

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Translarna 125 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
Translarna 250 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
Translarna 1000 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Translarna 125 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
Każda saszетка zawiera 125 mg atalurenu.

Translarna 250 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
Każda saszетка zawiera 250 mg atalurenu.

Translarna 1000 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
Każda saszетка zawiera 1000 mg atalurenu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej.
Białe lub prawie białe granulki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Translarna jest wskazany do stosowania w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a warunkowanej przez mutację nonsensowną w genie dystrofiny u pacjentów chodzących w wieku od 2 lat (patrz punkt 5.1).

Obecność mutacji nonsensownej w genie dystrofiny należy potwierdzić poprzez badania genetyczne (patrz punkt 4.4).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Translarna powinno zostać rozpoczęte wyłącznie przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a/Beckera.

Dawkowanie

Ataluren należy podawać doustnie codziennie w 3 dawkach.

Pierwszą dawkę należy przyjmować rano, drugą – w południe, a trzecią – wieczorem. Zalecane odstępy pomiędzy dawkami wynoszą 6 godzin pomiędzy dawką poranną i południową, 6 godzin pomiędzy dawką południową i wieczorną oraz 12 godzin pomiędzy dawką wieczorną i pierwszą poranną dawką kolejnego dnia.

Zalecana dawka wynosi 10 mg/kg masy ciała rano, 10 mg/kg masy ciała w południe i 20 mg/kg masy ciała wieczorem (przy całkowitej dawce dobowej wynoszącej 40 mg/kg masy ciała).

Produkt Translarna jest dostępny w saszetkach 125 mg, 250 mg i 1000 mg. W tabeli poniżej podano informacje dotyczące mocy dawek saszetek, które należy wybrać do przygotowania zalecanych dawek według masy ciała.

Zakres masy ciała (kg)		Liczba saszetek								
		Rano			W południe			Wieczorem		
		Saszetki 125 mg	Saszetki 250 mg	Saszetki 1000 mg	Saszetki 125 mg	Saszetki 250 mg	Saszetki 1000 mg	Saszetki 125 mg	Saszetki 250 mg	Saszetki 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

Pominięcie lub opóźnienie w przyjęciu dawki

Jeśli opóźnienie w przyjęciu dawki atalurenu wynosi mniej niż 3 godziny w przypadku dawki porannej lub południowej, lub mniej niż 6 godzin w przypadku dawki wieczornej, należy przyjąć pominiętą dawkę, nie zmieniając dalszego schematu dawkowania. Jeśli opóźnienie wynosi więcej niż 3 godziny w przypadku dawki porannej lub południowej, lub więcej niż 6 godzin w przypadku dawki wieczornej, należy pominąć tę dawkę, a następnie powrócić do prawidłowego schematu dawkowania. Pacjent nie powinien przyjmować podwójnej lub dodatkowej dawki w celu uzupełnienia pominiętych dawek. Należy koniecznie podawać właściwą dawkę. Zwiększanie dawki powyżej zalecanego poziomu może zmniejszyć skuteczność leczenia.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności atalurenu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym. Nie zaleca się stosowania tego leczenia u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min) lub krańcową niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież o masie ciała ≥ 12 kg należy leczyć zgodnie z zaleceniami odnośnie dawkowania dla danego zakresu masy ciała (patrz tabela dawkowania powyżej). Zalecana dawka jest taka sama dla wszystkich kategorii wiekowych, mianowicie 10 mg/kg masy ciała rano, 10 mg/kg masy ciała w południe i 20 mg/kg masy ciała wieczorem (całkowita dawka dobową wynosi 40 mg/kg masy ciała).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Translarna u dzieci < 12 kg i w wieku od 6 miesięcy do 2 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Translarna należy podawać doustnie po sporządzeniu zawiesiny w płynie lub półpłynnym jedzeniu. Saszetkę należy otworzyć dopiero w momencie przygotowywania dawki. Pełną zawartość saszetki wymieszać z przynajmniej 30 ml płynu (woda, mleko, sok owocowy), lub 3 łyżeczkami półpłynnego jedzenia (jogurt lub mus jabłkowy). Przygotowaną dawkę należy dobrze wymieszać przed podaniem. Ilość płynu lub półpłynnego jedzenia można zwiększyć zgodnie z upodobaniami pacjenta. Pacjent powinien przyjąć pełną dawkę.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie dożylnych aminoglikozydów (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci bez mutacji nonsensownej

Należy potwierdzić, że przyczyną stanu chorobowego u pacjenta jest mutacja nonsensowna genu dystrofiny, przeprowadzając badania genetyczne. Pacjenci bez mutacji nonsensownej nie powinni przyjmować atalurenu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR < 30$ ml/min) zgłaszano zwiększenie ekspozycji na ataluren i metabolity atalurenu. Toksyczność metabolitu jest nieznana. Większa ekspozycja na ataluren wiązała się z potencjalnym zmniejszeniem skuteczności. Z tego względu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub krańcową niewydolnością nerek należy leczyć atalurenem tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści kliniczne przeważają nad potencjalnym ryzykiem. Pacjentów należy ściśle kontrolować w celu wykrycia toksyczności metabolitu i zmniejszenia skuteczności. Należy rozważyć zmniejszenie dawki.

Nie należy rozpoczynać leczenia u wcześniej nieleczonych pacjentów z $eGFR < 30$ ml/min (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Zmiany profilu lipidowego

Jako że istnieją doniesienia z badań klinicznych o występujących u niektórych pacjentów zmianach profilu lipidowego (zwiększone stężenie triglicerydów i cholesterolu), u pacjentów z mutacją nonsensowną wywołującą dystrofię mięśniową Duchenne'a (nmDMD) leczonych atalurem zaleca się wykonywanie kontroli stężenia cholesterolu całkowitego, LDL, HDL i triglicerydów raz w roku lub częściej, zależnie od stanu klinicznego pacjenta.

Nadciśnienie tętnicze po jednoczesnym stosowaniu układowych kortykosteroidów

Jako że istnieją doniesienia z badań klinicznych o występującym u niektórych pacjentów nadciśnieniu tętniczym po jednoczesnym stosowaniu układowych kortykosteroidów, u pacjentów z nmDMD leczonych atalurem i stosujących jednocześnie układowe kortykosteroidy zaleca się wykonywanie kontroli spoczynkowego skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego co 6 miesięcy lub częściej, zależnie od stanu klinicznego pacjenta.

Kontrolowanie czynności nerek

Jako że w badaniach dotyczących nmDMD z grupą kontrolną obserwowano niewielkie zwiększenie średniego stężenia kreatyniny w surowicy, azotu mocznika we krwi oraz cystatyny C, u pacjentów z nmDMD leczonych atalurem zaleca się wykonywanie kontroli poziomu kreatyniny w surowicy, azotu mocznika oraz cystatyny C co 6–12 miesięcy lub częściej, zależnie od stanu klinicznego pacjenta.

Możliwe interakcje z innymi produktami leczniczymi

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania atalurenu z produktami leczniczymi, które są induktorami UGT1A9 lub substratami OAT1 bądź OAT3 (patrz punkt 4.5).

Aminoglikozydy

Wykazano, że aminoglikozydy ograniczają wpływ atalurenu *in vitro* na odczyt transkryptu. Ponadto stwierdzono, że ataluren zwiększa toksyczność podawanych dożylnie aminoglikozydów względem nerek. Należy unikać jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych z atalurem (patrz punkt 4.3). Jako że nie jest znany mechanizm zwiększania przez ataluren toksyczności podawanych dożylnie aminoglikozydów względem nerek, nie zaleca się stosowania jednocześnie z atalurem innych nefrotoksycznych produktów leczniczych. Jeśli nie da się tego uniknąć (np. konieczne jest leczenie zakażenia MRSA wankomycyną), zaleca się ściśle kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.5)

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Aminoglikozydy

Atalurenu nie należy podawać jednocześnie z dożylnymi aminoglikozydami, ponieważ w badaniach klinicznych wystąpiły przypadki pogorszenia czynności nerek u pacjentów z mukowiscydozą warunkowaną przez mutację nonsensowną (nmCF) (patrz punkt 4.3).

U kilku pacjentów z nmCF stwierdzono zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy w przypadku jednoczesnego stosowania atalurenu i dożylnych aminoglikozydów w skojarzeniu z innymi antybiotykami podawanymi w zaostrzeniach mukowiscydozy. We wszystkich przypadkach nastąpiło unormowanie stężenia kreatyniny w surowicy po odstawieniu dożylnych aminoglikozydów i odstawieniu lub dalszym podawaniu produktu Translarna. Wyniki te sugerują, że jednoczesne podawanie produktu Translarna i dożylnych aminoglikozydów może nasilać nefrotoksyczne działanie aminoglikozydów. W związku z tym, jeśli leczenie dożylnymi aminoglikozydami jest niezbędne, produkt Translarna należy odstawić i wznowić jego stosowanie po 2 dniach od zakończenia podawania aminoglikozydu. Skutki jednoczesnego podawania atalurenu i innych produktów leczniczych o działaniu nefrotoksycznym są nieznane.

W niektórych ze wspomnianych przypadków czynnikiem sprzyjającym nefrotoksyczności mogło być odwodnienie. Podczas leczenia atalurenem należy zapewnić właściwe nawodnienie pacjentów (patrz punkt 4.4).

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę atalurenu

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że ataluren jest substratem UGT1A9. Jednoczesne stosowanie ryfampicyny, będącej silnym aktywatorem enzymów metabolicznych, w tym również UGR1A9, prowadziło do zmniejszenia ekspozycji na ataluren o 29%. Nie wiadomo, jakie znaczenie mają te odkrycia w przypadku ludzi. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania atalurenu z produktami leczniczymi będącymi aktywatorami UGT1A9 (np. ryfampicyna).

Wpływ atalurenu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że ataluren może wykazywać działanie hamujące wobec UGT1A9, nośnika anionów organicznych 1 (OAT1), nośnika anionów organicznych 3 (OAT3) oraz polipeptydowego nośnika anionów organicznych 1B3 (OATP1B3). Jednoczesne stosowanie atalurenu i mykofenolanu mofetylu przez osoby zdrowe nie miało żadnego wpływu na ekspozycję na jego aktywny metabolit, kwas mykofenolowy (substrat UGT1A9). Nie ma konieczności korygowania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania atalurenu z innymi produktami leczniczymi będącymi substratami UGT1A9.

W badaniu klinicznym oceniającym możliwość wykazywania przez ataluren działania hamującego transport za pośrednictwem nośnika OATP1B3 przy zastosowaniu pojedynczej dawki 80 mg telmisartanu, selektywnego substratu *in-vitro* OATP1B3, ataluren prowadził do zwiększenia ekspozycji na telmisartan o 28%. To działanie nie jest uznawane za istotne klinicznie. To działanie może jednak mieć większy wpływ w przypadku dawki 40 mg telmisartanu. Należy więc zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania atalurenu z produktami leczniczymi będącymi substratami OAT1 lub OATP1B3 (np. oseltamiwir, acyklowir, kaptopryl, furosemid, bumetanid, walsartan, prawastatyna, rozuwastatyna, atorwastatyna, pitawastatyna) z uwagi na ryzyko zwiększenia stężenia tych produktów leczniczych.

Należy również zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania atalurenu z substratami OAT3 (np. cyprofloksacyna), w szczególności z tymi substratami OAT3, które mają wąski przedział terapeutyczny. Podczas badania klinicznego zakres ekspozycji na cyprofloksacynę był o 32% większy w obecności atalurenu. Podczas odrębnego badania klinicznego zakres ekspozycji na adefowir był o 60% większy w obecności atalurenu. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania atalurenu z adefowirem.

Na podstawie badań *in vitro* nie oczekuje się, by ataluren był inhibitorem transportu za pośrednictwem P-gp ani metabolizmu katalizowanego przez cytochrom P450. Nie oczekuje się też, by ataluren był induktorem izoform cytochromu P450 *in vivo*.

Jednoczesne podawanie kortykosteroidów (np. deflazakort, prednizon lub prednizolon) i atalurenu nie miało wpływu na stężenie atalurenu w osoczu. Nie stwierdzono istotnych klinicznie zmian w stężeniu kortykosteroidów w osoczu podczas jednoczesnego stosowania atalurenu. Te dane wskazują, że nie ma wyraźnych interakcji lekowych między kortykosteroidami i atalurenem, a więc nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Produkty lecznicze, które wpływają na glikoproteinę P

W badaniach *in vitro* ataluren nie był substratem nośnika glikoproteiny P. Jest mało prawdopodobne, aby na farmakokinetykę atalurenu wpływały produkty lecznicze będące inhibitorami transportu za pośrednictwem glikoproteiny P.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania atalurenu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję tylko w przypadku dawek szkodliwych dla matki (patrz punkt 5.3).

W ramach środków ostrożności zaleca się unikanie stosowania atalurenu w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ataluren/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie atalurenu/metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionych piersią noworodków/niemowląt.

Podczas leczenia atalurenem należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Dane niekliniczne ze standardowych badań płodności samców i samic szczura nie wykazały zagrożeń dla ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie badano wpływu atalurenu na zdolność prowadzenia samochodu lub roweru ani obsługiwanie maszyn. Pacjenci, u których występują zawroty głowy powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia samochodu lub roweru bądź obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa atalurenu ustalono na podstawie zbiorczych danych z dwóch randomizowanych, 48-tygodniowych badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem łącznie 232 pacjentów płci męskiej z dystrofią mięśniową Duchenne'a warunkowaną przez mutację nonsensowną (nmDMD) leczonych z zastosowaniem zalecanej dawki 40 mg/kg/dobę (10, 10, 20 mg/kg; n=172) lub dawki 80 mg/kg/dobę (20, 20, 40 mg/kg; n=60) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (n=172).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłoszonymi przez co najmniej 5% wszystkich pacjentów leczonych atalurenem w ramach tych 2 badań z grupą kontrolną placebo były: wymioty, biegunka, nudności, ból głowy, ból w nadbrzuszu, nadmiar gazów jelitowych. W tych dwóch badaniach 1 pacjent na 232 (0,43%) pacjentów leczonych atalurenem przerwał stosowanie leku z powodu działania niepożądanego w postaci zaparcia i 1 na 172 (0,58%) przerwał leczenie z powodu działania niepożądanego w postaci progresji choroby (utrata zdolności chodu).

W celu oceny farmakokinetyki (PK) i bezpieczeństwa atalurenu przeprowadzono otwarte badanie z udziałem pacjentów w wieku 2 do 5 lat (n=14). W porównaniu z pacjentami w wieku 5 lat i starszymi w kategorii wiekowej 2–5 lat zgłaszano z większą częstością występowanie złego samopoczucia (7,1%), gorączki (42,9%), zakażenia ucha (28,6%) oraz wysypki (21,4%). Te dolegliwości zgłaszane są jednak ogólnie częściej u młodszych dzieci. Dane zgromadzone do oceny bezpieczeństwa w ciągu 28 tygodni leczenia wskazywały na podobny profil bezpieczeństwa atalurenu u pacjentów w wieku 2 do 5 lat w porównaniu z pacjentami w wieku 5 lat i starszymi.

Działania niepożądane miały zazwyczaj nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie zgłoszono poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem u pacjentów leczonych atalurenem w ramach tych 2 badań.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Reakcje niepożądane zgłoszone u pacjentów z nmDMD leczonych zalecaną dawką dobową 40 mg/kg/dobę atalurenu podczas 2 badań z grupą kontrolną placebo zostały przedstawione w Tabeli 1. Zdarzenia niepożądane odnotowane u więcej niż 1 pacjenta z grupy otrzymującej lek w dawce 40 mg/kg/dobę z częstością większą niż w grupie placebo zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, preferowanej terminologii oraz częstości występowania. Wyróżnia się następujące grupy częstości występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tabela 1. Reakcje niepożądane odnotowane u więcej niż 1 pacjenta z nmDMD leczonego atalurenem z częstością większą niż w grupie placebo podczas 2 badań z grupą kontrolną placebo (analiza zbiorcza)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie apetytu, hipertriglicydemia	Zmiany profilu lipidowego (zwiększone stężenie triglicerydów i cholesterolu)
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel, krwawienie z nosa	
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Nudności, ból nadbrzusza, nadmiar gazów jelitowych, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, zaparcie	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka rumieniowa	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból kończyn, ból mięśniowo-szkieletowy w obrębie klatki piersiowej	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwiomocz, nietrzymanie moczu	Zmiany w wynikach badań czynności nerek (zwiększenie stężenia kreatyniny, azotu mocznika we krwi oraz cystatyny C)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka, zmniejszenie masy ciała	

W 48-tygodniowej kontynuacji badania prowadzonej metodą otwartej próby z udziałem pacjentów z nmDMD, pacjenci chodzący i pacjenci niechodzący wykazali podobny profil bezpieczeństwa stosowania leku. Dane dotyczące długofalowego bezpieczeństwa leku nie są dostępne.

Opis wybranych reakcji niepożądanych (nieprawidłowości w zakresie wyników badań laboratoryjnych)

Stężenie lipidów w surowicy

Zaobserwowano zwiększenie stężenia lipidów – cholesterolu i triglicerydów – w surowicy. W niektórych przypadkach podwyższenie stężenia do nieprawidłowo wysokiego notowano już po 4 tygodniach.

Badania czynności nerek

W randomizowanych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo obserwowano niewielkie zwiększenie średniego stężenia kreatyniny w surowicy, azotu mocznika we krwi oraz cystatyny C. Istniała tendencja do stabilizowania się tych wartości na wczesnym etapie badania — nie zwiększały się one wraz z kontynuacją leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej doustnej dawki atalurenu wynoszącej 200 mg/kg występowały u nich przemijające objawy o łagodnym nasileniu w postaci bólu głowy, nudności, wymiotów i biegunki. Nie zaobserwowano poważnych reakcji niepożądanych u tych osób. W razie podejrzewania przedawkowania należy zastosować leczenie podtrzymujące, skonsultować się z personelem medycznym i ściśle obserwować stan kliniczny pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach układu mięśniowo-szkieletowego, kod ATC: M09AX03

Mechanizm działania

Mutacja nonsensowna DNA polega na zbyt wczesnym występowaniu kodonu stop w mRNA. To zbyt wczesne występowanie kodonu stop w sekwencji mRNA powoduje terminację translacji przed uzyskaniem pełnej długości łańcucha białkowego, co z kolei jest przyczyną choroby. Ataluren umożliwia rybosomom translację pełnej cząsteczki mRNA mimo zbyt wczesnie występującego kodonu stop i tym samym wytworzenie łańcucha białkowego o pełnej długości.

Działanie farmakodynamiczne

Niekliniczne badania *in vitro* nad mutacją nonsensowną w testach komórkowych i larwach ryb hodowanych w roztworze atalurenu wykazały, że ataluren umożliwia rybosomom odczyt pełnego transkryptu, a zależność między stężeniem a odpowiedzią jest opisana krzywą dzwonową (odwróconą krzywą w kształcie litery U). Przypuszcza się, że w warunkach *in vivo* zależność odpowiedzi od dawki również miałaby postać krzywej dzwonowej, lecz dane uzyskane *in vivo* były zbyt ograniczone, aby potwierdzić tę hipotezę w modelu nmDMD u myszy i u ludzi.

Z nieklinicznych badań *in vitro* wynika, że stałe narażenie na ataluren może znacząco zwiększać aktywność leku i że skuteczność substancji czynnej w umożliwianiu rybosomom pełnej translacji mimo zbyt wczesnie występującego kodonu stop zanika krótko po odstawieniu atalurenu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

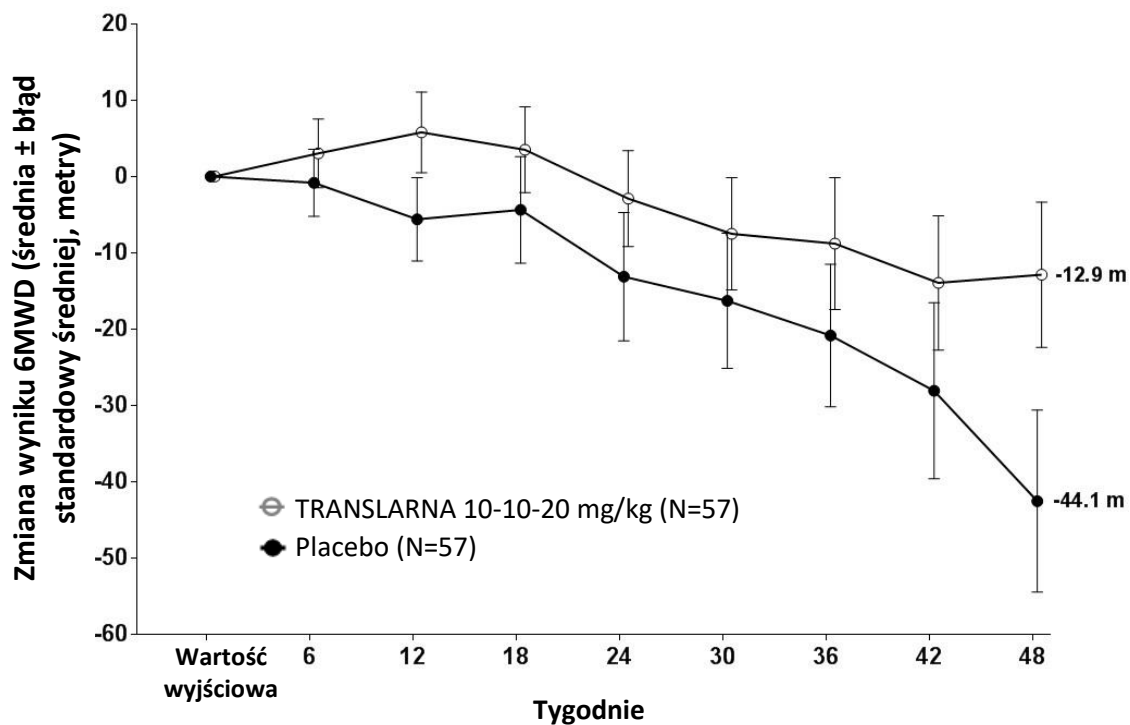
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Translarna oceniano w 2 randomizowanych badaniach dotyczących nmDMD prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności w obu badaniach była zmiana odległości przebytej podczas sześciominutowego testu chodzenia (ang. 6-minute walk distance, 6MWD) w tygodniu 48. Do innych punktów końcowych obu badań należały: czas do trwałego pogorszenia wyniku testu 6MWD o 10%, zmiana w czasie potrzebnym do przejścia/przebiegnięcia 10 metrów w tygodniu 48, zmiana w czasie potrzebnym do wejścia po schodach o 4 stopnie w tygodniu 48 oraz zmiana w czasie potrzebnym do zejścia ze schodów o 4 stopnie w tygodniu 48. Wymogiem było potwierdzenie występowania mutacji nonsensownej udokumentowane wynikami sekwencjonowania genu dystrofiny.

W pierwszym badaniu oceniono 174 pacjentów płci męskiej w wieku od 5 do 20 lat. Wszyscy uczestnicy musieli być zdolni do przejścia co najmniej 75 metrów bez potrzeby korzystania z przyrządów wspomagających w badaniu przesiewowym obejmującym sześciominutowy test chodzenia (ang. 6-minute Walk Test, 6MWT). Większość pacjentów we wszystkich leczonych grupach była rasy białej (90%). Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1:1 do grup przyjmujących ataluren lub placebo 3 razy na dobę (rano, w południe i wieczorem), przy czym 57 pacjentów otrzymywało ataluren w dawce 40 mg/kg/dobę (10-10-20 mg/kg), 60 — ataluren w dawce 80 mg/kg/dobę (20-20-40 mg/kg) i 57 — placebo.

Analiza post hoc wyników pierwszorzędownego punktu końcowego z badania pierwszego wykazała następujące zmiany wyników w 48. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowych: u pacjentów przyjmujących ataluren w dawce 40 mg/kg/dobę stwierdzono skrócenie odległości 6MWD średnio o 12,9 metra, a u pacjentów przyjmujących placebo stwierdzono skrócenie odległości 6MWD średnio o 44,1 metra (rysunek 1). Tym samym średnia zmiana wyników 6MWD w 48. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowych była o 31,3 metra korzystniejsza u pacjentów przyjmujących ataluren w dawce 40 mg/kg/dobę niż w grupie otrzymującej placebo ($p=0,056$). Średnia różnica uzyskana w statystycznym modelu szacunkowym wynosiła 31,7 metra (skorygowana wartość $p=0,0367$). Nie było różnicy w wynikach między grupą przyjmującą ataluren w dawce 80 mg/kg/dobę a grupą przyjmującą placebo.

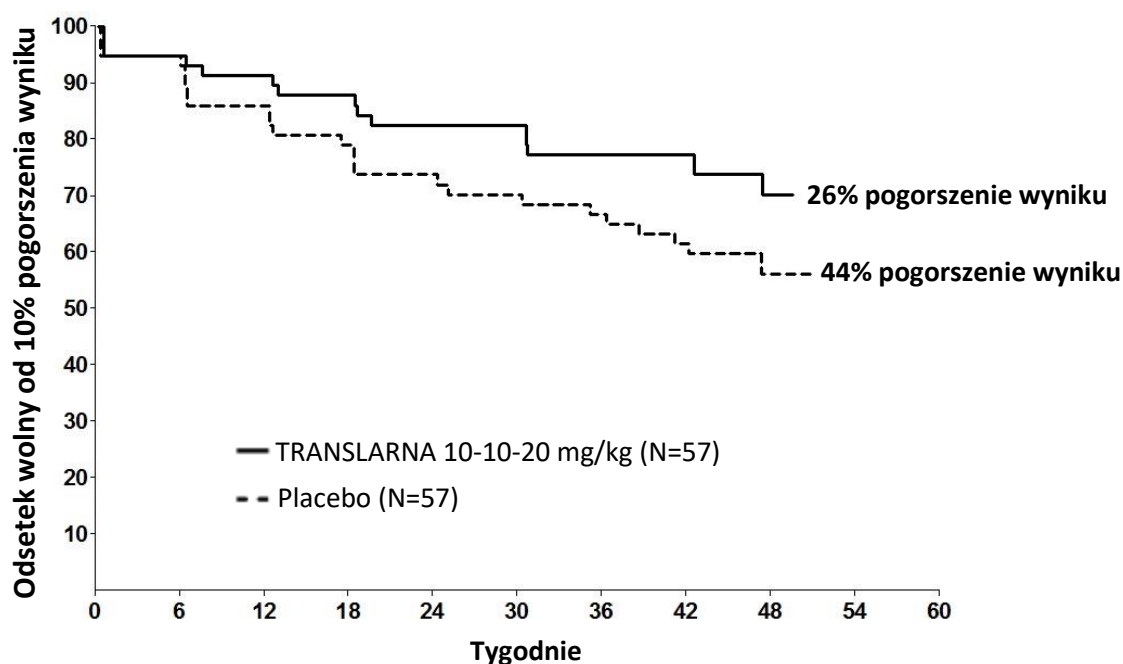
Wyniki te wskazują, że ataluren w dawce 40 mg/kg/dobę spowalnia utratę zdolności chodzenia u pacjentów z nmDMD.

Rysunek 1. Średnia zmiana wyników sześciominutowego testu chodzenia (badanie 1.)



Analiza post hoc czasu do utrzymującego się 10% pogorszenia wyniku 6MWD wykazała, że postęp choroby w 48. tygodniu wystąpił u 26% pacjentów otrzymujących ataluren w dawce 40 mg/kg/dobę i u 44% pacjentów otrzymujących placebo ($p=0,0652$) (rysunek 2). Nie było różnicy w wynikach między grupą przyjmującą ataluren w dawce 80 mg/kg/dobę a grupą przyjmującą placebo. Wyniki te potwierdzają, że pogorszenie wyników 6MWD w 48. tygodniu wystąpiło u mniejszej liczby pacjentów otrzymujących ataluren w dawce 40 mg/kg/dobę.

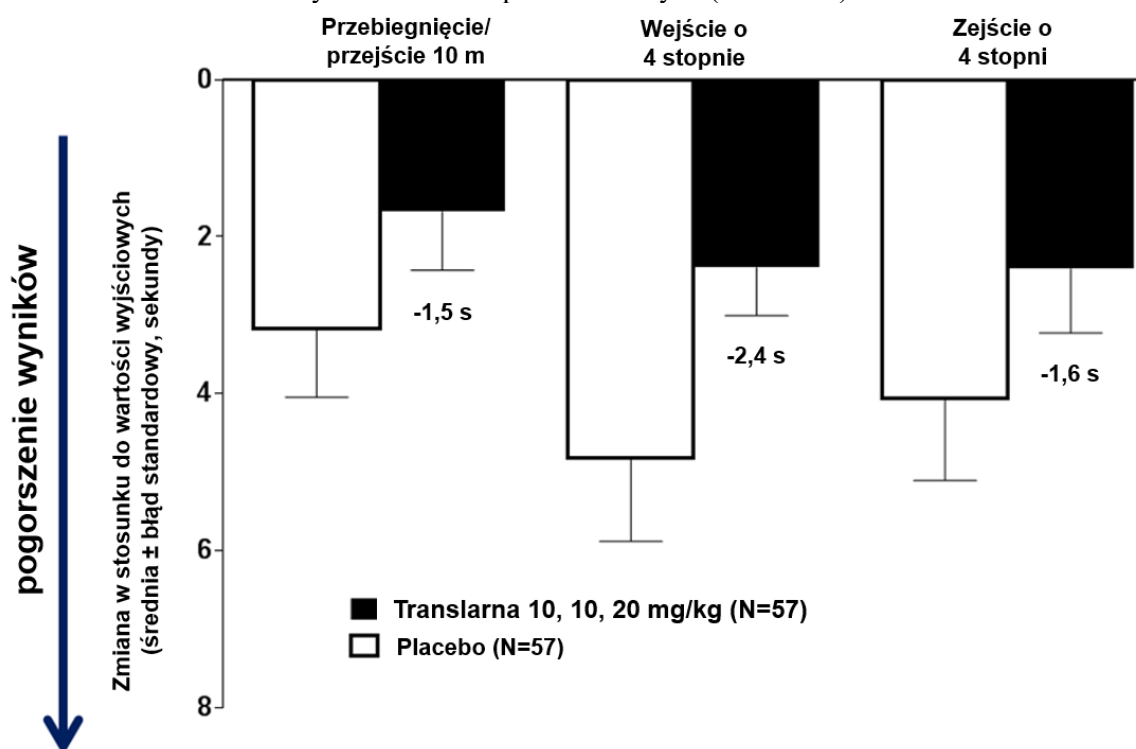
Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera przedstawiająca czas do utrzymującego się 10% pogorszenia wyniku 6MWD (badanie1.)



W testach sprawnościowych na czas (TFT), takich jak czas przebiegnięcia/przejścia 10 metrów, czas wejścia po schodach o 4 stopnie i czas zejścia ze schodów o 4 stopnie, pacjenci otrzymujący ataluren wykazywali mniejsze wydłużenie czasu przebiegnięcia/przejścia 10 metrów, wejścia o 4 stopnie i zejścia o 4 stopnie, co wskazuje na spowolnienie postępu nmDMD w porównaniu z grupą przyjmującą placebo.

Średnia zmiana wyników testów sprawnościowych na czas w 48. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowych była korzystniejsza w grupie otrzymującej ataluren w dawce 40 mg/kg/dobę niż w grupie otrzymującej placebo pod względem czasu przebiegnięcia/przejścia 10 metrów (wyniki lepsze o 1,5 sekundy), wejścia o 4 stopnie (wyniki lepsze o 2,4 sekundy) i zejścia o 4 stopnie (wyniki lepsze o 1,6 sekundy) – rysunek 3.

Rysunek 3. Średnia zmiana wyników testów sprawnościowych (badanie 1.)



Wyniki 6MWD u pacjentów z wynikiem wyjściowym 6MWD < 350 metrów

U pacjentów z wynikiem wyjściowym 6MWD < 350 metrów średnia zmiana wyników 6MWD w 48. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowych była o 68 metrów korzystniejsza u pacjentów przyjmujących ataluren w dawce 40 mg/kg/dobę niż w grupie otrzymującej placebo ($p=0,0053$).

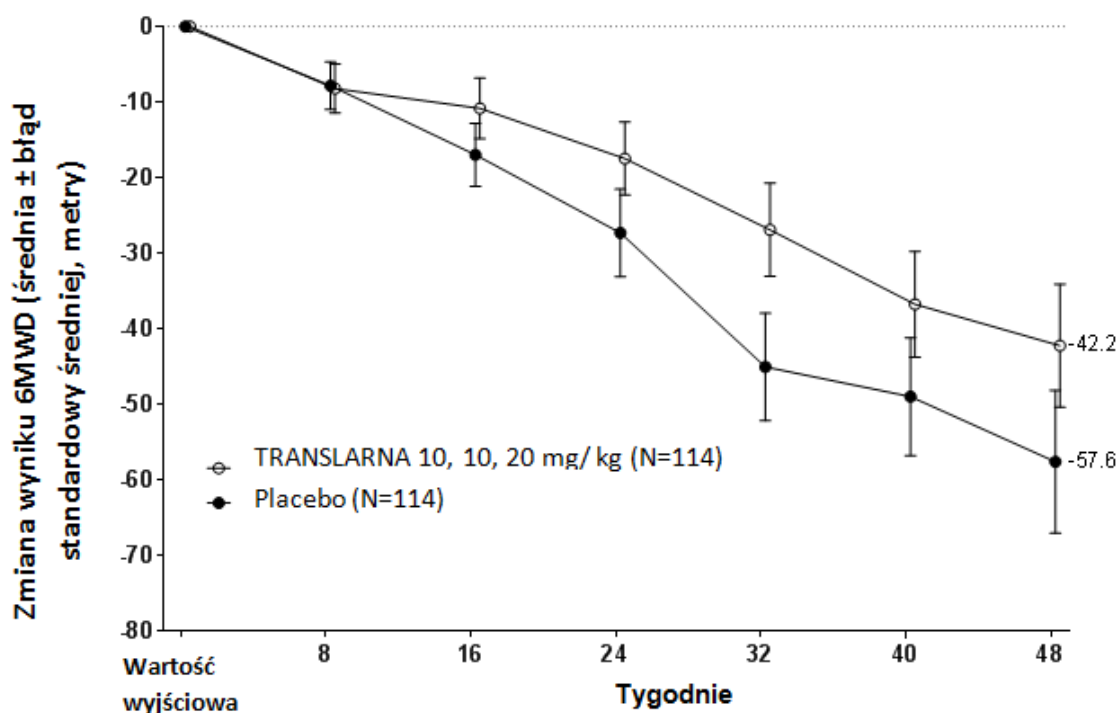
Ponadto u pacjentów tych średnia zmiana wyników testów sprawnościowych na czas w 48. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowych była korzystniejsza w grupie otrzymującej ataluren w dawce 40 mg/kg/dobę niż w grupie przyjmującej placebo pod względem czasu przebiegnięcia/przejścia 10 metrów (wyniki lepsze o 3,5 sekundy), wejścia o 4 stopnie (wyniki lepsze o 6,4 sekundy) i zejścia o 4 stopnie (wyniki lepsze o 5,0 sekundy).

W drugim badaniu oceniono 230 pacjentów płci męskiej w wieku od 7 do 14 lat. Wszyscy pacjenci musieli być zdolni do przejścia co najmniej 150 metrów i u mniej niż 80% nie przewidywano potrzeby korzystania z przyrządów wspomagających w badaniu przesiewowym obejmującym 6MWT. Większość pacjentów w obu grupach leczenia stanowili pacjenci rasy białej (76%). Pacjenci zostali w sposób losowy, w stosunku 1:1 przydzieleni do grup leczenia z zastosowaniem atalurenu w dawce 40 mg/kg/dobę ($n=115$) lub placebo ($n=115$) 3 razy na dobę (rano, w południe, wieczorem).

Korzyść kliniczną u pacjentów leczonych atalurenem orzekano na podstawie liczbowej przewagi nad placebo w zakresie wyników pierwszorzędowego i drugorzędowych punktów końcowych. Ponieważ nie osiągnięto poziomu statystycznej istotności w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (zmiany wyniku 6MWD w tygodniu 48. w stosunku do wartości wyjściowej) ($p \leq 0,05$) wszystkie pozostałe poziomy istotności p należy uznać za nominalne.

W populacji ITT różnica pomiędzy grupami leczenia atalurenem i placebo w zakresie średniej zmiany wyniku 6MWD w tygodniu 48. w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła 15,4 metra na korzyść grupy leczenia atalurenem w dawce 40 mg/kg/dobę w porównaniu z grupą placebo. Średnia różnica uzyskana w statystycznym modelu szacunkowym wynosiła 13,0 metrów ($p=0,213$), rysunek 4. Rozdział między atalurenem a placebo utrzymywał się od 16 tygodnia do końca badania.

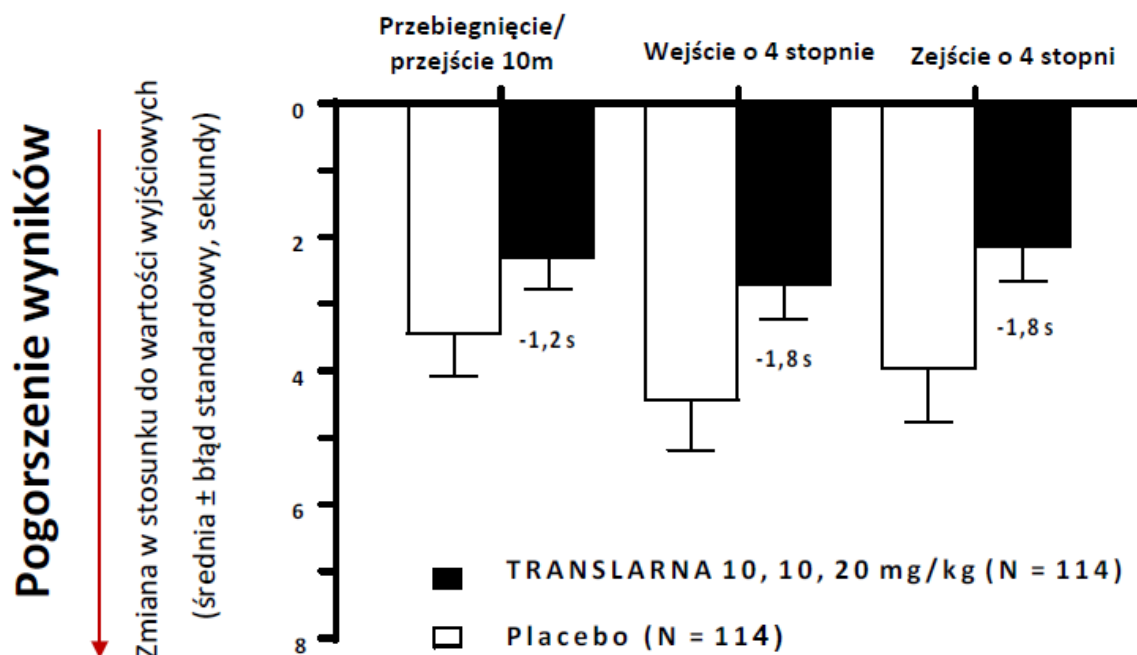
Rysunek 4. Średnia zmiana odległości pokonanej w trakcie sześciominutowego testu chodzenia (badanie 2).



W okresie 48 tygodni pacjenci leczeni atalurenem wykazywali mniejsze pogorszenie czynności mięśni, co objawiało się mniejszym wydłużeniem czasu przebiegnięcia/przejścia 10 metrów, czasu wejścia po schodach o 4 stopnie oraz czasu zejścia po schodach o 4 stopnie w grupie leczonej atalurenem w porównaniu z grupą placebo. Różnice wskazujące na przewagę atalurenu nad placebo w zakresie średnich zmian wyników testów sprawnościowych na czas w tygodniu 48. w populacji ITT osiągnęły poziom różnicy istotnej klinicznie (zmiany od około 1 do 1,5 sekundy).

Średnia zmiana wyników testów sprawnościowych na czas w 48. tygodniu badania w stosunku do wartości wyjściowych była korzystniejsza w grupie leczenia atalurenem w dawce 40 mg/kg/dobę niż w grupie otrzymującej placebo pod względem czasu przebiegnięcia/przejścia 10 metrów (wyniki lepsze o 1,2 sekundy, $p=0,117$), czasu wejścia po schodach o 4 stopnie (wyniki lepsze o 1,8 sekundy, $p=0,058$) oraz czasu zejścia po schodach o 4 stopnie (wyniki lepsze o 1,8 sekundy, $p=0,012$), rysunek 5.

Rysunek 5. Średnia zmiana wyników testów sprawnościowych na czas (badanie 2)



Czas do pogorszenia o 10% wyniku testu 6MWD zdefiniowano jako czas, kiedy ostatni raz wynik testu 6MWD nie był gorszy o 10% od wyniku wyjściowego. W populacji ITT współczynnik ryzyka dla atalurenu w porównaniu z placebo wynosił 0,75 ($p=0,160$) co odpowiada zmniejszeniu o 25% ryzyka pogorszenia wyniku testu 6MWD o 10%.

Dzieci i młodzież

W otwartym badaniu klinicznym z udziałem dzieci w wieku 2 do 5 lat chorujących na nmDMD oceniano bezpieczeństwo stosowania, farmakokinetykę oraz skuteczność eksploracyjną produktu Translarna. Skuteczność produktu Translarna u dzieci w wieku 2 do 5 lat określono poprzez ekstrapolację wyników pacjentów w wieku >5 lat.

W programie klinicznym badającym skuteczność i bezpieczeństwo atalurenu stosowanego w monoterapii u pacjentów z mutacją nonsensowną wywołującą mukowiscydozę nie zaobserwowano istotnych statystycznie efektów w zakresie pierwszorzędowych i głównych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności klinicznej (ppFEV1 i stopień zaostrzenia objawów płucnych) u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat.

Przeprowadzono badanie eksploracyjne prowadzone metodą otwartej próby (badanie 045) z udziałem 20 uczestników z dystrofią mięśniową Duchenne'a spowodowaną mutacją nonsensowną (nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy, nmDMD) w wieku od dwóch do siedmiu lat w celu zbadania ilości dystrofiny w tkance mięśniowej przed podjęciem leczenia oraz po 40 tygodniach leczenia z zastosowaniem atalurenu. Stężenie dystrofiny mierzono w badaniach metodą elektrochemiluminescencji (ECL) i immunohistochemii (IHC). Od każdego uczestnika pobrano trzy próbki w ramach biopsji igłowej mięśnia brzuchatego łydki i mięśnia piszczelowego przedniego w punkcie początkowym oraz po zakończeniu leczenia. W badaniu 045 oceniano również wyniki czynnościowe (tj. zaktualizowana ocena ambulatoryjna North Star [revised North Star Ambulatory Assessment, rNSAA] i testy sprawnościowe w funkcji czasu [Timed Function Tests, TFTs]). Mediana stężenia dystrofiny w punkcie początkowym mierzona w badaniu metodą ECL wynosiła 0,42% normy (zakres od 0,00% do 41,85%). Na koniec badania mediana stężenia dystrofiny wynosiła 0,33% normy (zakres od 0,04% do 48,55%).

W przypadku badania metodą IHC mediana odsetka włókien z wynikiem dodatnim wynosiła w punkcie początkowym 73% (zakres od 0,42% do 99,6%). Na koniec badania mediana odsetka włókien z wynikiem dodatnim wynosiła 66% (zakres od 0,51% do 99,77%).

Na końcu badania średnia (mediana) pogorszenia całkowitego wyniku w skali rNSAA względem punktu początkowego wynosiła 0,1 (1,0) punktu, a średnia (mediana) zmiany względem punktu początkowego czasu potrzebnego do wstania, przebiegnięcia lub przejścia 10 metrów, wejścia po 4 schodach i zejścia po 4 schodach wynosiła odpowiednio -1,56 (-0,6), -0,41 (-0,35), -1,09 (-0,5), i -2,43 (-0,7) sekund.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań atalurenu w dwóch podgrupach dzieci i młodzieży z nmDMD: od urodzenia do mniej niż 28 dni życia i niemowląt od 28. dnia życia do mniej niż 6 miesięcy, zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji dotyczącej planu badań populacji dzieci i młodzieży (PIP, ang. Paediatric Investigation Plan) w dopuszczonym wskazaniu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek dołączania wyników badań atalurenu w jednej podgrupie dzieci i młodzieży z nmDMD: od 6. miesiąca życia do mniej niż 2 lat, zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji dotyczącej planu badań populacji dzieci i młodzieży (PIP, ang. Paediatric Investigation Plan) w dopuszczonym wskazaniu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Podawanie atalurenu w dawce dostosowanej do masy ciała (mg/kg) skutkowało podobnym narażeniem na lek w stanie stacjonarnym (AUC) u dzieci i młodzieży z nmDMD w szerokim zakresie masy ciała. Ataluren jest praktycznie nierozpuszczalny w wodzie, jednak szybko się wchłania po podaniu doustnym w postaci zawiesiny.

Ogólna charakterystyka atalurenu po podaniu

Wchłanianie

Ataluren osiąga szczytowe stężenie w osoczu 1,5 godziny po podaniu u pacjentów przyjmujących ten produkt leczniczy w ciągu 30 minut od posiłku. Na podstawie badań odzyskiwania z moczu znakowanej radioizotopowo, pojedynczej dawki atalurenu biodostępność atalurenu po podaniu doustnym oszacowano na $\geq 55\%$. Stężenie atalurenu w osoczu w stanie stacjonarnym zwiększa się proporcjonalnie do zwiększania dawki. Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym jest proporcjonalne do dawki atalurenu w zakresie od 10 do 50 mg/kg. Nie obserwowano kumulacji leku po zastosowaniu dawek wielokrotnych.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* ataluren wiąże się z białkami osocza w 99,6%, a poziom wiązania jest niezależny od stężenia w osoczu. Ataluren nie przenika do czerwonych krwinek.

Metabolizm

Ataluren jest metabolizowany w drodze sprzęgania z udziałem enzymów z grupy glukuronozylotransferaz urydynodifosforanów (UGT), głównie UGT1A9, w wątrobie, jelicie i nerkach.

Jedynym metabolitem wykrywanym w osoczu *in vivo* po podaniu doustnym znakowanego radioizotopowo atalurenu był atalureno-O-1 β -acyloglukuronid. Narażenie na ten metabolit u ludzi stanowiło około 8% wartości AUC atalurenu w osoczu.

Eliminacja

Okres półtrwania atalurenu w osoczu wynosi 2–6 godzin niezależnie od dawki czy od wielokrotnego podawania. Eliminacja atalurenu może zależeć od glukuronidacji atalurenu w wątrobie i nerkach, a następnie wydalania powstającego metabolitu glukuronidowego w nerkach i wątrobie.

Po podaniu pojedynczej, znakowanej radioaktywnie dawki atalurenu około połowę odzyskano w kale, a pozostałą część — w moczu. Odzyskany w moczu niezmienny ataluren i jego metabolit acyloglukuronidowy stanowiły odpowiednio <1% i 49% podanej dawki.

Liniowość lub nieliniowość

Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym jest proporcjonalne do dawki atalurenu w zakresie od 10 do 50 mg/kg. Nie obserwowano kumulacji leku po zastosowaniu dawek wielokrotnych. W oparciu o dane uzyskane w badaniach z udziałem zdrowych ochotników stwierdzono, że biodostępność atalurenu jest o około 40% niższa w stanie stacjonarnym niż po podaniu pierwszej dawki. Ocenia się, że zmniejszenie względnej biodostępności rozpoczyna się po około 60 godzinach od podania pierwszej dawki. Stan stacjonarny obserwuje się po około dwóch tygodniach podawania leku trzy razy na dobę.

Charakterystyka w specjalnych grupach pacjentów lub uczestników badań

Wiek

W oparciu o dane uzyskane w badaniach z udziałem osób w wieku od 2 do 57 lat stwierdzono, że wiek nie ma widocznego wpływu na narażenie na ataluren w osoczu. Dostosowywanie dawki do wieku nie jest konieczne.

Właściwości farmakokinetyczne atalurenu oceniano w badaniu PTC124-GD-030 przez okres 4 tygodni. Poziom stężenia atalurenu w osoczu u pacjentów w wieku 2 do mniej niż 5 lat był spójny z poziomem obserwowanym u pacjentów w wieku powyżej 5 lat przyjmujących produkt w schemacie 10/10/20 mg/kg dawkę.

Płeć

Badania kliniczne nmDMD nie obejmowały kobiet. Nie stwierdzono jednak widocznego wpływu płci na narażenie na ataluren w osoczu w innych populacjach.

Rasa

Jest mało prawdopodobne, aby polimorfizmy enzymu UGT1A9 w populacji osób rasy białej miały istotny wpływ na farmakokinetykę atalurenu. Z racji udziału niewielkiej liczby osób innych ras w badaniach klinicznych nie można wyciągnąć wniosków na temat wpływu enzymu UGT1A9 na leczenie w innych grupach etnicznych.

Zaburzenie czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym.

W badaniu farmakokinetycznym u pacjentów z różnym nasileniu zaburzeń czynności nerek, po podaniu pojedynczej dawki, ekspozycja na ataluren w osoczu zmieniła się o -13%, 27% i 61% odpowiednio u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o łagodnym, umiarkowanym i ciężkim nasileniu oraz o 46% u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek w porównaniu z grupą z prawidłową czynnością nerek. Oprócz tego, zgłoszono 3- do 8-krotne zwiększenie stężenia metabolitu atalurenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min). Oczekuje się, że po podaniu kilku dawek zwiększenie stężenia atalurenu i metabolitu atalurenu będzie większe u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i z krańcową niewydolnością nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek w stanie stabilnym. Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min) lub krańcową niewydolnością nerek należy leczyć atalurenem tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści kliniczne przeważają nad potencjalnym ryzykiem (patrz punkt 4.2 i 4.4.).

Zaburzenie czynności wątroby

Na podstawie oceny farmakokinetycznej przeprowadzonej w grupach z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z dowolnym nasileniem zaburzenia czynności wątroby. Nie zaobserwowano wyraźnych różnic w całkowitej ekspozycji na ataluren w grupach kontrolnych z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zmniejszenie

o około 40% w grupie z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby w porównaniu do grupy kontrolnej był prawdopodobnie spowodowany małą liczebnością i różnorodnością tej grupy.

Pacjenci niechodzący

Utrata statusu pacjenta chodzącego nie miała widocznego wpływu na względną biodostępność w stanie stacjonarnym ani na obserwowalny klirens leku. Nie ma potrzeby dostosowania dawki, jeśli pacjent przestaje być zdolny do samodzielnego chodzenia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oraz genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Przeprowadzono standardowy zestaw badań dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję. Nie obserwowano wpływu na płodność męską ani żeńską, przy czym nie przeprowadzono badań wpływu leczenia w młodym wieku na płodność w okresie dorosłości. U szczurów i królików stwierdzono toksyczność względem zarodka i płodu (np. zwiększenie częstości przypadków przedwczesnej resorpcji i utraty zarodka po zagnieżdzeniu, zmniejszenie liczby zdolnych do życia płodów) oraz objawy opóźnień rozwojowych (zwiększenie częstości nieprawidłowości szkieletowych) w przypadku dawek szkodliwych dla matki. Narażenie, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (ang. No Observed Adverse Effect Level, NOAEL), było podobne (u królika) lub 4 razy większe (u szczura) w stosunku do narażenia układowego u ludzi (dawka 40 mg/kg na dobę). Przenikanie przez łożysko szczurów zostało potwierdzone z użyciem znakowanych radioizotopem dawek atalurenu. Po podaniu samicy pojedynczej, względnie małej dawki wynoszącej 30 mg/kg stężenie radioizotopu u płodu wynosiło $\leq 27\%$ stężenia radioizotopu u matki. W badaniu przed- i okołoporodowej toksyczności rozwojowej u szczurów, przy około 5 razy większym narażeniu niż u człowieka, obserwowano istotną toksyczność względem matki oraz wpływ na masę ciała i rozwój zdolności chodzenia u potomstwa. Narażenie układowe matki na poziomie, przy którym nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL), skutkujące toksycznością względem noworodków było około 3 razy większe od narażenia u ludzi. Po podaniu samicy znakowanego radioizotopem atalurenu w pojedynczej, względnie małej dawce wynoszącej 30 mg/kg największe zmierzone stężenie radioizotopu w szczurzym mleku stanowiło 37% stężenia w osoczu matki. Obecność radioizotopu w osoczu młodych potwierdziła, że przyswajają one lek z mlekiem matki.

W badaniach z użyciem wielokrotnych dawek doustnych stwierdzano nefrotoksyczność (zespół nerczycowy w kanalikach nerkowych dalszych) u myszy przy narażeniu układowym stanowiącym 30% wartości AUC w stanie stacjonarnym u pacjentów przyjmujących produkt Translarna w dawce porannej, południowej i wieczornej wynoszącej odpowiednio 10, 10 i 20 mg/kg lub wyższej.

W trwającym 26 tygodni, prowadzonym na transgenicznym myszom badaniu modelowym dotyczącym rakotwórczości nie stwierdzono działania rakotwórczego. W trwającym 2 lata, prowadzonym na szczurach badaniu rakotwórczości stwierdzono jeden przypadek zimowiaka. Ponadto przy narażeniu znacząco wyższym niż u pacjentów stwierdzono większą częstość występowania (rzadkich) guzów pęcherza moczowego. Ryzyko wystąpienia takich guzów pęcherza moczowego u ludzi uznaje się za niewielkie.

W jednym z dwóch 26-tygodniowych, prowadzonych na szczurach badań z użyciem dawek wielokrotnych, rozpoczętych u osobników w wieku 4–5 tygodni, stwierdzono zależne od dawki zwiększenie częstości występowania zimowiaka złośliwego, rzadkiego guza szczurów. Co więcej, jeden przypadek zimowiaka złośliwego stwierdzono w przypadku najwyższej dawki w 2-letnim badaniu rakotwórczości u szczurów. Typowa częstość występowania tego typu guza jest bardzo mała zarówno u szczurów, jak i u ludzi, a mechanizmy powstawania guzów w badaniach na szczurach (w tym związek z przyjmowaniem atalurenu) są nieznane. Istotność tego wyniku dla ludzi jest nieznana.

Trwające 1 rok badanie na psach w wieku 10–12 tygodni wykazało zmiany w nadnerczach (ogniska zapalne i zmiany zwyrodnieniowe w obszarach kory wytwarzających glikokortykoidy) oraz łagodne zaburzenia wytwarzania kortyzolu po stymulacji egzogennym hormonem adrenokortykotropowym.

Wyniki te obserwowano u psów przy narażeniu układowym stanowiącym 80% wartości AUC w stanie stacjonarnym u pacjentów przyjmujących produkt Translarna w dawce porannej, południowej i wieczornej wynoszącej łącznie 40 mg/kg/dobę lub wyższej. W badaniu dystrybucji leku prowadzonym na szczurach obserwowano duże stężenie atalurenu w nadnerczach.

Oprócz wymienionych powyżej działań w badaniach z użyciem dawek wielokrotnych stwierdzono szereg innych, łagodniejszych działań niepożądanych, w szczególności zmniejszenie przyrostu masy ciała i przyjmowania pokarmu oraz zwiększenie masy wątroby bez korelacji histologicznych i o niejasnym znaczeniu klinicznym. Badania na szczurach i psach wykazały też zmiany stężenia lipidów (cholesterolu i triglicerydów) w osoczu, sugerujące zmiany w metabolizmie tłuszczów.

Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych, w tym ze strony nadnerczy, w 3-miesięcznym badaniu prowadzonym na nowo narodzonych szczeniętach (w wieku 1 tygodnia), po którym nastąpił 3-miesięczny okres rekonwalescencji, do ekspozycji ogólnoustrojowych w stanie stacjonarnym odpowiadających AUC w stanie stacjonarnym u pacjentów. W badaniach wstępnych u nowo narodzonych szceniąt (w wieku 1 tygodnia) początkowe ekspozycje ogólnoustrojowe odpowiadające 5–10-krotności AUC w stanie stacjonarnym nie były tolerowane przez niektóre zwierzęta.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polidekstroza (E1200)

Makrogol

Poloksamer

Mannitol (E421)

Krospowidon

Hydroksyetyloceluloza

Sztuczny aromat wanilii: maltodekstryna, sztuczne aromaty i glikol propylenowy.

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Stearynian magnezu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata

Dawkę najlepiej zawsze podawać natychmiast po przygotowaniu. Przygotowaną dawkę należy wyrzucić, jeśli nie zostanie przyjęta w ciągu 24 godzin od przygotowania, gdy jest przechowywana w lodówce (2–8°C), lub w ciągu 3 godzin od przygotowania, gdy jest przechowywana w temperaturze pokojowej (15–30°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Niniejszy produkt leczniczy nie wymaga przechowywania w specjalnych warunkach.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zgrzewana, laminowana saszetka z folii aluminiowej: politereftalan etylenu (zabezpieczenie przed dziećmi), polietylen (zabarwienie i łączenie poliestrowo-foliowe), folia aluminiowa (ochrona przed wilgocią), klej (z grupy poliuretanów), kopolimer etylenu i kwasu metakrylowego (żywica uszczelniająca opakowanie).

Opakowanie zawiera 30 saszetek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Saszetkę należy otworzyć dopiero w momencie przygotowywania dawki. Pełną zawartość saszetki wymieszać z przynajmniej 30 ml płynu (woda, mleko, sok owocowy) lub 3 łyżeczkami półpłynnego jedzenia (jogurt lub mus jabłkowy). Przygotowaną dawkę należy dobrze wymieszać przed podaniem. Ilość płynu lub półpłynnego jedzenia można zwiększyć zgodnie z upodobaniami pacjenta.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Translarna 125 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
EU/1/13/902/002

Translarna 1000 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
EU/1/13/902/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 lipiec 2014 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 czerwca 2022 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Wielka Brytania

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Obowiązki dotyczące składania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu dla tego produktu leczniczego określono w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE oraz wszelkich późniejszych jej zmianach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa farmakoterapii lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Aby potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo atalurenu w leczeniu pacjentów ambulatoryjnych z dystrofią mięśniową Duchenne'a powodowaną mutacją nonsensowną (nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy, nmDMD) w wieku co najmniej 5 lat, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi według zatwierzonego protokołu wieloośrodkowe, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, 18-miesięczne, kontrolowane placebo badanie, po którym nastąpi 18-miesięczne badanie kontynuacyjne prowadzone metodą otwartej próby, oraz zgłosi jego wyniki.	Termin przedłożenia ostatecznego sprawozdania z badania: Wrzesień 2022

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko kartonowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Translarna 125 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
ataluren

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka zawiera 125 mg atalurenu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
30 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POUCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/902/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Translarna 125 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Saszetka aluminiowa

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Translarna 125 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
ataluren

Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Termin ważności

4. NUMER SERII

Lot

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

125 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko kartonowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Translarna 250 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
ataluren

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka zawiera 250 mg atalurenu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
30 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/902/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Translarna 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Saszetka aluminiowa

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Translarna 250 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
ataluren

Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Termin ważności

4. NUMER SERII

Lot

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

250 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko kartonowe

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Translarna 1000 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
ataluren

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda saszetka zawiera 1000 mg atalurenu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
30 saszetek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POUCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/902/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Translarna 1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC: {numer}
SN: {numer}
NN: {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Saszetka aluminiowa

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Translarna 1000 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
ataluren

Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Termin ważności

4. NUMER SERII

Lot

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1000 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: informacja dla pacjenta

Translarna 125 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
Translarna 250 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
Translarna 1000 mg granulki do przygotowywania zawiesiny doustnej
ataluren

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Translarna i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Translarna
3. Jak przyjmować lek Translarna
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Translarna
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Translarna i w jakim celu się go stosuje

Produkt Translarna to lek zawierający substancję czynną ataluren.

Lek Translarna jest stosowany w leczeniu dystrofii mięśniowej Duchenne'a — choroby warunkowanej przez określoną wadę genetyczną, zaburzającą prawidłową pracę mięśni.

Lek Translarna jest przeznaczony do stosowania u pacjentów w wieku powyżej 2 lat, którzy są w stanie chodzić.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Translarna u pacjenta zostaną przeprowadzone badania genetyczne, aby potwierdzić, że cierpi na chorobę, którą można leczyć tym produktem.

Jak działa lek Translarna?

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a to choroba warunkowana zmianami genetycznymi, które skutkują nieprawidłową budową białka zwanego dystrofina, niezbędnego do prawidłowej pracy mięśni. Lek Translarna umożliwia wytwarzanie zdolnej do pracy dystrofiny i pomaga w utrzymaniu prawidłowej pracy mięśni.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Translarna

Kiedy nie przyjmować leku Translarna

- Jeśli pacjent ma uczulenie na ataluren lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- Jeśli pacjent przyjmuje niektóre antybiotyki, np. gentamycynę, tobramycynę lub streptomycynę, podawane dożylnie we wstrzyknięciach.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lekarz musi przeprowadzić badanie krwi, aby potwierdzić, że pacjent cierpi na chorobę, którą można leczyć produktem Translarna. W razie problemów z nerkami lekarz powinien regularnie badać ich czynność.

Jeśli u pacjenta występują poważne problemy z nerkami (eGFR < 30 ml/min) lub jeśli pacjent jest dializowany, ponieważ jego nerki nie pracują (krańcowa niewydolność nerek), lekarz określi, czy leczenie produktem Translarna jest dla niego odpowiednie.

Lekarz będzie badać poziom lipidów (tłuszczów takich jak triglicerydy i cholesterol) we krwi i czynność nerek co 6–12 miesięcy. Lekarz będzie też co 6 miesięcy badać ciśnienie tętnicze krwi u pacjentów leczonych kortykosteroidami.

Dzieci i młodzież

Leku nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat lub dzieciom o masie ciała mniejszej niż 12 kg, ponieważ nie został on przebadany w tej grupie pacjentów.

Lek Translarna a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. W szczególności nie należy stosować leku Translarna z niektórymi antybiotykami, np. gentamycyną, tobramycyną lub streptomycyną, podawanymi we wstrzyknięciach. Może to mieć negatywny wpływ na czynność nerek.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

Lek	Typowe zastosowanie
acyklowir	leczenie ospy wietrznej
adefowir	leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub zakażenia wirusem HIV
atorwastatyna	obniżanie stężenia lipidów
benzylopenicylina	poważne zakażenia
bumetanid	leczenie zastoinowej niewydolności serca lub zapobieganie jej
kaptopryl	leczenie zastoinowej niewydolności serca lub zapobieganie jej
cyprofloksacyna	leczenie zakażeń
famotydyna	leczenie czynnej choroby wrzodowej dwunastnicy, refluksu żołądkowo-przełykowego
furosemid	leczenie zastoinowej niewydolności serca lub zapobieganie jej
metotreksat	reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczyca
olmesartan	idiopatyczne nadciśnienie tętnicze u osób dorosłych
oseltamiwir	zapobieganie grypie
fenobarbital	środek nasenny, zapobieganie napadom padaczkowym
pitawastatyna	obniżanie stężenia lipidów
prawastatyna	obniżanie stężenia lipidów
ryfampicyna	leczenie gruźlicy
rozuwastatyna	obniżanie stężenia lipidów
sitagliptyna	cukrzyca typu 2
walsartan	leczenie zastoinowej niewydolności serca lub zapobieganie jej

Nie przeprowadzono badań nad jednoczesnym stosowaniem niektórych z tych leków z produktem Translarna i lekarz może podjąć decyzję o ścisłym kontrolowaniu stanu pacjenta.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza. Jeśli zajdzie się w ciążę podczas stosowania leku Translarna, należy niezwłocznie poinformować lekarza, ponieważ stosowanie tego leku w ciąży i w okresie karmienia piersią nie jest zalecane.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeśli lek wywołuje zawroty głowy, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. Jak przyjmować lek Translarna

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Translarna jest dostępny w saszetkach o następującej mocy dawki: 125 mg, 250 mg i 1000 mg atalurenu na saszetkę. Lekarz poinformuje, jaką liczbę saszetek o jakiej mocy dawki należy każdorazowo przyjmować.

Dawka leku Translarna zależy od masy ciała. Zalecana dawka wynosi 10 mg/kg masy ciała rano, 10 mg/kg masy ciała w południe i 20 mg/kg masy ciała wieczorem (przy łącznej dawce dobowej wynoszącej 40 mg/kg masy ciała).

Lek przyjmuje się doustnie po wymieszaniu z płynem lub półpłynnym jedzeniem.

Saszetkę należy otworzyć dopiero w momencie przyjmowania leku i zużyć całą jej zawartość. Całą zawartość każdej saszetki należy wymieszać z co najmniej 30 ml płynu (woda, mleko, sok owocowy) lub z 3 łyżkami półpłynnego jedzenia (jogurt lub mus jabłkowy). Przed przyjęciem dawkę należy dokładnie wymieszać. Ilość płynu lub półpłynnego jedzenia można zwiększyć zgodnie z upodobaniami pacjenta.

Tabela dawkowania

Zakres masy ciała (kg)		Liczba saszetek								
		Rano			W południe			Wieczorem		
		Saszetki 125 mg	Saszetki 250 mg	Saszetki 1000 mg	Saszetki 125 mg	Saszetki 250 mg	Saszetki 1000 mg	Saszetki 125 mg	Saszetki 250 mg	Saszetki 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

Lek Translarna należy przyjmować doustnie w 3 dawkach na dobę, rano, w południe i wieczorem. Należy zachować odstępy pomiędzy dawkami wynoszące 6 godzin pomiędzy dawką poranną i południową, 6 godzin pomiędzy dawką południową i wieczorną oraz 12 godzin pomiędzy dawką wieczorną i pierwszą poranną dawką kolejnego dnia. Na przykład można przyjąć lek Translarna o godzinie 7:00 rano ze śniadaniem, następnie o 13:00 z obiadem i około 19:00 z kolacją.

Podczas stosowania leku Translarna należy regularnie pić wodę i inne płyny, aby uniknąć odwodnienia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Translarna

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Translarna należy zasięgnąć porady lekarza. Mogą pojawić się takie objawy, jak łagodny ból głowy, nudności, wymioty i biegunka.

Pominięcie przyjęcia leku Translarna

W razie spóźnienia się z przyjęciem leku Translarna o mniej niż 3 godziny w przypadku dawki porannej lub południowej, lub o mniej niż 6 godzin w przypadku dawki wieczornej, należy przyjąć tę dawkę. Należy pamiętać, aby przyjąć następną dawkę o czasie.

W razie spóźnienia przekraczającego 3 godziny w przypadku dawki porannej lub południowej, lub 6 godzin w przypadku dawki wieczornej, należy pominąć tę dawkę. Należy jednak przyjąć następną dawkę o czasie.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy koniecznie przyjmować właściwą dawkę. Lek Translarna może być mniej skuteczny w łagodzeniu objawów, jeśli przyjmuje się dawkę większą niż zalecana.

Przerwanie przyjmowania leku Translarna

Nie należy przerywać stosowania leku Translarna bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas stosowania leku Translarna mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- wymioty.

Częste działania niepożądane (mogące wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób):

- zmniejszenie apetytu
- zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi
- ból głowy
- nudności
- zmniejszenie masy ciała
- nadciśnienie tętnicze
- kaszel
- krwawienie z nosa
- zaparcia
- gazy
- dyskomfort w obrębie jamy brzusznej
- ból brzucha
- wysypka
- ból rąk lub nóg
- ból w klatce piersiowej
- mimowolne oddawanie moczu
- obecność krwi w moczu
- gorączka.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zwiększenie poziomu lipidów we krwi
- zwiększenie wyników testów czynności nerek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Translarna

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i saaszetce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Każdą przygotowaną dawkę należy przyjąć natychmiast po przygotowaniu. Przygotowaną dawkę należy wyrzucić, jeśli nie zostanie przyjęta w ciągu 24 godzin od przygotowania, gdy jest przechowywana w lodówce (2–8°C), lub w ciągu 3 godzin od przygotowania, gdy jest przechowywana w temperaturze pokojowej (15–30°C).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Translarna

Lek Translarna jest dostępny w 3 mocach dawki, zawierających 125 mg, 250 mg lub 1000 mg substancji czynnej, tj. atalurenu. Inne składniki to: polidekstroza (E1200), makrogol, poloksamer, mannitol (E421), krospowidon, hydroksyetyloceluloza, sztuczny aromat wanilii (maltodekstryna, sztuczne aromaty i glikol propylenowy), krzemionka koloidalna bezwodna (E551), stearynian magnezu.

Jak wygląda lek Translarna i co zawiera opakowanie

Lek Translarna to białe lub prawie białe granulki w saszetkach przeznaczone do przygotowywania zawiesiny doustnej.

Lek Translarna jest dostępny w opakowaniach po 30 saszetek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Wielka Brytania

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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. (Irlandia)

+353 (0)1 447 5165

medinfo@ptcbio.com

FR

PTC Therapeutics France

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

medinfo@ptcbio.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.