

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Translarna 125 mg granulato per sospensione orale
Translarna 250 mg granulato per sospensione orale
Translarna 1.000 mg granulato per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Translarna 125 mg granulato per sospensione orale
Ogni bustina contiene 125 mg di ataluren.

Translarna 250 mg granulato per sospensione orale
Ogni bustina contiene 250 mg di ataluren.

Translarna 1.000 mg granulato per sospensione orale
Ogni bustina contiene 1.000 mg di ataluren.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale.
Granulato di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Translarna è indicato per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne dovuta a mutazione nonsense nel gene della distrofina (nonsense mutation Duchenne Muscular Dystrophy, nmDMD) nei pazienti deambulanti di età pari o superiore a 2 anni (vedere paragrafo 5.1).

La presenza di una mutazione nonsense nel gene della distrofina deve essere stabilita mediante analisi genetiche (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Translarna deve essere avviato solo da medici specialisti esperti nella gestione della distrofia muscolare di Duchenne/Becker.

Posologia

Ataluren deve essere somministrato per via orale ogni giorno in 3 dosi.

La prima dose deve essere assunta al mattino, la seconda a mezzogiorno e la terza alla sera. Gli intervalli di somministrazione raccomandati sono di 6 ore tra la dose del mattino e quella di mezzogiorno, di 6 ore tra la dose di mezzogiorno e quella della sera e di 12 ore tra la dose della sera e la prima dose del giorno successivo.

La dose raccomandata è di 10 mg/kg di peso corporeo al mattino, 10 mg/kg di peso corporeo a mezzogiorno e 20 mg/kg di peso corporeo alla sera (per una dose giornaliera totale di 40 mg/kg di peso corporeo).

Translarna è disponibile in bustine da 125 mg, 250 mg o 1.000 mg. La tabella seguente fornisce informazioni sul(i) dosaggio(i) delle bustine da usare nella preparazione della dose raccomandata per intervallo di peso corporeo.

Intervallo di peso (kg)		Numero di bustine								
		Mattina			Mezzogiorno			Sera		
		Bustine da 125 mg	Bustine da 250 mg	Bustine da 1.000 mg	Bustine da 125 mg	Bustine da 250 mg	Bustine da 1.000 mg	Bustine da 125 mg	Bustine da 250 mg	Bustine da 1.000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Dimenticanza o ritardo nell'assunzione della dose

In caso di ritardo nella somministrazione di ataluren di meno di 3 ore dopo le dosi del mattino o di mezzogiorno o di meno di 6 ore dopo la dose serale, la dose deve essere assunta senza variazioni del programma per le dosi successive. In caso di ritardo superiore a 3 ore dopo la dose del mattino o di mezzogiorno o superiore a 6 ore dopo la dose serale, la dose non deve essere assunta e i pazienti devono riprendere la normale frequenza di somministrazione. In caso di dimenticanza di una dose, i pazienti non devono assumere una dose doppia o aggiuntiva. È importante somministrare la dose corretta. Un aumento della dose al di sopra della dose raccomandata può essere associato a un'efficacia ridotta.

Popolazioni particolari

Anziani

La sicurezza e l'efficacia di ataluren nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni non sono ancora state stabilite (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata. Il trattamento non è raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave (eGFR <30 ml/min) o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve, moderata o grave (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

I pazienti pediatrici con peso corporeo ≥ 12 kg sono trattati secondo le raccomandazioni di dosaggio in base all'intervallo del peso corporeo (vedere la tabella di dosaggio sopra). La dose raccomandata è la stessa per tutte le fasce di età, ovvero 10 mg/kg di peso corporeo al mattino, 10 mg/kg di peso corporeo a mezzogiorno e 20 mg/kg di peso corporeo alla sera (per una dose giornaliera totale di 40 mg/kg di peso corporeo).

La sicurezza e l'efficacia di Translarna nei bambini < 12 kg e di età compresa tra 6 mesi e 2 anni non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Translarna deve essere somministrato per via orale dopo averlo mescolato in sospensione con liquidi o cibo semisolido. Le bustine devono essere aperte solo al momento della preparazione della dose. L'intero contenuto di ogni bustina deve essere mescolato con almeno 30 ml di liquido (acqua, latte, succo di frutta), o 3 cucchiaini di cibo semisolido (yogurt o purea di mele). La dose preparata deve essere mescolata bene prima della somministrazione. La quantità di liquidi o cibo semisolido può essere aumentata in base alle preferenze del paziente. I pazienti devono assumere la dose intera.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso concomitante di aminoglicosidi per via endovenosa (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti privi di mutazione nonsense

I pazienti devono presentare una mutazione nonsense nel gene della distrofina nell'ambito della loro condizione patologica di base, stabilita mediante analisi genetiche. I pazienti che non presentano una mutazione nonsense non devono ricevere ataluren.

Insufficienza renale

È stato riportato un aumento dell'esposizione ad ataluren e del metabolita di ataluren in pazienti con insufficienza renale grave (eGFR <30 ml/min). La tossicità del metabolita non è nota. L'esposizione più alta ad ataluren è stata associata ad una potenziale diminuzione dell'efficacia. Pertanto i pazienti con insufficienza renale grave o malattia renale allo stadio terminale devono essere trattati con ataluren solo se il beneficio clinico previsto supera il rischio potenziale e devono essere controllati attentamente per una possibile tossicità del metabolita ed una diminuzione dell'efficacia. È opportuno considerare una dose inferiore di ataluren.

Non si deve iniziare il trattamento in pazienti con eGFR <30 ml/min non precedentemente trattati (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Alterazioni del profilo lipidico

Poiché per alcuni pazienti in sperimentazioni cliniche sono state riferite alterazioni del profilo lipidico (aumento di trigliceridi e colesterolo), si raccomanda il monitoraggio annuale di colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi nei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne dovuta a mutazione nonsense (nmDMD) che ricevono ataluren, o più frequentemente secondo quanto necessario in base al quadro clinico del paziente.

Ipertensione in caso di uso di corticosteroidi sistemici concomitanti

Poiché per alcuni pazienti in sperimentazioni cliniche è stata riferita ipertensione con l'uso concomitante di corticosteroidi sistemici, si raccomanda il monitoraggio della pressione sanguigna sistolica e diastolica a riposo ogni 6 mesi nei pazienti con nmDMD che ricevono ataluren insieme a corticosteroidi, o più frequentemente secondo quanto necessario in base al quadro clinico del paziente.

Monitoraggio della funzionalità renale

Poiché negli studi controllati in pazienti con nmDMD sono stati osservati piccoli aumenti della creatinina sierica media, azoto ureico ematico (blood urea nitrogen, BUN) e cistatina C, si raccomanda il monitoraggio di creatinina sierica, BUN e cistatina C ogni 6-12 mesi nei pazienti con nmDMD che ricevono ataluren, o più frequentemente secondo quanto necessario in base al quadro clinico del paziente.

Potenziati interazioni con altri medicinali

Particolare attenzione deve essere prestata quando ataluren viene somministrato contemporaneamente a medicinali che sono induttori di uridina difosfato glucuronosiltransferasi UGT1A9, o substrati del trasportatore di anioni organici OAT1 o OAT3 (vedere paragrafo 4.5).

Aminoglicosidi

È stato dimostrato che gli aminoglicosidi riducono l'attività *readthrough* di ataluren *in vitro*. È stato inoltre osservato che ataluren aumenta la nefrotossicità degli aminoglicosidi per via endovenosa. La somministrazione concomitante di questi medicinali con ataluren deve essere evitata (vedere paragrafo 4.3). Poiché non è noto il meccanismo in base al quale ataluren aumenta la nefrotossicità degli aminoglicosidi per via endovenosa, l'uso concomitante di altri medicinali nefrotossici durante la terapia con ataluren non è raccomandato. Se questo non fosse possibile (ad es. in caso di trattamento dello stafilococco meticillino-resistente, MRSA, con vancomicina), si consiglia un attento monitoraggio della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Aminoglicosidi

Ataluren non deve essere somministrato contemporaneamente ad aminoglicosidi per via endovenosa, e ciò sulla base di casi di riduzione della funzionalità renale osservati in una sperimentazione clinica in pazienti con fibrosi cistica dovuta a mutazione nonsense (nmCF) (vedere paragrafo 4.3).

Si sono verificati aumenti della creatinina sierica in diversi pazienti con nmCF trattati con ataluren e aminoglicosidi per via endovenosa insieme ad altri antibiotici per le riacutizzazioni della fibrosi cistica. Gli aumenti della creatinina sierica si sono risolti in tutti i casi con la sospensione dell'aminoglicoside per via endovenosa e la continuazione o la sospensione di Translarna. Tali evidenze indicano che la somministrazione concomitante di Translarna e di aminoglicosidi per via endovenosa può potenziare l'effetto nefrotossico degli aminoglicosidi. Di conseguenza se è necessario il trattamento con aminoglicosidi per via endovenosa, il trattamento con Translarna deve essere

sospeso e può essere ripreso 2 giorni dopo la fine della somministrazione dell'aminoglicoside. L'effetto della somministrazione concomitante di ataluren con altri medicinali nefrotossici non è noto.

La disidratazione può essere un fattore contribuente in alcuni di questi casi. I pazienti devono mantenere un'idratazione adeguata durante l'assunzione di ataluren (vedere paragrafo 4.4).

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di ataluren

In base a studi *in vitro*, ataluren è un substrato di UGT1A9. La co-somministrazione di rifampicina, un forte induttore degli enzimi metabolici, tra cui UGT1A9, ha diminuito l'esposizione di ataluren del 29%. Il significato di questi risultati per gli esseri umani non è noto. Deve essere prestata attenzione quando ataluren viene somministrato in concomitanza con medicinali che sono induttori di UGT1A9 (es. rifampicina).

Effetto di ataluren sulla farmacocinetica di altri medicinali

In base a studi *in vitro*, ataluren ha il potenziale di inibire UGT1A9, il trasportatore 1 di anioni organici (OAT1), il trasportatore 3 di anioni organici (OAT3) ed il polipeptide trasportatore di anioni organici 1B3 (OATP1B3). La co-somministrazione di ataluren con micofenolato mofetile in soggetti sani non ha influenzato l'esposizione del suo metabolita attivo, l'acido micofenolico (un substrato di UGT1A9). Nessun aggiustamento della dose è richiesto quando ataluren è co-somministrato con medicinali che sono substrati di UGT1A9.

In uno studio clinico volto a valutare il potenziale di inibizione di ataluren nei confronti del sistema di trasporto OATP1B3 utilizzando una singola dose di 80 mg di telmisartan, un substrato selettivo di OATP1B3 *in vitro*, ataluren ha aumentato l'esposizione a telmisartan del 28%. Questo effetto è considerato clinicamente non rilevante. Tuttavia, l'entità di questo effetto può essere maggiore per la dose di 40 mg di telmisartan. Pertanto, deve essere prestata attenzione quando ataluren viene somministrato in concomitanza con medicinali che sono substrati di OAT1 o OATP1B3 dato il rischio di aumento della concentrazione di questi medicinali (es. oseltamivir, aciclovir, captopril, furosemide, bumetanide, valsartan, pravastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina).

Inoltre, dovrebbe essere prestata attenzione anche quando ataluren viene somministrato in concomitanza con substrati di OAT3 (ad esempio ciprofloxacina), soprattutto i substrati di OAT3 con una finestra terapeutica ristretta. In uno studio clinico, il grado di esposizione alla ciprofloxacina è stato del 32% più elevato in presenza di ataluren. In uno studio clinico separato, il grado di esposizione ad adefovir è stato superiore del 60% in presenza di ataluren. Occorre prestare attenzione quando ataluren viene somministrato insieme ad adefovir.

In base a studi *in vitro* non si prevede che ataluren sia un inibitore né del trasporto mediato dalla p-glicoproteina (p-gp) né del metabolismo mediato dal citocromo P450. Analogamente, non si prevede che ataluren *in vivo* sia un induttore degli isoenzimi del citocromo P450.

La somministrazione concomitante di corticosteroidi (deflazacort, prednisone o prednisolone) con ataluren non ha influito sulle concentrazioni plasmatiche di ataluren. Non è stata osservata alcuna alterazione clinicamente significativa delle concentrazioni plasmatiche di corticosteroidi con la somministrazione concomitante di ataluren. Questi dati non indicano alcuna interazione farmaco-farmaco evidente tra i corticosteroidi e ataluren e non è necessario alcun adeguamento della dose.

Medicinali che influiscono sul trasporto mediato dalla p-gp

In vitro, ataluren non è un substrato della p-gp. È probabile che i medicinali che inibiscono la p-gp non incidano sulla farmacocinetica di ataluren.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati relativi all'uso di ataluren in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva solo a dosi che hanno comportato tossicità materna (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, si raccomanda di evitare l'uso di ataluren durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se ataluren/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di ataluren/metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con ataluren.

Fertilità

I dati non clinici hanno escluso qualsiasi pericolo per l'essere umano in base a uno studio standard sulla fertilità di maschi e femmine di ratto (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'effetto di ataluren sulla guida, sull'uso della bicicletta o sull'uso di macchinari non è stato testato. I pazienti che manifestano capogiro devono fare attenzione durante la guida di veicoli, l'uso della bicicletta e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di ataluren si basa su dati aggregati di 2 studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di 48 settimane, condotti in un totale di 232 pazienti di sesso maschile con nmDMD, trattati alla dose raccomandata di 40 mg/kg/giorno (10, 10, 20 mg/kg; n=172) o a una dose di 80 mg/kg/giorno (20, 20, 40 mg/kg; n=60), rispetto a pazienti trattati con placebo (n=172).

Le reazioni avverse più comuni nei 2 studi controllati con placebo sono state vomito, diarrea, nausea, cefalea, dolore all'addome superiore e flatulenza, tutte manifestatesi in $\geq 5\%$ di tutti i pazienti trattati con ataluren. In entrambi gli studi, 1/232 (0,43%) pazienti trattati con ataluren ha interrotto il trattamento a causa di una reazione avversa di stitichezza e 1/172 (0,58%) pazienti trattati con placebo ha interrotto il trattamento a causa di una reazione avversa di progressione della malattia (perdita della capacità di deambulare).

È stato condotto uno studio in aperto che includeva pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni (n = 14) per valutare la farmacocinetica (pharmacokinetics, PK) e la sicurezza di ataluren. Nei pazienti di età compresa tra 2 e 5 anni è stata riportata una maggiore frequenza di malessere (7,1%), ipertensione (42,9%), infezione all'orecchio (28,6%) ed eruzione cutanea (21,4%), rispetto ai pazienti di età pari o superiore a 5 anni. Tuttavia, in generale, queste condizioni sono riferite più frequentemente nei bambini più piccoli. I dati di sicurezza derivati da 28 settimane di terapia hanno mostrato un profilo di sicurezza di ataluren simile nei pazienti di 2-5 anni rispetto ai pazienti di età pari o superiore a 5 anni.

Le reazioni avverse sono state generalmente di severità lieve o moderata e non sono stati segnalati eventi avversi gravi correlati al trattamento nei pazienti trattati con ataluren in questi 2 studi.

Elenco tabulare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riferite nei pazienti con nmDMD trattati con la dose giornaliera raccomandata di 40 mg/kg/giorno di ataluren nei 2 studi controllati con placebo sono presentate nella Tabella 1. Le reazioni avverse segnalate in > 1 paziente nel gruppo 40 mg/kg/giorno con una frequenza superiore rispetto a quella del gruppo placebo sono presentate in base alla Classificazione MedDRA per sistemi e organi, al termine preferito e alla frequenza. Le fasce di frequenza vengono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$) e comune ($\geq 1/100, < 1/10$).

Tabella 1. Reazioni avverse segnalate in > 1 dei pazienti con nmDMD trattati con ataluren con una frequenza superiore rispetto a placebo nei 2 studi controllati con placebo (analisi aggregata)

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Frequenza non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Calo dell'appetito, ipertrigliceridemia	Alterazione del profilo lipidico (aumento di trigliceridi e colesterolo)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	
Patologie vascolari		Iperensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse, epistassi	
Patologie gastrointestinali	Vomito	Nausea, dolore all'addome superiore, flatulenza, fastidio all'addome, stitichezza	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea eritematosa	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore agli arti, dolore toracico di tipo muscoloscheletrico	
Patologie renali e urinarie		Ematuria, enuresi	Alterazione degli esami di funzionalità renale (aumento della creatinina, azoto ureico ematico, cistatina C)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, calo ponderale	

In uno studio di estensione in aperto di 48 settimane condotto su pazienti con nmDMD, i pazienti deambulanti o non deambulanti hanno mostrato un profilo di sicurezza simile. Non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine

Descrizione delle reazioni avverse selezionate (anomalie di laboratorio)

Lipidi sierici

È stato osservato un aumento di lipidi sierici, ovvero, colesterolo e trigliceridi. Sono stati riferiti casi in cui tale aumento a valori elevati anormali era stato osservato già dopo 4 settimane.

Esami della funzionalità renale

Durante gli studi randomizzati, controllati con placebo su pazienti con nmDMD, sono stati osservati piccoli aumenti della creatinina sierica media, del BUN e della cistatina C. I valori hanno teso a stabilizzarsi nelle fasi iniziali dello studio e non sono aumentati ulteriormente con la continuazione del trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

I volontari sani che ricevevano un'unica dose orale di 200 mg/kg di ataluren hanno manifestato sintomi lievi e passeggeri di cefalea, nausea, vomito e diarrea. Non sono state osservate reazioni avverse gravi in questi soggetti. In caso di sospetto sovradosaggio occorre fornire assistenza medica di supporto compresa la consulenza con un operatore sanitario e la attenta osservazione del quadro clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per le affezioni del sistema muscoloscheletrico, codice ATC: M09AX03

Meccanismo d'azione

Una mutazione nonsense del DNA comporta un codone di stop prematuro nel mRNA. Questo codone di stop prematuro nel mRNA causa la malattia interrompendo la traduzione prima della generazione di una proteina completa. Ataluren consente il *readthrough* ribosomiale del mRNA che contiene un codone di stop prematuro, consentendo in tal modo la produzione di una proteina completa.

Effetti farmacodinamici

Gli esperimenti non clinici *in vitro* su campioni cellulari con mutazione nonsense e larve di pesce coltivate in una soluzione di ataluren hanno evidenziato che ataluren consentiva il *readthrough* ribosomiale con un rapporto concentrazione-risposta a campana (U rovesciata). Si è ipotizzato che anche il rapporto dose-risposta *in vivo* potesse essere a campana, ma i dati *in vivo* erano troppo limitati per confermare quest'ipotesi in un modello murino di nmDMD e nell'uomo.

Gli studi non clinici *in vitro* indicano che l'esposizione continua ad ataluren può essere importante per l'ottimizzazione dell'attività e che gli effetti del principio attivo sul *readthrough* ribosomiale dei codoni di stop prematuri si invertono rapidamente dopo la sospensione di ataluren.

Efficacia e sicurezza clinica

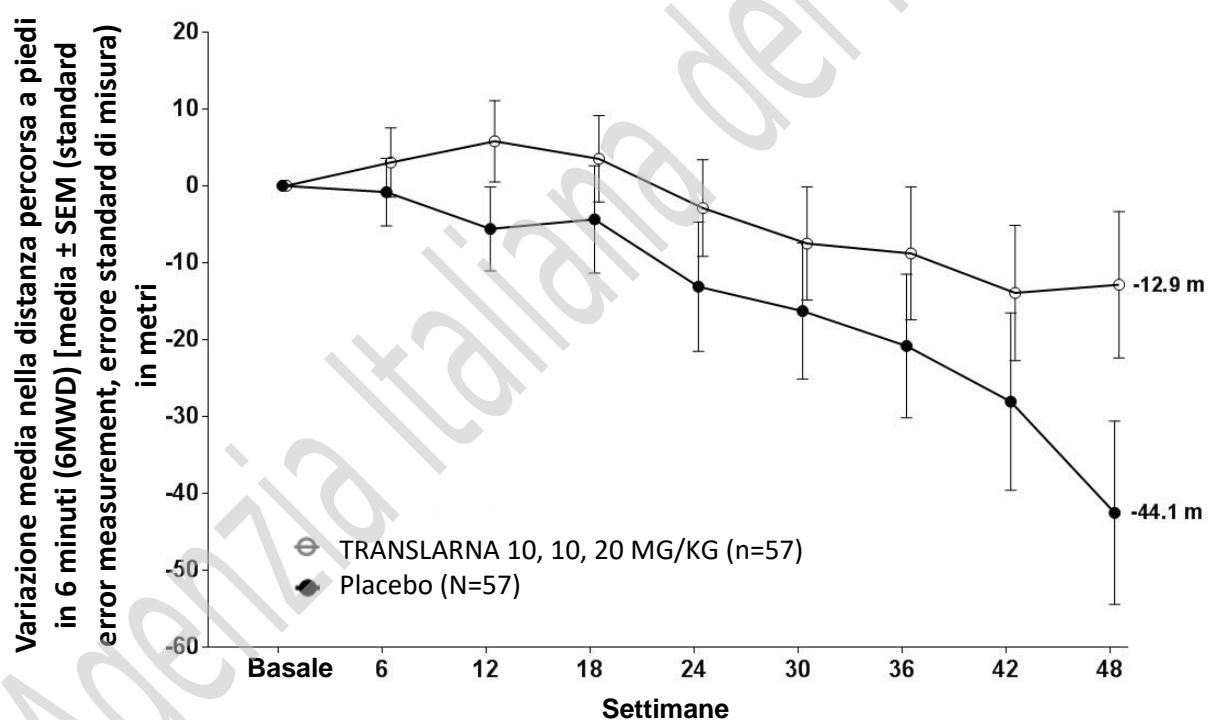
L'efficacia e la sicurezza di Translarna sono state valutate in 2 studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in pazienti con nmDMD. L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era la variazione nella distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6 Minute Walk Distance, 6MWD) alla Settimana 48. Altri endpoint inclusi in entrambi gli studi erano il tempo al peggioramento persistente del 10% nella 6MWD, la variazione nel tempo necessario per percorrere correndo/camminando 10 metri alla Settimana 48, la variazione nel tempo necessario per salire 4 scalini alla Settimana 48 e la variazione nel tempo necessario per scendere 4 scalini alla Settimana 48.

Ai pazienti veniva anche richiesta una conferma documentata della presenza di una mutazione nonsense nel gene della distrofina stabilita mediante il sequenziamento del gene.

Lo Studio 1 ha valutato 174 pazienti di sesso maschile di età compresa tra 5 e 20 anni. Tutti i pazienti dovevano essere in grado di percorrere a piedi ≥ 75 metri senza il bisogno di ausili compensativi durante il test 6MWD. La maggior parte dei pazienti in tutti i gruppi di trattamento era di razza caucasica (90%). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere ataluren o placebo 3 volte al giorno (mattino, mezzogiorno e sera), di cui 57 ricevevano ataluren 40 mg/kg/giorno (10 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg), 60 ricevevano ataluren 80 mg/kg/giorno (20 mg/kg, 20 mg/kg, 40 mg/kg) e 57 ricevevano placebo.

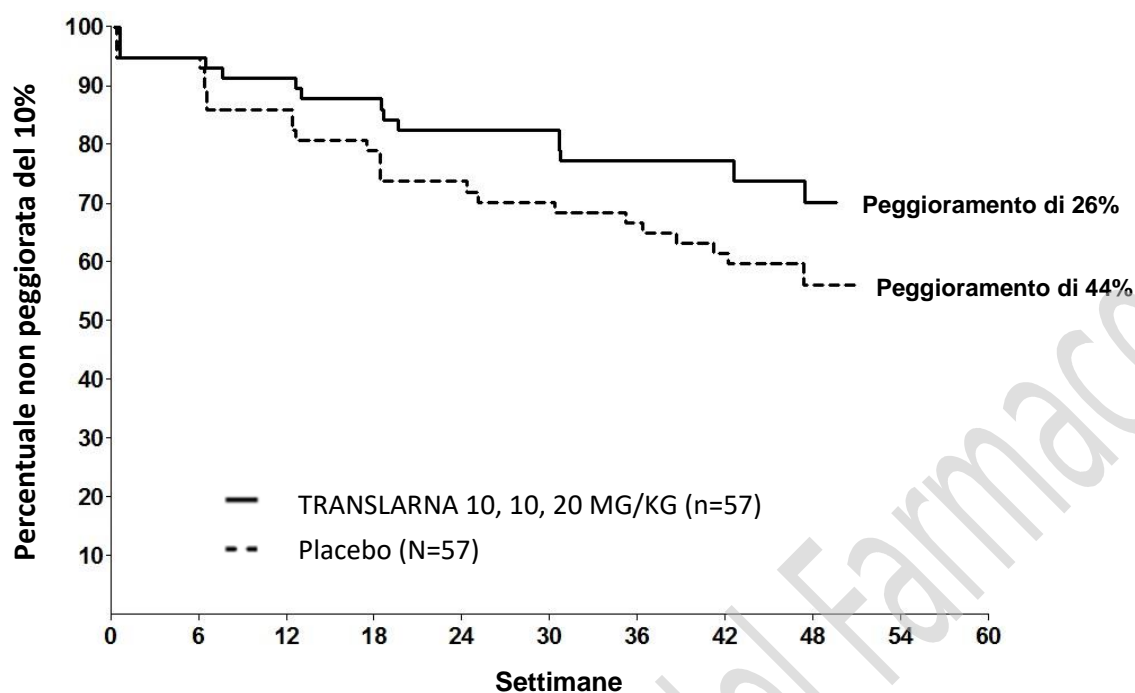
Nello Studio 1, da un'analisi post hoc dell'endpoint primario è emerso che, dal basale alla Settimana 48, i pazienti che ricevevano ataluren 40 mg/kg/giorno hanno evidenziato una diminuzione media di 12,9 metri nella 6MWD e i pazienti che ricevevano placebo hanno evidenziato una diminuzione media di 44,1 metri nella 6MWD (Figura 1). Pertanto, la variazione media nella 6MWD osservata dal basale alla Settimana 48 è stata migliore di 31,3 metri nel braccio trattato con ataluren 40 mg/kg/giorno rispetto al braccio trattato con placebo ($p=0,056$). In un modello di tipo statistico, la differenza media stimata era di 31,7 metri (p corretto = 0,0367). Non è stata riscontrata alcuna differenza tra ataluren 80 mg/kg/giorno e placebo. Questi risultati indicano che ataluren 40 mg/kg/giorno rallenta la perdita della capacità di deambulare in pazienti affetti da nmDMD.

Figura 1. Variazione media nella 6 MWD (Studio 1)



Un'analisi post hoc del tempo al peggioramento del 10% persistente nella 6MWD ha evidenziato che il 26% dei pazienti nel braccio trattato con ataluren 40 mg/kg/giorno presentava una progressione alla Settimana 48 rispetto al 44% nel gruppo trattato con placebo ($p=0,0652$) (Figura 2). Non è stata riscontrata alcuna differenza tra ataluren 80 mg/kg/giorno e placebo. Questi risultati indicano che un numero minore di pazienti trattati con ataluren 40 mg/kg/giorno ha sofferto di un peggioramento della 6MWD nel corso di 48 settimane.

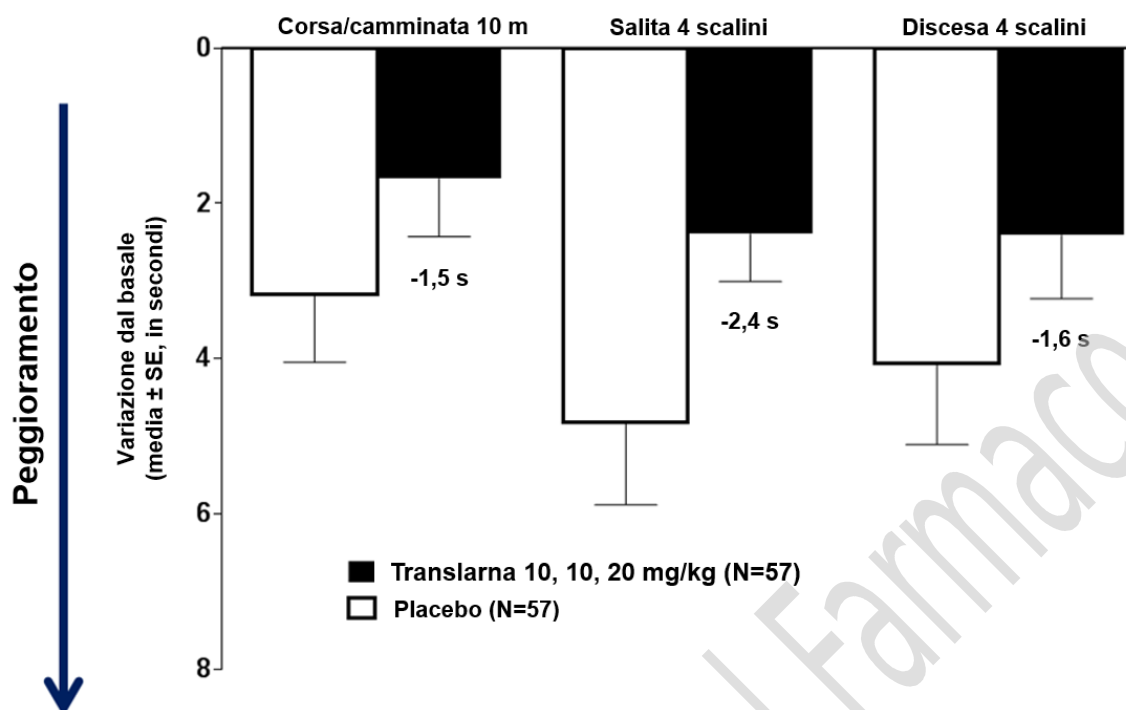
Figura 2. Curva di Kaplan-Meier del tempo al peggioramento persistente del 10% nella 6MWD (Studio 1)



Nei test funzionali a tempo (timed function tests), esame del tempo necessario per percorrere correndo/camminando 10 metri, tempo necessario per salire 4 scalini e tempo necessario per scendere 4 scalini, i pazienti trattati con ataluren hanno mostrato aumenti inferiori nel tempo necessario per percorrere correndo/camminando 10 metri, salire e scendere 4 scalini, indicando un rallentamento della progressione della nmDMD rispetto al placebo.

La variazione media dei test funzionali a tempo dal basale alla Settimana 48 è risultata migliore nel braccio con ataluren 40 mg/kg/giorno rispetto a placebo relativamente al tempo necessario per percorrere correndo/camminando 10 metri (migliore di 1,5 secondi), salire 4 scalini (migliore di 2,4 secondi) e scendere 4 scalini (migliore di 1,6 secondi), Figura 3.

Figura 3. Variazione media dei tests funzionali a tempo (Studio 1)



Risultati relativi alla 6MWD in pazienti con una 6MWD al basale < 350 metri.

Nei pazienti con una 6MWD al basale < 350 metri, la variazione media nella 6MWD osservata dal basale alla Settimana 48 è stata migliore di 68 metri nel braccio trattato con ataluren 40 mg/kg/giorno rispetto al braccio trattato con placebo ($p=0,0053$).

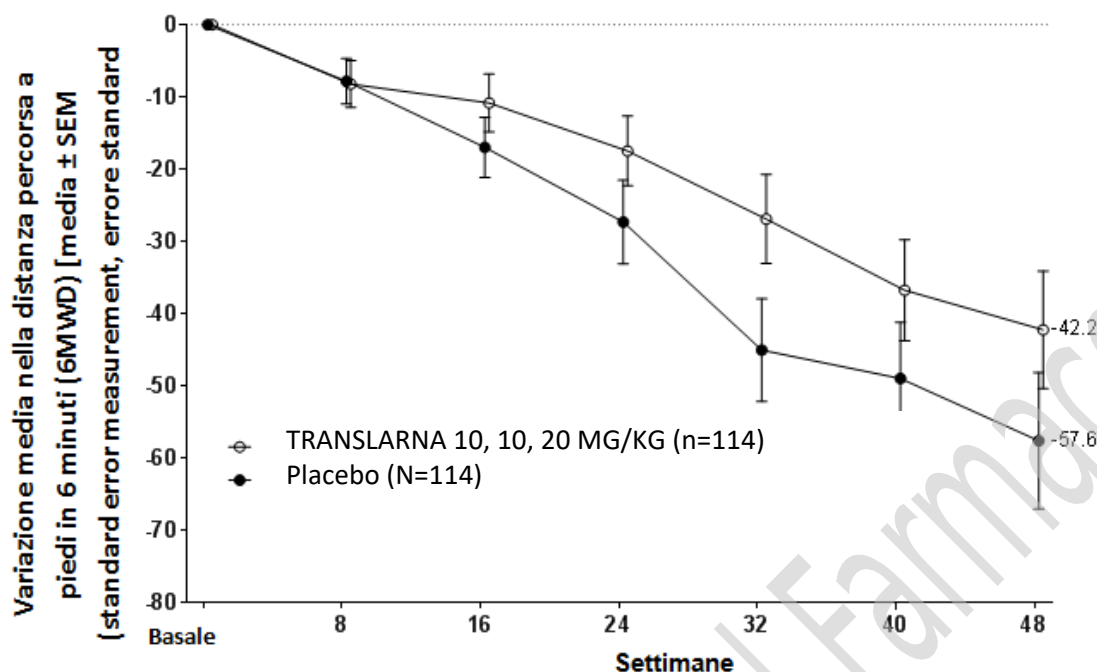
Tra questi pazienti, la variazione media dei tests funzionali a tempo dal basale alla Settimana 48 è risultata migliore nel braccio trattato con ataluren 40 mg/kg/giorno rispetto al braccio trattato con placebo relativamente al tempo necessario per percorrere correndo/camminando 10 metri (migliore di 3,5 secondi), tempo necessario per salire 4 scalini (migliore di 6,4 secondi) e tempo necessario per scendere 4 scalini (migliore di 5,0 secondi).

Lo Studio 2 ha valutato 230 pazienti di sesso maschile di età compresa tra 7 e 14 anni. Tutti i pazienti dovevano essere in grado di percorrere a piedi ≥ 150 metri e meno dell'80% del predetto senza il bisogno di ausili compensativi durante il test 6MWD di screening. La maggior parte dei pazienti di entrambi i gruppi di trattamento era di razza caucasica (76%). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 e hanno ricevuto ataluren 40 mg/kg/giorno ($n=115$) o placebo ($n=115$) 3 volte al giorno (mattina, mezzogiorno e sera).

I pazienti trattati con ataluren hanno manifestato un beneficio clinico, come misurato da differenze numericamente favorevoli rispetto a placebo negli endpoint primari e secondari di efficacia. Dal momento che l'endpoint primario (variazione nella 6MWD dal basale alla Settimana 48) non ha raggiunto la significatività statistica ($p \leq 0,05$), tutti gli altri valori p devono essere considerati nominali.

Nella popolazione intention-to-treat (ITT), la differenza tra i bracci trattati con ataluren e con placebo in termini di variazione media nella 6MWD osservata dal basale alla Settimana 48 è stata migliore di 15,4 metri nel braccio trattato con ataluren 40 mg/kg/giorno rispetto al braccio trattato con placebo. In un modello di tipo statistico, la differenza media stimata è stata di 13,0 metri ($p=0,213$), Figura 4. La separazione tra ataluren e placebo è stata mantenuta dalla Settimana 16 fino alla fine dello studio.

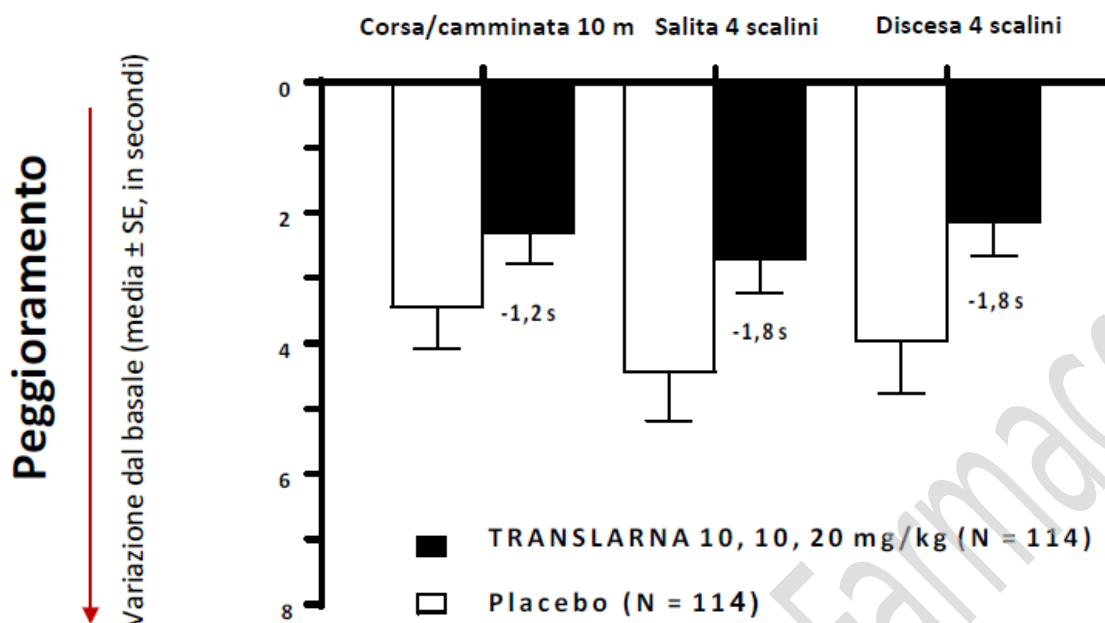
Figura 4. Variazione media nella 6MWD (Studio 2)



Nell'arco di 48 settimane, i pazienti trattati con ataluren hanno presentato un declino minore nella funzione muscolare, come evidenziato da incrementi più limitati nel tempo necessario per percorrere correndo/camminando 10 metri, per salire 4 scalini e per scendere 4 scalini nel gruppo trattato con ataluren rispetto al placebo. Le differenze a favore di ataluren rispetto al placebo in termini di variazioni medie nei tests funzionali a tempo alla Settimana 48 nella popolazione ITT hanno raggiunto la soglia per una differenza clinicamente significativa (variazioni di ~1-1,5 secondi).

La variazione media nei tests funzionali a tempo dal basale alla Settimana 48 è risultata migliore nel braccio trattato con ataluren 40 mg/kg/giorno rispetto a placebo in termini di tempo osservato necessario per percorrere correndo/camminando 10 metri (migliore di 1,2 secondi, $p=0,117$), tempo necessario per salire 4 scalini (migliore di 1,8 secondi, $p=0,058$) e tempo necessario per scendere 4 scalini (migliore di 1,8 secondi, $p=0,012$), Figura 5.

Figura 5. Variazione media nei tests funzionali a tempo (Studio 2)



Il tempo al peggioramento del 10% nella 6MWD è stato definito come l'ultimo periodo in cui la 6MWD non è stata del 10% peggiore rispetto al basale. Nella popolazione ITT, l'hazard ratio per ataluren rispetto a placebo è stato pari a 0,75 ($p=0,160$), a rappresentare una riduzione del 25% nel rischio di peggioramento del 10% della 6MWD.

Popolazione pediatrica

La sicurezza, la farmacocinetica e l'efficacia esplorativa di Translarna sono state valutate in uno studio in aperto su bambini di età compresa tra 2 e 5 anni con nmDMD. L'efficacia di Translarna nei bambini di età compresa tra 2 e 5 anni è stata stabilita per estrapolazione da pazienti di età >5 anni.

Nel programma clinico, che indaga sull'efficacia e sulla sicurezza di ataluren in monoterapia in pazienti con fibrosi cistica con mutazione nonsense, non è stato osservato alcun effetto statisticamente significativo nelle misurazioni degli esiti clinici primari e secondari chiave (ppFEV1 e tasso di esacerbazione polmonare) in adulti e bambini di almeno 6 anni di età.

Uno studio esplorativo in aperto (Studio 045) è stato condotto in 20 soggetti con distrofia muscolare di Duchenne (nmDMD) con mutazione nonsense di età compresa tra 2 e 7 anni per esplorare i livelli quantitativi di distrofina nel tessuto muscolare prima e dopo 40 settimane di trattamento con ataluren. La distrofina è stata misurata usando i saggi di elettrochemiluminescenza (ECL) e immunoistochimica (immunohistochemistry, IHC). Da ogni soggetto, sono state prelevate 3 biopsie con ago dal gastrocnemio e dal tibiale anteriore al basale e alla fine del trattamento. Lo Studio 045 includeva anche la valutazione degli esiti funzionali (ovvero la Valutazione della deambulazione North Star rivista [rNSAA] e i test di funzionalità a tempo [TFTs]).

I livelli mediani della distrofina al basale, come misurati da ECL, erano lo 0,42% del normale (intervallo da 0,00% a 41,85%). Alla fine dello studio, il livello mediano della distrofina era dello 0,33% del normale (intervallo da 0,04% a 48,55%).

Per IHC, la percentuale mediana di fibre positive al basale era del 73% (intervallo da 0,42% a 99,6%). Alla fine dello studio, la percentuale mediana di fibre positive era del 66% (intervallo da 0,51% a 99,77%).

Alla fine dello studio, la media (mediana) del peggioramento rispetto al basale alla rNSAA era pari a 0,1 (1,0) punti nel punteggio totale e la media (mediana) della variazione rispetto al basale nel tempo necessario per alzarsi in piedi, correre o camminare per 10 metri, salire 4 scalini e scendere 4 scalini era pari rispettivamente a - 1,56 (- 0,6), - 0,41 (- 0,35), - 1,09 (- 0,5) e - 2,43 (- 0,7) secondi.

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ataluren in due sottogruppi della popolazione pediatrica dalla nascita a meno di 28 giorni e in neonati da 28 giorni a meno di 6 mesi nella nmDMD, come descritto nella decisione del piano d'investigazione pediatrica (Paediatric Investigation Plan, PIP) nell'indicazione autorizzata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ataluren in un sottogruppo della popolazione pediatrica di età compresa tra 6 mesi e meno di 2 anni nella nmDMD, come descritto nella decisione del piano d'investigazione pediatrica (Paediatric Investigation Plan, PIP) nell'indicazione autorizzata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione di ataluren in base al peso corporeo (mg/kg) ha comportato esposizioni allo stato stazionario (area sotto la curva [area under the curve, AUC]) simili in bambini e adolescenti con nmDMD con una vasta gamma di pesi corporei. Sebbene ataluren sia praticamente insolubile in acqua, esso viene rapidamente assorbito dopo la somministrazione orale come sospensione.

Caratteristiche generali di ataluren dopo la somministrazione

Assorbimento

I livelli plasmatici di ataluren raggiungono il picco circa 1,5 ore dopo il dosaggio nei soggetti che hanno ricevuto il medicinale entro 30 minuti da un pasto. In base al recupero urinario della radioattività in uno studio a dose singola di ataluren radiomarcato, si stima che la biodisponibilità orale di ataluren sia $\geq 55\%$. Le concentrazioni plasmatiche di ataluren allo stato stazionario aumentano proporzionalmente all'aumentare della dose. Allo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alla dose per le dosi di ataluren comprese tra 10 mg/kg e 50 mg/kg e non si osserva alcun accumulo dopo una somministrazione ripetuta.

Distribuzione

In vitro, ataluren è per il 99,6% legato alle proteine plasmatiche umane e il legame è indipendente dalla concentrazione plasmatica. Ataluren non si distribuisce nei globuli rossi.

Biotrasformazione

Ataluren viene metabolizzato attraverso la coniugazione mediante gli enzimi UGT, in particolare UGT1A9 nel fegato, nell'intestino e nel rene.

In vivo, l'unico metabolita rilevato nel plasma dopo la somministrazione orale di ataluren radiomarcato era ataluren-O-1 β -acil glucuronide; l'esposizione di questo metabolita negli esseri umani era all'incirca pari all'8% della AUC plasmatica di ataluren.

Eliminazione

L'emivita plasmatica di ataluren è di 2-6 ore ed è indipendente dalla dose o dalla somministrazione ripetuta. Probabilmente l'eliminazione di ataluren dipende dalla glucuronizzazione epatica e renale di ataluren seguita da escrezione renale ed epatica del metabolita glucuronide risultante.

Dopo una singola dose orale di ataluren radiomarcato, circa la metà della dose radioattiva somministrata viene recuperata nelle feci e il resto viene recuperato nell'urina. Nell'urina, ataluren invariato e il metabolita acil glucuronide corrispondono rispettivamente a <1% e 49% della dose somministrata.

Linearità/Non linearità

Allo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alla dose per le dosi di ataluren comprese tra 10 mg/kg e 50 mg/kg e non si osserva alcun accumulo dopo una somministrazione ripetuta. In base ai dati su volontari sani, allo stato stazionario la biodisponibilità relativa di ataluren è inferiore di circa il 40% rispetto alla dose iniziale. Si stima che la biodisponibilità inizi a ridursi all'incirca 60 ore dopo la prima dose. Lo stato stazionario viene raggiunto dopo circa due settimane di somministrazione tre volte al giorno.

Caratteristiche in gruppi specifici di soggetti o pazienti

Età

In base ai dati sui soggetti di età compresa tra 2 anni e 57 anni non esiste alcun effetto evidente dell'età sull'esposizione plasmatica di ataluren. Non è necessario adattare la posologia all'età.

La farmacocinetica di ataluren è stata valutata nello studio PTC124-GD-030 nell'arco di 4 settimane. Le concentrazioni plasmatiche di ataluren nei pazienti da 2 a meno di 5 anni sono risultate coerenti con quelle osservate nei pazienti di età superiore a 5 anni che hanno ricevuto il regime posologico pari a 10/10/20 mg/kg.

Sesso

Nelle sperimentazioni cliniche sulla nmDMD non sono studiati soggetti di sesso femminile. Tuttavia non sono emersi effetti evidenti del sesso sull'esposizione plasmatica ad ataluren in altre popolazioni.

Etnia

È improbabile che la farmacocinetica di ataluren sia influenzata in modo significativo dai polimorfismi di UGT1A9 in una popolazione caucasica. Dato il numero ridotto di soggetti di altre etnie inclusi negli studi clinici, non è possibile trarre alcuna conclusione sull'effetto di UGT1A9 in altri gruppi etnici.

Insufficienza renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata. In uno studio di farmacocinetica in soggetti con gradi di insufficienza renale variabili, dopo una singola dose di somministrazione, l'esposizione plasmatica ad ataluren è cambiata del -13%, 27% e 61% rispettivamente per i gruppi con insufficienza renale lieve, moderata e grave e del 46% per il gruppo di malattia renale allo stadio terminale rispetto al gruppo con funzione renale normale. Inoltre, è stato riportato un aumento da 3 a 8 volte del metabolita di ataluren in pazienti con insufficienza renale grave (eGFR <30 ml/min). Dopo dosi multiple, è atteso un aumento di ataluren e del metabolita di ataluren maggiore in pazienti con insufficienza renale grave e malattia renale allo stadio terminale rispetto a pazienti con funzione renale normale allo stato stazionario. Pazienti con insufficienza renale grave (eGFR <30 ml/min) o malattia renale allo stadio terminale devono essere trattati con ataluren solo se il beneficio clinico previsto supera il rischio potenziale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Insufficienza epatica

Sulla base di una valutazione farmacocinetica condotta in gruppi con insufficienza epatica lieve, moderata o grave rispetto a un gruppo di controllo di soggetti sani, non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con qualsiasi grado di insufficienza epatica. Non sono state osservate differenze apparenti riguardo all'esposizione totale ad ataluren nei gruppi di controllo e con insufficienza epatica lieve e grave. È stata osservata una riduzione di circa il 40% nell'esposizione media totale ad ataluren nel gruppo con compromissione epatica moderata rispetto al gruppo di controllo, probabilmente a causa della ridotta dimensione del campione e della variabilità.

Non deambulanti

Non esistono differenze evidenti nella biodisponibilità relativa allo stato stazionario o clearance apparente dovuta alla perdita di deambulazione. Non è necessario alcun adeguamento della posologia per i pazienti che stanno diventando non deambulanti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica e genotossicità.

È disponibile un pacchetto standard di studi sulla tossicità riproduttiva. Non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità di maschi e femmine, ma gli effetti del trattamento giovanile precoce sulla fertilità in età adulta non è stato studiato. Nei ratti e nei conigli è stata riscontrata tossicità embrionofetale (es. aumento di riassorbimenti precoci, perdita post-impianto, diminuzione dei feti vitali) e segni di sviluppo ritardato (aumento delle variazioni scheletriche) in presenza di tossicità materna. L'esposizione al livello in cui non si osservano effetti avversi (no observed adverse effect level, NOAEL) era simile (coniglio) o pari a 4 volte (ratto) l'esposizione sistemica nell'uomo (40 mg/kg/giorno). Il trasferimento placentare è stato mostrato mediante ataluren radiomarcato nei ratti. Dopo una singola dose materna relativamente bassa di 30 mg/kg, la concentrazione della radioattività fetale era $\leq 27\%$ rispetto alla concentrazione materna. Nello studio sulla tossicità dello sviluppo pre/postnatale, a un'esposizione circa 5 volte superiore all'esposizione umana sono stati osservati tossicità materna significativa oltre a effetti sul peso corporeo della prole e sullo sviluppo dell'attività deambulatoria. L'esposizione sistemica materna al livello in cui non si osservano effetti (NOEL) per la tossicità neonatale era circa 3 volte superiore all'esposizione umana. A una singola dose materna relativamente bassa di 30 mg/kg di ataluren radiomarcato, la concentrazione massima misurata di radioattività nel latte di ratto era pari al 37% della concentrazione plasmatica materna. La presenza di radioattività nel plasma della prole confermava l'assorbimento dal latte da parte della prole.

La tossicità renale (nefrosi nel nefrone distale) si è verificata negli studi con dosi orali ripetute su ratti a un'esposizione sistemica equivalente a 0,3 volte la AUC allo stato stazionario nei pazienti ai quali è stato somministrato Translarna alle rispettive dosi di mattino, mezzogiorno e sera di 10 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg e superiori.

In un modello murino transgenico per la cancerogenicità di 26 settimane non è stata riscontrata alcuna evidenza di cancerogenicità. In uno studio di 2 anni sulla cancerogenicità nei ratti è stato riscontrato un solo caso di ibernoma. Inoltre, a un'esposizione di molto superiore rispetto ai pazienti è stato riscontrato un (raro) aumento dei tumori della vescica urinaria. Si considera improbabile che il riscontro dei tumori della vescica urinaria sia significativo per gli esseri umani.

Uno dei due studi a dose ripetuta di 26 settimane su ratti, iniziato su ratti di 4-5 settimane, ha evidenziato un aumento correlato alla dose dell'incidenza di ibernoma maligno, un tumore raro nei ratti. Inoltre è stato riscontrato, alla dose più alta somministrata, un caso di ibernoma maligno in uno studio di 2 anni sulla cancerogenicità nei ratti. L'incidenza di fondo di questo tipo di tumore nei ratti e nell'uomo è molto bassa e il meccanismo che ha causato questi tumori negli studi sui ratti (compresa la relazione con il trattamento con ataluren) non è noto. La significatività per gli esseri umani non è nota.

Uno studio di 1 anno su cani di 10-12 settimane ha mostrato risultanze nelle ghiandole surrenali (infiammazione focale e degenerazione delle regioni della corteccia che producono glucocorticoidi) e una lieve compromissione della produzione di cortisolo dopo stimolazione esogena con ormone adrenocorticotropo. Tali evidenze sono state osservate nei cani a un'esposizione sistemica equivalente a 0,8 volte la AUC allo stato stazionario in pazienti ai quali era stato somministrato Translarna alle dosi di mattino, mezzogiorno e sera rispettivamente di 40 mg/kg/giorno e superiori. In uno studio della distribuzione nei ratti è stata osservata un'elevata concentrazione surrenale di ataluren.

Oltre agli effetti menzionati in precedenza sono stati riscontrati altri effetti avversi secondari negli studi a dose ripetuta; in particolare, diminuzione dell'aumento ponderale e dell'assunzione di cibo e aumento del peso epatico senza un correlato istologico e di significatività clinica non chiara. Inoltre, gli studi su ratti e cani hanno evidenziato alterazioni dei lipidi plasmatici (colesterolo e trigliceridi) che indicano alterazioni del metabolismo lipidico.

Non sono stati osservati risultati avversi, nemmeno sulla ghiandola surrenale, in uno studio della durata di 3 mesi in cani neonati (1 settimana di età) seguito da un periodo di recupero di 3 mesi fino al raggiungimento di esposizioni sistemiche allo stato stazionario equivalenti alla AUC allo stato stazionario nei pazienti. In studi preliminari in cani neonati (1 settimana di età), in alcuni animali le esposizioni sistemiche iniziali equivalenti a 5-10 volte la AUC allo stato stazionario nei pazienti non sono state tollerate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polidestrosio (E1200)

Macrogol

Polossamero

Mannitolo (E421)

Crospovidone

Idrossietilcellulosa

Aroma artificiale di vaniglia: maltodestrina, aromi artificiali e glicole propilenico.

Silice colloidale anidra (E551)

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

4 anni

Ogni dose preparata deve essere somministrata immediatamente dopo la preparazione. La dose preparata deve essere eliminata, se non consumata, entro 24 ore dalla preparazione se refrigerata (2 °C-8 °C), o entro 3 ore se conservata a temperatura ambiente (15 °C-30 °C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina in foglio di alluminio laminato sigillato a caldo: polietilene tereftalato, polietilene (colorazione e legame poliestere/foglio), foglio di alluminio (barriera antiumidità), adesivo (classe poliuretano), copolimero di etilene e acido metacrilico (resina sigillante per l'integrità della confezione).

Confezione da 30 bustine.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le bustine devono essere aperte solo al momento della preparazione della dose. L'intero contenuto di ogni bustina deve essere mescolato con almeno 30 ml di liquidi (acqua, latte, succo di frutta) o 3 cucchiaini di cibo semisolido (yogurt o purea di mele). La dose preparata deve essere mescolata bene prima della somministrazione. La quantità di liquidi o cibo semisolido può essere aumentata in base alle preferenze del paziente.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Translarna 125 mg granulato per sospensione orale
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg granulato per sospensione orale
EU/1/13/902/002

Translarna 1.000 mg granulato per sospensione orale
EU/1/13/902/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 luglio 2014
Data del rinnovo più recente: 20 giugno 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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
Irlanda

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento della sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione di rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza di questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'Articolo 107c(7) della Direttiva 2001/83/CE e successivi aggiornamenti pubblicati sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Se la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l’aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA’ POST-AUTORIZZATIVE PER L’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all’immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell’articolo 14, paragrafo 7, del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Allo scopo di confermare l’efficacia e la sicurezza di ataluren nel trattamento di pazienti deambulanti affetti da distrofia di Duchenne con mutazione nonsense (nmDMD) di età pari o superiore a 5 anni, il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 18 mesi, seguito da uno studio di estensione in aperto della durata di 18 mesi, secondo un protocollo concordato.	Data di presentazione prevista della relazione finale sullo studio: settembre 2022