

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена Заявником або його уповноваженою особою, інструкції про застосування лікарського засобу або інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

до Реєстраційного посвідчення № _____

Наказ МОЗ № _____ від _____ р.

▼ Цей медичний продукт є предметом додаткового моніторингу. Це дозволить швидке встановлення нової інформації щодо безпечності. Фахівців охорони здоров'я просять повідомляти про побічні реакції, що підозрюються.

1. НАЗВА МЕДИЧНОГО ПРОДУКТУ

Трансларна 125 мг гранули для оральної суспензії
Трансларна 250 мг гранули для оральної суспензії
Трансларна 1000 мг гранули для оральної суспензії

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Трансларна 125 мг гранули для оральної суспензії
Кожен пакет містить 125 мг аталурена.

Трансларна 250 мг гранули для оральної суспензії
Кожен пакет містить 250 мг аталурена.

Трансларна 1000 мг гранули для оральної суспензії
Кожен пакет містить 1000 мг аталурена.

Повний перелік допоміжних речовин наведений у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Гранули для оральної суспензії.
Гранули білого до практично білого кольору.

4. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

4.1 Терапевтичні покази

Трансларна призначена для лікування м'язової дистрофії Дюшенна, що є наслідком нонсенс-мутації в дистрофін гені у ходячих пацієнтів у віці від 5 років та старше (див. розділ 5.1). Для не ходячих пацієнтів ефективність не показана.

Присутність нонсенс-мутації в дистрофін гені необхідно визначати генетичним аналізом (розділ 4.4).

4.2 Дозування та спосіб застосування

Лікування Трансларна повинно розпочинатись лише підготовленим лікарем із досвідом лікування м'язової дистрофії Дюшенна/Бекера.

Дозування

Аталурен слід приймати орально кожний день, трьома дозуваннями.



Першу дозу слід приймати вранці, другу – пополудні, а третю ввечері. Рекомендовані інтервали дозувань становлять 6 годин між дозами вранці та пополудні, 6 годин між дозами пополудні та ввечері та 12 годин між вечірньою дозою та першою дозою наступного дня.

Рекомендована доза становить 10 мг/кг ваги тіла вранці, 10 мг/кг ваги тіла пополудні та 20 мг/кг ваги тіла ввечері (загальна добова доза 40 мг/кг ваги тіла).

Трансларна пропонується в пакетах по 125 мг, 250 мг або 1000 мг. Далі в таблиці надана інформація про те, пакет з яким вмістом використовувати для приготування рекомендованої дози, виходячи із меж ваги тіла.

Межі ваги (кг)		Кількість пакетів								
		Ранок			Пополудні			Вечір		
		125 мг пакет	250 мг пакет	1000 мг пакет	125 мг пакет	250 мг пакет	1000 мг пакет	125 мг пакет	250 мг пакет	1000 мг пакет
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

Затримка або пропущення дозування

Якщо затримка в прийманні аталурена становить менше 3 годин після вранішньої або полуденної дози або менше 6 годин після вечірньої дози, слід прийняти дозу без зміни наступного графіку дозувань. Якщо затримка у прийманні аталурена становить більше 3 годин після вранішньої або полуденної дози або більше 6 годин після вечірньої дози, не слід приймати дозу, та пацієнт повинен повернутись до звичайного графіку дозувань. За пропущення дозування пацієнт не повинен приймати подвійну або підвищену дозу. Важливо дотримуватись правильної дози. Підвищення дози відносно рекомендованої може супроводжуватись зниженням ефективності.

Особливі популяції

Літні люди

Досі не встановлено безпечність та ефективність аталурена у пацієнтів у віці 65 років та старших (див. розділ 5.2).

Порушення функції нирок

Безпечність та ефективність аталурена у пацієнтів із порушеннями функції нирок не встановлено (див. розділ 4.4).



Порушення функції печінки

Для пацієнтів із слабкими, помірними або важкими порушеннями функції печінки немає потреби в коригуванні дозувань (див. Розділ 5.2).

Педіатрична популяція

Не встановлено безпечність та ефективність аталурена для дітей віком від 6 місяців до 5 років. Доступні дані відсутні.

Спосіб застосування

Трансларна слід приймати орально після перемішування її до стану суспензії у рідині або у напіврідкій їжі. Пакет слід відкривати під час приготування дозування. Вміст кожного пакету необхідно змішати із не менше 30 мл рідини (вода, молоко, фруктовий сік) або із 3 столовими ложками напіврідкої їжі (йогурт або яблуневий соус). Перед застосуванням приготовлену дозу необхідно добре перемішати. Кількість рідини або напіврідкої їжі може бути збільшена в залежності від уподобань пацієнта. Пацієнти повинні вжити повну дозу.

Інструкції щодо відтворення медичного продукту перед застосуванням наведені в розділі 6.6.

4.3 Протипоказання

Гіперчутливість до активної субстанції або до будь-якої допоміжної речовини із переліку, наведеного у розділі 6.1.

Одночасне застосування внутрішньовенних аміноглікозидів (див. розділи 4.4 та 4.5).

4.4 Особливі попередження та застереження щодо застосування

Пацієнти без нонсенс-мутації

У пацієнтів основною причиною захворювання має бути присутність нонсенс-мутації дистрофін гена, що визначена генетичним аналізом. Пацієнти без нонсенс-мутації не повинні отримувати аталурен.

Порушення функції нирок

Для пацієнтів із порушенням функції нирок необхідний ретельний моніторинг.

Зміни ліпідного профілю

Оскільки при клінічних випробуваннях для декількох пацієнтів сповіщали про зміни ліпідного профілю (підвищення тригліцеридів та холестерина), у пацієнтів з м'язовою дистрофією Дюшенна при нонсенс-мутації (nmDMD), які отримують аталурен, рекомендується щорічний контроль загального холестерина, LDL, HDL і тригліцеридів або за необхідністю частіше, відповідно до клінічного стану пацієнта.

Гіпертензія із одночасним застосуванням системних кортикостероїдів

Оскільки при клінічних випробуваннях для декількох пацієнтів повідомляли про гіпертензію при одночасному застосуванні системних кортикостероїдів, для nmDMD пацієнтів, які отримують аталурен одночасно з кортикостероїдами, рекомендується моніторинг систолічного та діастолічного тиску в покої кожні 6 місяців або за необхідністю частіше, відповідно до клінічного стану пацієнта.

Моніторинг функції нирок

Оскільки в контрольованих дослідженнях спостерігали підвищення середніх рівнів креатиніна сироватки, азоту сечовини в крові (BUN) та цистатіна С, для nmDMD пацієнтів, які отримують аталурен, рекомендується моніторинг BUN та цистатіна С кожні 6-12 місяців або за необхідністю частіше, відповідно до клінічного стану пацієнта.

Потенційна взаємодія з іншими медичними продуктами

Необхідна обережність при одночасному застосуванні аталурена із медичними продуктами, що є індукторами UGT1A9 або субстратами OAT1, OAT3 або OATP1B3 (розділ 4.5).



Аміноглікозиди

Показано, що аміноглікозиди зменшують активність аталурена *in vitro*. Крім того, знайдено, що аталурен підсилює нефротоксичність внутрішньовенних аміноглікозидів. Слід уникати застосування цих медичних продуктів одночасно з аталуреном (розділ 4.3). Оскільки невідомий механізм, за яким аталурен підсилює нефротоксичність внутрішньовенних аміноглікозидів, не рекомендується застосування інших нефротоксичних медичних продуктів разом з аталуреном. Якщо цього не можна уникнути (наприклад, ванкоміцин при лікуванні MRSA), рекомендується ретельний моніторинг функції нирок (розділ 4.5).

4.5 Взаємодія з іншими медичними продуктами та інші форми взаємодії

Аміноглікозиди

Аталурен не слід використовувати одночасно із внутрішньовенними аміноглікозидами, враховуючи випадки депресії функції нирок, що спостерігались при клінічних випробуваннях у пацієнтів з nmCF (розділ 4.3).

Підвищення креатиніна сироватки виникало у декількох nmCF пацієнтів, що одержували аталурен та внутрішньовенні аміноглікозиди разом з іншими антибіотиками при загостренні муковісцидоза (кистозного фіброза). Підвищення креатиніна сироватки проходило в усіх випадках без припинення введення внутрішньовенних аміноглікозидів, та припинення або продовження застосування Трансларна. Ці дані підтверджують, що одночасне застосування Трансларна та внутрішньовенних аміноглікозидів може потенціювати нефротоксичний ефект аміноглікозидів. Тому, за необхідності лікування внутрішньовенними аміноглікозидами, застосування Трансларна слід припинити та поновити через 2 дні після закінчення приймання аміноглікозидів. Ефекти одночасного вживання аталурена з іншими нефротоксичними медичними продуктами невідомі.

У таких випадках дегідратація може бути додатковим фактором. При прийманні аталурена у пацієнта необхідно підтримувати адекватну гідратацію (розділ 4.4).

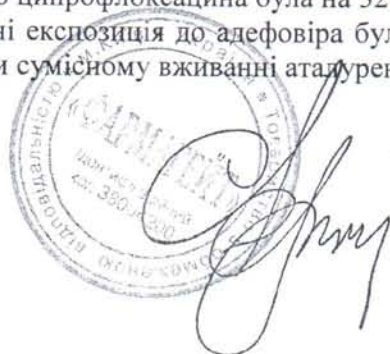
Вплив інших медичних продуктів на фармакокінетику аталурена

Виходячи з результатів досліджень *in vitro*, аталурен є субстратом UGT1A9. Одночасне застосування ріфампіцина, потужного індуктора метаболічних ферментів включно з UGT1A9, зменшує експозицію аталурена на 29%. Значення цих результатів для людини невідоме. Необхідна обережність при одночасному вживанні аталурена із медичними продуктами, що є індукторами UGT1A9 (наприклад, ріфампіцином).

Вплив аталурена на фармакокінетику інших медичних продуктів

Виходячи з результатів досліджень *in vitro*, аталурен здатний інгібувати UGT1A9, органічний аніонний транспортер 1 (OAT1), органічний аніонний транспортер 3 (OAT3) та органічний аніонний транспортуючий поліпептид 1B3 (OATP1B3). Сумісне застосування аталурена з мікофенолат мофетілом у здорових суб'єктів не впливало на експозицію його активного метаболіта, мікофенолінової кислоти (субстрата UGT1A9). При сумісному вживанні аталурена з медичними продуктами, які є субстратами UGT1A9, немає потреби у корегуванні доз. Необхідна обережність при сумісному вживанні аталурена з медичними продуктами, які є субстратами OAT1 або OATP1B3, через ризик підвищення концентрації цих продуктів (наприклад, оселтамівір, ацикловір, каптопріл, фуросемід, буметанід, валсартан, правастатін, росувастатін, аторвастатін, пітавастатін).

Необхідна обережність при сумісному вживанні аталурена з медичними продуктами, які є субстратами OAT3 (наприклад, ципрофлоксацин), особливо із субстратами OAT3 із вузьким «терапевтичним вікном». У клінічному дослідженні експозиція до ципрофлоксацина була на 32% вище в присутності аталурена. В іншому клінічному дослідженні експозиція до адефовіра була на 60% вище в присутності аталурена. Необхідна обережність при сумісному вживанні аталурена з аефовіром.



Виходячи з результатів досліджень *in vitro*, не слід очікувати, що аталурен буде інгібувати транспорт через р-гр та метаболізм за участю цитохрома С. Аналогічно, не вважається, що аталурен *in vivo* буде індуктором ізоферментів цитохрома Р450.

Сумісне застосування кортикостероїдів (дефлазокорт, преднізон або преднізолон) з аталуреном не впливає на концентрації аталурена в плазмі. При сумісному застосуванні кортикостероїдів з аталуреном не спостерігається клінічно значущих змін концентрацій кортикостероїдів в плазмі. Ці дані не свідчать про суттєву лікарську взаємодію між кортикостероїдами та аталуреном, і корегування їх доз не потрібне.

Медичні продукти, що впливають на р-глікопротеїновий транспорт

Аталурен *in vitro* не є субстратом для р-глікопротеїнового транспорту. Малоімовірно, що на фармакокінетику аталурена впливають медичні продукти, що інгібують р-глікопротеїновий транспорт

4.6 Фертильність, вагітність та лактація

Вагітність

Немає адекватних даних про використання аталурена у вагітних жінок. Дослідження у тварин показали репродуктивну токсичність лише при дозах, що є токсичними для матері (розділ 5.3). Як захід попередження рекомендується уникати застосування аталурена при вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи виводиться аталурен/метаболіти в грудне молоко. Відповідні фармакодинамічні/токсикологічні дані для тварин показали виведення аталурена/метаболітів в молоко (розділ 5.3). Не можна виключити ризик для новонароджених/дітей.

При лікуванні аталуреном годування груддю слід припинити.

Фертильність

За не клінічними даними стандартного дослідження фертильності на самцях і самках щурів не встановлено небезпеки для людини (розділ 5.3).

4.7 Вплив на здатність до керування авто та використання технічних засобів

Вплив аталурена на здатність до керування авто, мотоцикла або на використання технічних засобів не досліджена. Пацієнти, які відчувають запаморочення, повинні бути обережними при водінні авто, мотоцикла або та використанні технічних засобів.

4.8 Небажані ефекти

Резюме профілю безпеки

Профіль безпеки аталурена ґрунтується на узагальнених даних двох рандомізованих, подвійних-сліпих, плацебо-контрольованих 48-тижневих досліджень, що проведені загалом у 232 пацієнтів чоловічої статі із м'язовою дистрофією Дюшенна (nmDMD), що викликана нонсенс-мутацією, яких лікували рекомендованими дозами 40 мг/кг/день (20, 10, 20 мг/кг; n=172) або дозою 80 мг/кг/день (20, 20, 40 мг/кг; n=60) у порівнянні з групою плацебо (n=172).

Найпоширенішими побічними реакціями у 2 плацебо-контрольованих дослідженнях були блювота, діарея, нудота, головний біль, біль у верхній ділянці живота та метеоризм, що виникали у $\geq 5\%$ всіх пацієнтів, пролікованих аталуреном. В обох дослідженнях 1/232 (0.43%) пацієнтів, пролікованих аталуреном, припинили дослідження через побічну реакцію закріпу, а в групі плацебо 1/172 (0.58%) пацієнтів припинили лікування через побічну реакцію прогресування хвороби (втрата здатності ходити).

Побічні реакції були за важкістю, в цілому, слабкими або помірними; у цих 2 дослідженнях не було повідомлень про пов'язані з лікуванням серйозні побічні явища у пацієнтів, лікованих аталуреном.

Табульований перелік побічних реакцій

У Таблиці 1 представлено побічні реакції у пацієнтів із nmDMD, пролікованих рекомендованою добовою дозою 40 мг/кг/день аталурена у 2 плацебо-контрольованих дослідженнях. Побічні



реакції, про які повідомляли у > 1 пацієнта в групі 40 мг/кг/день з більшою частотою, ніж в групі плацебо, представлено за MedDRA класами систем органів, термінами та частотою. Частота в групах визначена за заступним принципом: дуже поширені ($\geq 1/10$) та поширені ($\geq 1/100$ до $< 1/10$).

Таблиця 1. Побічні реакції, про які повідомили у >1 пацієнтів із nmDMD, пролікованих аталуреном, з частотою більшою, ніж в групі плацебо, в 2 плацебо-контрольованих дослідженнях (узагальнений аналіз)

Клас систем органів	Дуже поширені	Поширені	Частота невідома
Порушення метаболізму і травлення		Зниження апетиту, гіпертригліцеридемія	Зміни ліпідного профілю (підвищення тригліцеридів та холестерина)
Порушення з боку нервової системи		Головний біль	
Судинні порушення		Гіпертензія	
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення		Кашель, носова кровотеча	
Шлунково-кишкові порушення	Блювота	Нудота, біль у верхній ділянці живота, метеоризм, дискомфорт у животі, закріп	
Порушення з боку шкіри та підшкірних ткаанин		Еритематозний висип	
М'язовоскелетні порушення та порушення з боку поєднувальної тканини		Біль у кінцівках, м'язовоскелетний біль у грудях	
Порушення з боку нирок та сечового міхура		Гематурія, енурез	Зміни показників функції нирок (підвищення креатиніна, азоту сечовини у крові, цистатіна С)
Загальні порушення та стан місця введення		Гіпертермія, зниження ваги	

У 48-тижневому відкритому розширеному дослідженні у пацієнтів із nmDMD (ходячих і не ходячих) показано подібний профіль безпеки. Дані вивчення довготривалої безпечності недоступні.

Опис окремих побічних реакцій (аномалії лабораторних аналізів)

Ліпіди сироватки

При рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні nmDMD вихідні середні значення загального холестерина та тригліцеридів були у нормі та підвищувались, досягаючи вкрай високих або високих значень. Рівні ліпідів зсувались від вихідних нормальних до високих (вищих за верхню межу норми) на Тиждень 48 трохи більше у пацієнтів, що отримали аталурен, порівняно з тими, які отримували плацебо (загальний холестерин 15.1% порів. 6.1%, тригліцериди 21.1% порів. 13.4%, відповідно). У дослідженні була тенденція до стабілізації показників, і надалі вони не підвищувались при продовженні лікування.

Тести функції нирок

При рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні спостерігалось невелике підвищення середніх значень креатиніна сироватки, BUN та цистатіна С. У дослідженні спочатку була тенденція до стабілізації показників, і надалі вони не підвищувались при продовженні лікування.



6

Повідомлення про підозрювальні побічні реакції

Важливо повідомляти про побічні реакції після реєстрації медичного продукту. Це дозволяє продовжити моніторинг балансу користь/ризик медичного продукту. Фахівців охорони здоров'я просять повідомляти про побічні реакції, що підозрюються, через національну систему нагляду (Додаток V).

4.9 Передозування

У здорових добровольців, які отримали одиничну оральну дозу 200 мг/кг аталурена, виникали транзиторні симптоми головного болю, нудоти, блювоти та діареї. У цих осіб не спостерігались серйозні побічні реакції. У випадку підозри на передозування, слід вжити підтримуючі медичні заходи, включно з консультацією фахівця та уважним спостереженням за клінічним статусом пацієнта.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Інші засоби, що застосовуються при патологіях опорно-рухового апарату, АТС код M09AX03

Механізм дії

Нонсенс мутація в DNA призводить до передчасної зупинки кодона в mRNA. Така передчасна зупинка кодона в mRNA викликає захворювання через припинення трансляції для утворення білку з повною довжиною. Аталурен сприяє рібосомному проведенню в mRNA, що містить такий кодон, призводячи до утворення повноцінного білку.

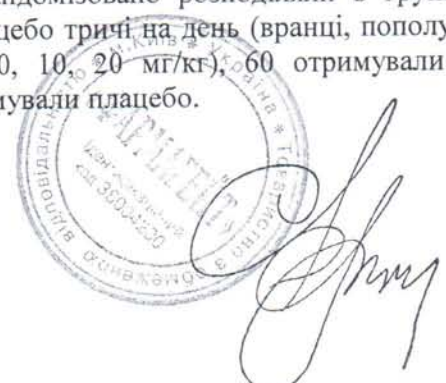
Фармакодинамічні ефекти

Неклінічні експерименти *in vitro* із клітинними аналізами нонсенс мутацій та з личинками риб в розчині аталурена показали, що аталурен робить можливим рібосомне проведення за дзвониковим (інвертована-U форма) взаємозв'язком, залежно від концентрації. Існує припущення, що дозозалежність *in vivo* може також мати дзвоникову форму, але дані *in vivo* дуже обмежені, щоб підтвердити цю гіпотезу для pmDMD в моделі на мишах та у людини.

Неклінічні експерименти *in vitro* підтвердили, що для максималізації активності може бути важлива тривала експозиція аталурена, та що вплив активної субстанції щодо передчасно зупиненого кодона є швидко зворотнім після відміни аталурена.

Клінічна ефективність та безпека

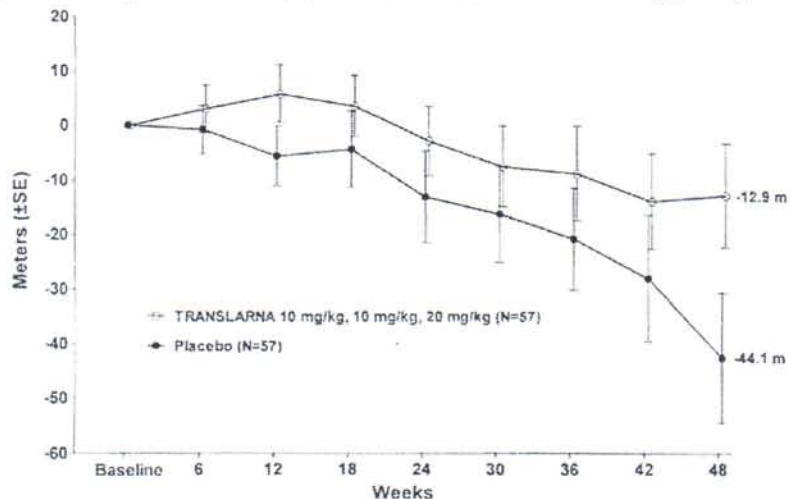
Ефективність та безпеку Трансларна оцінювали у 2 рандомізованих, плацебо-контрольованих дослідженнях при pmDMD. Основною кінцевою точкою ефективності в обох випробуваннях була зміна Дистанції Ходи за 6 хвилин (6MWD) на Тиждень 48. Іншими кінцевими точками в обох випробуваннях були час до стабілізації 10% погіршення 6MWD, зміна часу пробігу/ходи на 10 метрів на Тиждень 48, зміна часу сходження на 4 сходинки на Тиждень 48 та зміна часу спуску з 4 сходинки на Тиждень 48. Пацієнтам необхідно було мати документальне підтвердження присутності нонсенс-мутації в дистрофін гені, що визначена секвенуванням гену. У дослідженні 1 оцінювали 174 пацієнтів чоловічої статі віком від 5 до 20 років. Від всіх пацієнтів при скринінговому тестуванні Дистанції Ходи за 6 хвилин (6MWD) вимагалась здатність пройти відстань ≥ 75 метрів без допоміжних пристроїв. Більшість пацієнтів в усіх групах лікування були Кавказцями (90%). Пацієнтів рандомізовано розподіляли в групи у співвідношенні 1:1:1, і вони отримували аталурен або плацебо тричі на день (вранці, пополудні та ввечері): 57 отримували 40 мг/кг/день аталурена (10, 10, 20 мг/кг), 60 отримували 80 мг/кг/день аталурена (20, 20, 40 мг/кг) та 57 пацієнтів отримували плацебо.



У дослідженні 1 аналіз динаміки основної кінцевої точки показав, що на Тиждень 48, порівняно із вихідним значенням, відбувалось зменшення 6MWD, у середньому, на 12.9 метрів та 44.1 метри у пацієнтів, які отримували 40 мг/кг/день аталурена та плацебо, відповідно (Рисунок 1). Таким чином, середні зміни 6MWD від вихідних значень до Тижня 48 були на 31.3 метри кращими в групі 40 мг/кг/день аталурена, ніж у групі плацебо ($p=0.056$). Не встановлено відмінностей між групами 80 мг/кг/день аталурена та плацебо.

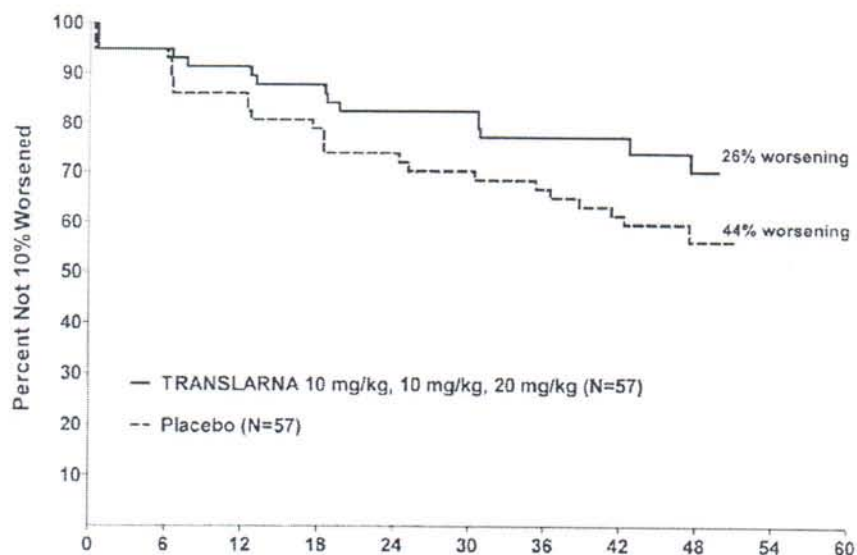
Ці результати показують, що 40 мг/кг/день аталурена уповільнюють втрату здатності до ходи у nmDMD пацієнтів.

Рисунок 1. Середні зміни Дистанції Ходи за 6 хвилин (Дослідження 1)



Аналіз динаміки часу до стабілізації 10% погіршення 6MWD показав, що прогресування відбувалось у 26% пацієнтів в групі 40 мг/кг/день аталурена на Тиждень 48, порівняно із 44% в групі плацебо ($p=0.0652$) (Рисунок 2). Не встановлено відмінностей між групами 80 мг/кг/день аталурена та плацебо. Ці результати вказують, що серед пацієнтів, що отримували 40 мг/кг/день аталурена, погіршення 6MWD за 48 тижнів спостерігається лише в рідкісних випадках.

Рисунок 2. Крива Каплана-Мейєра часу до стабілізації 10% погіршення 6MWD (Дослідження 1)

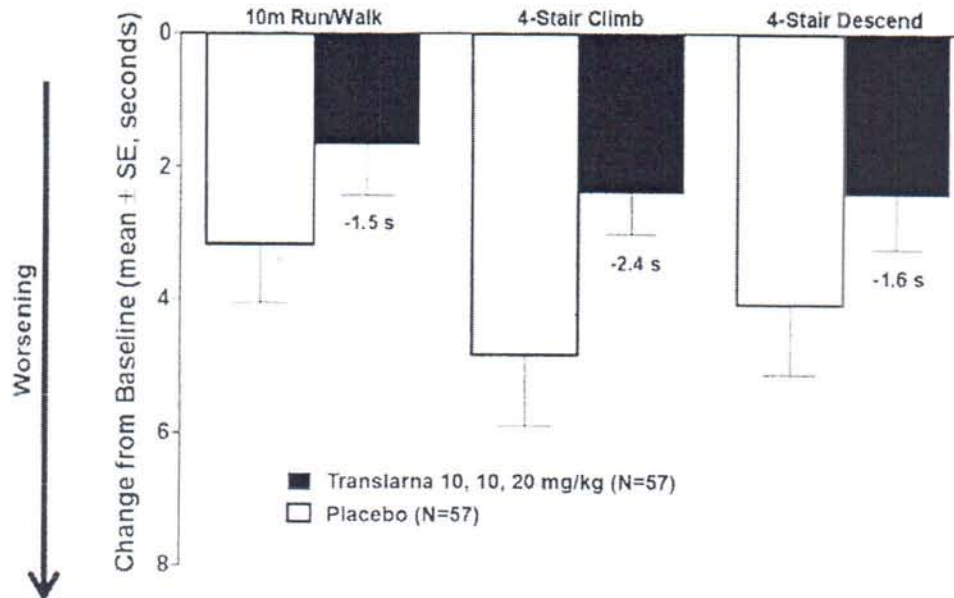


При часових функціональних тестах (TFTs), тестах терміну пробігу/ходи на 10 метрів, часу сходження на 4 сходинки та часу спуску з 4 сходинки у пацієнтів, пролікованих аталуреном, показано менше зростання термінів, що необхідні для пробігу/ходи на 10 метрів, підйому на 4

сходинки та часу спуску з 4 сходинок, що вказує на уповільнення прогресування nmDMD, порівняно з плацебо.

Середні зміни функціональних тестів від вихідних значень до Тижня 48 були кращими в групі 40 мг/кг/день аталурена, ніж в групі плацебо, у тестах терміну пробігу/ходи на 10 метрів (краще на 1.5 секунд), часу сходження на 4 сходинки (краще на 2.4 секунди) та часу спуску з 4 сходинок (краще на 1.6 секунд), Рисунок 3.

Рисунок 3. Середні зміни часових функціональних тестів (Дослідження 1)



6MWD результати у пацієнтів із вихідним значенням 6MWD < 350 метрів.

У пацієнтів із вихідним значенням 6MWD < 350 метрів середні зміни визначених 6MWD від вихідних до Тижня 48 були на 68 метрів кращими в групі 40 мг/кг/день аталурена, ніж в групі плацебо ($p=0.0053$).

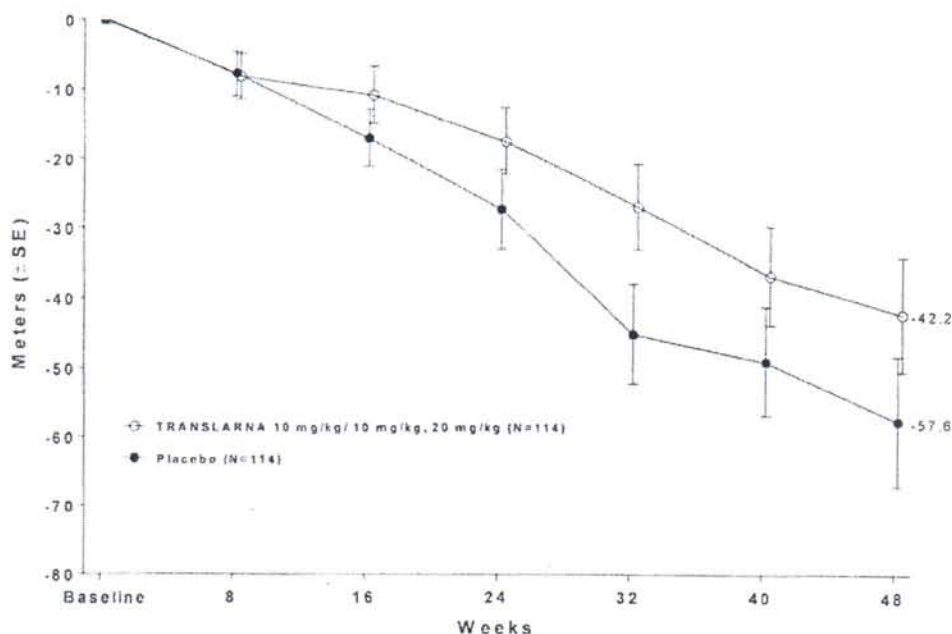
У цих пацієнтів середні зміни часових функціональних тестів від вихідних до Тижня 48 були кращими в групі 40 мг/кг/день аталурена, ніж в групі плацебо, у тестах терміну пробігу/ходи на 10 метрів (краще на 3.5 секунд), часу сходження на 4 сходинки (краще на 6.4 секунди) та часу спуску з 4 сходинок (краще на 5.0 секунд).

У дослідженні 2 оцінювали 230 пацієнтів чоловічої статі віком від 7 до 14 років. Від всіх пацієнтів вимагали здатність пройти відстань ≥ 150 метрів з менше 80% прогнозом без допоміжних пристроїв при скринінговому тестуванні 6MWD. Більшість пацієнтів в обох групах лікування були Кавказцями (76%). Пацієнтів рандомізовано розподіляли в групи у співвідношенні 1:1, і вони отримували 40 мг/кг/день аталурена ($n=115$) або плацебо ($n=115$) тричі на день (вранці, пополудні та ввечері).

У пацієнтів, лікованих аталуреном, відзначено клінічний успіх, оцінений за різницею численних переваг порівняно з плацебо за основною та вторинними кінцевими точками ефективності. Оскільки для основної точки (зміни 6MWD від вихідних значень до Тижня 48) не досягнуто статистичної значущості ($p \leq 0.05$), всі інші p -значення повинні розглядатись як номінальні.

В ІТТ популяції різниця середніх змін 6MWD від вихідних значень до Тижня 48 між групами аталурена та плацебо була кращою на 15.4 метри в групі 40 мг/кг/день аталурена, ніж в групі плацебо. У статистичній моделі встановлена середня різниця становила 13.0 метрів ($p=0.213$), Рисунок 4. Відрив аталурена від плацебо виникав на Тиждень 16 і тривав до кінця дослідження.

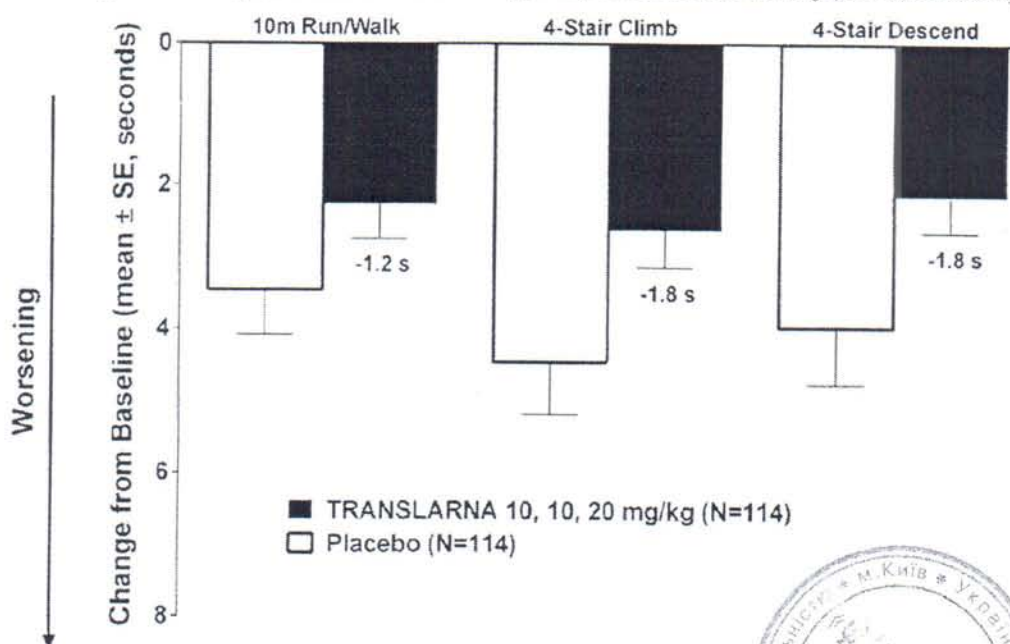
Рисунок 4. Середні зміни Дистанції Ходи за 6 хвилин (Дослідження 2)



Протягом 48 тижнів у пацієнтів, пролікованих аталуреном, встановлено менше зниження м'язової функції, що виявляється у зменшенні підвищення терміну пробігу/ходи на 10 метрів, часу сходження на 4 сходинки та часу спуску з 4 сходинки в групі аталурена, порівняно з плацебо. Відмінності переваги аталурена перед плацебо за середніми змінами часових функціональних тестів на Тиждень 48 в ІТТ популяції досягали межі клінічно значущих відмінностей (зміни від ~1 до 1.5 секунд).

Середні зміни часових функціональних тестів від вихідних значень до Тижня 48 були краще в групі 40 мг/кг/день аталурена, ніж в групі плацебо, за показниками терміну пробігу/ходи на 10 метрів (краще на 1.2 секунди, $p=0.117$), часу підйому на 4 сходинки (краще на 1.8 секунд, $p=0.058$) та часу спуску з 4 сходинки (краще на 1.8 секунд, $p=0.012$), Рисунок 5.

Рисунок 5. Середні зміни часових функціональних тестів (Дослідження 2)



Час до 10% погіршення 6MWD визначений як останній час, коли 6MWD була не гіршою за 10% від вихідного значення.

В ІТТ популяції небезпечне співвідношення для аталурена, порівняно із плацебо, становило 0.75 ($p=0.160$), що відповідає 25% зменшенню ризику 10% погіршення 6MWD.

Педіатрична популяція

Європейська Медична Агенція не взяла до уваги зобов'язання надати на розгляд результати досліджень аталурена у двох групах nmDMD педіатричної популяції: від народження до 28 днів та від 28 днів до менше 6 місяців, як узгоджений показ за Планом педіатричних досліджень (інформацію щодо застосування в педіатрії див. розділ 4.2).

Європейська Медична Агенція відклала розгляд зобов'язання надати для експертизи результати досліджень аталурена в одній групі nmDMD педіатричної популяції віком від 6 місяців до менше 5 років, як узгоджений показ за Планом педіатричних досліджень (інформацію щодо застосування в педіатрії див. розділ 4.2).

Цей медичний продукт зареєстрований за схемою, так званого, «умовного погодження». Це означає, що для цього медичного продукту очікуються наступні роз'яснення. Європейська Медична Агенція буде розглядати нову інформацію щодо цього продукту щонайменше щорічно, та за необхідності це Резюме (SmPC) буде переглянуто.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Введення аталурена за принципом коригування на вагу (мг/кг) призводило до подібної експозиції у рівноважному стані (AUC) у дітей та підлітків з nmDMD при широкому діапазоні ваги тіла. Хоча аталурен практично нерозчинний у воді, аталурен у вигляді суспензії легко всмоктується після орального введення.

Загальні характеристики аталурена після введення

Всмоктування

Пікові рівні аталурена в плазмі досягаються приблизно за 1.5 годин після введення суб'єктам, які отримали медичний продукт протягом 30 хвилин після їжі. При дослідженні одиної дози радіо-міченого аталурена за даними радіоактивності сечі оральна біодоступність аталурена становить $\geq 55\%$. Концентрації аталурена в плазмі у рівноважному стані підвищуються пропорційно підвищенню дози. Рівноважні концентрації в плазмі дозо-пропорційні при дозах аталурена від 10 до 50 мг/кг, а при повторному введення не спостерігається накопичення.

Розподілення

In vitro аталурен на 99.6% зв'язується з білками плазми людини, та зв'язування не залежить від концентрації плазми. Аталурен не розподіляється у червоних клітинах крові.

Біотрансформація

Аталурен метаболізує шляхом кон'югації через ферменти уридин дифосфат глюкуронозилтрансферази (UGT), переважно UGT1A9, у печінці та кишечнику.

In vivo після орального введення радіо-міченого аталурена єдиним метаболітом, що визначається в плазмі, був аталурен-O-1 β -ацил глюкуронід; експозиція до цього метаболіта становили приблизно 8% AUC аталурена в плазмі.

Виведення

У плазмі період напів-виведення аталурена становить 2-6 годин та не залежить від дози або повторного введення. Виведення аталурена, скоріше всього, залежить від печінкової і кишкової глюкуронідації аталурена з наступної екскрецією отриманого глюкуронідного метаболіта. Після одиної оральної дози радіо-міченого аталурена приблизно* половина введеної радіоактивності виводиться із калом, а залишок виводиться із сечею. У сечі вміст незміненого



аталурена та ацил глюкуронідного метаболіта оцінюється як <1% та 49% введеної дози, відповідно.

Лінійність/не лінійність

Рівноважні концентрації в плазмі дозо-пропорційні при дозах аталурена від 10 до 50 мг/кг, та при повторному введенні не спостерігається накопичення. На підставі даних, що отримані у здорових добровольців, відносна біодоступність аталурена на 40% нижче у рівноважному стані, ніж після початкової дози. Встановлено, що прояви зниження відносної біодоступності виявляються приблизно за 60 годин після першої дози. Рівноважний стан встановлюється приблизно через два тижні дозування тричі на день.

Характеристика специфічних груп суб'єктів або пацієнтів

Вік

На основі даних для суб'єктів віком від 5 до 57 років, не виявлено суттєвого впливу віку на експозицію аталурена в плазмі. Не вимагається коригування дози щодо віку.

Стать

Жінки не брали участь у клінічних дослідженнях pmDMD. Однак в інших популяціях не було значного впливу статі на експозицію аталурена в плазмі.

Раса

Малоймовірно, що на фармакокінетику аталурена суттєво впливає поліморфізм UGT1A9 у популяції Кавказців (білих). Через малу кількість представників інших рас у клінічних випробуваннях, неможливо зробити висновок про вплив UGT1A9 в інших етнічних групах.

Порушення функції нирок

Не проведено досліджень Трансларна у пацієнтів із порушеннями функції нирок. Для пацієнтів із порушеннями функції нирок необхідний суворий моніторинг.

Порушення функції печінки

На основі фармакокінетичної оцінки, проведеної в групах із слабкими, помірними або важкими порушеннями функції печінки у порівнянні з плацебо немає потреби в регулюванні дози для пацієнтів із порушеннями функції печінки будь-якого ступеню. Не спостерігається значних відмінностей загальної експозиції аталурена в групах контролю та слабких та важких порушень функції печінки. Відзначено для групи з помірними порушеннями приблизно 40% зниження середньої загальної експозиції аталурена порівняно з контролем пов'язане, вірогідно, з невеликим розміром групи та варіабельністю.

Не ходячі

Не встановлено значних відмінностей рівноважної відносної біодоступності або істинним кліренсом через втрату здатності до ходи. Для пацієнтів, які стали не ходячими, немає потреби в регулюванні дози.

5.3 Доклінічні дані щодо безпеки

Не клінічні дані конвенціональних досліджень фармакології безпеки та генотоксичності не показали особливої небезпеки для людини.

Доступний стандартний пакет досліджень репродуктивної токсичності. Не спостерігалось впливу на фертильність самців і самок, але ефекти щодо фертильності ювенільного лікування в період дорослішання не вивчались. У щурів та кролів за материнської токсичності виявлено ембріо-фетальну токсичність (наприклад, підвищена рання резорбція, пост-імплантаційні втрати, знижена виживаємість плодів) та ознаки затримки розвитку (підвищені скелетні зміни). Експозиція на рівні, при якому не спостерігається побічний ефект (NOEL) була аналогічна (кролі) або у 4 рази вищою (щури) за системну експозицію у людей (40 мг/кг/день). Для радіоміченого аталурена у щурів показано плацентарне перенесення. При одиничному тестуванні відносно низької материнської дози 30 мг/кг/день концентрація радіоактивності плоду була <27% материнської концентрації. У щурів в токсикологічних дослідженнях пре/постнатального розвитку при експозиції, що у 5 разів перевищувала експозицію у людини, спостерігались значна

материнська токсичність, а також вплив на вагу тіла приплоду та розвиток рухової активності. Материнська системна експозиція на рівні відсутності побічних ефектів (NOEL) у новонароджених була втричі вищою за експозицію у людини. При одиничному тестуванні відносно низької дози для матері 30 мг/кг/день радіоміченого аталурена найвища концентрація радіоактивності плоду в молоці щурів становила $\leq 37\%$ від материнської концентрації в плазмі. Присутність радіоактивності в плазмі щурят підтверджує всмоктування з молока.

У дослідженні повторного орального введення мишам виникала ниркова токсичність при системній експозиції, що еквівалентна 0.3 рівноважної AUC у пацієнтів, які отримували Трансларна вранці, пополудні та ввечері, відповідно, в дозах 10-, 10- і 20 мг/кг та вищих.

У 26-тижневій моделі вивчення канцерогенності у трансгенних мишей не знайдено ознак канцерогенності. У 2-річному дослідженні канцерогенності на щурах виявлено один випадок гібернами. Крім того, при експозиції, що значно перевищує таку у пацієнтів, встановлено підвищення (зрідка) пухлин сечового пухиря. Значущість знахідки пухлин сечового пухиря для людини розглядають як малоймовірну.

В одному з двох 26-тижневих досліджень повторних введень, розпочатому на щурах віком 4-5 тижнів, встановлено дозозалежне підвищення випадків злоякісної гібернами, рідкісної для щурів пухлини. Крім того, один випадок злоякісної гібернами знайдено у 2-річному дослідженні канцерогенності на щурах. Обґрунтованість випадків пухлин цього типу у щурів, як і для людей, дуже низька, і механізм їх виникнення у дослідженнях на щурах (включно із відношенням до лікування аталуреном) невідомий. Значущість для людини невідома.

У 1-річному дослідженні на 10-12 тижневих собаках показано зміни в наднирковій залозі (фокальне запалення та дегенерація у регіонах кіркового шару, що продукують глюкокортикоїди) та слабе порушення утворення кортизола після ендогенної стимуляції адренкортикотропним гормоном. Ці знахідки спостерігались у собак при системній експозиції, що еквівалентна 0.8 рівноважної AUC у пацієнтів, які отримували Трансларта вранці, пополудні та ввечері, відповідно, в дозах 40 мг/кг/день та вищих. У дослідженні розподілення у щурів спостерігалась висока концентрація аталурена в наднирниках.

Крім згаданих вище ефектів, у дослідженнях при повторному введенні встановлено деякі менш виражені побічні ефекти, зокрема, зниження набору ваги тіла, зменшення споживання їжі та підвищення ваги печінки без гістологічної кореляції та за незрозумілої клінічної значущості. Також у дослідженнях у щурів і собак показані зміни ліпідів плазми (холестерин та тригліцериди), що підтверджує зміни жирового метаболізму.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Полідекстро́за (E1200)

Макрогол

Полоксамер

Маніт (E421)

Кросповідон

Гідроксиетилцелюлоза

Ванільний ароматизатор: мальтодекстрин, штучні ароматизатори та пропіленгліколь.

Кремнію діоксид колоїдний безводний (E551)

Магнію стеарат

6.2 Несумісність

Не застосовується

6.3 Термін придатності

4 роки

Кожна дозу найкраще вводити одразу після приготування.



Приготована доза має бути знищена, якщо її не застосували протягом 24 годин після приготування при зберіганні у холодильнику (2–8 °C), або протягом 3 годин при кімнатній температурі (15–30 °C).

6.4. Спеціальні застереження щодо зберігання

Для цього медичного продукту не вимагається спеціальних умов зберігання.

Умови зберігання після розведення медичного продукту викладені в розділі 6.3.

6.5 Походження та вміст упаковки

Термозварені пакети з ламінованої алюмінієвої фольги: поліетилен терефталат (захист від дітей), поліетилен (зафарблення та зв'язок поліефір/фольга), алюмінієва фольга (бар'єр від вологи), клей (класу поліуретана), сополімер етілена та метакрилової кислоти (смола-герметик для цілісності упаковки).

Упаковка з 30 пакетів.

6.6. Спеціальні вказівки щодо утилізації та інших заходів із поводження

Пакет необхідно відкривати лише під час приготування дозування. Повний вміст кожного пакету слід змішати із не менше 30 мл рідини (вода, молоко, фруктовий сік) або із 3 столовими ложками напіврідкої їжі (йогурт або яблучний соус). Перед застосуванням приготовлену дозу необхідно добре перемішати. Кількість рідини або напіврідкої їжі може бути збільшена в залежності від уподобань пацієнта.

Невикористаний медичний продукт або забруднений матеріал необхідно утилізувати у відповідності з місцевими вимогами.

7. ВЛАСНИК МАРКЕТИНГОВОЇ ЛІЦЕНЗІЇ

ПТС Терапьютікс Інтернешенал Лімітед

5 поверх

3 Гранд Канал Плаза

Верхня Гранд Канал Стріт

Дублін 4

D04EE70

Ірландія

8. НОМЕРИ МАРКЕТИНГОВОЇ ЛІЦЕНЗІЇ

Трансларна 125 мг гранули для оральної суспензії

EU/1/13/902/001

Трансларна 250 мг гранули для оральної суспензії

EU/1/13/902/002

Трансларна 1000 мг гранули для оральної суспензії

EU/1/13/902/003

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ

Дата першої реєстрації: 31 липня 2014

Дата останньої перереєстрації: 16 червня 2017

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей медичний продукт доступна на вебсайті Європейської Медичної Агенції <http://www.ema.europa.eu>.



ДОДАТОК II

A. ВИРОБНИК, ЩО ВІДПОВІДАЄ ЗА ВИПУСК СЕРІЙ

B. УМОВИ АБО ОБМЕЖЕННЯ СТОСОВНО ПОШИРЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

C. ІНШІ УМОВИ ТА ВИМОГИ МАРКЕТИНГОВОЇ РЕЄСТРАЦІЇ

**D. УМОВИ АБО ОБМЕЖЕННЯ ЩОДО БЕЗПЕЧНОГО ТА ЕФЕКТИВНОГО
ЗАСТОСУВАННЯ**

**E. ОСОБЛИВІ ЗОБОВ'ЯЗАННЯ ДЛЯ ЗАВЕРШЕННЯ ПІСЛЯ-РЕЄСТРАЦІЙНИХ
ЗАХОДІВ ДЛЯ УМОВНОЇ МАРКЕТИНГОВОЇ РЕЄСТРАЦІЇ**



A. ВИРОБНИК, ЩО ВІДПОВІДАЄ ЗА ВИПУСК СЕРІЙ

Назва та адреса виробника, що відповідає за випуск серій

Алмак Фарма Сервісез Лтд.
Сігоу Індастріал Істейт
Крейгавон
Со. Арма ВТ63 5УА,
Великобританія

ПТС Терапьютікс Інтернешенал Лімітед
5 поверх
3 Гранд Канал Плаза
Верхня Гранд Канал Стріт
Дублін 4
D04EE70
Ірландія

Друкований листок-вкладка медичного продукту має містити назву та адресу виробника, що відповідає за випуск відповідних серій.

B. УМОВИ АБО ОБМЕЖЕННЯ СТОСОВНО ПОШИРЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

Медичний продукт для обмеженого призначення (див. Додаток I: Резюме характеристик продукту, розділ 4.2).

C. ІНШІ УМОВИ ТА ВИМОГИ МАРКЕТИНГОВОЇ РЕЄСТРАЦІЇ

- Періодично оновлювані звіти з безпеки (PSUR)

Вимоги для подання періодично оновлюваного звіту з безпеки для цього медичного продукту встановлені переліком референтних даних ЄС (EURD) у відповідності до Статті 107с(7) Директиви 2001/83/EU та викладені у наступних оновленнях, що опубліковані на європейських медичних веб-порталах.

Власник маркетингової ліцензії має подати перший періодично оновлюваний звіт з безпеки протягом 6 місяців після реєстрації.

D. УМОВИ АБО ОБМЕЖЕННЯ ЩОДО БЕЗПЕЧНОГО ТА ЕФЕКТИВНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

- План управління ризиками (ПУР)

Заявник має здійснювати необхідні дії та втручання щодо фармаконагляду, які деталізовані у погодженому ПУР, наданому у Модулі 1.8.2, та будь-які наступні оновлення ПУР.

Оновлений ПУР має надаватись:

- На вимогу Європейської Медичної Агенції
- Якщо система управління ризиками змінюється, зокрема внаслідок отримання нової інформації, яка може призвести до значних змін профілю користь/ризик або внаслідок важливого етапного досягнення (фармаконагляду або мінімізації ризику).

Якщо час подання PSUR та оновлення ПУР збігається, їх можна подавати одночасно.



Е. ОСОБЛИВІ ЗОБОВ'ЯЗАННЯ ДЛЯ ЗАВЕРШЕННЯ ПІСЛЯ-РЕЄСТРАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ УМОВНОЇ МАРКЕТИНГОВОЇ РЕЄСТРАЦІЇ

Це є умовна реєстрація, та Заявник на підставі Статті 14(7) Правила (EU) № 726/2004 повинен завершити у встановлений період часу наступні дії:

Опис	Термін виконання
На підтвердження ефективності та безпечності аталурена при лікуванні ходячих пацієнтів із pmDMD у віці 5 років і старше, Заявник проведе та надасть результати мультицентрового, рандомізованого, подвійного-сліпого, 18-місячного, плацебо-контрольованого дослідження, з наступною 18-місячною пролонгацією у відповідності до погодженого протоколу.	Повинен бути наданий кінцевий звіт про дослідження. Термін виконання: вересень 2021 року



Листок-вкладка до упаковки
Трансларна 125 мг гранули для оральної суспензії
Трансларна 250 мг гранули для оральної суспензії
Трансларна 1000 мг гранули для оральної суспензії
аталурен

▼ Цей медичний продукт є предметом додаткового моніторингу. Це дозволить швидко встановлення повної інформації щодо безпечності. Ви можете допомогти, повідомивши про будь-які побічні реакції, що можуть виникати у Вас. Щодо форми повідомлень про побічні ефекти звертайтеся до розділу 4.

Перед початком застосування цього препарату уважно прочитайте цей листок-вкладку, оскільки він містить важливу для Вас інформацію.

- Зберігайте цей листок. Вас може знадобитись перечитати його знову.
- Якщо у Вас є додаткові питання, зверніться до лікаря або фармацевта.
- Цей препарат призначений лише для Вас. Не передавайте його іншим особам. Це може бути небезпечно для них, навіть якщо у них є однакові з Вами ознаки хвороби.
- Якщо у Вас виникли побічні ефекти, сповістіть Вашого лікаря або фармацевта. Це стосується і будь-яких побічних ефектів, що не зазначені у цьому листку. Див. розділ 4.

Що містить цей листок-вкладка

1. Що таке Трансларна та як його застосовувати
2. Що необхідно знати перед застосуванням Трансларна
3. Як приймати Трансларна
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Трансларна
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Трансларна та як його застосовувати

Трансларна є лікарським засобом, що містить активну субстанцію аталурен. Трансларна застосовують при лікуванні м'язової дистрофії Дюшенна, яка є наслідком специфічного генетичного дефекту, що впливає на нормальну м'язову функцію. Трансларна застосовують для лікування пацієнтів віком від 5 років і старше, які здатні ходити. Перед початком лікування Трансларна Ви або Ваша дитина повинні бути оглянуті лікарем на підтвердження того, що хвороба відповідає лікуванню цим препаратом.

Як діє Трансларна?

М'язову дистрофію Дюшенна викликають генетичні зміни, які є наслідком аномалії м'язового білку, що називається дистрофіном, необхідного для правильної роботи м'язів. Трансларна здатна продукувати працюючий дистрофін та допомагати вірній роботі м'язів.

2. Що необхідно знати перед застосуванням Трансларна

Не приймайте Трансларна

- Якщо у Вас алергія до аталурена або до будь-якого з інгредієнтів цього препарату (наведені у розділі 6)
- Якщо Ви проходите лікування певними антибіотиками, такими як гентаміцин, тобраміцин або стрептоміцин, які вводяться ін'єкційно у вену.

Попередження та застереження

Ваш лікар повинен провести аналіз крові на підтвердження того, що хвороба відповідає лікуванню Трансларна. Якщо у Вас існують проблеми з нирками, лікар повинен регулярно перевіряти функцію нирок.



Кожні 6-12 місяців лікар буде аналізувати рівні ліпідів (жирів, таких як холестерин і тригліцериди) у Вашій крові та функцію нирок. Кожні 6 місяців лікар буде контролювати тиск крові, якщо Ви приймаєте кортикостероїдні препарати.

Діти та підлітки

Не давайте цей препарат дітям, молодшим 6 років, оскільки він не досліджений у пацієнтів цієї групи.

Інші препарати і Трансларна

Повідомте Вашого лікаря, якщо Ви приймаєте, нещодавно приймали або можете розпочати приймати будь-які інші препарати. Особливо, не застосовуйте Трансларна з антибіотиками, такими як гентаміцин, тобраміцин або стрептоміцин, які вводяться ін'єкційно у вену. Це може вплинути на функцію нирок.

Повідомте Вашого лікаря, якщо Ви приймаєте будь-який з наступних лікарських препаратів:

Препарат	Звичайно призначають для:
Ацикловір	Лікування вітряної віспи (варіцелла)
Адефовір	Лікування хронічного гепатита В та/або ВІЛ
Аторвастатин	Зниження ліпідів
Бензилпеніцилін	Важкі інфекції
Буметадін	Лікування або попередження застійної серцевої недостатності
Каптопріл	Лікування або попередження застійної серцевої недостатності
Ципрофлоксацин	Лікування інфекційних станів
Фамотидін	Лікування активної виразки 12-палої кишки, шлунково-стравохідного рефлюкса
Фуросемід	Лікування або попередження застійної серцевої недостатності
Метотрексат	Ревматоїдний артрит, псоріаз
Олмесартан	Есенціальна гіпертензія у дорослих
Оселтамівір	Профілактика грипу
Фенобарбітал	Снодійне, попередження судом
Пітавастатин	Зниження ліпідів
Правастатин	Зниження ліпідів
Ріфампіцин	Лікування туберкульозу
Росувастатин	Зниження ліпідів
Сітагліптин	Діабет 2 типу
Телмісартан	Лікування або попередження застійної серцевої недостатності
Валсартан	Лікування або попередження застійної серцевої недостатності

Деякі з цих препаратів не досліджувались разом із Трансларна, і Ваш лікар може вирішити проводити повний контроль.

Вагітність і годування груддю

Якщо Ви вагітні або годуєте груддю, вважаєте, що можете бути вагітною або плануєте вагітність, перед вживанням цього препарату зверніться за порадою до лікаря. Якщо Ви завагітніли під час застосування Трансларна, негайно проконсультуйтеся з лікарем, оскільки під час вагітності або годування груддю вживання Трансларна не рекомендується.

Керування авто та технічними засобами

Якщо Ви відчуваєте запаморочення, не вдавайтесь до керування авто, мотоцикла або використання технічних засобів.



3. Як приймати Трансларна

Завжди приймайте цей препарат точно у відповідності до рекомендації лікаря або фармацевта. Порадьтеся із ними, якщо Ви не впевнені.

Трансларна доступна у пакетах із наступними дозуваннями: 125 мг, 250 мг та 1000 мг аталурена в пакетах. Лікар або фармацевт вкажуть, яку точну кількість пакетів та яке дозування слід застосовувати кожного разу.

Доза Трансларна залежить від ваги Вашого тіла. Рекомендована доза становить 10 мг/кг ваги тіла вранці, 10 мг/кг ваги тіла пополудні та 20 мг/кг ваги тіла ввечері (загальна добова доза 40 мг/кг ваги тіла).

Препарат приймають через рот, після перемішування у рідині або у напіврідкій їжі.

Пакет слід відкривати тільки під час приймання препарату та використовувати повний вміст пакету. Повний вміст кожного пакету необхідно змішати із не менше 30 мл рідини (вода, молоко, фруктовий сік) або із 3 столовими ложками напіврідкої їжі (йогурт або яблучний соус). Перед застосуванням приготовлену дозу необхідно добре перемішати. Кількість рідини або напіврідкої їжі може бути збільшена в залежності від Ваших уподобань.

Таблиця дозувань

Межі ваги (кг)		Кількість пакетів								
		Ранок			Полудень			Вечір		
		125 мг пакет	250 мг пакет	1000 мг пакет	125 мг пакет	250 мг пакет	1000 мг пакет	125 мг пакет	250 мг пакет	1000 мг пакет
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

Приймайте Трансларна через рот тричі на день: вранці, пополудні та ввечері. Необхідно, щоб пройшло 6 годин між дозами вранці та пополудні, 6 годин між дозами пополудні та ввечері та 12 годин між вечірньою дозою та першою дозою наступного дня.

Наприклад, Ви можете прийняти Трансларна о 7:00 вранці із сніданком, о 13:00 з обідом та о 19:00 із вечерею.

При вживанні Трансларна регулярно пийте воду або інші рідини, щоб уникати дегідратації.

Якщо Ви прийняли Трансларна більше, ніж повинні

Якщо Ви прийняли більшу за рекомендовану дозу Трансларна, зверніться до Вашого лікаря. Ви можете відчувати слабкий головний біль, блювоту або діарею.



Якщо Ви забули прийняти Трансларна

Якщо Ви запізнались менше, ніж на 3 години, після ранішньої або полуденної дози або менше, ніж на 6 годин, після вечірньої дози, не приймайте ці дози. Однак вчасно прийміть наступну дозу.

Не приймайте подвійну дозу для компенсації пропущеної дози. Трансларна може не мати ефекту при лікуванні Ваших симптомів, якщо застосовувати більше за рекомендовану дозу.

Якщо Ви припинили приймати Трансларна

Не припиняйте вживання Трансларна без контактування з Вашим лікарем.

Якщо Ви маєте інші питання стосовно використання препарату, зверніться до лікаря.

4. Можливі побічні ефекти

Подібно до всіх лікарських засобів, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча не кожна людина їх відчуває.

Після приймання Трансларна у Вас може бути один чи більше з наступних побічних ефектів:

Дуже поширені побічні ефекти (можуть виникати у більше 1 з 10 людей):

- Блювота

Поширені побічні ефекти (можуть виникати до 1 з 10 людей):

- зниження апетиту
- високий рівень тригліцеридів у крові
- головний біль
- хворобливий стан
- втрата ваги
- високий кров'яний тиск
- кашель
- носова кровотеча
- закріп
- метеоризм
- дискомфорт у шлунку
- біль у шлунку
- висип
- біль у руках або ногах
- біль у грудях
- мимовільне сечовипускання
- кров у сечі
- лихоманка

Частота невідома (частота не може бути встановлена за доступними даними):

- підвищення ліпідів у крові
- підвищення показників тесту функції нирок

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо Ви відчули будь-які побічні ефекти, повідомте Вашого лікаря або фармацевта. Це стосується будь-якого побічного ефекту, що не вказаний у цьому листку. Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо через національну систему нагляду (Додаток V). Повідомляючи про побічні ефекти, Ви можете допомогти отримати більше інформації щодо безпеки цього препарату.

5. Як зберігати Трансларна

Зберігайте цей препарат поза видимості та доступності для дітей.



Не використовувати цей препарат після закінчення терміну придатності, що вказаний на коробці та пакеті. Термін придатності відноситься до останнього дня місяця. Для цього препарату не потрібні спеціальні умови зберігання.

Приготована доза має бути знищена, якщо її не застосували протягом 24 годин після приготування при зберіганні у холодильнику (2–8 °C), або протягом 3 годин при кімнатній температурі (15–30 °C).

Не викидати будь-який препарат із зливами води або побутовим сміттям. Запитайте фармацевта, як утилізувати препарати, які вже не використовуються. Ці заходи допоможуть збереженню довкілля.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить Трансларна

Трансларна доступна у 3-х дозуваннях, які містять 125 мг, 250 мг та 1000 мг активної субстанції, що називається аталурен. Іншими інгредієнтами є полідекстроза (E1200), макрогол, полоксамер, маніт (E421), кросповідон, гідроксиетилцелюлоза, ванільний ароматизатор (мальтодекстрин, штучні ароматизатори та пропіленгліколь), кремнію діоксид колоїдний безводний (E551), магнію стеарат.

Як виглядає Трансларна та вміст упаковки

Трансларна являє собою гранули білого до практично білого кольору для оральної суспензії у пакетах.

Трансларна пропонується в упаковках по 30 пакетів.

Власник маркетингової ліцензії

ПТС Терапьютікс Інтернешенал Лімітед
5 поверх
3 Гранд Канал Плаза
Верхня Гранд Канал Стріт
Дублін 4
D04EE70
Ірландія

Виробник

Алмак Фарма Сервісез Лтд.
Сігоу Індастріал Істейт
Крейгавон
Со. Арма BT63 5YA,
Великобританія

ПТС Терапьютікс Інтернешенал Лімітед
5 поверх
3 Гранд Канал Плаза
Верхня Гранд Канал Стріт
Дублін 4
D04EE70
Ірландія



Цей листок-вкладку востаннє переглянуто

Цей медичний продукт отримав «умовну реєстрацію». Це означає, що Європейська Медична Агенція буде переглядати нову інформацію щодо цього продукту не рідше разу на рік, та за необхідності цей листок-вкладка буде оновлюватись.

Детальна інформація про цей медичний продукт доступна на вебсайті Європейської Медичної Агенції <http://www.ema.europa.eu>. Там є також посилання на інші сайти про рідкісні захворювання та лікування.



**Інструкція про застосування лікарського засобу
до Реєстраційного посвідчення № _____
Наказ МОЗ № _____ від _____ р.**

▼
This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Translarna 125 mg granules for oral suspension
Translarna 250 mg granules for oral suspension
Translarna 1000 mg granules for oral suspension

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Translarna 125 mg granules for oral suspension
Each sachet contains 125 mg ataluren.

Translarna 250 mg granules for oral suspension
Each sachet contains 250 mg ataluren.

Translarna 1000 mg granules for oral suspension
Each sachet contains 1000 mg ataluren.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Granules for oral suspension.
White to off-white granules.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Translarna is indicated for the treatment of Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene, in ambulatory patients aged 5 years and older (see section 5.1). Efficacy has not been demonstrated in non-ambulatory patients.

The presence of a nonsense mutation in the dystrophin gene should be determined by genetic testing (see section 4.4).

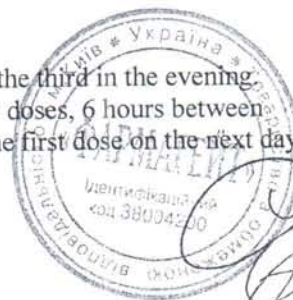
4.2 Posology and method of administration

Treatment with Translarna should only be initiated by specialist physicians with experience in the management of Duchenne/Becker muscular dystrophy.

Posology

Ataluren should be administered orally every day in 3 doses.

The first dose should be taken in the morning, the second at midday, and the third in the evening. Recommended dosing intervals are 6 hours between morning and midday doses, 6 hours between midday and evening doses, and 12 hours between the evening dose and the first dose on the next day.



The recommended dose is 10 mg/kg body weight in the morning, 10 mg/kg body weight at midday, and 20 mg/kg body weight in the evening (for a total daily dose of 40 mg/kg body weight).

Translarna is available in sachets of 125 mg, 250 mg or 1000 mg. The table below provides information on which sachet strength(s) to use in the preparation of the recommended dose by body weight range.

Weight Range (kg)		Number of sachets								
		Morning			Midday			Evening		
		125 mg sachets	250 mg sachets	1000 mg sachets	125 mg sachets	250 mg sachets	1000 mg sachets	125 mg sachets	250 mg sachets	1000 mg sachets
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

Delayed or missed dose

If there is a delay in the administration of ataluren of less than 3 hours after the morning or midday doses or less than 6 hours after the evening dose, the dose should be taken with no changes to the subsequent dose schedules. If there is a delay of more than 3 hours after the morning or midday doses or more than 6 hours after the evening dose, the dose should not be taken, and patients should resume their usual dosing schedule. Patients should not take a double or extra dose if a dose is missed. It is important to administer the correct dose. Increasing the dose above the recommended dose may be associated with reduced effectiveness.

Special populations

Elderly

The safety and efficacy of ataluren in patients aged 65 and older have not yet been established (see section 5.2).

Renal impairment

Safety and efficacy of ataluren in patients with renal impairment has not been established (see section 4.4).

Hepatic impairment



No dosage adjustment is required for patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Translarna in children aged 6 months to 5 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Translarna should be administered orally after mixing it to a suspension in liquid or in semi-solid food. Sachets should only be opened at the time of dose preparation. The full contents of each sachet should be mixed with, at least 30 ml of liquid (water, milk, fruit juice) or 3 tablespoons of semi-solid food (yoghurt or apple sauce). The prepared dose should be mixed well before administration. The amount of the liquid or semi-solid food can be increased based on patient preference. Patients should take the entire dose.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Concomitant use of intravenous aminoglycosides (see sections 4.4 and 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients who do not have a nonsense mutation

Patients must have a nonsense mutation in the dystrophin gene as part of their underlying disease state, as determined by genetic testing. Patients who do not have a nonsense mutation should not receive ataluren.

Renal impairment

Patients with renal impairment should be closely monitored.

Changes in lipid profile

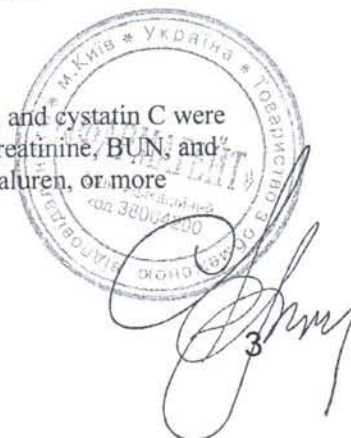
Because changes in lipid profile (increased triglycerides and cholesterol) were reported for some patients in clinical trials, it is recommended that total cholesterol, LDL, HDL, and triglycerides be monitored on an annual basis in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (nmDMD) patients receiving ataluren, or more frequently as needed based on the patient's clinical status.

Hypertension with use of concomitant systemic corticosteroids

Because hypertension with use of concomitant systemic corticosteroids was reported for some patients in clinical trials, it is recommended that resting systolic and diastolic blood pressure be monitored every 6 months in nmDMD patients receiving ataluren concomitantly with corticosteroids, or more frequently as needed based on the patient's clinical status.

Renal function monitoring

Because small increases in mean serum creatinine, blood urea nitrogen (BUN), and cystatin C were observed in the controlled studies of nmDMD, it is recommended that serum creatinine, BUN, and cystatin C be monitored every 6 to 12 months in nmDMD patients receiving ataluren, or more frequently as needed based on the patient's clinical status.



Potential interactions with other medicinal products

Caution should be exercised when ataluren is co-administered with medicinal products that are inducers of UGT1A9, or substrates of OAT1, OAT3, or OATP1B3 (see section 4.5).

Aminoglycosides

Aminoglycosides have been shown to reduce the readthrough activity of ataluren *in vitro*. In addition, ataluren was found to increase nephrotoxicity of intravenous aminoglycosides. The co-administration of these medicinal products with ataluren should be avoided (see section 4.3). Since the mechanism by which ataluren increases nephrotoxicity of intravenous aminoglycosides is not known, concomitant use of other nephrotoxic medicinal products with ataluren is not recommended. If this is unavoidable (e.g. vancomycin to treat MRSA) careful monitoring of renal function is advised (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Aminoglycosides

Ataluren should not be co-administered with intravenous aminoglycosides, based on cases of decreased renal function observed in a clinical trial in patients with nmCF (see section 4.3).

Elevations of serum creatinine occurred in several nmCF patients treated with ataluren and intravenous aminoglycosides together with other antibiotics for cystic fibrosis exacerbations. The serum creatinine elevations resolved in all cases, with discontinuation of the intravenous aminoglycoside, and either continuation or interruption of Translarna. These findings suggested that co-administration of Translarna and intravenous aminoglycosides may potentiate the nephrotoxic effect of the aminoglycosides. Therefore, if treatment with intravenous aminoglycosides is necessary the treatment with Translarna should be stopped and can be resumed 2 days after administration of the aminoglycoside has ended. The effect of co-administration of ataluren with other nephrotoxic medicinal products is unknown.

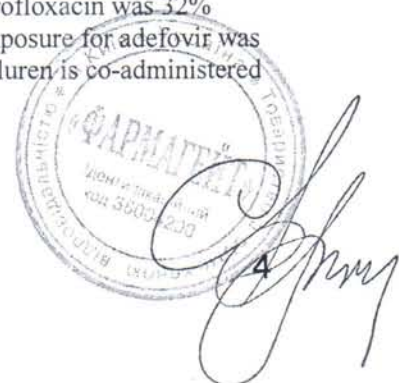
Dehydration may be a contributing factor in some of these cases. Patients should maintain adequate hydration while taking ataluren (see section 4.4).

Effect of other medicinal products on ataluren pharmacokinetics

Based on *in vitro* studies, ataluren is a substrate of UGT1A9. Co-administration of rifampicin, a strong inducer of metabolic enzymes including UGT1A9, decreased ataluren exposure by 29%. The significance of these findings for humans is unknown. Caution should be exercised when ataluren is co-administered with medicinal products that are inducers of UGT1A9 (e.g. rifampicin).

Effect of ataluren on pharmacokinetics of other medicinal products

Based on *in vitro* studies, ataluren has the potential to inhibit UGT1A9, organic anion transporter 1 (OAT1), organic anion transporter 3 (OAT3) and organic anion transporting polypeptide 1B3 (OATP1B3). Co-administration of ataluren with mycophenolate mofetil in healthy subjects did not affect the exposure of its active metabolite, mycophenolic acid (a substrate of UGT1A9). No dose adjustment is required when ataluren is co-administered with medicinal products that are substrates of UGT1A9. Caution should be exercised when ataluren is co-administered with medicinal products that are substrates of OAT1 or OATP1B3 because of the risk of increased concentration of these medicinal products (eg, oseltamivir, aciclovir, captopril, furosemide, bumetanide, valsartan, pravastatin, rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin). Caution should also be exercised when ataluren is co-administered with OAT3 substrates (eg, ciprofloxacin), especially those OAT3 substrates with a narrow therapeutic window. In a clinical study, the extent of exposure for ciprofloxacin was 32% higher in the presence of ataluren. In a separate clinical study, the extent of exposure for adefovir was 60% higher in the presence of ataluren. Caution should be exercised when ataluren is co-administered with adefovir.



Based on the *in vitro* studies, ataluren is not expected to be an inhibitor of neither p-gp mediated transport nor of cytochrome P450 mediated metabolism. Similarly, ataluren is not expected *in vivo* to be an inducer of cytochrome P450 isoenzymes.

Coadministration of corticosteroids (deflazacort, prednisone, or prednisolone) with ataluren did not affect the plasma concentrations of ataluren. No clinically relevant change in the plasma concentrations of corticosteroids was seen with co-administration of ataluren. These data indicate no apparent drug-drug interaction between corticosteroids and ataluren, and no dose adjustments are required.

Medicinal products that affect the p-glycoprotein transporter

In vitro, ataluren is not a substrate for the p-glycoprotein transporter. The pharmacokinetics of ataluren are unlikely to be affected by medicinal products that inhibit the p-glycoprotein transporter.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data from the use of ataluren in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity only at doses that resulted in maternal toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is recommended to avoid the use of ataluren during pregnancy.

Breastfeeding

It is unknown whether ataluren/metabolites are excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of ataluren/metabolites in milk (see section 5.3). A risk to the breastfed new-borns/infants cannot be excluded.

Breast-feeding should be discontinued during treatment with ataluren.

Fertility

Non-clinical data revealed no hazard for humans based on a standard male and female fertility study in rats (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

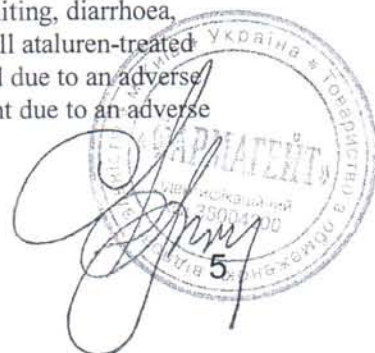
The effect of ataluren on driving, on cycling, or on using machines has not been tested. Patients who experience dizziness should use caution when driving, cycling or using machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety profile of ataluren is based on pooled data from two randomised, double-blind, 48-week placebo-controlled studies conducted in a total of 232 male patients with Duchenne muscular dystrophy (nmDMD) caused by a nonsense mutation treated at the recommended dose of 40 mg/kg/day (10, 10, 20 mg/kg; n=172) or at a dose of 80 mg/kg/day (20, 20, 40 mg/kg; n=60), as compared to placebo-treated patients (n=172).

The most common adverse reactions in the 2 placebo-controlled studies were vomiting, diarrhoea, nausea, headache, upper abdominal pain, and flatulence, all occurring in $\geq 5\%$ of all ataluren-treated patients. In both studies, 1/232 (0.43%) patients treated with ataluren discontinued due to an adverse reaction of constipation and 1/172 (0.58%) placebo patients discontinued treatment due to an adverse reaction of disease progression (loss of ambulation).



Adverse reactions were generally mild or moderate in severity, and no treatment-related serious adverse events were reported among ataluren-treated patients in these 2 studies.

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions reported in patients with nmDMD treated with the recommended daily dose of 40 mg/kg/day ataluren in the 2 placebo-controlled studies are presented in Table 1. Adverse reactions reported in >1 patient in the 40 mg/kg/day group at a frequency greater than that of the placebo group are presented by MedDRA System Organ Class, Preferred Term, and frequency. Frequency groupings are defined to the following convention: very common ($\geq 1/10$) and common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$).

Table 1. Adverse reactions reported in >1 ataluren-treated patients with nmDMD at a frequency greater than placebo in the 2 placebo-controlled studies (pooled analysis)

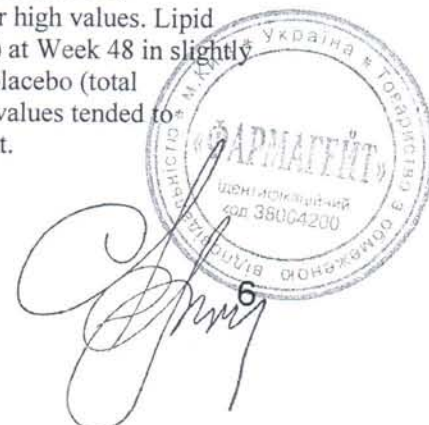
System Organ Class	Very common	Common	Frequency not known
Metabolism and nutrition disorders		Decreased appetite, hypertriglyceridaemia	Change in lipid profile (increased triglycerides and cholesterol)
Nervous system disorders		Headache	
Vascular disorders		Hypertension	
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		Cough, epistaxis	
Gastrointestinal disorders	Vomiting	Nausea, upper abdominal pain, flatulence, abdominal discomfort, constipation	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash erythematous	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Pain in extremity, musculoskeletal chest pain	
Renal and urinary disorders		Haematuria, enuresis	Change in renal function tests (increased creatinine, blood urea nitrogen, cystatin C)
General disorders and administration site conditions		Pyrexia, weight decreased	

In a 48-week open-label extension study in patients with nmDMD patients who were ambulant or non-ambulant demonstrated a similar safety profile. Long term safety data is not available.

Description of selected adverse reactions (laboratory abnormalities)

Serum lipids

During the randomised, placebo-controlled studies of nmDMD, mean total cholesterol and triglycerides were normal at baseline and increased, reaching borderline high or high values. Lipid levels shifted from normal at baseline to high (above the upper limit of normal) at Week 48 in slightly higher percentages of patients receiving ataluren compared to those receiving placebo (total cholesterol 15.1% vs. 6.1%, triglycerides 21.1% vs. 13.4%, respectively). The values tended to stabilize early in the study and did not increase further with continued treatment.



Renal function tests

During the randomised, placebo-controlled studies, small increases in mean serum creatinine, BUN, and cystatin C were observed. The values tended to stabilize early in the study and did not increase further with continued treatment.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Healthy volunteers receiving a single oral dose of 200 mg/kg of ataluren experienced transient, low-grade symptoms of headache, nausea, vomiting, and diarrhoea. No serious adverse reactions were observed in these subjects. In the event of a suspected overdose, supportive medical care should be provided including consulting with a healthcare professional and close observation of the clinical status of the patient.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other drugs for disorders of the musculo-skeletal system, ATC code: M09AX03

Mechanism of action

A nonsense mutation in DNA results in a premature stop codon within an mRNA. This premature stop codon in the mRNA causes disease by terminating translation before a full-length protein is generated. Ataluren enables ribosomal readthrough of mRNA containing such a premature stop codon, resulting in production of a full-length protein.

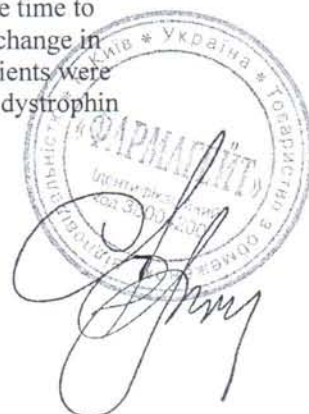
Pharmacodynamic effects

Nonclinical *in vitro* experiments in nonsense mutation cellular assays and fish larvae cultured in an ataluren solution have shown that ataluren enabled ribosomal readthrough with a bell-shaped (inverted-U shaped) concentration-response relationship. It is hypothesised that the *in vivo* dose response relationship may also be bell-shaped, but *in vivo* data were too limited to confirm this hypothesis in a mouse model for nmDMD and in humans.

Nonclinical *in vitro* studies suggest that continuous exposure to ataluren may be important for maximizing activity and that effects of the active substance on ribosomal read-through of premature stop codons reverse shortly after withdrawal of ataluren.

Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of Translarna were assessed in 2 randomised, double-blind, placebo-controlled, trials in nmDMD. The primary efficacy endpoint in both trials was change in 6 Minute Walk Distance (6MWD) at Week 48. Other endpoints included in both trials were time to persistent 10% worsening in 6MWD, change in time to run/walk 10 meters at Week 48, change in time to climb 4 stairs at Week 48, and change in time to descend 4 stairs at Week 48. Patients were required to have documented confirmation of the presence of a nonsense mutation in the dystrophin gene as determined by gene sequencing.

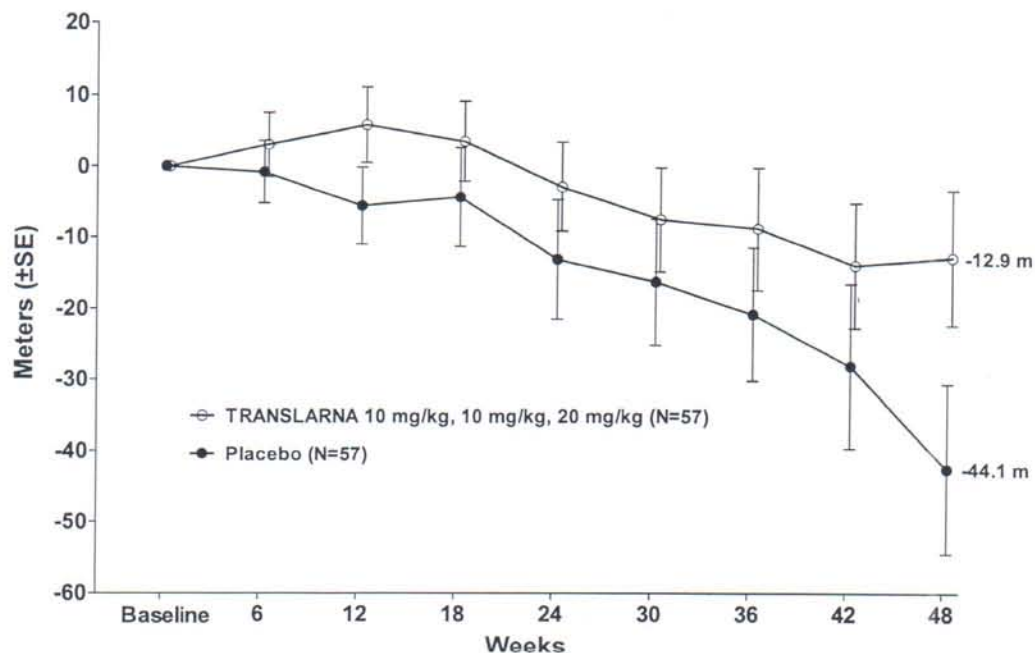


Study 1 evaluated 174 male patients, ages 5 to 20 years. All patients were required to be able to walk ≥ 75 meters without the need for assistive devices during a screening 6-Minute Walk Test (6MWT). The majority of patients in all treatment groups were Caucasian (90%). Patients were randomised in a 1:1:1 ratio and received ataluren or placebo 3 times per day (morning, midday, and evening), with 57 receiving ataluren 40 mg/kg/day (10, 10, 20 mg/kg), 60 receiving ataluren 80 mg/kg/day (20, 20, 40 mg/kg), and 57 receiving placebo.

In Study 1, a post hoc analysis of the primary endpoint showed that from baseline to Week 48, patients receiving ataluren 40 mg/kg/day had a 12.9 meters mean decline in 6MWD, and patients receiving placebo had a 44.1-meter mean decline in 6MWD (Figure 1). Thus, the mean change in observed 6MWD from baseline to Week 48 was 31.3 meters better in the ataluren 40 mg/kg/day arm than in the placebo arm ($p=0.056$). In a statistical based model the estimated mean difference was 31.7 meters (adjusted $p=0.0367$). There was no difference between ataluren 80 mg/kg/day and placebo.

These results indicate that ataluren 40 mg/kg/day slows the loss of walking ability in nmDMD patients.

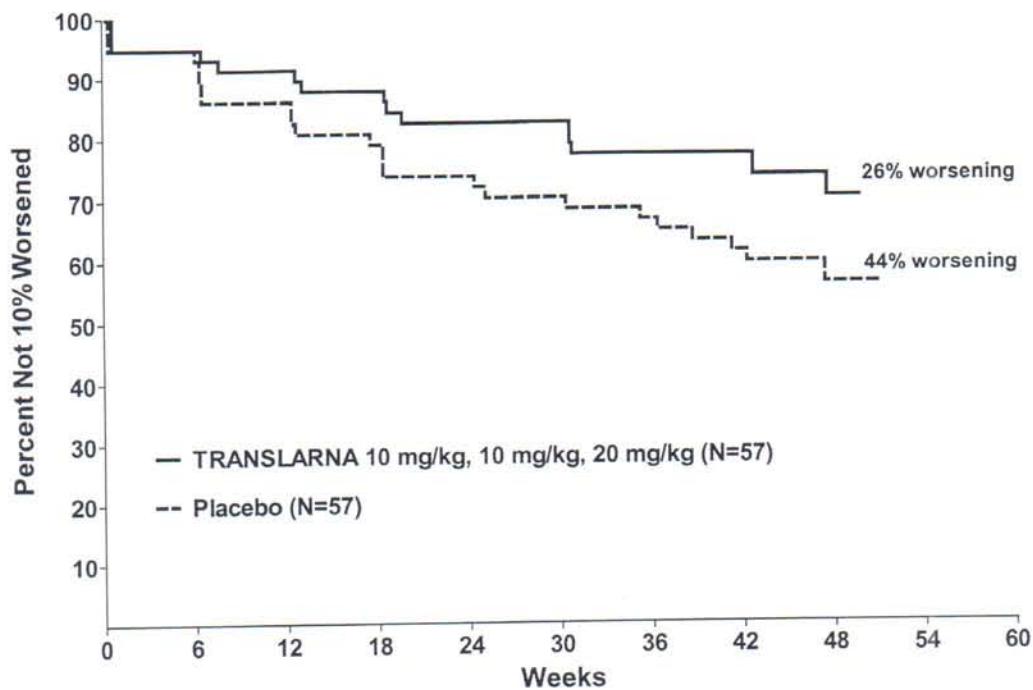
Figure 1. Mean Change in 6-Minute Walk Distance (Study 1)



A post-hoc analysis of time to persistent 10% worsening in 6MWD showed that 26% of patients in the ataluren 40 mg/kg/day arm had progressed at Week 48 compared to 44% in the placebo group ($p=0.0652$) (Figure 2). There was no difference between ataluren 80 mg/kg/day and placebo. These results indicate that fewer patients receiving ataluren 40 mg/kg/day worsened in 6MWD over 48 weeks.



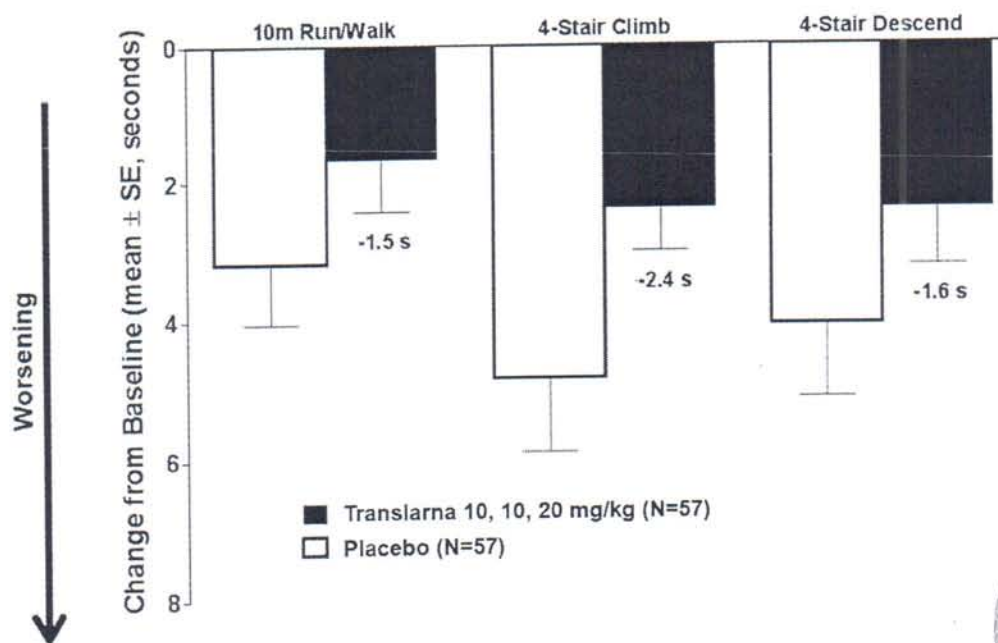
Figure 2. Kaplan-Meier Curve of Time to Persistent 10% 6MWD Worsening (Study 1)



In timed function tests (TFTs), tests of time to run/walk 10 meters, time to climb 4 stairs, and time to descend 4 stairs, ataluren-treated patients demonstrated smaller increases in the time it takes to run/walk 10 meters, climb 4 stairs, and descend 4 steps, indicating slowing of nmDMD progression relative to placebo.

The mean change in timed function tests from baseline to Week 48 was better in the ataluren 40 mg/kg/day arm than placebo in time to run/walk 10 meters (better by 1.5 seconds), time to climb 4 stairs (better by 2.4 seconds), and time to descend 4 stairs (better by 1.6 seconds), Figure 3.

Figure 3. Mean Change in Timed Function Tests (Study 1)



6MWD Results in Patients with a Baseline 6MWD < 350 meters.



In patients with a baseline 6MWD <350 meters, the mean change in observed 6MWD from baseline to Week 48 was 68 meters better in the ataluren 40 mg/kg/day arm than in the placebo arm ($p=0.0053$).

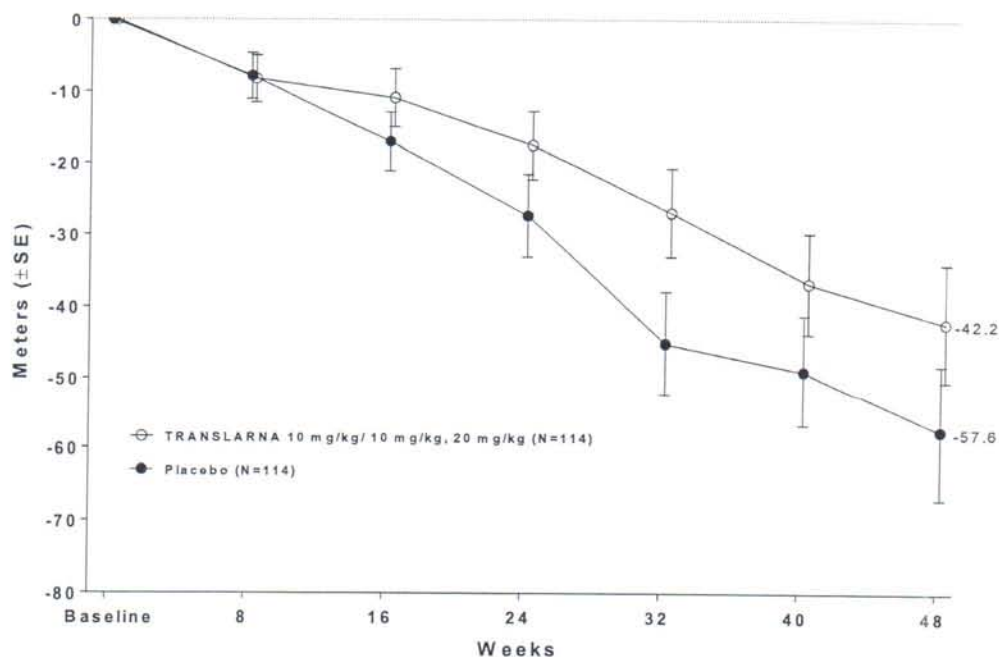
In these patients, the mean change in timed function tests from baseline to Week 48 was better in the ataluren 40 mg/kg/day arm than placebo in time to run/walk 10 meters (better by 3.5 seconds), time to climb 4 stairs (better by 6.4 seconds), and time to descend 4 stairs (better by 5.0 seconds).

Study 2 evaluated 230 male patients, ages 7 to 14 years. All patients were required to be able to walk ≥ 150 meters and less than 80% predicted without the need for assistive devices during a screening 6MWT. The majority of patients in both treatment groups were Caucasian (76%). Patients were randomised in a 1:1 ratio and received ataluren 40 mg/kg/day ($n=115$) or placebo ($n=115$) 3 times per day (morning, midday, and evening).

Ataluren-treated patients experienced clinical benefit as measured by numerically favorable differences versus placebo across the primary and secondary efficacy endpoints. As the primary endpoint (change in 6MWD from baseline to Week 48) did not reach statistical significance ($p \leq 0.05$), all other p -values should be considered nominal.

In the ITT population, the difference between the ataluren and placebo arms in mean change in observed 6MWD from baseline to Week 48 was 15.4 meters better in the ataluren 40 mg/kg/day arm than in the placebo arm. In a statistical based model the estimated mean difference was 13.0 meters ($p=0.213$), Figure 4. Separation between ataluren and placebo was maintained from Week 16 through the end of the study.

Figure 4. Mean Change in 6-Minute Walk Distance (Study 2)



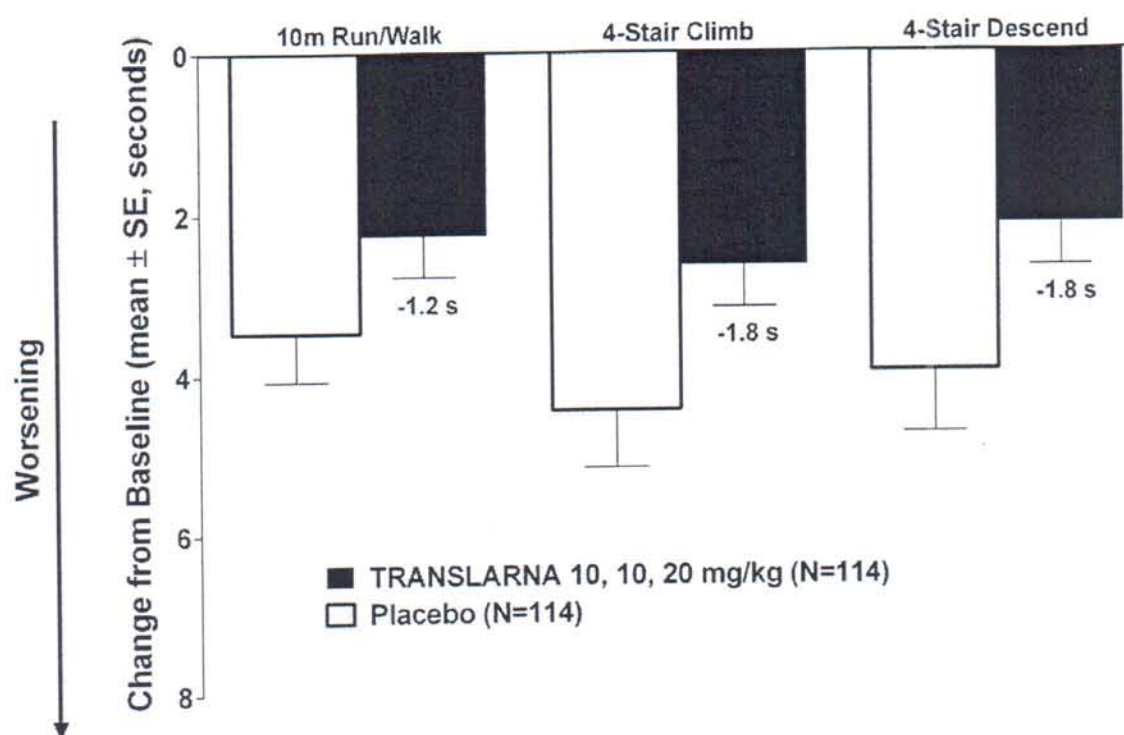
Over 48 weeks, ataluren-treated patients showed less decline in muscle function, as evidenced by smaller increases in the time to run/walk 10 meters, climb 4 steps, and descend 4 steps in the ataluren-treated group relative to placebo. The differences favoring ataluren versus placebo in mean changes in timed function tests at Week 48 in the ITT population reached the threshold for a clinically meaningful difference (changes ~ 1 to 1.5 seconds).

The mean change in timed function tests from baseline to Week 48 was better in the ataluren 40 mg/kg/day arm than placebo in observed time to run/walk 10 meters (better by 1.2 seconds).



p=0.117), time to climb 4 stairs (better by 1.8 seconds, p=0.058), and time to descend 4 stairs (better by 1.8 seconds, p=0.012), Figure 5.

Figure 5. Mean Change in Timed Function Tests (Study 2)



Time to 10% worsening in 6MWD was defined as the last time that 6MWD was not 10% worse than baseline. In the ITT population, the hazard ratio for ataluren versus placebo was 0.75 (p=0.160), representing a 25% reduction in the risk of 10% 6MWD worsening.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with ataluren in two subsets of the paediatric population from birth to less than 28 days and infants from 28 days to less than 6 months in nmDMD, as per Paediatric Investigation Plan (PIP) decision in the granted indication (see section 4.2 for information on paediatric use).

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with ataluren in one subset of the paediatric population aged 6 months to less than 5 years old in nmDMD, as per Paediatric Investigation Plan (PIP) decision in the granted indication (see section 4.2 for information on paediatric use).

This medicinal product has been authorised under a so-called 'conditional approval' scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited. European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

Administration of ataluren on a body weight-adjusted basis (mg/kg) resulted in similar steady-state exposures (AUC) among children and adolescents with nmDMD over a broad range of body weights. Although ataluren is practically insoluble in water, ataluren is readily absorbed after oral administration as a suspension.



General characteristics of ataluren after administration

Absorption

Peak plasma levels of ataluren are attained approximately 1.5 hours after dosing in subjects who received medicinal product within 30 minutes of a meal. Based on the urinary recovery of radioactivity in a single-dose study of radiolabeled ataluren, the oral bioavailability of ataluren is estimated to be $\geq 55\%$. Ataluren plasma concentrations at steady state increase proportionally with increasing dose. Steady-state plasma concentrations are dose-proportional for ataluren doses between 10 and 50 mg/kg, and no accumulation is observed after repeated dosing.

Distribution

In vitro, ataluren is 99.6% bound to human plasma proteins and the binding is independent of plasma concentration. Ataluren does not distribute into red blood cells.

Biotransformation

Ataluren is metabolized by conjugation via uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) enzymes, predominantly UGT1A9 in liver and intestine.

In vivo, the only metabolite detected in plasma after oral administration of radio-labelled ataluren was the ataluren-O-1 β -acyl glucuronide; exposure to this metabolite in humans was approximately 8% of the plasma AUC of ataluren.

Elimination

Ataluren plasma half-life ranges from 2-6 hours and is unaffected either by dose or repeated administration. The elimination of ataluren is likely dependent on hepatic and intestinal glucuronidation of ataluren followed by renal excretion of the resulting glucuronide metabolite.

After a single oral dose of radiolabeled ataluren, approximately half of the administered radioactive dose is recovered in the faeces and the remainder was recovered in the urine. In the urine, unchanged ataluren and the acyl glucuronide metabolite account for <1% and 49%, respectively, of the administered dose.

Linearity/non-linearity

Steady-state plasma concentrations are dose-proportional for ataluren doses between 10 and 50 mg/kg, and no accumulation is observed after repeated dosing. Based on data in healthy volunteers, the relative bioavailability of ataluren is approximately 40% lower at steady-state than after the initial dose. The onset of reduction in relative bioavailability is estimated to occur approximately 60 hours after the first dose. The steady-state is established after approximately two weeks of thrice daily dosing.

Characteristic in specific groups of subjects or patients

Age

Based on data from subjects ranging in age from 5 years to 57 years, there is no apparent effect of age on ataluren plasma exposure. Age-adjusted dosing is not required.

Gender

Females were not studied in nmDMD clinical trials. However there were no apparent effects of gender on ataluren plasma exposure in other populations.

Race

It is unlikely that the pharmacokinetics of ataluren are significantly affected by UGT1A9 polymorphisms in a Caucasian population. Due to the low number of other races included in the clinical studies, no conclusions can be drawn on the effect of UGT1A9 in other ethnic groups.



Renal impairment

No studies have been conducted with Translarna in patients with renal impairment. Patients with renal impairment should be monitored closely.

Hepatic impairment

Based on a pharmacokinetic assessment conducted in groups with either mild, moderate or severe hepatic impairment versus a control group of healthy subjects, no dose adjustment is required for patients with any degree of hepatic impairment. No apparent differences of the total ataluren exposure in the control, mild, and severe hepatic impairment groups were observed. An approximately 40% decrease of mean total ataluren exposure in the moderate hepatic impairment group versus the control group was noted probably due to the small sample size and variability.

Non-ambulatory

There were no apparent differences in either steady-state relative bioavailability or apparent clearance due to loss of ambulation. No dosing adjustment is needed for patients who are becoming nonambulatory.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology and genotoxicity.

A standard package of reproduction toxicity studies was available. No effects on male and female fertility were observed, but effects of early juvenile treatment on fertility during adulthood were not investigated. In rats and rabbits embryo-foetal toxicity (e.g. increased early resorptions, post-implantation loss, decreased viable foetuses) and signs of delayed development (increased skeletal variations) were found in the presence of maternal toxicity. Exposure at the no observed adverse effect level (NOAEL) was similar to (rabbit) or 4 times (rat) the systemic exposure in humans (40 mg/kg/day). Placental transfer was shown of radiolabelled ataluren in rats. At a single tested, relatively low, maternal dose of 30 mg/kg, the concentration of foetal radioactivity was $\leq 27\%$ of the maternal concentration. In the rat pre/postnatal developmental toxicity study, at exposure about 5 times human exposure, significant maternal toxicity as well as effects on offspring body weight and development of ambulatory activity were observed. The maternal systemic exposure at the no observed effect level (NOEL) for neonatal toxicity was about 3 times human exposure. At a single, relatively low, maternal dose of 30 mg/kg radiolabelled ataluren, the highest measured concentration of radioactivity in rat milk was 37% of the maternal plasma concentration. Presence of radioactivity in pup plasma confirmed absorption from the milk by the pups.

Renal toxicity (nephrosis in the distal nephron) occurred in repeat oral dose studies in mice at systemic exposure equivalent to 0.3 times the steady state AUC in patients administered Translarna at respective morning, midday, and evening doses of 10-, 10-, 20-mg/kg and higher.

In a 26-week transgenic mouse model for carcinogenicity, no evidence of carcinogenicity was found. In a 2-year rat carcinogenicity study, one case of hibernoma was found. In addition, at exposure much higher than in patients an increase of (rare) urinary bladder tumours was found. Significance of the urinary bladder tumours for humans is considered unlikely.

One out of two 26-week rat repeat dose studies, initiated in 4-5 weeks old rats, showed a dose related increase of the incidence of malignant hibernoma, a rare tumour in rats. In addition, one case of malignant hibernoma was found at the highest dose in a 2-year rat carcinogenicity study. Background incidence of this tumour type in rats as well as humans is very low and the mechanism causing these tumours in the rat studies (including its relation to ataluren treatment) is unknown. The significance for humans is not known.

A 1-year study in 10-12 weeks old dogs demonstrated findings in the adrenal gland (focal inflammation and degeneration in the glucocorticoid-producing regions of the cortex) and a mild



compromise of cortisol production after exogenous stimulation with adrenocorticotrophic hormone. These findings were seen in dogs at systemic exposure equivalent to 0.8 times the steady state AUC in patients administered Translarna at respective morning, midday, and evening doses of 40 mg/kg/day and higher. In a rat distribution study a high adrenal concentration of ataluren was observed.

In addition to the above mentioned effects, several other less adverse effects were found in the repeat dose studies; in particular decreased body weight gain, food intake and increased liver weight without a histological correlate and of unclear clinical significance. Also rat and dog studies showed changes in plasma lipid (cholesterol and triglycerides) suggestive of changes in fat metabolism.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Polydextrose (E1200)
Macrogol
Poloxamer
Mannitol (E421)
Crospovidone
Hydroxyethyl cellulose
Artificial vanilla flavour: maltodextrin, artificial flavours and propylene glycol.
Silica, colloidal anhydrous (E551)
Magnesium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

4 years

Each prepared dose is best administered immediately after preparation. The prepared dose should be discarded if not consumed within 24 hours of preparation if kept refrigerated (2 – 8 °C), or within 3 hours at room temperature (15 – 30 °C).

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.
For storage conditions after dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Heat-sealed laminated aluminium foil sachet: polyethylene terephthalate (child resistance), polyethylene (coloring and polyester/foil bond), aluminum foil (moisture barrier), adhesive (polyurethane class), copolymer of ethylene and methacrylic acid (sealant resin for packaging integrity).

Pack of 30 sachets.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Sachets should only be opened at the time of dose preparation. The full contents of each sachet should be mixed with at least 30 ml of liquid (water, milk, fruit juice), or 3 tablespoons of semi-solid food (yoghurt or apple sauce). The prepared dose should be mixed well before administration. The amount of the liquid or semi-solid food can be increased based on patient preference.



Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

Translarna 125 mg granules for oral suspension
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg granules for oral suspension
EU/1/13/902/002

Translarna 1000 mg granules for oral suspension
EU/1/13/902/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 31 July 2014
Date of latest renewal: 16 June 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.



ANNEX II

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**
- E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION**



A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
United Kingdom

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

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic safety update reports

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal. The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.



**E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES
FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION**

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14(7) of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
In order to confirm the efficacy and safety of ataluren in the treatment of ambulant patients with nmDMD aged 5 years or older, the MAH should conduct and submit the results of a multicentre, randomised, double-blind, 18-month, placebo-controlled study, followed by a 18-month open label extension, according to an agreed protocol.	Final study report to be submitted Due date: September 2021



18

Package leaflet: Information for the patient

Translarna 125 mg granules for oral suspension
Translarna 250 mg granules for oral suspension
Translarna 1000 mg granules for oral suspension
ataluren

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Translarna is and what it is used for
2. What you need to know before you take Translarna
3. How to take Translarna
4. Possible side effects
5. How to store Translarna
6. Contents of the pack and other information

1. What Translarna is and what it is used for

Translarna is a medicine that contains the active substance ataluren.

Translarna is used to treat Duchenne muscular dystrophy resulting from a specific genetic defect that affects normal muscle function.

Translarna is used to treat patients aged 5 years and older, who are able to walk.

You or your child will have been tested by your doctor before starting treatment with Translarna, in order to confirm that your disease is suitable for treatment with this medicine.

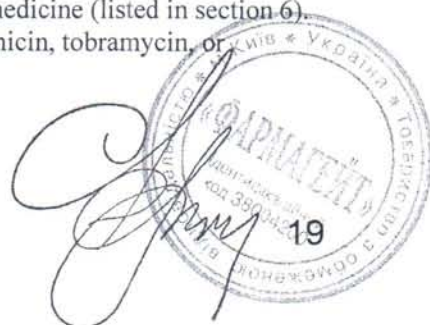
How does Translarna work?

Duchenne muscular dystrophy is caused by genetic changes that result in an abnormality in a muscle protein called dystrophin which is needed for muscles to work properly. Translarna enables the production of working dystrophin and helps muscles work properly.

2. What you need to know before you take Translarna

Do not take Translarna

- If you are allergic to ataluren or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- If you are receiving treatment with certain antibiotics, such as gentamicin, tobramycin, or streptomycin by injection into a vein.



Warnings and precautions

Your doctor must have done a blood test to confirm that your disease is suitable for treatment with Translarna. If you have any kidney problem, your doctor should check your kidney function regularly.

Your doctor will test the levels of lipids (fats such as cholesterol and triglycerides) in your blood and your kidney function every 6 to 12 months. Your doctor will monitor your blood pressure every 6 months, if you are taking a corticosteroid medicine.

Children and adolescents

Do not give this medicine to children under the age of 5 years as it has not been tested in this group of patients.

Other medicines and Translarna

Tell your doctor if you are taking, have recently taken, or might take any other medicines. In particular do not take Translarna with the antibiotics gentamicin, tobramycin, or streptomycin given by injection. These may affect your kidney function.

Tell your doctor if you are taking any of the following medicines:

Medicine	Usually prescribed for
aciclovir	treatment of chickenpox [varicella]
adefovir	treatment of chronic hepatitis B and/or HIV
atorvastatin	lipid-lowering
benzylpenicillin	severe infections
bumetanide	treatment or prevention of congestive heart failure
captopril	treatment or prevention of congestive heart failure
ciprofloxacin	treatment of infections
famotidine	treatment of active duodenal ulcer, gastroesophageal reflux disease
furosemide	treatment or prevention of congestive heart failure
methotrexate	rheumatoid arthritis, psoriasis
olmesartan	essential hypertension in adults
oseltamivir	prevention of influenza
phenobarbital	sleep-inducing, prevention of seizures
pitavastatin	lipid-lowering
pravastatin	lipid-lowering
rifampicin	treatment for tuberculosis
rosuvastatin	lipid-lowering
sitagliptin	type 2 diabetes
telmisartan	treatment or prevention of congestive heart failure
valsartan	treatment or prevention of congestive heart failure

Some of these medicines were not tested together with Translarna and your doctor may decide to monitor you closely.

Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine. If you become pregnant while taking Translarna, consult your doctor immediately as it is recommended not to take Translarna while you are pregnant or breast-feeding.

Driving and using machines

If you feel dizzy, do not drive, cycle or use machines.



3. How to take Translarna

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with them if you are not sure.

Translarna is available in the following sachet strengths: 125 mg, 250 mg and 1000 mg of ataluren per sachet. Your doctor or pharmacist will tell you the exact number of sachets and what strength to take at each time.

Your dose of Translarna depends on your body weight. The recommended dose is 10 mg/kg body weight in the morning, 10 mg/kg body weight at midday, and 20 mg/kg body weight in the evening (adding up to a total daily dose of 40 mg/kg body weight).

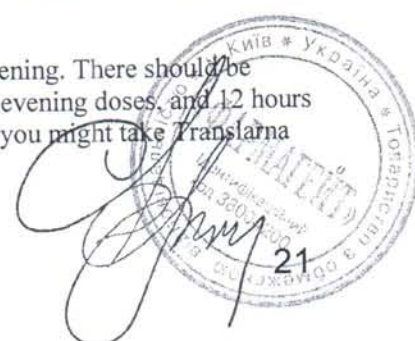
The medicine is taken by mouth mixed in liquid or semi-solid food.

Open the sachet only at the time you are taking the medicine and use the entire amount from the sachet. The full contents of each sachet should be mixed with, at least 30 ml of liquid (water, milk, fruit juice) or 3 tablespoons of semi-solid food (yoghurt or apple sauce). Mix the prepared dose well before taking it. The amount of the liquid or semi-solid food can be increased based on your preference.

Posology table

Weight Range (kg)		Number of Sachets								
		Morning			Midday			Evening		
		125 mg sachets	250 mg sachets	1000 mg sachets	125 mg sachets	250 mg sachets	1000 mg sachets	125 mg sachets	250 mg sachets	1000 mg sachets
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

Take Translarna by mouth 3 times per day; in the morning, midday and evening. There should be 6 hours between morning and midday doses, 6 hours between midday and evening doses, and 12 hours between the evening dose and the first dose on the next day. For example, you might take Translarna



at 7:00 AM in the morning with breakfast, at 1:00 PM in the afternoon with lunch, and again at around 7:00 PM in the evening with dinner.

Drink water or other liquids regularly to avoid dehydration while taking Translarna.

If you take more Translarna than you should

Contact your doctor if you take more than the recommended dose of Translarna.

You may experience mild headache, nausea, vomiting or diarrhoea.

If you forget to take Translarna

If you are late in taking Translarna by less than 3 hours after the morning or midday doses, or by less than 6 hours after the evening dose, take the dose. Remember to take the next dose on time.

If you are late by more than 3 hours after the morning or midday doses, or by more than 6 hours after the evening dose, do not take the dose. But, take the next doses on time.

Do not take a double dose to make up for a forgotten dose. It is important to take the correct dose. Translarna may not be as effective in treating your symptoms if you take more than the recommended dose.

If you stop taking Translarna

Do not stop taking Translarna without talking to your doctor.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. You may have one or more of the following side effects after taking Translarna:

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people):

- Vomiting

Common side effects (may affect up to 1 in 10 people):

- Decreased appetite
- High blood triglyceride levels
- Headache
- Feeling sick
- Weight loss
- High blood pressure
- Cough
- Nosebleed
- Constipation
- Wind
- Stomach discomfort
- Stomach pain
- Rash
- Arm or leg pain
- Chest pain
- Involuntary urination
- Blood in urine
- Fever

Frequency not known (frequency cannot be estimated from the available data):

- Increases in blood lipids
- Increases in test for kidney function



Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Translarna

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date, which is stated on the carton and sachet. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicine does not require any special storage conditions.

Take each prepared dose immediately after preparation. Discard the prepared dose if not taken within 24 hours of preparation if kept refrigerated (2 – 8 °C), or within 3 hours at room temperature (15 – 30 °C).

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information**What Translarna contains**

Translarna is available in 3 strengths, each containing 125 mg, 250 mg and 1000 mg of the active substance, called ataluren. The other ingredients are: polydextrose (E1200), macrogol, poloxamer, mannitol (E421), crospovidone, hydroxyethyl cellulose, artificial vanilla flavour (maltodextrin, artificial flavours and propylene glycol), silica, colloidal anhydrous (E551), magnesium stearate.

What Translarna looks like and contents of the pack

Translarna is white to off-white granules for oral suspension in sachets.
Translarna is available in packs containing 30 sachets.

Marketing Authorisation Holder

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

Manufacturer

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
United Kingdom

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



This leaflet was last revised in

This medicine has been given 'conditional approval'. This means that there is more evidence to come about this medicine.

The European Medicines Agency will review new information on this medicine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: <http://www.ema.europa.eu>. There are also links to other websites about rare diseases and treatments.

