

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Translarna 125 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Translarna 250 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Translarna 1.000 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Translarna 125 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Jeder Beutel enthält 125 mg Ataluren.

Translarna 250 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Jeder Beutel enthält 250 mg Ataluren.

Translarna 1.000 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Jeder Beutel enthält 1.000 mg Ataluren.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.
Weißes bis cremefarbenes Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Translarna wird angewendet für die Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen

bei gehfähigen Patienten im Alter ab 2 Jahren (siehe Abschnitt 5.1).

Das Vorliegen einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen ist durch Gentest nachzuweisen (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Translarna sollte nur durch Fachärzte initiiert werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Duchenne/Becker-Muskeldystrophie haben.

Dosierung

Ataluren sollte jeden Tag in 3 Dosen eingenommen werden.

Die erste Dosis sollte morgens, die zweite Dosis mittags und die dritte Dosis abends eingenommen werden. Die empfohlenen Dosierungsintervalle betragen 6 Stunden zwischen der morgendlichen und mittäglichen Dosis, 6 Stunden zwischen der mittäglichen und der abendlichen Dosis und 12 Stunden zwischen der abendlichen Dosis und der ersten Dosis des nächsten Tages.

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg/kg Körpergewicht morgens, 10 mg/kg Körpergewicht mittags und 20 mg/kg Körpergewicht abends (bei einer täglichen Gesamtdosis von 40 mg/kg Körpergewicht).

Translarna ist in Beuteln mit 125 mg, 250 mg oder 1.000 mg erhältlich. Die unten stehende Tabelle enthält Informationen darüber, welche Stärke(n) bei der Zubereitung der empfohlenen Dosis nach Körpergewichtsbereich zu verwenden sind.

Verspätete oder versäumte Dosis

Wenn es bei der Einnahme von Ataluren zu einer Verspätung von weniger als 3 Stunden bei der morgendlichen oder mittäglichen Dosis oder weniger als 6 Stunden bei der abendlichen Dosis kommt, sollten die nachfolgenden Dosen planmäßig eingenommen werden. Bei einer Verspätung der morgend-

lichen oder mittäglichen Dosis um mehr als 3 Stunden bzw. der abendlichen Dosis um mehr als 6 Stunden sollte die Dosis ausgelassen und der normale Dosisplan fortgeführt werden. Wird eine Dosis versäumt, sollte keine doppelte oder zusätzliche Dosis eingenommen werden. Es ist wichtig, die richtige Dosis einzunehmen. Eine Erhöhung der Dosis über die empfohlene Dosis hinaus kann die Wirkung mindern.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ataluren bei Patienten ab 65 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosis erforderlich. Die Behandlung von Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) oder einer terminalen Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit einer leichten, mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 12 kg werden gemäß den Dosierungsempfehlungen entsprechend dem Gewichtsbereich (siehe unten stehende Dosierungstabelle) behandelt. Die empfohlene Dosis ist für alle Altersbereiche dieselbe, d.h. 10 mg/kg Körpergewicht morgens, 10 mg/kg Körpergewicht mittags und 20 mg/kg Körpergewicht abends (für eine tägliche Gesamtdosis von 40 mg/kg Körpergewicht).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Translarna bei Kindern < 12 kg und im Alter von

Gewichtsbereich (kg)		Anzahl der Beutel								
		Morgens			Mittags			Abends		
		Beutel à 125 mg	Beutel à 250 mg	Beutel à 1.000 mg	Beutel à 125 mg	Beutel à 250 mg	Beutel à 1.000 mg	Beutel à 125 mg	Beutel à 250 mg	Beutel à 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

Translarna™ 125 mg/250 mg/1.000 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



6 Monaten bis 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Translarna sollte in Flüssigkeit oder halbfester Nahrung zu einer Suspension gemischt und anschließend eingenommen werden. Die Beutel sollten erst geöffnet werden, wenn die Dosis zubereitet wird. Der vollständige Inhalt jedes einzelnen Beutels sollte mit mindestens 30 ml Flüssigkeit (Wasser, Milch, Fruchtsaft), oder 3 Esslöffeln halbfester Nahrung (Joghurt oder Apfelmus) gemischt werden. Die zubereitete Dosis sollte vor der Einnahme gut vermischt werden. Die Menge der Flüssigkeit oder halbfester Nahrung kann je nach Vorlieben des Patienten erhöht werden. Die Dosis ist vollständig einzunehmen.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung intravenöser Aminoglykoside (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die keine Nonsense-Mutation haben

Im Rahmen der zugrunde liegenden Erkrankung müssen die Patienten eine Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen aufweisen, die durch Gentest nachgewiesen wurde. Patienten, die keine Nonsense-Mutation aufweisen, sollten kein Ataluren erhalten.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) wurden eine erhöhte Exposition gegenüber Ataluren und erhöhte Spiegel eines Metaboliten von Ataluren berichtet. Die Toxizität des Metaboliten ist nicht bekannt. Eine höhere Exposition gegenüber Ataluren war mit einer potenziellen Verringerung der Wirksamkeit assoziiert. Daher sollten Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung oder einer terminalen Niereninsuffizienz nur mit Ataluren behandelt werden, wenn der zu erwartende klinische Nutzen größer als das mögliche Risiko ist; diese Patienten sollten dann engmaschig im Hinblick auf eine mögliche Toxizität des Metaboliten und eine verringerte Wirksamkeit überwacht werden. Es sollte eine geringere Ataluren-Dosis in Erwägung gezogen werden.

Die Behandlung sollte nicht bei zuvor unbehandelten Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Veränderungen beim Lipidprofil

Da bei einigen Patienten in klinischen Studien Veränderungen beim Lipidprofil beobachtet wurden (erhöhte Werte für Triglyzeride und Cholesterin), wird empfohlen, die Cholesterin-, LDL-, HDL- und Triglyzerid-

spiegel bei Nonsense-Mutation Duchenne-Muskeldystrophie (nmDMD)-Patienten, die Ataluren erhalten, jährlich oder je nach klinischem Status des Patienten häufiger zu bestimmen.

Hypertonie bei gleichzeitiger Anwendung von systemischen Kortikosteroiden

Da bei gleichzeitiger Anwendung von systemischen Kortikosteroiden bei einigen Patienten in klinischen Studien Hypertonie beobachtet wurde, wird empfohlen, bei nmDMD-Patienten, die Ataluren gleichzeitig mit Kortikosteroiden erhalten, alle 6 Monate oder je nach klinischem Status des Patienten häufiger den systolischen und diastolischen Blutdruck in Ruhe zu messen.

Überwachung der Nierenfunktion

Da in den kontrollierten nmDMD-Studien geringfügig erhöhte mittlere Werte für Serumkreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff (blood urea nitrogen, BUN) und Cystatin C beobachtet wurden, wird empfohlen, bei nmDMD-Patienten, die Ataluren erhalten, alle 6 bis 12 Monate oder je nach klinischem Status des Patienten häufiger die Werte für Serumkreatinin, BUN und Cystatin C zu bestimmen.

Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Vorsicht ist geboten, wenn Ataluren gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die UGT1A9-Induktoren oder OAT1- oder OAT3-Substrate sind (siehe Abschnitt 4.5).

Aminoglykoside

Es wurde für Aminoglykoside nachgewiesen, dass sie die Durchleeseaktivität von Ataluren *in vitro* reduzieren. Zudem hat sich gezeigt, dass Ataluren die Nephrotoxizität intravenöser Aminoglykoside erhöht. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Ataluren muss vermieden werden (siehe Abschnitt 4.3). Da nicht bekannt ist, durch welchen Mechanismus Ataluren die Nephrotoxizität intravenöser Aminoglykoside erhöht, wird die gleichzeitige Anwendung von anderen nephrotoxischen Arzneimitteln und Ataluren nicht empfohlen. Falls dies nicht vermieden werden kann (z. B. Vancomycin zur Behandlung von MRSA), wird eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion angeraten (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aminoglykoside

Da in einer klinischen Studie an Patienten mit nmCF Fälle verminderter Nierenfunktion beobachtet wurden, darf Ataluren nicht gleichzeitig mit intravenös angewendeten Aminoglykosiden angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei mehreren nmCF-Patienten, die mit Ataluren und intravenösen Aminoglykosiden zusammen mit anderen Antibiotika zur Behandlung von Mukoviszidose-Exazerbationen behandelt wurden, traten erhöhte Serumkreatininwerte auf. Die erhöhten Serumkreatininwerte haben sich in allen Fällen nach Absetzen der intravenösen Anwendungen von Aminoglykosiden, bei Fortsetzen oder Absetzen von Translarna, normalisiert. Diese Ergebnisse legen nahe, dass

eine gleichzeitige Anwendung von Translarna und intravenösen Aminoglykosiden die nephrotoxische Wirkung der Aminoglykoside potenziert. Wenn eine Behandlung mit intravenösen Aminoglykosiden erforderlich ist, muss Translarna daher abgesetzt werden; die Behandlung kann 2 Tage nach Ende der Anwendung von Aminoglykosiden fortgesetzt werden. Die Wirkung einer gleichzeitigen Anwendung von Ataluren mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln ist nicht bekannt.

In einigen dieser Fälle kann Dehydratation eine Rolle gespielt haben. Während der Anwendung von Ataluren sollte auf ausreichende Flüssigkeitsaufnahme geachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Ataluren

Basierend auf *in vitro*-Studien ist Ataluren ein Substrat von UGT1A9. Eine gleichzeitige Verabreichung mit Rifampicin, einem starken Induktor metabolischer Enzyme einschließlich UGT1A9, verringerte die Ataluren-Exposition um 29 %. Die Bedeutung dieser Beobachtung für den Menschen ist nicht bekannt. Vorsicht ist geboten, wenn Ataluren gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die UGT1A9-Induktoren (z. B. Rifampicin) sind.

Wirkung von Ataluren auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Basierend auf *in vitro*-Studien kann Ataluren potenziell UGT1A9, den organischen Anionentransporter 1 (OAT1), den organischen Anionentransporter 3 (OAT3) und das organische, Anionen transportierende Polypeptid 1B3 (OATP1B3) inhibieren. Eine gleichzeitige Verabreichung von Ataluren mit Mycophenolat-Mofetil an gesunde Probanden beeinträchtigte die Exposition gegenüber dessen aktivem Metaboliten Mycophenolat (einem Substrat von UGT1A9) nicht. Wenn Ataluren gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die Substrate von UGT1A9 sind, ist keine Anpassung der Dosis erforderlich.

In einer klinischen Studie zur Bewertung des Potenzials von Ataluren, das OATP1B3-Transportsystem zu inhibieren, wurde eine einzelne 80-mg-Dosis Telmisartan, ein selektives OATP1B3-Substrat *in vitro*, verabreicht und beobachtet, dass Ataluren die Exposition gegenüber Telmisartan um 28 % erhöhte. Diese Wirkung wird als klinisch nicht relevant angesehen. Allerdings könnte die Größenordnung dieser Wirkung für die 40-mg-Dosis Telmisartan größer sein. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Ataluren gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die OAT1- oder OATP1B3-Substrate sind, da sich die Konzentration dieser Arzneimittel erhöhen kann (z. B. Oseltamivir, Aciclovir, Captopril, Furosemid, Bumetanid, Valsartan, Pravastatin, Rosuvastatin, Atorvastatin, Pitavastatin).

Vorsicht ist geboten, wenn Ataluren gleichzeitig mit OAT3-Substraten (z. B. Ciprofloxacin) verabreicht wird, insbesondere mit OAT3-Substraten mit einer engen therapeutischen Breite. In einer klinischen Studie war das Ausmaß der Exposition für Ciprofloxacin in Gegenwart von Ataluren 32 % höher. In einer anderen klinischen Studie war das Ausmaß der Exposition für Adefovir in Gegenwart

von Ataluren 60 % höher. Vorsicht ist geboten, wenn Ataluren gleichzeitig mit Adefovir angewendet wird.

Basierend auf den *in vitro*-Studien wird davon ausgegangen, dass Ataluren weder ein Inhibitor des P-Glykoprotein-vermittelten Transports noch des Cytochrom-P450-vermittelten Metabolismus ist. Gleichermaßen wird davon ausgegangen, dass Ataluren *in vivo* kein Induktor von Cytochrom-P450-Isoenzymen ist.

Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden (Deflazacort, Prednison oder Prednisolon) mit Ataluren hatte keine Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen von Ataluren. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ataluren wurde keine klinisch bedeutende Veränderung der Plasmakonzentrationen von Kortikosteroiden beobachtet. Diese Daten weisen darauf hin, dass zwischen Kortikosteroiden und Ataluren keine Wechselwirkungen bestehen; daher sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Arzneimittel, die sich auf den P-Glykoproteintransporter auswirken

In vitro ist Ataluren kein Substrat für den P-Glykoproteintransporter. Auswirkungen von Arzneimitteln, die den P-Glykoproteintransporter hemmen, auf die Pharmakokinetik von Ataluren sind unwahrscheinlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Ataluren bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität nur bei Dosen gezeigt, die zu maternaler Toxizität führten (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen wird empfohlen, eine Anwendung von Ataluren während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ataluren/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigen, dass Ataluren/Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen sollte während der Behandlung mit Ataluren unterbrochen werden.

Fertilität

Basierend auf einer Standardstudie mit Ratten zu männlicher und weiblicher Fertilität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Wirkung von Ataluren auf die Verkehrstüchtigkeit oder auf die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurde nicht untersucht. Wenn Schwindel auftritt, ist beim Führen von Fahrzeugen, Radfahren und bei dem Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Ataluren basiert auf zusammengefassten Daten aus zwei randomisierten, doppelblinden, 48-wöchigen placebokontrollierten Studien, die an insgesamt 232 männlichen Patienten mit Nonsense-Mutation Duchenne-Muskeldystrophie (nmDMD) mit der empfohlenen Dosis von 40 mg/kg/Tag (10, 10, 20 mg/kg, n = 172) oder mit einer Dosis von 80 mg/kg/Tag (20, 20, 40 mg/kg, n = 60) im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten (n = 172) durchgeführt wurden.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei den zwei placebokontrollierten Studien waren Erbrechen, Durchfall, Übelkeit, Kopfschmerzen, Oberbauchschmerzen und Blähungen, die alle bei ≥ 5 % aller mit Ataluren behandelten Patienten auftraten. In beiden Studien wurde bei 1/232 (0,43 %) Patienten, die mit Ataluren behandelt wurden, aufgrund einer Nebenwirkung von Verstopfung und bei 1/172 (0,58 %) der Placebo-Patienten aufgrund einer nachteiligen Reaktion des Krankheitsverlaufs (Verlust der Gehfähigkeit) die Behandlung abgesetzt.

Es wurde eine offene Studie mit Patienten im Alter von 2–5 Jahren (N = 14) zur Bewertung der Pharmakokinetik und Sicherheit von Ataluren durchgeführt. Im Vergleich zu Patienten ab 5 Jahren wurden bei Patienten im

Alter von 2–5 Jahren öfter Unwohlsein (7,1 %), Fieber (42,9 %), Ohrinfektionen (28,6 %) und Hautausschlag (21,4 %) berichtet. Allerdings wurden diese Erkrankungen/Zustände bei jüngeren Kindern im Allgemeinen häufiger berichtet. Aus einer 28-wöchigen Therapie gewonnene Sicherheitsdaten zeigten ein ähnliches Sicherheitsprofil für Ataluren bei Patienten im Alter von 2–5 Jahren wie bei Patienten ab 5 Jahren.

Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht oder mäßig schwer ausgeprägt, und keine behandlungsbedingten schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden von Ataluren-behandelten Patienten in diesen zwei Studien berichtet.

Liste der Nebenwirkungen

Die berichteten Nebenwirkungen von Patienten mit nmDMD, die in den zwei placebokontrollierten Studien mit der empfohlenen Tagesdosis von 40 mg/kg/Tag Ataluren behandelt wurden, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Nebenwirkungen, die bei > 1 Patienten in der Gruppe mit 40 mg/kg/Tag mit einer höheren Häufigkeit als die der Placebo-Gruppe berichtet wurden, werden mittels MedDRA-Systemorganklassen, bevorzugten Begriffen und Häufigkeit dargestellt. Für die Häufigkeitsgruppen gilt die folgende Konvention: sehr häufig (≥ 1/10) und häufig (≥ 1/100 bis < 1/10).

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1. Berichtete Nebenwirkungen bei > 1 Ataluren-behandelten Patienten mit nmDMD bei einer Häufigkeit größer als Placebo in den zwei placebokontrollierten Studien (zusammengefasste Analyse)

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Häufigkeit nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit, Hypertriglyceridämie	Veränderungen des Lipidprofils (erhöhte Triglyzerid- und Cholesterolvere)
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Epistaxis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen	Übelkeit, Oberbauchschmerzen, Flatulenz, Bauchbeschwerden, Obstipation	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythematöser Hautausschlag	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Schmerzen in den Extremitäten, Muskuloskeletale Schmerzen in der Brust	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Hämaturie, Einnäsen	Veränderungen bei Nierenfunktions-tests (erhöhte Werte für Kreatinin, Harnstoff-Stickstoff im Blut, Cystatin C)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, Gewichtsverlust	

Translarna™ 125 mg/250 mg/1.000 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



In einer 48-wöchigen, offenen Verlängerungsstudie zeigten gehfähige und nicht-gehfähige nmDMD-Patienten ein vergleichbares Sicherheitsprofil. Langzeit-Sicherheitsdaten liegen nicht vor.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Laboranomalien)

Serumlipide

Es wurde ein Anstieg bei den Serumlipiden, d. h. Cholesterin und Triglyzeride, beobachtet. Es gab Fälle, bei denen dieser Anstieg auf abnorm hohe Werte bereits nach 4 Wochen beobachtet wurde.

Nierenfunktionstests

Während den randomisierten, placebokontrollierten nmDMD-Studien wurde ein geringfügiger Anstieg der mittleren Werte für Serumkreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) und Cystatin C beobachtet. Die Werte haben sich tendenziell frühzeitig in der Studie stabilisiert und sind mit Fortsetzung der Behandlung nicht weiter angestiegen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei gesunden Freiwilligen, die eine orale Einzeldosis von 200 mg/kg Ataluren erhielten, traten vorübergehend und von geringer Stärke Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe auf. Bei diesen Teilnehmern wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet. Bei Verdacht auf Überdosierung sollte eine unterstützende medizinische Versorgung erfolgen, die einen Arztbesuch und eine engmaschige Überwachung des klinischen Status des Patienten beinhaltet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems, ATC-Code: M09AX03

Wirkmechanismus

Eine Nonsense-Mutation der DNS führt zu einem frühzeitigen Stoppcodon in der mRNA. Dieses frühzeitige Stoppcodon in der mRNA verursacht Erkrankungen, indem es

den Translationsprozess beendet, bevor ein Protein voller Länge generiert ist. Ataluren ermöglicht ein ribosomales Durchlesen der mRNA, die ein derartiges Stoppcodon enthält, und infolgedessen wird ein Protein voller Länge erzeugt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Präklinische *in vitro*-Experimente mit Nonsense-Mutations-Assays und in einer Atalurenlösung kultivierten Fischlarven haben gezeigt, dass Ataluren ein ribosomales Durchlesen ermöglicht – mit einem glockenförmigen (umgekehrte U-Form) Verhältnis von Konzentration und Ansprechen. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass das *in vivo*-Dosis/Ansprechen-Verhältnis auch glockenförmig sein kann. Die *in vivo*-Daten waren jedoch zu begrenzt, um diese Hypothese in einem Mausmodell für nmDMD und beim Menschen zu bestätigen.

Präklinische *in vitro*-Studien legen nahe, dass eine kontinuierliche Exposition gegenüber Ataluren für eine maximale Aktivität wichtig sein kann und dass die Auswirkungen der Wirksubstanz auf das ribosomale Durchlesen frühzeitiger Stoppcodons kurz nach dem Absetzen von Ataluren nachlassen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Translarna wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten nmDMD Studien bewertet. Der primäre Wirksamkeitseindpunkt bei beiden Studien war die Veränderung der 6-Minuten-Weg-Distanz (6MWD) in Woche 48. Andere Endpunkte, die in beiden Versuchen enthalten waren, waren die Zeit bis zur anhaltenden 10% Verschlechterung bei 6MWD, Änderung der Zeit um 10 Meter in Woche 48 zu laufen/gehen, Änderung der Zeit um 4 Treppen in Woche 48 zu steigen und Änderung der Zeit um 4 Treppen in Woche 48 abzustiegen. Für alle Patienten musste das Vorliegen einer mittels Gensequenzierung bestimmten Nonsense-Mutation des Dystrophingens dokumentiert sein.

Studie 1 bewertete 174 männliche Patienten im Alter von 5 bis 20 Jahren. Alle Patienten mussten gehfähig sein, wobei gehfähig bedeutete, bei einem 6-minütigen Gehstest (6-Minute Walk Test, 6MWT) während des Screenings ≥ 75 Meter ohne Gehhilfen gehen zu können.

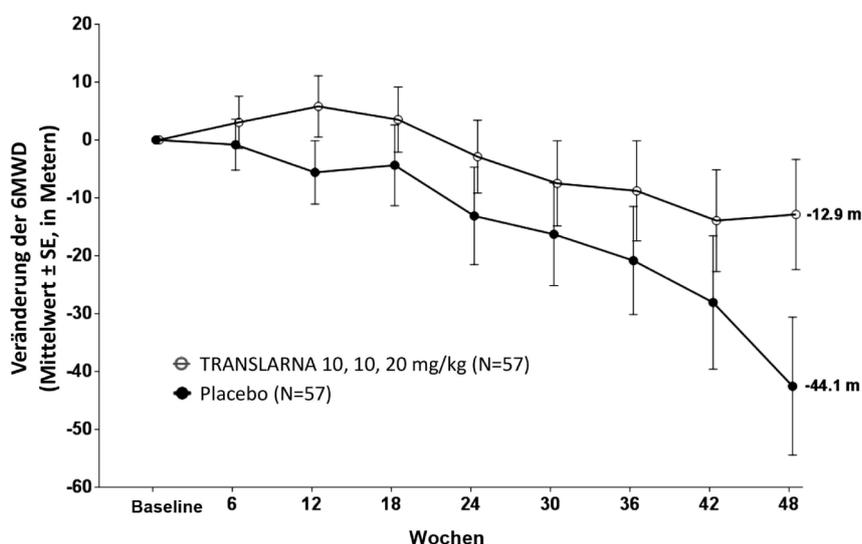
Die Mehrheit der Patienten in allen Behandlungsgruppen waren Kaukasier (90 %). Die Patienten wurden im Verhältnis von 1 : 1 : 1 randomisiert und erhielten 3 Mal täglich (morgens, mittags und abends) Ataluren bzw. Placebo. 57 erhielten Ataluren 40 mg/kg/Tag (10, 10, 20 mg/kg). 60 erhielten Ataluren 80 mg/kg/Tag (20, 20, 40 mg/kg) und 57 erhielten Placebo.

Die Post-hoc-Analyse der primären Endpunkte der Studie 1 zeigte, dass von der Baseline bis Woche 48 Patienten, die Ataluren 40 mg/kg/Tag erhielten, eine mittlere Abnahme der 6MWD von 12,9 Metern aufwiesen und bei Patienten, die Placebo erhielten, die mittlere 6MWD-Abnahme 44,1 Meter betrug (Abbildung 1). Die mittlere beobachtete 6MWD-Änderung ab Baseline bis Woche 48 war also im Atalurenarm 40 mg/kg/Tag um 31,3 Meter besser als im Placeboarm ($p = 0,056$). Bei einer statistischen Modellschätzung betrug die durchschnittliche Differenz 31,7 Meter (angepasster $p = 0,0367$). Zwischen Ataluren 80 mg/kg/Tag und Placebo gab es keinen Unterschied.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Ataluren 40 mg/kg/Tag den Verlust der Gehfähigkeit von nmDMD-Patienten hinauszögert.

Eine Post-hoc-Analyse der Zeit bis zu einer bleibenden 6MWD-Verschlechterung von 10% zeigte, dass es bei 26% der Patienten im Atalurenarm 40 mg/kg/Tag bis Woche 48 zu einer Progression kam, verglichen mit 44% in der Placebogruppe ($p = 0,0652$) (Abbildung 2 auf Seite 5). Zwischen Ataluren 80 mg/kg/Tag und Placebo gab es keinen Unterschied. Diese Ergebnisse zeigen, dass sich bei weniger Patienten, die Ataluren 40 mg/kg/Tag erhielten, die 6MWD im Laufe von 48 Wochen verschlechterte.

Abbildung 1. Mittlere Änderung bei der 6-minütigen Gehstrecke (Studie 1)



In Zeitmessungstests (Timed Function Tests, TFTs) zeigte sich in der Dauer 10 Meter zu rennen/gehen, in der Dauer 4 Stufen hinaufzusteigen und in der Dauer 4 Stufen hinabzusteigen bei mit Ataluren behandelten Patienten ein geringerer Anstieg der Dauer 10 Meter zu rennen/gehen, 4 Stufen hinaufzusteigen und 4 Stufen hinabzusteigen, was auf eine Verzögerung der nmDMD-Progression im Vergleich zu Placebo hindeutete.

Die mittlere Veränderung in TFTs von der Baseline zu Woche 48 war im Ataluren 40 mg/kg/Tag-Arm besser als Placebo für die Dauer 10 Meter zu rennen/gehen (um 1,5 Sekunden besser), die Dauer 4 Stufen hinaufzusteigen (um 2,4 Sekunden besser) und die Dauer 4 Stufen hinabzusteigen (um 1,6 Sekunden besser), Abbildung 3.

6MWD-Ergebnisse bei Patienten mit einer Baseline-6MWD < 350 Meter

Bei Patienten mit einer Baseline-6MWD < 350 Meter war die mittlere Veränderung der beobachteten 6MWD von der Baseline bis Woche 48 um 68 Meter besser im Ataluren 40 mg/kg/Tag-Arm als im Placebo-Arm ($p = 0.0053$).

Bei diesen Patienten war die mittlere Veränderung in TFTs von der Baseline bis Woche 48 im Ataluren 40 mg/kg/Tag-Arm besser als Placebo für die Dauer 10 Meter zu rennen/gehen (um 3,5 Sekunden besser), die Dauer 4 Stufen hinaufzusteigen (um 6,4 Sekunden besser) und die Dauer 4 Stufen hinabzusteigen (um 5,0 Sekunden besser).

Studie 2 bewertete 230 männliche Patienten im Alter von 7 bis 14 Jahren. Alle Patienten mussten in der Lage sein, zu Fuß ≥ 150 Meter aber weniger als 80% des für Alter und Größe prognostizierten Wertes ohne die Notwendigkeit von Hilfsmitteln während eines 6MWT Screenings zu laufen. Die Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsgruppen waren Kaukasier (76%). Die Patienten wurden im Verhältnis von 1:1 randomisiert und erhielten 3 Mal täglich (morgens, mittags und abends) Ataluren 40 mg/kg/Tag ($n = 115$) bzw. Placebo ($n = 115$).

Mit Ataluren-behandelte Patienten erfuhren einen klinischen Nutzen, gemessen durch numerisch günstige Unterschiede gegenüber Placebo über die primären und sekundären Wirksamkeitseindpunkte. Da der primäre Endpunkt (Veränderung von 6MWD vom Ausgangswert bis Woche 48) keine statistische Signifikanz ($p \leq 0,05$) erreichte, sollten alle anderen p-Werte als nominal betrachtet werden.

In der ITT-Population war der Unterschied zwischen dem Ataluren- und dem Placebo-Arm bei einer mittleren Veränderung der beobachteten 6MWD von der Baseline bis zur Woche 48 beim Atalurenarm 40 mg/kg/Tag um 15,4 Meter besser als beim Placeboarm. In einem statistisch basierten Modell betrug die geschätzte mittlere Differenz 13,0 Meter ($p = 0,213$), siehe Abbildung 4. Die Trennung zwischen Ataluren und Placebo wurde von Woche 16 bis zum Ende der Studie aufrechterhalten.

Abbildung 2. Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu bleibender 6MWD-Verschlechterung von 10 % (Studie 1)

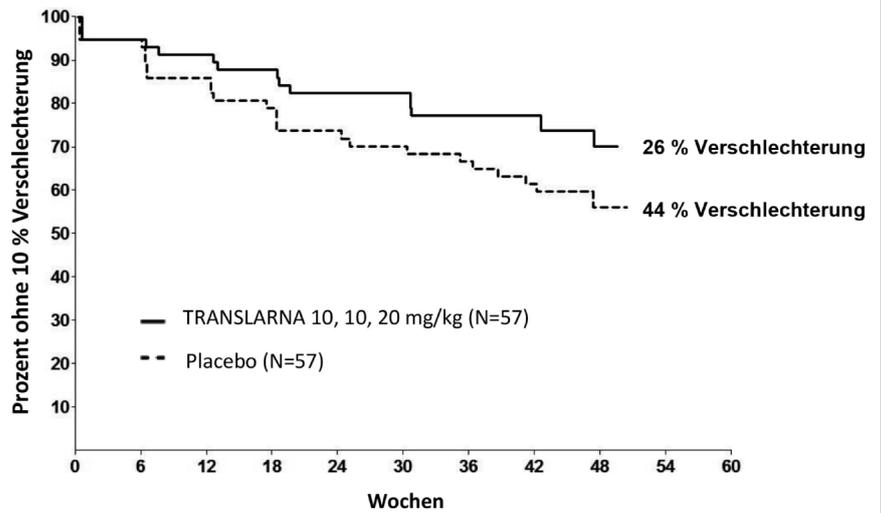


Abbildung 3. Mittlere Veränderung TFTs (Studie 1)

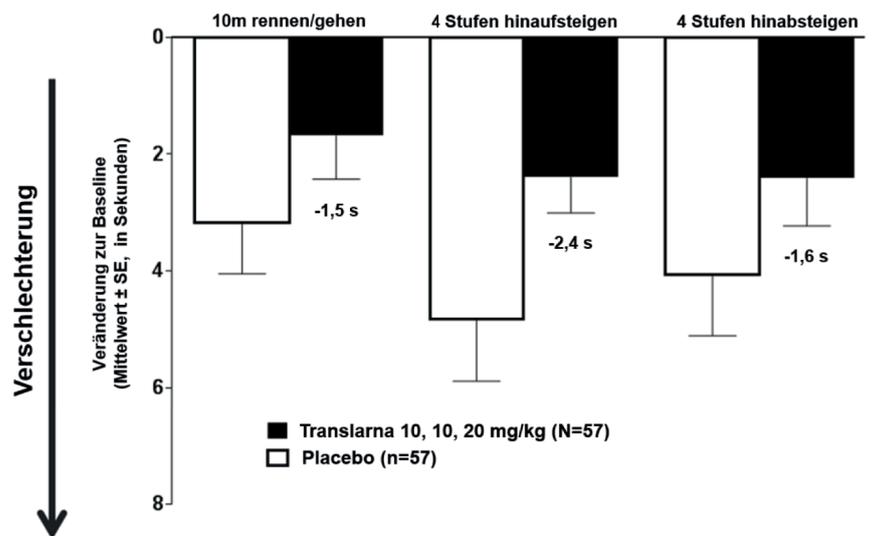


Abbildung 4. Mittlere Änderung der 6-Minuten-Gehstrecke (Studie 2)

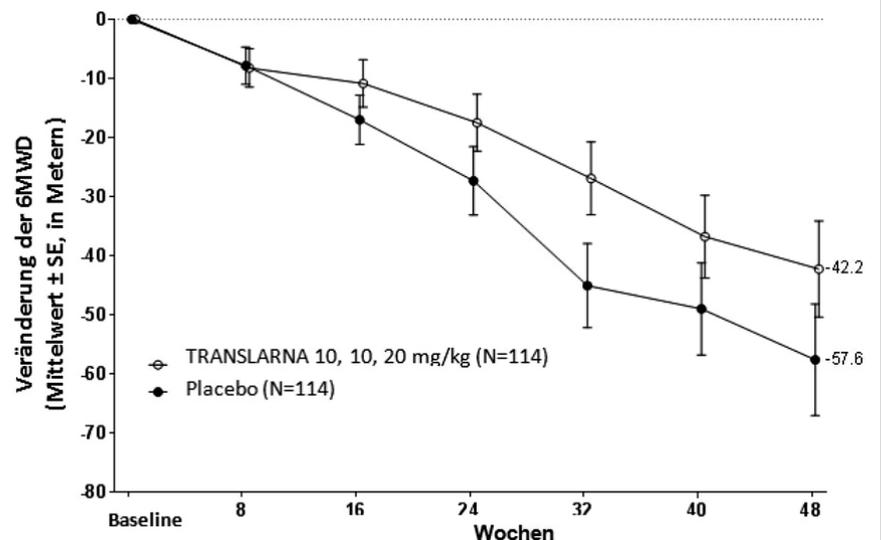
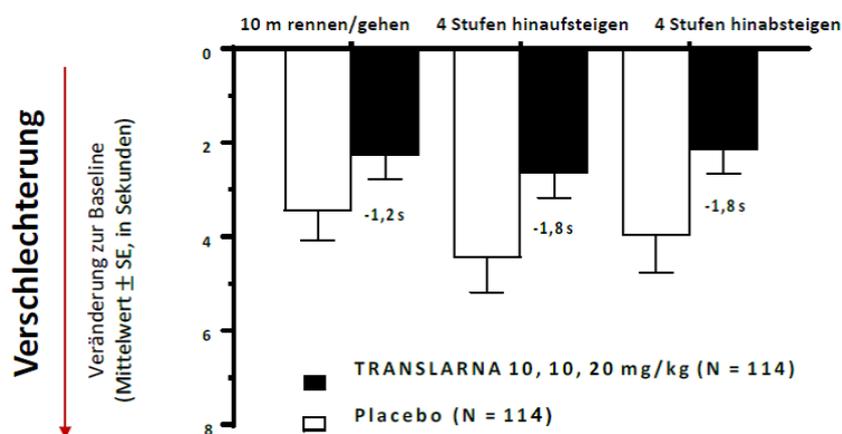


Abbildung 5. Mittlere Änderung in zeitgesteuerten Funktionstests (Studie 2)



Innerhalb von 48 Wochen zeigten die mit Ataluren behandelten Patienten eine geringere Abnahme der Muskelfunktion, was durch kleinere Anstiege in der Zeit zum rennen/gehen von 10 Metern, Steigen von 4 Treppen und Herabsteigen von 4 Treppen in der mit Ataluren behandelten Gruppe im Vergleich zu Placebo belegt wurde. Die Unterschiede, die Ataluren gegenüber Placebo bezüglich durchschnittlicher Veränderungen bei zeitgesteuerten Funktionstests in Woche 48 bei der ITT-Population begünstigten, zeigten eine Schwelle für eine klinisch bedeutsame Differenz (Änderungen ~ 1 bis 1,5 Sekunden).

Die mittlere Veränderung der zeitgesteuerten Funktionstests von der Baseline bis zur Woche 48 war in der beobachteten Zeit im Atalurenarm 40 mg/kg/Tag besser als im Placeboarm, um 10 Meter zu rennen/gehen (um 1,2 Sekunden besser, $p = 0,117$) 4 Treppen zu steigen (um 1,8 Sekunden besser, $p = 0,058$) und die Zeit zum Herabsteigen von 4 Treppen (um 1,8 Sekunden besser, $p = 0,012$), siehe Abbildung 5.

Die Zeit bis zur 10% Verschlechterung in 6MWD wurde als die letzte Zeit definiert, in der die 6MWD nicht 10% schlechter als die Baseline war. In der ITT-Population betrug das Hazard Ratio für Ataluren gegenüber Placebo 0,75 ($p = 0,160$), was eine 25%ige Reduktion des Risikos einer 10% 6MWD Verschlechterung bedeutet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit, Pharmakokinetik und explorative Wirksamkeit von Translarna wurden in einer offenen Studie mit Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit nmDMD untersucht. Die Wirksamkeit von Translarna bei Kindern im Alter von 2–5 Jahren wurde mittels Extrapolation von Daten für Patienten ab 5 Jahren belegt.

Im Rahmen des klinischen Programms zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Ataluren bei Mukoviszidose-Patienten mit einer Nonsense-Mutation wurde hinsichtlich der primären und der wichtigsten sekundären klinischen Ergebnismessgrößen (ppFEV1 und die auf die Lunge bezogene Exazerbationsrate) bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren keine statistisch signifikante Wirkung beobachtet.

Eine offene exploratorische Studie (Studie 045) wurde bei 20 Patienten mit durch Nonsense-Mutationen verursachter Duchenne-Muskeldystrophie (nmDMD) im Alter von 2 bis 7 Jahren durchgeführt, um die Dystrophin-Konzentration im Muskelgewebe vor und nach einer 40-wöchigen Behandlung mit Ataluren zu untersuchen. Die Dystrophin-Konzentration wurde mithilfe des Assays zur Elektrochemilumineszenz (ECL) und des Assays zur Immunhistochemie (IHC) gemessen. Bei jedem Patienten wurden zur Baseline und am Ende der Behandlung 3 Nadelbiopsien des Wadenmuskels (Musculus gastrocnemius) und des vorderen Schienbeinmuskels (Musculus tibialis anterior) durchgeführt. Zudem umfasste die Studie 045 die Beurteilung funktioneller Ergebnisse (d. h. die überarbeitete Gehfähigkeituntersuchung „North Star Ambulatory Assessment“ [nSAA] und sog. „Timed Function Tests“ [TFTs]).

Die mittels ECL gemessene mediane Dystrophin-Konzentration lag zur Baseline bei 0,42% der normalen Dystrophin-Konzentration (Bereich: 0,00% bis 41,85%). Bei Studienende lag die mediane Dystrophin-Konzentration bei 0,33% der normalen Dystrophin-Konzentration (Bereich: 0,04% bis 48,55%).

Der mittels IHC festgestellte mediane Prozentsatz positiver Fasern lag zur Baseline bei 73% (Bereich: 0,42% bis 99,6%). Bei Studienende lag der mediane Prozentsatz positiver Fasern bei 66% (Bereich: 0,51% bis 99,77%).

Bei Studienende lag die mittels nSAA festgestellte durchschnittliche (mediane) Verschlechterung gegenüber Baseline im Gesamtscore bei 0,1 (1,0) Punkten und die durchschnittliche (mediane) Veränderung gegenüber Baseline für die Zeit bis zum Aufstehen, die Zeit, 10 Meter zu rennen oder zu gehen, die Zeit, 4 Treppenstufen hinaufzugehen, und die Zeit, 4 Treppenstufen hinabzugehen, bei $-1,56$ ($-0,6$), $-0,41$ ($-0,35$), $-1,09$ ($-0,5$) bzw. $-2,43$ ($-0,7$) Sekunden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ataluren eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in zwei pädiatrischen Altersklassen – ab Geburt bis unter 28 Tagen und Säuglinge von 28 Tagen bis unter 6 Monaten – bei

nmDMD entsprechend der Entscheidung über das pädiatrische Prüfkonzept (PIP) im zugelassenen Anwendungsgebiet gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ataluren eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer pädiatrischen Altersklasse – ab 6 Monaten bis unter 2 Jahren – bei nmDMD entsprechend der Entscheidung über das pädiatrische Prüfkonzept (PIP) im zugelassenen Anwendungsgebiet gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Anwendung von Ataluren in einer auf Körpergewicht basierenden Dosis (mg/kg) führte bei Kindern und Jugendlichen mit nmDMD über eine große Körpergewichtsspanne zu ähnlichen Steady-State-Expositionen (AUC). Obwohl Ataluren praktisch nicht wasserlöslich ist, wird es nach oraler Einnahme in Form einer Suspension gut resorbiert.

Allgemeine Eigenschaften von Ataluren nach der Anwendung

Resorption

Die höchsten Plasmawerte von Ataluren werden ungefähr 1,5 Stunden nach Einnahme bei Patienten erreicht, die das Arzneimittel innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit eingenommen haben. Basierend auf dem Nachweis von Radioaktivität im Urin in einer Einzeldosisstudie zu radioaktiv markiertem Ataluren wird die orale Bioverfügbarkeit von Ataluren auf $\geq 55\%$ geschätzt. Die Plasmakonzentrationen von Ataluren im Steady State nehmen proportional zur Dosiserhöhung zu. Steady-State-Plasmakonzentrationen sind bei Atalurendosen von 10 bis 50 mg/kg dosisproportional, und es wurde keine Akkumulation nach wiederholten Dosen beobachtet.

Verteilung

In vitro wird Ataluren zu 99,6% an menschliche Plasmaproteine gebunden, und die Bindung ist nicht von der Plasmakonzentration abhängig. Es erfolgt keine Verteilung von Ataluren in rote Blutkörperchen.

Biotransformation

Ataluren wird durch Konjugation über Uridin-Diphosphat-Glucuronosyltransferase-(UGT-) Enzyme, vorwiegend UGT1A9, in Leber, Darm und Nieren metabolisiert.

In vivo war der einzige Metabolit, der nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Ataluren erkannt wurde, das Ataluren-O-1 β -Acylglukuronid; die Exposition gegenüber diesem Metaboliten bei Menschen

betrug ungefähr 8 % des Plasma-AUC-Werts von Ataluren.

Elimination

Die Plasma-Halbwertszeit von Ataluren liegt zwischen 2–6 Stunden und wird weder von der Dosis noch von einer wiederholten Anwendung beeinflusst. Die Elimination von Ataluren ist wahrscheinlich von der hepatischen und renalen Glukuronidation von Ataluren abhängig, der die Ausscheidung des entstehenden Glukuronidmetaboliten über die Niere und Leber folgt.

Nach einer oralen Einzeldosis von radioaktiv markiertem Ataluren werden ungefähr die Hälfte der angewendeten radioaktiven Dosis im Stuhl und der Rest im Urin nachgewiesen. Im Urin machen unverändertes Ataluren und der Acyl-Glukuronidmetabolit < 1 % bzw. 49 % der angewendeten Dosis aus.

Linearität/Nicht-Linearität

Steady-State-Plasmakonzentrationen sind bei Atalurendosen von 10 bis 50 mg/kg dosisproportional, und es wurde keine Akkumulation nach wiederholten Dosen beobachtet. Basierend auf Daten von gesunden Freiwilligen ist die relative Bioverfügbarkeit von Ataluren im Steady State ungefähr 40 % geringer als nach der Anfangsdosis. Der Rückgang der relativen Bioverfügbarkeit setzt schätzungsweise ungefähr 60 Stunden nach der ersten Dosis ein. Der Steady State wird ungefähr nach zwei Wochen dreimal täglicher Dosis erreicht.

Eigenschaften in spezifischen Teilnehmer- bzw. Patientengruppen

Alter

Basierend auf Daten von Studienteilnehmern im Alter von 2 Jahren bis 57 Jahren hat das Alter keine offensichtliche Wirkung auf die Plasmaexposition von Ataluren. Eine nach Alter angepasste Dosierung ist nicht erforderlich.

Die Pharmakokinetik von Ataluren wurde im Rahmen der Studie PTC124-GD-030 4 Wochen lang untersucht. Die Plasmakonzentrationen von Ataluren bei Patienten im Alter von 2 bis unter 5 Jahren entsprachen denen, die bei Patienten ab 5 Jahren, die das Dosierungsschema 10/10/20 mg/kg erhielten, beobachtet wurden.

Geschlecht

Frauen wurden in den klinischen nmDMD-Studien nicht untersucht. In anderen Populationen hatte das Geschlecht jedoch keine offensichtlichen Wirkungen auf die Plasmaexposition von Ataluren.

Hautfarbe

Ein signifikanter Einfluss der UGT1A9-Polymorphismen auf die Pharmakokinetik von Ataluren in einer Population mit weißer Hautfarbe ist unwahrscheinlich. Aufgrund der geringen Anzahl von Teilnehmern anderer Hautfarbe in den klinischen Studien können keine Schlüsse auf die Wirkung von UGT1A9 in anderen ethnischen Gruppen gezogen werden.

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit einer leichten oder mäßigen Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosis erforderlich.

In einer pharmakokinetischen Studie mit Patienten mit einer unterschiedlich schwe-

ren Nierenfunktionsstörung änderte sich die Exposition gegenüber Ataluren im Plasma nach Verabreichung einer Einzeldosis im Vergleich zu einer Gruppe mit einer normalen Nierenfunktion um -13 %, 27 % und 61 % in der Gruppe mit einer leichten, mäßigen bzw. schweren Nierenfunktionsstörung und um 46 % in der Gruppe mit einer terminalen Niereninsuffizienz. Darüber hinaus wurde für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) ein 3- bis 8-facher Anstieg des Atalurenmetaboliten berichtet. Es wird erwartet, dass im Anschluss an eine Mehrfachverabreichung der Anstieg von Ataluren und des Atalurenmetaboliten bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung und mit einer terminalen Niereninsuffizienz höher ist als bei Patienten mit einer normalen Nierenfunktion im Steady State. Daher sollten Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min) oder einer terminalen Niereninsuffizienz nur mit Ataluren behandelt werden, wenn der zu erwartende klinische Nutzen größer als das mögliche Risiko ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Basierend auf einer pharmakokinetischen Untersuchung, die in Gruppen mit entweder einer leichten, einer mäßigen oder einer schweren Leberfunktionsstörung im Vergleich zu einer aus gesunden Freiwilligen bestehenden Gruppe durchgeführt wurde, ist für Patienten mit Leberfunktionsstörung jeglichen Grades keine Dosisanpassung erforderlich. Es wurden keine offensichtlichen Unterschiede bei der Ataluren-Gesamtexposition in der Kontrollgruppe bzw. den Gruppen mit leichter, mäßiger und schwerer Leberfunktionsstörung beobachtet. Es wurde eine etwa 40%ige Abnahme der durchschnittlichen Ataluren-Gesamtexposition bei der Gruppe mit mäßiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zur Kontrollgruppe bemerkt, die wahrscheinlich auf die kleine Stichprobengröße und die Variabilität zurückzuführen ist.

Nicht-Gefähigkeit

Es gab aufgrund des Verlustes der Gefähigkeit keine auffälligen Unterschiede bei der relativen Bioverfügbarkeit im Steady State und bei der Clearance. Bei Patienten, die ihre Gefähigkeit verlieren, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es lag ein Standardpaket von Studien zur Reproduktionstoxizität vor. Es wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet; die Auswirkungen einer Behandlung im frühen Jugendalter auf die Fertilität während des Erwachsenenalters wurde allerdings nicht untersucht. Bei Ratten und Kaninchen zeigten sich bei Vorliegen maternaler Toxizität eine embryonale und fötale Toxizität (z. B. vermehrt frühzeitige Resorption, Verlust nach Implantation, verminderte lebensfähige Fö-

ten) und Zeichen einer Entwicklungsverzögerung (vermehrte Skelettabweichungen). Die Exposition gegenüber der NOAEL-Dosis (No Observed Adverse Effect Level, Spiegel ohne beobachtete unerwünschte Wirkung) entsprach (bei Kaninchen) in etwa der systemischen Exposition bei Menschen (40 mg/kg/Tag) bzw. war (bei Ratten) 4 Mal so hoch. Bei Ratten wurde ein Übergang von radioaktiv markiertem Ataluren in die Plazenta nachgewiesen. Bei einer untersuchten, relativ geringen maternalen Einzeldosis von 30 mg/kg betrug die Konzentration der fötalen Radioaktivität \leq 27 % der maternalen Konzentration. In der Toxizitätsstudie zur prä-/postnatalen Entwicklung bei Ratten wurden bei einer im Vergleich zum Menschen ca. 5 Mal höheren Exposition eine signifikante maternale Toxizität sowie Auswirkungen auf das Körpergewicht und die Entwicklung der Gehaktivität bei den Nachkommen beobachtet. Die maternale systemische Exposition mit der NOEL-Dosis (No Observed Effect Level, keine beobachtete Wirkung) war für die neonatale Toxizität etwa 3 Mal höher als die Exposition beim Menschen. Bei einer relativ geringen maternalen Einzeldosis von 30 mg/kg radioaktiv markiertem Ataluren betrug die höchste gemessene Konzentration von Radioaktivität in der Rattenmilch 37 % der maternalen Plasmakonzentration. Das Vorliegen von Radioaktivität im Plasma von Welpen bestätigte die Resorption aus der Milch.

In Studien an Mäusen mit wiederholten oralen Dosen trat bei einer systemischen Exposition, die dem 0,3-fachen des Steady-State-AUC bei Patienten entsprach, die Translarna in den jeweiligen morgendlichen, mittäglichen und abendlichen Dosen von 10, 10, 20 mg/kg und höher einnahmen, renale Toxizität (Nephrose im distalen Nephron) auf.

Bei einem 26-wöchigen Modell mit transgenen Mäusen hinsichtlich Karzinogenität wurden keine Belege für Karzinogenität gefunden. In einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie mit Ratten wurde ein Fall eines Hibernoms gefunden. Zudem wurde bei einer im Vergleich zum Menschen viel höheren Exposition ein Anstieg (seltener) Harnblasentumore gefunden. Eine Signifikanz der Harnblasentumore für Menschen gilt als unwahrscheinlich.

Eine von zwei 26-wöchigen Studien an Ratten mit wiederholten Dosen, in der 4–5 Wochen alte Ratten behandelt wurden, zeigte einen dosisbedingten Anstieg der Inzidenz bösartiger Hibernome – ein seltener Tumor bei Ratten. Außerdem wurde in einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an Ratten bei der höchsten Dosis ein Fall eines bösartigen Hibernoms gefunden. Die Hintergrundinzidenz dieser Tumorart bei Ratten und Menschen ist sehr gering, und der Mechanismus, der diese Tumoren in den Studien an Ratten verursacht (einschließlich des Bezugs zur Behandlung mit Ataluren) ist nicht bekannt. Die Signifikanz für Menschen ist nicht bekannt.

In einer 1-jährigen Studie an 10–12 Wochen alten Hunden wurden Befunde in der Nebenniere nachgewiesen (fokale Entzündung und Degeneration in den Glukokortikoid produzierenden Regionen der Nebennierenrinde) sowie eine leichte Beeinträchtigung der Cortisolproduktion nach exogener

Stimulation mit dem adrenokortikotropen Hormon. Diese Ergebnisse wurden bei Hunden bei einer systemischen Exposition beobachtet, die dem 0,8-fachen des Steady-State-AUC bei Patienten entspricht, die Translarna in den jeweiligen morgendlichen, mittäglichen und abendlichen Dosen von 40 mg/kg/Tag und höher einnahmen. In einer Verteilungsstudie an Ratten wurde eine hohe Konzentration von Ataluren in den Nebennieren beobachtet.

Neben den oben genannten Auswirkungen wurden in den Studien mit wiederholten Dosen verschiedene weitere unerwünschte Wirkungen gefunden; insbesondere verminderte Körpergewichtszunahme, Nahrungsaufnahme und erhöhtes Lebergewicht ohne histologisches Korrelat und von unklarer klinischer Signifikanz. Außerdem zeigten Studien an Ratten und Hunden Veränderungen beim Plasmalipid (Cholesterin und Triglyzeride), die auf Veränderungen beim Fettstoffwechsel hindeuten.

In einer 3-monatigen Studie an neugeborenen Hundewelpen (1 Woche alt), der eine 3-monatige Erholungszeit folgte, wurden bei systemischer Exposition bis zum Steady State, die der Steady-State-AUC bei Patienten entspricht, keine negativen Ergebnisse beobachtet, auch nicht in den Nebennieren. In vorläufigen Studien mit neugeborenen Hundewelpen (1 Woche alt) vertrugen einige Tiere eine anfängliche systemische Exposition, die dem 5- bis 10-fachen der Steady-State-AUC bei Patienten entspricht, nicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polydextrose (E1200)
Macrogol 3350
Poloxamer 407
Mannitol (Ph. Eur.) (E421)
Crospovidon
Hyetellose
Vanille-Aroma, Pulver (enthält Maltodextrin, künstliche Aromastoffe und Propylenglycol)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Die zubereitete Dosis sollte sofort nach der Zubereitung eingenommen werden. Die zubereitete Dosis ist zu entsorgen, wenn sie bei gekühlter (2–8 °C) Aufbewahrung nicht innerhalb von 24 Stunden nach der Zubereitung oder bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur (15–30 °C) nicht innerhalb von 3 Stunden eingenommen wurde.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus hitzeversiegelter, laminiertes Aluminiumfolie: Polyethylenterephthalat (Kindersicherheit), Polyethylen (Farbstoff und Polyester/Folienbindung), Aluminiumfolie (Feuchtigkeitssperre), Klebemittel (Polyurethanklasse), Copolymer von Ethylen und Methacrylsäure (Dichtmittel für die Verpackungintegrität).

Packung mit 30 Beuteln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Beutel sollten erst geöffnet werden, wenn die Dosis zubereitet wird. Der vollständige Inhalt jedes einzelnen Beutels sollte mit mindestens 30 ml Flüssigkeit (Wasser, Milch, Fruchtsaft) oder 3 Esslöffeln halbfester Nahrung (Joghurt oder Apfelmus) gemischt werden. Die zubereitete Dosis sollte vor der Einnahme gut vermischt werden. Die Menge der Flüssigkeit oder halbfesten Nahrung kann je nach Vorlieben des Patienten erhöht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Translarna 125 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
EU/1/13/902/002

Translarna 1.000 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
EU/1/13/902/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. Juli 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
20. Juni 2022

10. STAND DER INFORMATION

16. März 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig.