktar baxxa ta' ataluren.

It-trattament m'għandux jinbeda f'pazjenti li ma kinux ittrattati qabel b'EGFR <30 mL/min (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Bidliet fil-profil tal-lipidi

Peress li kienu rrapportati bidliet fil-profil tal-lipidi (żieda fit-trigliċeridi u l-kolesterol) għal xi pazjenti fi provi kliniċi, huwa rrakkomandat li l-kolesterol totali, LDL, HDL, u t-trigliċeridi jiġu ssorveljati fuq bażi annwali f'pazjenti b'distrofija muskolari ta' Duchenne b'mutazzjoni nonsense (nmDMD) li jingħataw ataluren, jew aktar spiss kif meħtieġ abbażi tal-istatus kliniku tal-pazjent.

Pressjoni għolja bl-użu ta' kortikosterojdi sistemiċi konkomitanti

Peress li kienet irrapportata pressjoni għolja bl-użu ta' kortikosterojdi sistemiċi konkomitanti għal xi pazjenti fi provi kliniċi, huwa rrakkomandat li l-pressjoni tad-demm sistolika u dijastolika waqt il-mistrieħ tiġi ssorveljanta kull 6 xhur f'pazjenti nmDMD li jirċievu ataluren flimkien ma' kortikosterojdi, jew aktar spiss kif meħtieġ abbażi tal-istatus kliniku tal-pazjent.

Sorveljanza tal-funzjoni tal-kliewi

Minħabba li ġew osservati żidiet żgħar fil-medja tal-krejatinina fis-serum, nitroġenu fl-urea tad-demm (BUN) u cystatin C fi studji kkontrollati ta' nmDMD, huwa rrakkomandat li l-krejatinina fis-serum, BUN, u cystatin C jiġu ssorveljati kull 6 sa 12-il xahar f'pazjenti nmDMD li jirċievu ataluren, jew aktar spiss kif meħtieġ abbażi tal-istatus kliniku tal-pazjent.

Interazzjoni potenzjali ma' prodotti mediċinali oħrajn

Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta ataluren jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li huma indutturi ta' UGT1A9, jew sottostrati ta' OAT1 jew OAT3 (ara sezzjoni 4.5).

Aminoglikosidi

L-aminoglikosidi ntwerew li jnaqqsu l-attività readthrough ta' ataluren *in vitro*. Barra minn hekk, ataluren instab li jżid in-nefrotossiċità ta' aminoglikosidi ġol-vina. L-għoti ta' dawn il-prodotti mediċinali flimkien ma' ataluren għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.3). Peress li l-mekkaniżmu li permezz tiegħu ataluren iżid in-nefrotossiċità ta' aminoglikosidi ġol-vina mhuwiex magħruf, l-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali nefrotossiċi oħra ma' ataluren mhuwiex irrakkomandat. Jekk dan ma jkunx jista' jiġi evitat (eż. vancomycin biex tiġi kkurata MRSA), hija rrakkomandata sorveljanza b'attenzjoni tal-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 4.5)

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Aminoglikosidi

Ataluren ma għandux jingħata flimkien ma' aminoglikosidi ġol-vina, abbażi ta' każijiet ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi osservati fi prova klinika f'pazjenti b'nmCF (ara sezzjoni 4.3).

Seħħew elevazzjonijiet fil-krejatinina fis-serum f'diversi pazjenti nmCF kkurati b'ataluren u aminoglikosidi ġol-vina flimkien ma' antibijotiċi oħra għall-aggravar ta' fibroži ċistika. L-elevazzjonijiet fil-krejatinina fis-serum ġew lura għal normali fil-każijiet kollha, bi twaqqif tal-aminoglikosidi ġol-vina, u jew kontinwazzjoni jew interruzzjoni ta' Translarna. Dawn is-sejbiet issuġġerixxew li l-għoti ta' Translarna flimkien ma' aminoglikosidi ġol-vina jista' jżid l-effett nefrotossiku tal-aminoglikosidi. Għalhekk, jekk tkun meħtieġa kura b'aminoglikosidi ġol-vina, il-kura b'Translarna għandha titwaqqaf u tista' titkompla jumejn wara li jkun spiċċa l-għoti tal-aminoglikosidu. L-effett tal-għoti ta' ataluren flimkien ma' prodotti mediċinali nefrotossiċi oħra mhuwiex magħruf.

Id-deidrazzjoni tista' tkun fattur li jikkontribwixxi f'xi wħud minn dawn il-każijiet. Il-pazjenti għandhom iżommu idrazzjoni xierqa meta jkunu qegħdin jieħdu ataluren (ara sezzjoni 4.4).

L-effett ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq il-farmakokinetika ta' ataluren
Abbażi ta' studji *in vitro*, ataluren huwa sottostrat ta' UGT1A9. L-għoti flimkien ta' rifampicin, induttur qawwi ta' enzimi metaboliċi li jinkludu UGT1A9, naqqas l-esponiment ta' ataluren b'29%. Is-sinifikat ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin mhuwiex magħruf. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta ataluren jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma indutturi ta' UGT1A9 (eż. rifampicin).

L-effett ta' ataluren fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħra
Abbażi ta' studji *in vitro*, ataluren għandu l-potenzjal li jinibixxi UGT1A9, trasportatur tal-anjonu organiku 1 (OAT1), trasportatur tal-anjonu organiku 3 (OAT3) u anjonu organiku li jittrasporta polypeptide 1B3 (OATP1B3). L-għoti flimkien ta' ataluren ma' mycophenolate mofetil f'individwi b'saħħithom ma affettwax l-esponiment tal-metabolit attiv tiegħu, mycophenolic acid (sottostrat ta' UGT1A9). L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ meta ataluren jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' UGT1A9.

Fi studju kliniku biex jevalwa l-potenzjal ta' ataluren biex jinibixxi s-sistema ta' trasport ta' OATP1B3 permezz ta' doża waħda ta' 80 mg telmisartan, substrat ta' OATP1B3 selettiv in-vitro, ataluren żied l-esponiment għal telmisartan bi 28 %. Dan l-effett jitqies bħala klinikament mhux rilevanti. Madankollu, id-daqs ta' dan l-effett jista' jkun ikbar għad-doża ta' 40 mg ta' telmisartan. Għalhekk, għandha tiġi eżerċitata l-kawtela meta ataluren jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' OAT1 jew OATP1B3 minħabba r-riskju ta' konċetrazzjoni miżjuda ta' dawn il-prodotti mediċinali (eż. oseltamivir, aciclovir, captopril, furosemide, bumetanide, valsartan, pravastatin, rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin).

Għandha tiġi eżerċitata kawtela wkoll meta ataluren jingħata flimkien ma' sottostrati ta' OAT3 (eż., ciprofloxacin), speċjalment dawk is-sottostrati ta' OAT3 b'medda terapewtka dejqa. Fi studju kliniku, il-grad tal-esponiment għal ciprofloxacin kien 32% ogħla fil-preżenza ta' ataluren. Fi studju kliniku separat, il-grad ta' esponiment għal adefovir kien 60% ogħla fil-preżenza ta' ataluren. Għandu jkun hemm kawtela meta ataluren jingħata flimkien ma' adefovir.

Abbażi ta' studji *in vitro*, ataluren mhuwiex mistenni li jkun inibitur la ta' trasport medjat b'p-gp u lanqas ta' mataboliżmu medjat b'ċitokromju P450. Bl-istess mod, ataluren mhuwiex mistenni *in vivo* li jkun induttur ta' isoenzimi taċ-ċitokromju P450.

L-għoti ta' kortikosterojdi (deflazacort, prednisone jew prednisolone) flimkien ma' ataluren ma affettwax il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' ataluren. Ma ġiet osservata l-ebda bidla klinikament rilevanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' kortikosterojdi bl-għoti flimkien ta' ataluren. Din id-dejta ma tindika ebda interazzjoni ta' mediċina ma' oħra bejn kortikosterojdi u ataluren, u ma kien meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

<u>Prodotti mediċinali li jaffettwaw it-trasportatur ta' p-glycoprotein</u>

In vitro, ataluren mhuwiex sottostrat għat-trasportatur ta' p-glycoprotein. Il-farmakokinetika ta' ataluren hija improbabbli li tiġi affettwata minn prodotti mediċinali li jinibixxu t-trasportatur ta' p-glycoprotein.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

Tqala

M'hemmx dejta adegwata dwar l-użu ta' ataluren f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva biss f'dożijiet li rriżulta f'tossiċità materna (ara sezzjoni 5.3).
Bħala miżura ta' prekawzjoni, huwa rrakkomandat li jiġi evitat l-użu ta' ataluren matul it-tqala.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk ataluren/metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika disponibbli fl-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' ataluren/metaboliti fil-ħalib tas-sider (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid li jiġu mreddgħin mhux eskluż.

It-treddigħ għandu jitwaqqaf matul il-kura b'ataluren.

Fertilità

Dejta mhux klinika ma żvelat l-ebda periklu għall-bnedmin abbażi ta' studju ta' fertilita standard tan-nisa u l-irġiel fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila tas-sewqan u t-tħaddim tal-magni

L-effett ta' ataluren fuq is-sewqan, fuq iċ-ċikliżmu, jew fuq l-użu ta' magni ma ġiex ittestjat. Il-pazjenti li jesperjenzaw sturdament għandhom jużaw kawtela fis-sewqan, iċ-ċikliżmu jew l-użu tal-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' ataluren hu bbażat fuq dejta miġbura minn żewġ studji double-blind li damu 48 ġimgħa, li fihom il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollati bil-plaċebo, li twettqu f'total ta' 232 pazjenti rġiel b'distrofija muskolari ta' Duchenne (nmDMD) ikkawżata minn mutazzjoni nonsense, ikkurati bid-doża rakkomandata ta' 40 mg/kg/jum (10, 10, 20 mg/kg; n=172), jew f'doża ta' 80 mg/kg/jum (20, 20, 40 mg/kg; n=60), meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bil-plaċebo (n=172).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni fiż-2 studji kkontrollati bi plaċebo kienu rimettar, dijarea, dardir, uġigħ ta' ras, uġigħ addominali fin-naħa ta' fuq, u gass, li kollha seħħew f'≥5% tal-pazjenti kollha kkurati b'ataluren. Fiż-żewġ studji, 1/232 (0.43%) tal-pazjenti kkurati b'ataluren ma komplewx il-kura minħabba reazzjoni avversa ta' stitikezza, u 1/172 (0.58%) tal-pazjenti fuq il-plaċebo waqqfu l-kura minħabba reazzjoni avversa ta' progressjoni tal-marda (telf ta' ambulazzjoni).

Sar studju open-label li jinkludi pazjenti minn 2 sa 5 snin (n = 14) biex jevalwa l-PK u s-sigurtà ta' ataluren. Frekwenza ogħla ta' telqa (7.1%), deni (42.9%), infezzjoni fil-widnejn (28.6%), u raxx (21.4%) kienu rrappurtati f'pazjenti minn 2 sa 5 snin meta mqabbla ma' pazjenti ta' 5 snin u aktar. Madankollu, dawn il-kundizzjonijiet huma rrappurtati b'mod aktar frekwenti fit-tfal iżgħar b'mod ġenerali. Id-dejta dwar is-sigurtà minn 28 ġimgħa ta' terapija wriet profil ta' sigurtà simili ta' ataluren f'pazjenti minn 2 sa 5 snin meta mqabbla ma' pazjenti ta' 5 snin u aktar.

Ir-reazzjonijiet avversi ġeneralment kienu ħfief jew moderati fis-severità, u l-ebda avvenimenti avversi serji relatati mal-kura ma ġew irrappurtati fost pazjenti kkurati b'ataluren f'dawn iż-2 studji.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti b'nmDMD ikkurati bid-doża rakkomandata ta' kuljum ta' 40 mg/kg/jum ta' ataluren fiż-2 studji kkontrollati bil-plaċebo huma ppreżentati f'Tabella 1. Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'>1 pazjent fil-grupp ta' 40 mg/kg/jum, bi frekwenza li kienet akbar minn dik tal-grupp tal-plaċebo, huma ppreżentati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA, Terminu Ppreferut, u l-frekwenza. Il-gruppi ta' frekwenza huma definiti fil-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna (≥ 1/10) u komuni (≥ 1/100 sa < 1/10).

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'>1 tal-pazjenti kkurati b'ataluren b'nmDMD fi frekwenza ikbar minn dik tal-plaċebo fiż-2 studji kkontrollati bi plaċebi (analiżi miġbura)

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	**Komuni ħafna**	**Komuni**	**Frekwenza mhux magħrufa**
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Nuqqas ta' aptit ipertrigliċeridemija	Bidla fil-profili tal-lipidi (żieda fit-trigliċeridi u l-kolesterol)
Disturbi fis-sistema nervuża		Uġigħ ta' ras	
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Sogħla, epistassi	
Disturbi gastrointestinali	Rimettar	Dardir, uġigħ fin-naħa ta' fuq tal-addome, gass, skumdità fl-addome, stitikezza,	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Raxx eritematuż	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Uġigħ fl-estremitajiet, uġigħ muskuloskeletali fis-sider	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		Ematurija, enuresi	Bidla fit-testijiet tal-funzjoni tal-kliewi (żieda fil-krejatinina, in-nitroġenu fl-urea tad-demm, cystatin C)
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Deni, tnaqqis fil-piż	

Fi studju open-label ta' estensjoni, li dam 48 ġimgħa, f'pazjenti b'nmDMD li setgħu jimxu jew le, wera profil simili tas-sigurtà. Dejta dwar is-sigurtà fit-tul mhijiex disponibbli.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula (anormalitajiet tal-laboratorju)

Lipidi fis-serum
Ġiet osservata żieda fil-lipidi tas-serum, jiġifieri kolesterol u trigliċeridi. Kien hemm każijiet irrappurtati fejn din iż-żieda għal valuri għolja anormali kienet diġà osservata wara 4 ġimgħat.

Testijiet tal-funzjoni tal-kliewi
Matul l-istudji li fihom il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollati bi placebo, ta' nmDMD, ġew osservati żidiet żgħar fil-medja tal-krejatinina fis-serum, 'BUN u cystatin C. Il-valuri kellhom xejra li jistabbilizzaw kmieni fl-istudju u ma żdidux aktar b'kura li tkompliet.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Il-voluntiera b'saħħithom li jirċievu doża orali unika ta' 200 mg/kg ta' ataluren esperjenzaw sintomi, temporanji bi grad baxx ta' uġigħ ta' ras, nawseja, rimettar u dijarea. Ma ġiet osservata l-ebda reazzjoni serja avversa f'dawn l-individwi. Fil-każ ta' doża eċċessiva suspettata, għandha tiġi pprovduta kura medika ta' appoġġ inkluż konsultazzjoni ma' professjonist tal-kura tas-saħħa u osservazzjoni mill-qrib tal-istatus kliniku tal-pazjent.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Grupp farmokoterapewtiku: Mediċini oħrajn għal disturbi tas-sistema muskoloskeletali, kodiċi ATC: M09AX03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Mutazzjoni nonsense fir-riżultati tad-DNA fi stop codon prematur f'mRNA. Dan l-istop codon prematur fl-mRNA jikkawża mard billi jittermina l-qlib qabel ma tiġi ġġenerata proteina b'tul sħiħ. Ataluren jippermetti r-readthrough ta' ribosomal ta' mRNA li jkun fihom tali stop codon prematur, li jirriżulta fil-produzzjoni ta' proteina b'tul sħiħ.

Effetti farmakodinamiċi

L-esperimenti *in vitro* mhux kliniċi f'analiżijiet ta' ċelloli b'mutazzjoni nonsense u larvi tal-ħut ikkultivati f'soluzzjoni ta' ataluren urew li ataluren ippermetta r-readthrough ta' ribosomal b'relazzjoni ta' rispons fil-konċentrazzjoni f'forma ta' qanpiena (forma ta' U bil-maqlub). L-ipoteżi hija li r-relazzjoni ta' rispons għal doża *in vivo* tista' wkoll tkun forma ta' qanpiena, iżda d-dejta *in vivo* kienet wisq limitata biex tikkonferma din l-ipoteżi f'ġurdien bħala mudell għal nmDMD u fil-bnedmin.

Studji *in vitro* mhux kliniċi jissuġġerixxu li espożizzjoni kontinwa għal ataluren tista' tkun importanti biex tiġi mmassimizzata l-attività u li l-effetti tas-sustanza attiva fuq ir-read-through ta' ribosomal ta' stop codons prematuri jerġgħu lura għalli kienu ftit wara l-irtirar ta' ataluren.

Effikaċja klinika u sigurtà

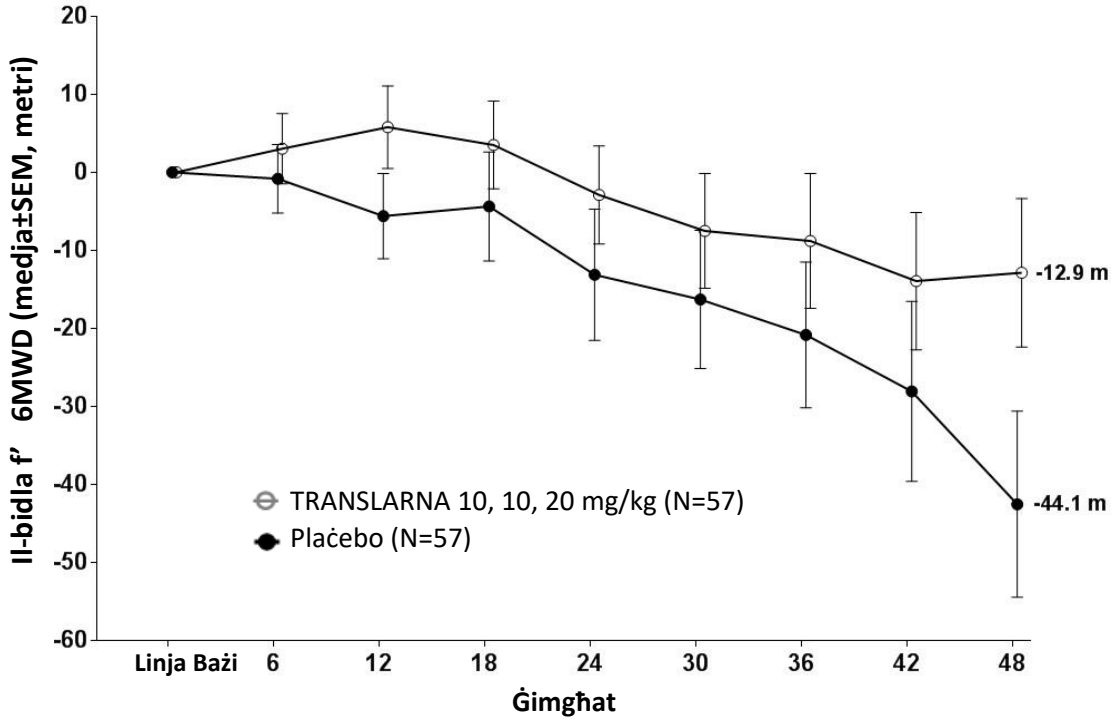
L-effikaċja u s-sigurtà ta' Translarna kienu evalwati f'2 provi randomizzati, double-blind, ikkontrollati bi plaċebo, dwar nmDMD. Il-punt aħħari primarju tal-effikaċja fiż-żewġ provi kienet bidla fid-Distanza tal-Mixja ta' 6 Minuti (6MWD, 6 Minute Walk Distance) f'Ġimgħa 48. Punti aħħarin oħrajn inklużi fiż-żewġ provi kienu ż-żmien għal aggravament persistenti ta' 10% fis-6MWD, il-bidla fil-ħin biex persuna tiġri/timxi 10 metri f'Ġimgħa 48, il-bidla fil-ħin biex persuna titla' 4 tarġiet f'Ġimgħa 48, u l-bidla fil-ħin biex persuna tinżel 4 tarġiet f'Ġimgħa 48. Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom konferma dokumentata tal-preżenza ta' mutazzjoni nonsense fil-ġene dystrophin kif determinat mis-sekwenzar tal-ġeni.

Studju 1 evalwa 174 pazjent raġel li għandhom bejn il-5 snin u l-20 sena. Il-pazjenti kollha kienu meħtieġa li kienu kapaċi jimxu ≥75 metru mingħajr il-ħtieġa ta' apparat ta' għajnuna matul skrinjar ta' Test tal-Mixi ta' 6 Minuti (6MWT). Il-maġġoranza tal-pazjenti fil-gruppi ta' kura kollha kienu Kawkasi (90%). Il-pazjenti kienu randomizzati fi proporzjon ta' 1:1:1 u rċevew ataluren jew plaċebo 3 darbiet kuljum (filgħodu, nofsinhar, u filgħaxija), b'57 li rċevew ataluren 40 mg/kg/jum (10-, 10-, 20-mg/kg), 60 li rċevew ataluren 80 mg/kg/jum (20-, 20-, 40 mg/kg), u 57 li rċivew placebo.

Fi Studju 1, analiżi post hoc tal-punt aħħari primarju wriet li mil-linja bażi sat-48 Ġimgħa, il-pazjenti li rċevew ataluren 40 mg/kg/jum kellhom tnaqqis medju ta' 12.9 metru f'6MWD, u l-pazjenti li rċevew plaċebo kellhom tnaqqis medju ta' 44.1 metru f'6MWD (Figura 1). Għalhekk, il-bidla medja fis-6MWD osservata mil-linja bażi sat-48 Ġimgħa kienet 31.3 metru aħjar fil-fergħa ta' ataluren 40 mg/kg/jum milli fil-fergħa ta' plaċebo (p=0.056). Fi stima ta' mudell statistiku, id-differenza medja kienet ta' 31.7 metri (p aġġustata=0.0367). Ma kien hemm l-ebda differenza bejn ataluren 80 mg/kg/jum u plaċebo.

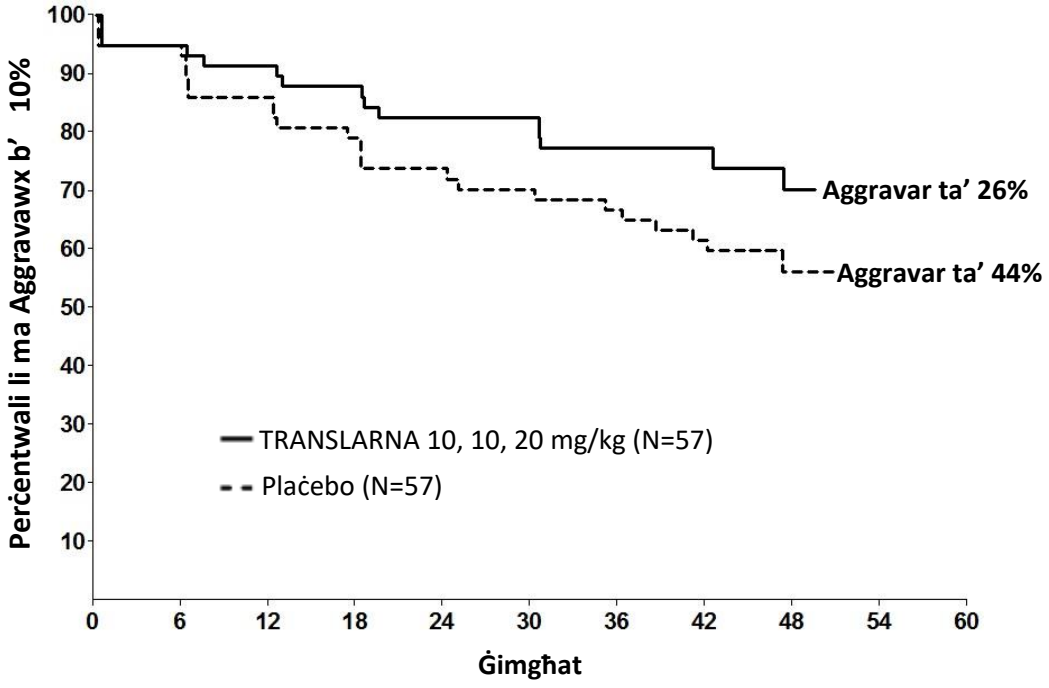
Dawn ir-riżultati jindikaw li ataluren 40 mg/kg/jum inaqqas it-telf tal-ħila li timxi f'pazjenti nMDMD.

Figura 1. Il-Bidla Medja f'Distanza ta' Mixi ta' 6 Minuti (Studju 1)



Analiżi post-hoc taż-żmien għal 10 % aggravar persistenti f'6MWD uriet li 26 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' ataluren 40 mg/kg/jum għamlu progress fit-48 Ġimgħa meta mqabbla ma' 44 % fil-grupp ta' plaċebo (p=0.0652) (Figura 2). Ma kien hemm l-ebda differenza bejn ataluren 80 mg/kg/jum u plaċebo. Dawn ir-riżultati jindikaw li inqas pazjenti li rċevew ataluren 40 mg/kg/jum aggravaw f'6MWD matul 48 ġimgħa.

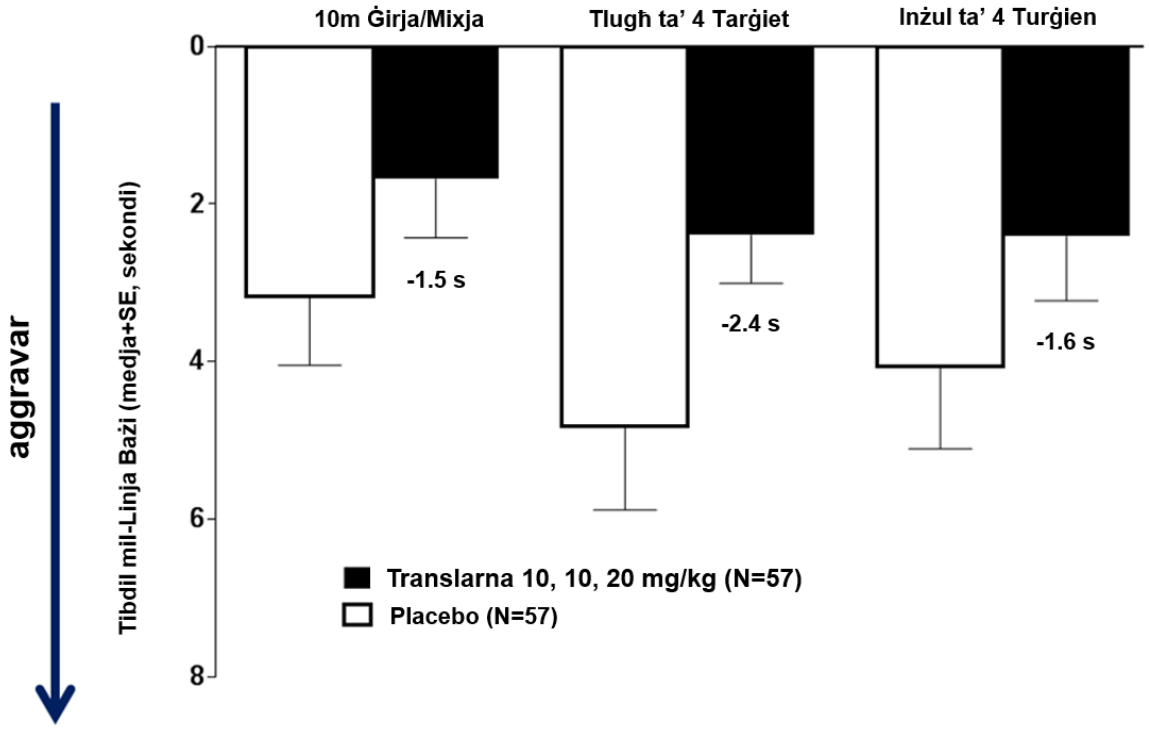
Figura 2. Kurva Kaplan-Meier taż-Żmien għal Aggravar ta' 10% 6MWD Persistenti (Studju 1)



F'testijiet ta' funzjoni bil-ħin (TFTs), testijiet ta' ħin għal ġirja/mixja ta' 10 metri, ħin biex pazjent jitla' 4 tarġiet, u l-ħin biex jinżel 4 tarġiet, il-pazjenti kkurati b'ataluren urew żidiet iżgħar fil-ħin li jieħdu biex jiġru/jimxu 10 metri, tlugħ ta' 4 tarġiet, u nżul ta' 4 tarġiet, li tindika tnaqqis fil-progressjoni nmDMD relattiv għal plaċebo.

Il-bidla medja fit-testijiet tal-funzjoni bil-ħin mil-linja bażi sat-48 Ġimgħa kienet aħjar fil-fergħa ta' ataluren 40 mg/kg/jum milli fi plaċebo fil-ħin għall-ġiri/mixi ta' 10 metri (b'1.5 sekonda aħjar), il-ħin għat-tlugħ ta' 4 tarġiet (2.4 sekondi aħjar), u l-ħin għall-inżul ta' 4 tarġiet (1.6 sekonda aħjar), Figura 3.

Figura 3. Bidla Medja fit-Testijiet tal-Funzjoni bil-Ħin (Studju 1)



6MWD Riżultati f'Pazjenti b'Linja Bażi 6MWD < 350 metri.

F'pazjenti b'linja bażi 6MWD < 350 metru, il-bidla medja fis-6MWD osservata mil-linja bażi sa 48 Ġimgħa kienet 68 metru aħjar mill-fergħa ta' 40 mg/kg/jum ta' ataluren milli mill-fergħa ta' plaċebo (p=0.0053).

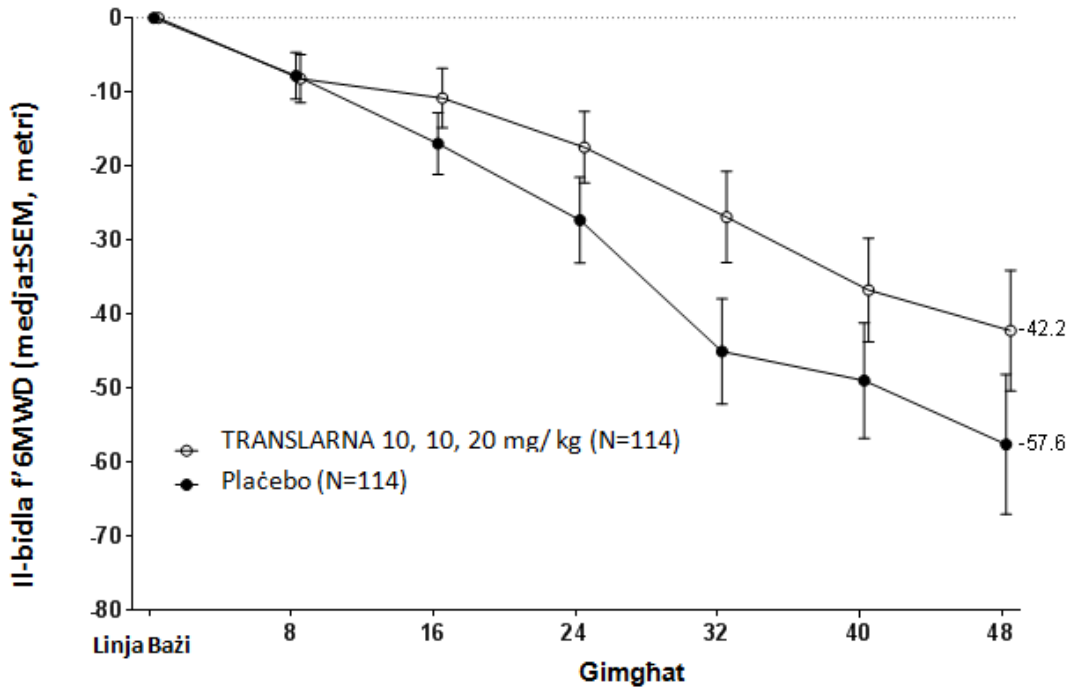
F'dawn il-pazjenti, il-bidla medja fit-testijiet tal-funzjoni bil-ħin mil-linja bażi sat-48 Ġimgħa kienet aħjar fil-fergħa ta' ataluren 40 mg/kg/jum milli fi plaċebo fil-ħin għall-ġiri/mixi ta' 10 metri (b'3.5 sekonda aħjar), il-ħin għat-tlugħ ta' 4 tarġiet (6.4 sekondi aħjar), u l-ħin għall-inżul ta' 4 tarġiet (5.0 sekondi aħjar).

Studju 2 evalwa 230 pazjenti rġiel, li kellhom minn 7 sa 14-il sena. Il-pazjenti kollha kienu meħtieġa li jkunu kapaċi jimxu ≥150 metri u inqas minn 80% imbassar mingħajr il-ħtieġa ta' tagħmir ta' assistenza matul *screening* 6MWT. Il-maġġoranza tal-pazjenti fiż-żewġ gruppi ta' kura kienu Kawkasi (76%). Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 u rċivew ataluren 40 mg/kg/jum (n=115) jew plaċebo (n=115) 3 darbiet kuljum (filgħodu, f'nofsinhar, u filgħaxija).

Pazjenti kkurati b'ataluren kellhom benefiċċju kliniku kif imkejjel minn differenzi numerikament favorevoli kontra l-plaċebo fil-punti aħħarin kollha primarji u sekondarji tal-effikaċja. Billi li l-punt aħħari primarju (bidla fis-6MWD mil-linja bażi sa Ġimgħa 48) ma laħaqx sinifikat statistiku (p≤0.05), il-valuri p l-oħrajn kollha għandhom jiġu kkunsidrati bħala nominali.

Fil-popolazzjoni ITT, id-differenza bejn il-partijiet tal-istudju dwar ataluren u l-plaċebo fil-bidla medja fis-6MWD osservata mil-linja bażi sa Ġimgħa 48, kienet ta' 15.4 metri aħjar fil-parti tal-istudju dwar ataluren 40 mg/kg/jum milli fil-parti tal-istudju dwar plaċebo. F'mudell ibbażat fuq l-istatistika, id-differenza medja stmata kienet ta' 13-il metru (p=0.213), Figura 4. Is-separazzjoni bejn ataluren u l-plaċebo nżammet minn Ġimgħa 16 sat-tmiem tal-istudju.

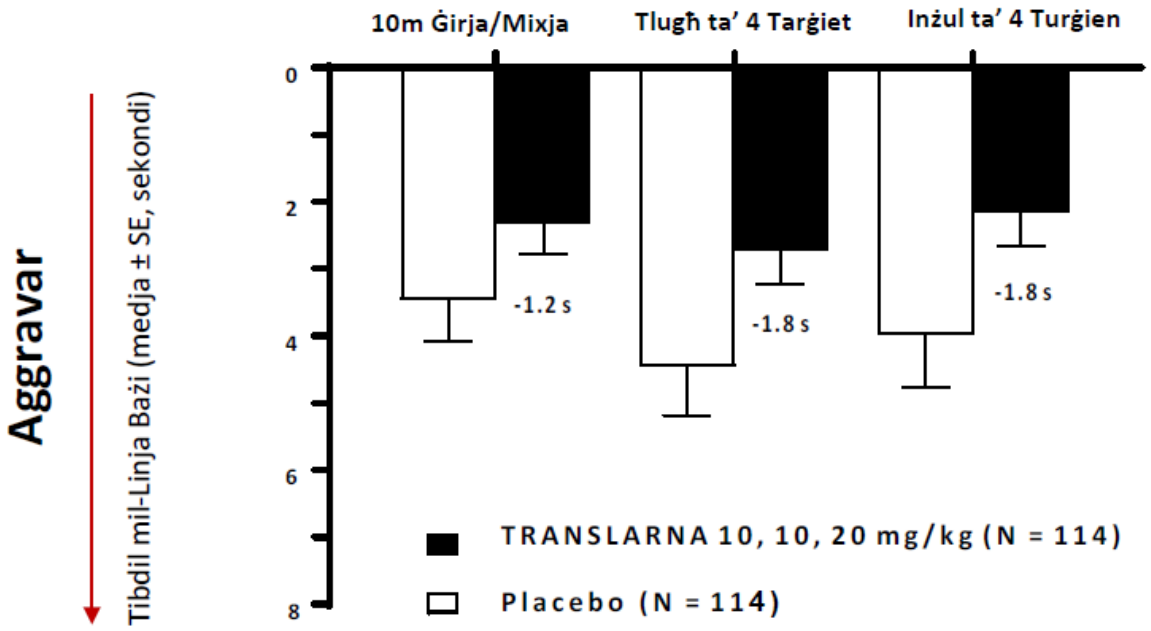
Figura 4. Bidla Medja fid-Distanza tal-Mixja ta' 6 Minuti (Studju 2)



Fuq perjodu ta' 48 ġimgħa, pazjenti kkurati b'ataluren, urew inqas tnaqqis fil-funzjoni tal-muskoli, kif muri minn żidiet iżgħar fil-ħin biex jiġru/jimxu 10 metri, jitilgħu 4 tarġiet, u jinżlu 4 tarġiet, fil-grupp ikkurat b'ataluren meta mqabbla mal-plaċebo. Id-differenzi li ffavorixxew lil ataluren kontra l-plaċebo fil-bidliet medji fit-testijiet tal-funzjoni li fihom ittieħdet nota tal-ħin, f'Ġimgħa 48 fil-popolazzjoni ITT, laħqu l-limitu għal differenza klinikament sinifikanti (bidliet minn ~1 sa 1.5 sekondi).

Il-bidla medja fit-testijiet tal-funzjoni li fihom ittieħdet nota tal-ħin, mil-linja bażi sa Ġimgħa 48, kienet aħjar fil-parti tal-istudju dwar ataluren 40 mg/kg/jum milli fil-plaċebo, fil-ħin osservat biex persuna tiġri/timxi 10 metri (aħjar b'1.2 sekondi, p=0.117), u l-ħin biex titla' 4 tarġiet (aħjar b'1.8 sekondi, p=0.058), u l-ħin biex tinżel 4 tarġiet (aħjar b'1.8 sekondi, p=0.012), Figura 5.

Figura 5. Bidla Medja fit-Testijiet tal-Funzjoni li Fihom Ittieħdet Nota tal-Ħin (Studju 2)



Ħin għal aggravament ta' 10% fis-6MWD kien definit bħala l-aħħar ħin li s-6MWD ma kinitx agħar b'10% mil-linja bażi. Fil-popolazzjoni ITT, il-proporzjon ta' periklu għal ataluren kontra plaċebo kien ta' 0.75 (p=0.160), li jirrappreżenta tnaqqis ta' 25% fir-riskju ta' aggravament ta' 10% fis-6MWD.

<u>Popolazzjoni pedjatrika</u>

Is-sigurtà, il-farmakokinetika u l-effikaċja esploratorja ta' Translarna ġew evalwati fi studju open-label fi tfal bejn 2 u 5 snin b'nmDMD. L-effikaċja ta' Translarna fit-tfal ta' bejn 2 u 5 snin ġiet stabbilita fuq estrapolazzjoni minn pazjenti ta' età ta' > 5 snin.

Fil-programm kliniku li kien qed jinvestiga l-effikaċja u s-sigurtà ta' monoterapija b'ataluren f'pazjenti b'fibrożi ċistika bil-mutazzjoni nonsense, ma kien osservat l-ebda effett statistikament sinifikanti fil-kejl tar-riżultati kliniċi primarji u sekondarji ewlenin (ppFEV1 u r-rata ta' aggravament pulmonari) fl-adulti u tfal li kellhom 6 snin jew aktar.

Sar studju esploratorju open-label (Studju 045) f'20 individwu b'distrofija muskolari ta' Duchenne b'mutazzjoni nonsense (nmDMD) li għandhom bejn sentejn u 7 snin biex jiġu esplorati l-livelli kwantitattivi ta' distrofina fit-tessut tal-muskoli qabel u wara 40 ġimgħa ta' trattament b'ataluren. Id-distrofina tkejlet bl-użu ta' assaġġi tal-elettrokemilluminexxenza (ECL) u tal-immunoistokimika (IHC). Minn kull individwu, ittieħdu 3 bijopsji tal-labra mill-gastroknemjus u mill-anterjuri tibjali fil-linja bażi u fit-tmiem tat-trattament. L-Istudju 045 kien jinkludi wkoll valutazzjoni tal-eżiti funzjonali (jiġifieri, il-Valutazzjoni Ambulatorja tan-North Star riveduta [rNSAA] u t-Testijiet tal-Funzjoni b'Kont tal-Ħin [TFTs]).
Il-livelli medjani ta' distrofina fil-linja bażi kif imkejla mill-ECL kienu 0.42 % tan-normal (medda ta' 0.00 % sa 41.85 %). Fi tmiem l-istudju, il-livell medjan ta' distrofina kien 0.33 % tan-normal (medda ta' 0.04 % sa 48.55 %).
Għall-IHC, il-perċentwal medjan ta' fibri pożittivi fil-linja bażi kien ta' 73 % (medda ta' 0.42 % sa 99.6 %). Fi tmiem l-istudju, il-perċentwal medjan ta' fibri pożittivi kien ta' 66 % (medda ta' 0.51 % sa 99.77 %).
Fit-tmiem tal-istudju, l-aggravar medju (medjan) mil-linja bażi fuq l-rNSAA kien 0.1 (1.0) punti mill-punteġġ totali u l-bidla medja (medjan) mil-linja bażi għall-ħin biex wieħed iqum bilwieqfa, jiġri jew jimxi 10 metri, jitla' 4 tarġiet, u jinżel 4 tarġiet kienet -1.56 (-0.6), -0.41 (-0.35), -1.09 (-0.5), u -2.43 (-0.7) sekondi, rispettivament.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'ataluren f'żewġ sottosetti tal-popolazzjoni pedjatrika mit-twelid għal anqas minn 28 jum u t-trabi minn 28 jum għal anqas minn 6 xhur f'nmDMD, skont id-deċiżjoni tal-Pjan ta' Investigazzjoni Pedjatrika (PIP) fl-indikazzjoni mogħtija (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'ataluren f'sottosett wieħed tal-popolazzjoni pedjatrika li għandha bejn 6 xhur sa anqas minn 2 snin f'nmDMD, kif imniżżel fid-deċiżjoni tal-Pjan ta'Investigazzjoni Pedjatrika (PIP) fl-indikazzjoni mogħtija (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali kien awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.
L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u ser taġġorna dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, skont il-bżonn.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

L-għoti ta' ataluren fuq bażi aġġustata skont il-piż tal-ġisem (mg/kg) irriżulta f'espożizzjonijiet bi stat fiss (AUC) simili fost it-tfal u l-adolexxenti b'nmDMD fuq medda wiesgħa ta' piżijiet tal-ġisem. Għalkemm ataluren prattikament ma jinħallx fl-ilma, ataluren jiġi assorbit mill-ewwel wara li jingħata mill-ħalq bħala suspensjoni.

<u>Karatteristiċi ġenerali ta' ataluren wara l-għoti</u>

Assorbiment
L-ogħla livelli fil-plażma ta' ataluren jintlaħqu madwar 1.5 siegħa wara d-dożaġġ f'individwi li jkunu rċevew prodott mediċinali fi żmien 30 minuta minn ikla. Abbażi tal-irkupru tar-radjuattività mill-awrina fi studju b'doża waħda ta' ataluren radjutikkettat, il-bijodisponibbiltà orali ta' ataluren hija stmata li tkun ta' ≥ 55%. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' ataluren fi stat fiss jiżdiedu b'mod proporzjonali b'żieda fid-doża. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss huma proporzjonali għad-dożi ta' ataluren bejn 10 u 50 mg/kg, u ma hija osservata ebda akkumulazzjoni wara dożaġġ ripetut.

Distribuzzjoni
In vitro, ataluren jeħel 99.6% mal-proteini fil-plażma tal-bniedem u t-twaħħil huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni fil-plażma. Ataluren ma jinxteridx fiċ-ċelloli tad-demm ħomor.

Bijotrasformazzjoni
Ataluren huwa metabolizzat bil-konjugazzjoni permezz tal-enzimi uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT), prinċipalment UGT1A9 fil-fwied, intestini u kliewi.

In vivo, l-unika metabolit misjub fil-plażma wara għoti orali ta' ataluren radjutikkettat kien ataluren-O-1β-acyl glucuronide; l-espożizzjoni ta' dan il-metabolit fil-bniedem kienet madwar 8% tal-AUC fil-plażma ta' ataluren.

Eliminazzjoni
Il-half-life fil-plażma ta' ataluren tvarja minn sagħtejn sa 6 sigħat u mhijiex affettwata minn doża jew minn għoti ripetut. L-eliminazzjoni ta' ataluren x'aktarx li tiddependi fuq il-glukuronidazzjoni tal-fwied u kliewi ta' ataluren segwita mill-eliminazzjoni mill-kliewi u fwied tal-metabolit glucuronide li jirriżulta.

Wara doża orali waħda ta' ataluren radjutikkettat, madwar nofs id-doża radjuattiva li ngħatat ġiet irkuprata fl-ippurgar u l-bqija ġiet irkuprata fl-awrina. Fl-awrina, ataluren mhux mibdul u l-metabolit acyl glucuronide jammontaw għal <1% u 49%, rispettivament, tad-doża mogħtija.

Linearità/nuqqas ta' linearità
Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss huma proporzjonali għad-doži ta' ataluren bejn 10 u 50 mg/kg, u ma ġiet osservata l-ebda akkumulazzjoni wara dożaġġ ripetut. Abbaži tad-dejta f'voluntiera b'saħħithom, il-bijodisponibbiltà relattiva ta' ataluren hija madwar 40 % aktar baxxa fi stat fiss milli wara d-doża inizjali. Il-bidu ta' tnaqqis fil-bijodisponibbiltà relattiva huwa stmat li jseħħ madwar 60 siegħa wara l-ewwel doża. L-istat fiss huwa stabbilit wara madwar ġimagħtejn ta' dożaġġ ta' kuljum ta' tliet darbiet.

Karatteristiċi fil-gruppi speċifiċi ta' suġġetti jew pazjenti

Età
Abbaži tad-dejta mill-individwi li jvarjaw fl-età minn sentejn sa 57 sena, m'hemm ebda effett evidenti tal-età fuq l-espożizzjoni fil-plażma ta' ataluren. Mhuwiex meħtieġ dożaġġ aġġustat skont l-età.

Il-farmakokinetiċi ta' ataluren ġew evalwati fl-istudju PTC124-GD-030 għal tul ta' 4 ġimgħat. Il-konċentrazzjonijiet ta' Ataluren fil-plażma f'pazjenti minn sentejn sa inqas minn 5 snin kienu konsistenti ma' dawk li dehru f'pazjenti 'l fuq mill-età ta' 5 snin li rċivew il-kors ta' 10/10/20 mg/kg doża.
Sess
In-nisa ma ġewx studjati fi provi kliniċi nmDMD. Madankollu, ma kien hemm l-ebda effett evidenti tas-sess fuq l-espożizzjoni fil-plażma ta' ataluren f'popolazzjonijiet oħra.

Razza
Huwa improbabbli li l-farmakokinetika ta' ataluren tiġi affettwata b'mod sinifikanti minn polimorfiżmi UGT1A9 f'popolazzjoni Kawkasa. Minħabba n-numru baxx ta' razez oħra inklużi fl-istudji kliniċi, ma jistgħux jittieħdu konklużjonijiet dwar l-effett ta' UGT1A9 fi gruppi etniċi oħra.

Indeboliment tal-kliewi
M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi. Fi studju farmakokinetiku f'individwi bi gradi varji ta' indeboliment tal-kliewi, wara amministrazzjoni ta' doża waħda, l-esponiment għal ataluren fil-plażma nbidel b'-13%, 27%, u 61% għall-gruppi b'indeboliment ħafif, moderat u sever, rispettivament, u 46% għall-grupp b'mard renali fl-aħħar stadju meta mqabbel mal-grupp b'funzjoni renali normali. Barra minn hekk, żieda ta' minn 3 sa 8 darbiet fil-metabolit ta' ataluren ġiet irrappurtata f'pazjenti b'indeboliment renali sever (eGFR <30 mL/min). Wara doži multipli, iż-żieda f'ataluren u fil-metabolit ta' ataluren hija mistennija li tkun ogħla f'pazjenti b'indeboliment renali sever u b'mard renali fl-aħħar stadju meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali fi stat fiss. Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (eGFR <30 mL/min) jew mard renali fl-aħħar stadju għandhom jiġu ttrattati b'ataluren biss jekk il-benefiċċju kliniku antiċipat ikun akbar mir-riskju potenzjali (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Indeboliment tal-fwied
Ibbażat fuq evalwazzjoni farmakokinetika li twettqet fi gruppi b'indeboliment jew ħafif, moderat jew sever tal-fwied kontra grupp ta' kontroll ta' individwi b'saħħithom, l-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ għal pazjenti bi kwalunkwe grad ta' indeboliment tal-fwied. Ma ġew osservati l-ebda differenzi apparenti fl-esponiment totali ta' ataluren fil-gruppi tal-kontroll u dawk b'indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-fwied. Ġie osservat tnaqqis ta' bejn wieħed u ieħor 40% fil-medja tal-esponiment totali ta' ataluren fil-grupp ta' dawk b'indeboliment moderat tal-fwied kontra l-gruppi tal-kontroll, probabbilment minħabba d-daqs żgħir tal-kampjun u l-varjabilità.

Mhux ambulatorji
Ma kien hemm ebda differenza evidenti fil-bijodisponibbiltà relattiva għall-istat fiss jew it-tneħħija evidenti minħabba telf ta' ambulazzjoni. Mhuwa meħtieġ ebda aġġustament fid-dożaġġ għall-pazjenti li qegħdin isiru mhux ambulatorji.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika u effett tossiku fuq il-ġeni ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Kien hemm disponibbli pakkett standard ta' studji fuq it-tossiċità tar-riproduzzjoni. Ma ġie osservat l-ebda effett fuq il-fertilità tal-irġiel u n-nisa, iżda l-effetti tal-kura bikrija fuq iż-żgħażagħ fuq il-fertilità f'età adulta ma ġewx investigati. Fil-firien u l-fniek instabu tossiċità embrijofetali (eż. żieda fir-riassorbimenti bikrija, telf wara impjantazzjoni, tnaqqis fil-feti vijabbli) u sinjali ta' ttardjar fl-iżvilupp (żieda fil-varjazzjonijiet skeletali) fil-preżenza ta' tossiċità materna. L-espożizzjoni fil-livell fejn ma ġie osservat ebda effett avvers (NOAEL) kienet simili għal (fniek) jew 4 darbiet (firien) l-espożizzjoni sistemika fil-bniedem (40 mg/kg/jum). Intwera t-trasferiment mill-plaċenta ta' ataluren radjutikkettat fil-firien. F'doża materna relattivament baxxa, ittestjata darba ta' 30 mg/kg, il-konċentrazzjoni ta' radjuattività tal-fetu kienet ≤27 % tal-konċentrazzjoni materna. Fl-istudju tat-tossiċità ta' żvilupp qabel/wara t-twelid fuq il-firien, f'espożizzjoni ta' madwar 5 darbiet l-espożizzjoni tal-bniedem, ġiet osservata tossiċità materna sinifikanti kif ukoll effetti fuq il-piż tal-ġisem tat-tarbija u żvilupp ta' attività ambulatorja. L-espożizzjoni sistemika materna fil-livell ta' ebda effett osservat (NOEL) għal tossiċità fuq it-trabi li għadhom jitwieldu kienet madwar 3 darbiet l-espożizzjoni tal-bniedem. F'doża materna waħda, relattivament baxxa, ta' 30 mg/kg ta' ataluren radjutikkettat, l-ogħla konċentrazzjoni mkejla ta' radjuattività fil-ħalib tal-firien kienet 37% tal-konċentrazzjoni fil-plażma materna. Il-preżenza ta' radjuattività fil-plażma tal-frieħ ikkonfermat l-assorbiment mill-ħalib mill-frieħ. Seħħet tossiċità tal-kliewi (nefrożi fid-distal nephron) fi studji b'doża orali ripetuta fil-ġrieden b'espożizzjoni sistemika ekwivalenti għal 0.3 darbiet l-AUC fi stat fiss f'pazjenti li ngħataw Translarna rispettivament fid-dożi ta' filgħodu, nofsinhar, u filgħaxija ta' 10-, 10-, 20-mg/kg u ogħla.

F'mudell ta'ġurdien transġeniku ta' 26 ġimgħa għal karċinoġenità, ma nstabet ebda evidenza ta' karċinoġenità. Fi studju ta' sentejn fuq il-karċinoġenità tal-firien, instab każ wieħed ta' ibernoma. Barra minn hekk, f'espożizzjoni ferm ogħla milli fil-pazjenti, instabet żieda (rari) ta' tumuri fil-borża tal-awrina. Is-sinifikat tat-tumuri fil-borża tal-awrina għal bnedmin huwa kkunsidrat improbabbli.

Wieħed minnżewġ studji ta' 26 ġimgħa b'doża ripetuta fuq il-firien, li nbeda fil-firien li għandhom eta ta' 4-5 ġimgħat, wera żieda relatata mad-doża tal-inċidenza ta' ibernoma malinna, tumur rari fil-firien. Barra minn hekk, instab każ wieħed ta' ibernoma malinna fl-ogħla doża fi studju ta' sentejn fuq il-karċinoġenċità tal-firien. L-inċidenza ta' sfond ta' dan it-tip ta' tumur fil-firien kif ukoll il-bnedmin hija baxxa ħafna u l-mekkaniżmu li jikkawża dawn it-tumuri fl-istudji fuq il-firien (inkluż ir-relazzjoni tiegħu mal-kura b'ataluren) mhijiex magħrufa.Is-sinifikat għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

Studju ta' sena fuq klieb f'eta ta' 10-12-il ġimgħa wera sejbiet fil-glandola adrenali (infjammazzjoni fokali u deġenerazzjoni fir-reġjuni li jipproduċu l-glukokortikojdi tal-kortiċi) u kompromess ħafif tal-produzzjoni ta' kortisol wara stimulazzjoni eżoġena b'ormon adrenokortikotropiku. Dawn is-sejbiet kienu osservati fi klieb f'ekwivalent ta' espożizzjoni sistemika għal 0.8 darba l-AUC bi stat fiss f'pazjenti li jingħataw Translarna fid-dożijiet ta' filgħodu, nofsinhar u filgħaxija ta' 40 mg/kg/jum u ogħla. Fi studju tad-distribuzzjoni tal-firien, kienet osservata konċentrazzjoni adrenali għolja ta' ataluren.

Minbarra l-effetti msemmija hawn fuq, instabu diversi effetti oħra inqas avversi fl-istudji b'doża ripetuta; b'mod partikolari tnaqqis fiż-żieda fil-piż tal-ġisem, it-teħid tal-ikel u żieda fil-piż tal-fwied mingħajr korrelazzjoni ħistoloġika u ta' sinifikat kliniku mhux ċar. Barra minn hekk, l-istudji fuq il-firien u l-klieb urew bidliet fil-lipidi fil-plażma (kolesterol u trigliċeridi) li jissuġġerixxu bidliet fil-metaboliżmu tax-xaħam.

Ma dehret l-ebda sejba avversa, inkluż fil-glandola adrenali, fi studju ta' 3 xhur fi klieb li kienu għadhom kif jitwieldu (ta' ġimgħa 1) segwit minn perjodu ta' rkupru ta' 3 xhur sa esponimenti sistemiċi fi stat fiss ekwivalenti għal AUC fi stat fiss fil-pazjenti. Fi studji preliminari fi klieb li għadhom kif twieldu (ta' ġimgħa 1), esponimenti sistemiċi inizjali ekwivalenti għal 5-10 darbiet l-AUC ta' stat fiss f'pazjenti ma ġewx ittollerati f'xi annimali.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Polydextrose (E1200)
Macrogol
Poloxamer
Mannitol (E421)
Crospovidone
Hydroxyethyl cellulose
Togħma artifiċjali ta' vanilla: maltodextrin, togħmiet artifiċjali u propylene glycol.
Silica, colloidal anhydrous (E551)
Magnesium stearate

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

Kull doża ppreparata l-aħjar li tingħata eżatt wara l-preparazzjoni. Id-doża ppreparata għandha tintrema jekk ma tiġix ikkonsmata fi żmien 24 siegħa mill-preparazzjoni jekk tinżamm ġo friġġ (2 – 8°C), jew fi żmien 3 sigħat f'temperatura tal-ambjent (15 – 30°C).

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ta' ħażna speċjali.
Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta'dak li hemm ġo fih

Qartas tal-fojl tal-aluminju laminat issiġillat bis-sħana: polyethylene terephthalate (reżistenza għat-tfal), polyethylene (kulur u rabta bejn il-polyester u l-fojl), fojl tal-aluminju (ostaklu tal-umdità), kolla (klassi tal-polyurethane), kopolimeru ta' ethylene u l-aċidu metakriliku (reżina siġillanti għall-integrità tal-imballaġġ).

Pakkett ta' 30 qartas.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu għar-rimi u mmaniġġar ieħor

Il-qratas għandhom jinfetħu biss meta titħejja d-doża. Il-kontenut sħiħ ta' kull qartas għandu jitħallat ma' tal-anqas 30 ml ta' likwidu (ilma, ħalib, meraq tal-frott), jew 3 imgħaref ta' ikel semisolidu (jogurt jew zalza tat-tuffieħ). Id-doża preparata għandha titħallat sew qabel l-għoti. L-ammont ta' likwidu jew ikel semisolidu jista' jiżdied abbażi tal-preferenza tal-pazjent.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema' kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

8. NUMRI TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Translarna 125 mg bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
EU/1/13/902/002

Translarna 1000 mg bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
EU/1/13/902/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 31 ta' Lulju, 2014
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Ġunju, 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu.

ANNESS II

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

B.KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

E.OBBLIGU SPEĊIFIKU GĦAT-TKOMPLIJA TA' MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott
Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Ir-Renju Unit

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini. Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur wara l-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.
RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata, speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess ħin.

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU GĦAT-TKOMPLIJA TA' MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14(7) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	**Data mistennija**
Sabiex jikkonferma l-effikaċja u sigurtà ta' ataluren fil-kura ta' pazjenti ambulanti b'nmDMD li jkollhom 5 snin jew aktar, l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju multiċentriku, li fih il-parteċipanti jintagħżlu b'mod każwali, double-blind, li jdum 18-il xahar, ikkontrollat bi plaċebo, segwit minn estensjoni open-label ta' 18-il xahar, skont il-Protokoll miftiehem.	Ir-rapport finali tal-istudju għandu jiġi sottomess sa: Data mistennija: Settembru 2022

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A.TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa tal-Kartun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Translarna 125 mg bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
ataluren

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull qartas fih 125 mg ataluren

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
30 qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif fil-pakkett qabel l-użu
Għall-użu mill-ħalq

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJIET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/13/902/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot
Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta ta' tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Translarna 125 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}
SN: {numru}
NN: {numru}

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ UNITAJIET ŻGĦAR TA' PPAKKJAR LI JMISS MAL-PRODOTT

Qartas tal-aluminju

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

Translarna 125 mg bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
ataluren

Għall-użu mill-ħalq

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP
JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot
Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

125 mg

6. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa tal-Kartun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Translarna 250 mg bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
ataluren

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull qartas fih 250 mg ataluren

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
30 qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif fil-pakkett qabel l-użu
Għall-użu mill-ħalq

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJIET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/13/902/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot
Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta ta' tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Translarna 250 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}
SN: {numru}
NN: {numru}

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ UNITAJIET ŻGĦAR TA' PPAKKJAR LI JMISS MAL-PRODOTT

Qartas tal-aluminju

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

Translarna 250 mg bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
ataluren

Għall-użu mill-ħalq

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP
JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot
Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

250 mg

6. OĦRAJN

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kaxxa tal-Kartun

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Translarna 1,000 mg bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
ataluren

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull qartas fih 1000 mg ataluren

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
30 qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif fil-pakkett qabel l-użu
Għall-użu mill-ħalq

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJIET SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/13/902/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot
Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta ta' tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Translarna 1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}
SN: {numru}
NN: {numru}

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ UNITAJIET ŻGĦAR TA' PPAKKJAR LI JMISS MAL-PRODOTT

Qartas tal-aluminju

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

Translarna 1000 mg bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
ataluren

Għall-użu mill-ħalq

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP
JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot
Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1000 mg

6. OĦRAJN

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Fuljett ta' tagħrif:Informazzjoni għall-pazjent

Translarna 125 mg bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
Translarna 250 mg bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
Translarna 1000 mg bċejjeċ żgħar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq
ataluren

▼Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Translarna u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Translarna
3. Kif għandek tieħu Translarna
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Translarna
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Translarna u għal xiex jintuża

Translarna huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva ataluren.

Translarna jintuża biex jikkura distrofija muskolari ta' Duchenne li tirriżulta minn difett ġenetiku speċifiku li jaffettwa l-funzjoni normali tal-muskoli.

Translarna jintuża biex jikkura pazjenti li għandhom sentejn u aktar, li jistgħu jimxu.

Inti jew it-tifel/tifla tiegħek tkunu ġejtu ttestjati mit-tabib tiegħek qabel tibdew il-kura b'translarna, sabiex jiġi kkonfermat li l-marda tiegħek hija adatta għall-kura b'din il-mediċina.

Kif jaħdem Translarna?

Id-distrofija muskolari ta' Duchenne hija kkawżata minn bidliet ġenetiċi li jirriżultaw f'anormalità fi proteina tal-muskolu msejħa dystrophin li hija meħtieġa għall-muskoli biex jaħdmu sew. Translarna jippermetti l-produzzjoni ta' dystrophin li jaħdem u jgħin lill-muskoli jaħdmu sew.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Translarna

Tiħux Translarna
- jekk inti allerġiku għal ataluren jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk qiegħed tingħata kura b'ċerti antibijotiċi, bħal gentamicin, tobramycin, jew streptomycin permezz ta' injezzjoni ġo vina.

Twissijiet u prekawzjonijiet
It-tabib tiegħek irid ikun għamel test tad-demm biex jikkonferma li l-marda tiegħek hija adatta għall-kura b'Translarna. Jekk għandek xi probema bil-kliewi, it-tabib tiegħek għandu jiċċekkja l-funzjonijiet tal-kliewi tiegħek regolarment.

Jekk għandek problemi serji fil-kliewi (eGFR <30 mL/ min) jew jekk qed tirċievi dijalisi għax il-kliewi tiegħek ma jaħdmux (mard tal-kliewi fl-aħħar stadju) it-tabib tiegħek ser jistabbilixxi jekk il-kura bi Translarna hijiex adattata għalik.

It-tabib tiegħek sejjer jittestja l-livelli ta' lipidi (xaħmijiet bħal kolesterol u trigliċeridi) fid-demm tiegħek u l-funzjoni tal-kliewi tiegħek kull 6 sa 12-il xahar. It-tabib tiegħek sejjer jissorvelja l-pressjoni tad-demm tiegħek kull 6 xhur, jekk tkun qed tieħu mediċina b'kortikosterojde.

Tfal u adolexxenti
Tagħtix din il-mediċina lil tfal li għandhom anqas minn sentejn jew li jiżnu inqas minn 12 kg peress li ma ġietx ittestjata f'dan il-grupp ta' pazjenti.

Mediċini oħra u Translarna
Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. B'mod partikolari tiħux Translarma mal-antibijotiċi gentamicin, tobramycin, jew streptomycin li jingħataw b'injezzjoni. Dawn jistgħu jaffettwaw il-funzjoni tal-kliewi tiegħek.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

Mediċina	**Li ġeneralment tiġi ordnata għal**
aciclovir	kura ta' ġidri r-riħ [variċella]
adefovir	kura ta' epatite B kronika u/jew HIV
atorvastatin	tnaqqis tal-lipidi
benzylpenicillin	infezzjonijiet severi
bumetanide	kura jew prevenzjoni ta' insuffiċjenza konġestiva tal-qalb
captopril	kura jew prevenzjoni ta' insuffiċjenza konġestiva tal-qalb
ciprofloxacin	kura ta' infezzjonijiet
famotidine	kura ta' ulċeri duwodenali attivi, marda ta' rifluss gastroesofagali
furosemide	kura jew prevenzjoni ta' insuffiċjenza konġestiva tal-qalb
methotrexate	artrite rewmatika, psorjasi
olmesartan	pressjoni għolja essenzjali fl-adulti
oseltamivir	prevenzjoni ta' influwenza
phenobarbital	li jinduċu l-irqad, jipprevjenu l-aċċessjonijiet
pitavastatin	tnaqqis tal-lipidi
pravastatin	tnaqqis tal-lipidi
rifampicin	kura għat-tuberkoloži
rosuvastatin	tnaqqis tal-lipidi
sitagliptin	dijabete tat-tip 2
valsartan	kura jew prevenzjoni ta' insuffiċjenza konġestiva tal-qalb

Xi wħud minn dawn il-mediċini ma ġewx ittestjati flimkien ma' Translarna u t-tabib tiegħek jaf jiddeċiedi li jissorveljak mill-qrib.

Tqala u treddigħ

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Jekk tinqabad tqila meta tkun qed tieħu Translarna, ikkonsulta t-tabib tiegħek immedjatament peress li huwa rrakomandat li ma tiħux Translarna meta tkun tqila jew qed tredda'.

Sewqan u tħaddim ta' magni

Jekk tħossok stordut/a, issuqx, tmurx bir-rota jew tuża magni.

3. Kif għandek tieħu Translarna

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta magħhom jekk ikollok xi dubju.
Translarna huwa disponibbli fil-qawwiet ta' qratas li ġejjin: 125 mg, 250 mg u 1000 mg ta' ataluren f'kull qartas. It-tabib jew l-ispiżjar tiegħek sejrin jgħidulek l-għadd eżatt ta' qratas u x'qawwa għandek tieħu kull darba.
Id-doża tiegħek ta' Translarna tiddependi fuq il-piż tal-ġisem tiegħek. Id-doża rakkomandata hija 10 mg/kg piż tal-ġisem filgħodu, 10 mg/kg piż tal-ġisem f'nofsinhar, u 20 mg/kg piż tal-ġisem filgħaxija (li tirriżulta f'doża ta' kuljum totali ta' 40 mg/kg piż tal-ġisem).

Il-mediċina tittieħed mill-ħalq u titħallat ma' likwidu jew ma' ikel semisolidu.

Iftaħ il-qartas biss meta tkun sejjer tieħu l-mediċina u uża l-ammont kollu mill-qartas. Il-kontenut kollu ta' kull qartas għandu jitħallat ma' mill-inqas 30 ml ta' likwidu (ilma, ħalib, meraq tal-frott), jew fi 3 imgħaref ta' ikel semisolidu (jogurt jew zalza tat-tuffieħ). Ħallat id-doża ppreparata sew qabel teħodha. L-ammont ta' likwidu jew ikel semisolidu jista' jiżdied abbażi tal-preferenza tiegħek.

Tabella tal-pożoloġija

Medda ta' Piż (kg)		**Għadd ta' Qratas**								
		Filgħodu			**Nofsinhar**			**Filgħaxija**		
		qratas ta' 125 mg	**qratas ta' 250 mg**	**qratas ta' 1000 mg**	**qratas ta' 125 mg**	**qratas ta' 250 mg**	**qratas ta' 1000 mg**	**qratas ta' 125 mg**	**qratas ta' 250 mg**	**qratas ta' 1000 mg**
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Ħu Translarna mill-ħalq 3 darbiet kuljum; filgħodu, f'nofsinhar u filgħaxija. Għandu jkun hemm 6 sigħat bejn id-dożi ta' filgħodu u nofsinhar, 6 sigħat bejn id-dożi ta' nofsinhar u filgħaxija, u 12-il siegħa bejn id-doża ta' filgħaxija u l-ewwel doża tal-jum li jmiss. Pereżempju, trid tieħu Translarna fis-7:00 AM filgħodu mal-kolazzjon, fis-1:00 PM wara nofsinhar mal-ikla, u għal darb'oħra fis-7:00 PM filgħaxija mal-pranzu.

Ixrob ilma jew likwidi oħra b'mod regolari biex tevita deidrazzjoni meta tuża Translarna.

Jekk tieħu Translarna aktar milli suppost
Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk tieħu aktar mid-doża rakkomandata ta' Translarna.
Jaf tesperjenza uġigħ ta' ras, nawseja, rimettar jew dijarea ħafifa.

Jekk tinsa tieħu Translarna
Jekk iddum ma tieħu Translarna inqas minn 3 sigħat wara d-dożi ta' filgħodu jew nofsinhar, jew inqas minn 6 sigħat wara d-doża ta' filgħaxija, ħu d-doża. Ftakar biex tieħu d-doża li jmiss fil-ħin.
Jekk iddum ma tieħu Translarna għal aktar minn 3 sigħat wara d-dożi ta' filgħodu jew nofsinhar, jew għal aktar minn 6 sigħat wara d-doża ta' filgħaxija, tiħux id-doża. Iżda, ħu d-dożi li jmiss fil-ħin.

M'għandekx tieħu doża doppja biex tagħmel tajjeb għal doża li tkun insejt tieħu. Huwa importanti li tieħu d-doża t-tajba. Translarna jaf ma jkunx daqshekk effikaċi fil-kura tas-sintomi tiegħek jekk tieħu aktar mid-doża rakkomandata.

Jekk tieqaf tieħu Translarna
Tiqafx tieħu Translarna mingħajr ma l-ewwel titkellem mat-tabib tiegħek.

Jekk ikollok aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd. Jaf ikollok wieħed jew aktar mill-effetti sekondarji li ġejjin wara li tieħu Translarna:

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):
- Rimettar

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):
- Nuqqas ta' aptit
- Livelli għoljin ta' triglycerides fid-demm
- Uġigħ ta' ras
- Tħossok imdardar
- Telf ta' piż
- Pressjoni tad-demm għolja
- Sogħla
- Tinfaraġ
- Stitikezza
- Gass
- Skumdità fl-istonku
- Uġigħ fl-istonku
- Raxx
- Uġigħ fid-dirgħajn jew fir-riġlejn
- Uġigħ fis-sider
- Awrina involontarja
- Demm fl-awrina
- Deni

Frekwenza mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli):
- Żidiet fil-lipidi fid-demm
- Zidiet fit-test għall-funzjoni tal-kliewi

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Translarna

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-qartas wara EXP/JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjoni speċjali għall-ħażna.

Ħu kull doża ppreparata eżattament wara l-preparazzjoni. Armi d-doża ppreparata jekk ma teħodiex fi żmien 24 siegħa mill-preparazzjoni jekk tinżamm ġo friġġ (2 - 8°C), jew fi żmien 3 sigħat f'temperatura ambjentali (15 - 30°C).

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Translarna
Translarna huwa disponibbli fi 3 qawwiet, li kull waħda minnhom fiha 125 mg, 250 mg u 1000 mg tas-sustanza attiva, imsejħa ataluren. L-ingredjenti l-oħra huma: polydextrose (E1200), macrogol, poloxamer, mannitol (E421), crospovidone, hydroxyethyl cellulose, togħma artifiċjali ta' vanilla (maltodextrin, artificial flavours u propylene glycol), silica, colloidal anhydrous (E551), magnesium stearate.

Kif jidher Translarna u l-kontenut tal-pakkett
Translarna jikkonsisti fi bċejjeċ żgħar bojod għal bojod fl-isfar li jitħalltu ma' likwidu biex jittieħed mill-ħalq li jkunu fi qratas.
Translarna huwa disponibbli f'pakketti li fihom 30 qartas.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq
PTC Therapeutics International Limited
5th Floor
3 Grand Canal Plaza
Grand Canal Street Upper
Dublin 4
D04 EE70
l-Irlanda

Manifattur
Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Ir-Renju Unit

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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. (l-Irlanda)
+353 (0)1 447 5165
medinfo@ptcbio.com

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Din il-mediċina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li hemm aktar evidenza li għad trid toħroġ dwar din il-mediċina.
L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida dwar din il-mediċina għall-anqas darba fis-sena u l-fuljett ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: http://www.ema.europa.eu. Hemm ukoll links għal siti elettroniċi oħra dwar mard rari u kuri.