

▼ 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 1000 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 125 mg Ataluren.
Jeder Beutel enthält 250 mg Ataluren.
Jeder Beutel enthält 1000 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 5 Jahren (siehe Abschnitt 5.1). Bei nicht gehfähigen Patienten wurde keine Wirksamkeit nachgewiesen.

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 1000 mg erhältlich. Die unten stehende Tabelle enthält Informationen darüber, welche Stärke(n) bei der Zubereitung der empfohlenen Dosis nach Körpergewichtsreich 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 morgendlichen 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)

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ataluren bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4)

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Translarna bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 5 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.

Gewichtsbereich (kg)		Anzahl der Beutel								
		Morgens			Mittags			Abends		
		Beutel à 125 mg	Beutel à 250 mg	Beutel à 1000 mg	Beutel à 125 mg	Beutel à 250 mg	Beutel à 1000 mg	Beutel à 125 mg	Beutel à 250 mg	Beutel à 1000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

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.

Leber- und Nierenfunktionsstörung

Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen sollten engmaschig überwacht werden.

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 Triglyzeridspiegel bei 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 der kontrollierten nmDMD-Studie 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-Substrate bzw. -Induktoren, BCRP-Inhibitoren oder OAT1-, OAT3- oder OATP1B3-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 und BCRP (Brustkrebsresistenzproteins -breast cancer resistant protein). Vorsicht ist geboten, wenn Ataluren gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die UGT1A9-Induktoren (z. B. Mycophenolat-Mofetil) oder BCRP-Inhibitoren (z. B. Ciclosporin) sind.

Wirkung von Ataluren auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Basierend auf *in vitro*-Studien ist Ataluren ein UGT1A9-Inhibitor, Inhibitor des organischen Anionentransporters 1 (OAT1), des organischen Anionentransporters 3 (OAT3) und des organischen Anionen transportierenden Polypeptids 1B3 (OATP1B3). Vorsicht ist geboten, wenn Ataluren gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die UGT1A9-, OAT1-, OAT3- oder OATP1B3-Substrate sind, da sich die Konzentration dieser Arzneimittel erhöhen kann (z. B. Oseltamivir, Aciclovir, Ciprofloxacin, Captopril, Furosemid, Bumetanid, Valsartan, Pravastatin, Rosuvastatin, Atorvastatin, Pitavastatin).

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. Gleichmaßen 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 zeigten, dass Ataluren/Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll 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 und 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

In klinischen Studien an Patienten mit einer durch Nonsense-Mutation verursachten

Duchenne-Muskeldystrophie waren die häufigsten Nebenwirkungen bei Anwendung der empfohlenen Dosis Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkungen erforderten im Allgemeinen kein medizinisches Eingreifen, und keiner der Patienten hat die Behandlung mit Ataluren aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen.

Liste der Nebenwirkungen

Die gemeldeten Nebenwirkungen aus der klinischen Studie mit vorwiegend Kindern und jugendlichen Patienten mit nmDMD, die mit den empfohlenen Dosen von 10-, 10-, 20 mg/kg behandelt wurden, sind nach Systemorganklassen gemäß MeDRA und nach Häufigkeit aufgeführt. Für die Häufigkeitsgruppen gilt folgende Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$) und häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Serumlipide

Während der kontrollierten nmDMD-Studie waren die mittleren Cholesterin- und Triglyceridwerte zu Beginn der Studie normal und stiegen dann auf leicht erhöhte oder hohe Werte an. Die Werte haben sich tendenziell frühzeitig in der Studie stabilisiert und sind mit Fortsetzung der Behandlung nicht weiter angestiegen.

Nierenfunktionstests

Während der kontrollierten nmDMD-Studie 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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.

Tabelle 1. Nebenwirkungen von Translarna in einer kontrollierten nmDMD-Studie

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Häufigkeit nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit	Veränderungen des Lipidprofils (erhöhte Triglycerid- und Cholesterolverwerte)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Epistaxis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Oberbauchschmerzen, Flatulenz, Diarrhoe, Magenbeschwerden, Bauchschmerzen, Obstipation, Regurgitation	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythem	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Einnässen, Nierenzyste, Pollakisurie, anomale Urinfarbe	Veränderungen bei Nierenfunktionstests (erhöhte Werte für Kreatinin, Harnstoff-Stickstoff im Blut, Cystatin C)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Pyrexie, Müdigkeit, Gewichtsverlust	

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: {Gruppe}, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Eine Nonsense-Mutation der DNS führt zu einem frühzeitigen Stoppcodon in der mRNS. Dieses frühzeitige Stoppcodon in der mRNS verursacht Erkrankungen, indem es den Translationsprozess beendet, bevor ein Protein voller Länge generiert ist. Ataluren ermöglicht ein ribosomales Durchlesen der mRNS, 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

Sicherheit und Wirksamkeit von Translarna wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studie zu Duchenne-Muskeldystrophie mit Nonsense-Mutation (nmDMD) an 174 männlichen Patienten im Alter von 5 bis 20 Jahren bewertet. 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. Außerdem musste für alle Patienten das Vorliegen einer mittels Gensequenzierung bestimmten Nonsense-Mutation des Dystrophin-Gens dokumentiert sein. Die Mehrheit der Patienten in allen Behandlungsgruppen waren Kaukasier (90 %). Die Patienten wurden im Verhältnis von 1 : 1 : 1 randomisiert und erhielten über einen Zeitraum von 48 Wochen 3 Mal täglich (morgens, mittags und abends) Ataluren bzw. Placebo; 57 erhielten Placebo, 57 erhielten Ataluren in Dosen von 10, 10, 20 mg/kg und 60 erhielten Ataluren in Dosen von 20, 20, 40 mg/kg; 173 Patienten schlossen die Studie ab. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt beurteilte die Wirkung von Ataluren auf die Gehfähigkeit anhand der Änderung bei der zurückgelegten Stre-

cke (6-Minute Walk Distance, 6MWD) während eines 6MWT. Die Post-hoc-Analyse zeigte, dass von der Baseline bis Woche 48 Patienten, die Ataluren in Dosen von 10, 10, 20 mg/kg 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 mit 10, 10, 20 mg/kg 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 20, 20, 40 mg/kg und Placebo gab es keinen Unterschied. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Ataluren 10, 10, 20 mg/kg den Verlust der Gehfähigkeit von nmDMD-Patienten hinauszögert.

Siehe Abbildung 1

Eine Post-hoc-Analyse der Zeit bis zu einer bleibenden 6MWD-Verschlechterung von 10 % zeigte, dass es bei 26 % der Patienten im Atalurenarm mit 10, 10, 20 mg/kg bis Woche 48 zu einer Progression kam, verglichen mit 44 % in der Placebogruppe ($p = 0,0652$) (Abbildung 2). Zwischen Ataluren 20, 20, 40 mg/kg und Placebo gab es keinen Unterschied. Diese Ergebnisse zeigen, dass sich bei weniger Patienten, die Ataluren 10, 10, 20 mg/kg erhielten, die 6MWD im Laufe von 48 Wochen verschlechterte.

Siehe Abbildung 2

In Funktionstests mit Stoppuhr (Timed Function Tests, TFTs), zeigte sich in Zeitmessungstests der Dauer 10 Meter zu rennen/gehen, der Dauer 4 Stufen hinaufzusteigen und 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 10-, 10-, 20-mg/kg-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.

Siehe 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 zu Woche 48 68 Meter besser im Ataluren 10-, 10-, 20-mg/kg-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 10-, 10-, 20-mg/kg-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

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

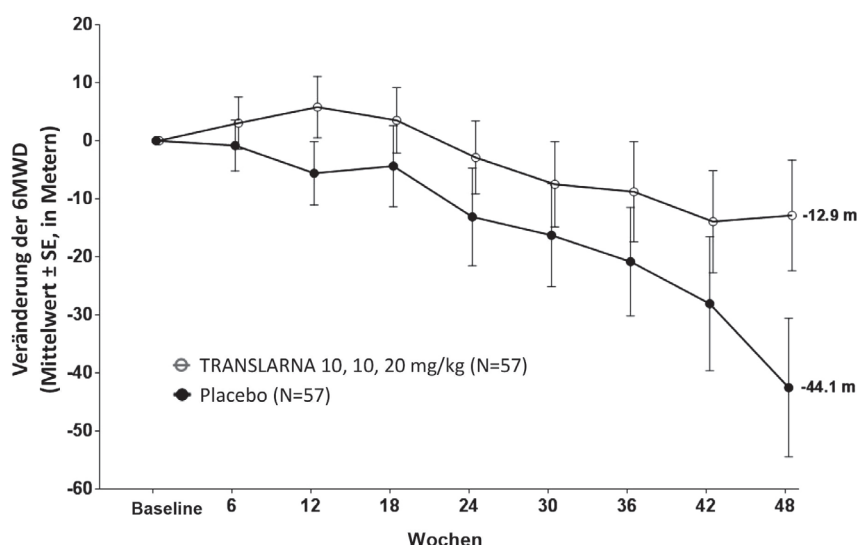


Abbildung 2. Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu bleibender 6MWD-Verschlechterung von 10 %

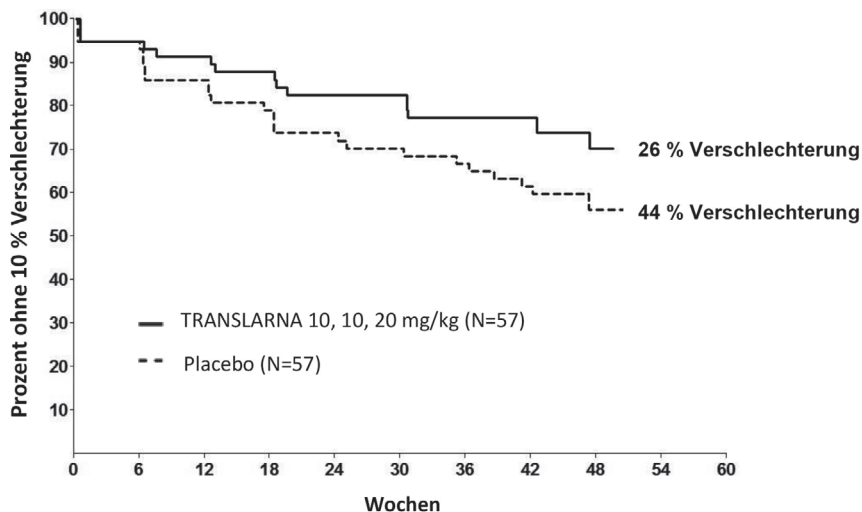
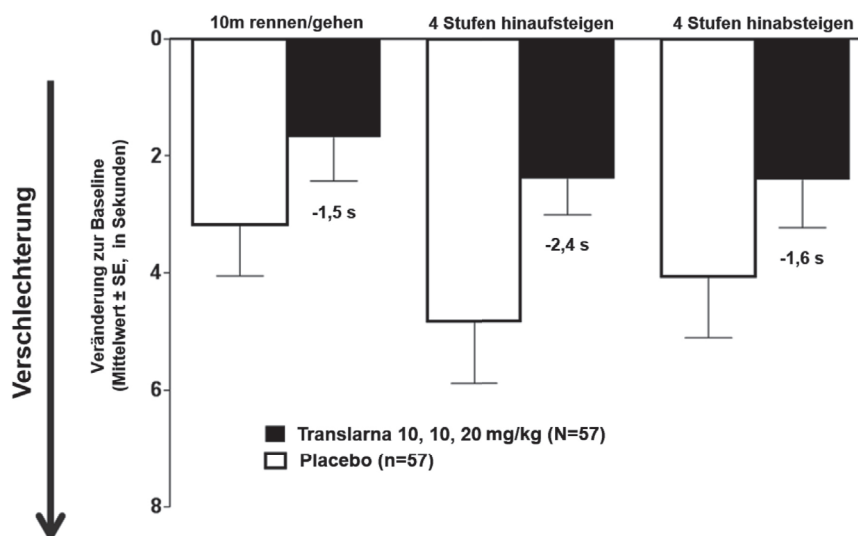


Abbildung 3. Mittlere Veränderung TFTs



Dauer 4 Stufen hinabzusteigen (um 5,0 Sekunden besser).

Kinder und Jugendliche

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 5 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 und Darm 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 intestinalen Glukuronidation von Ataluren abhängig, der die Ausscheidung des entstehenden Glukuronid-metaboliten über die Niere folgt.

Nach einer oralen Einzeldosis von radioaktiv markiertem Ataluren wird 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 5 Jahren bis 57 Jahren hat das Alter keine offensichtliche Wirkung auf die Plasmaexposition von Ataluren. Eine nach Alter angepasste Dosierung ist nicht erforderlich.

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.

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Es wurden keine Studien mit Translarna an Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung durchgeführt. Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung sollten engmaschig überwacht werden.

Nicht-Gehfähigkeit

Es gab aufgrund des Verlustes der Gehfähigkeit keine auffälligen Unterschiede bei der relativen Bioverfügbarkeit im Steady State und bei der Clearance. Bei Patienten, die ihre Gehfähigkeit 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 Föten) und Zeichen einer Entwicklungsverzögerung (vermehrte Skelettabweichungen). Die Exposition gegenüber der NOEL-Dosis (No Observed Adverse Effect Level, Spiegel ohne beobachtete unerwünschte Wirkung) entsprach (bei Kaninchen) in etwa der systemischen Exposition bei Menschen (10, 10, 20 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 entsprach, die Translarna in den jeweiligen morgendlichen, mittäglichen und abendlichen Dosen von 10, 10, 20 mg/kg 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polydextrose (E 1200)
Macrogol 3350
Poloxamer 407
Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
Crospovidon
Hyetellose
Vanille-Aroma, Pulver (enthält Maltodextrin, künstliche Aromastoffe und Propylenglycol)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
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 Zimmertemperatur (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, laminierter Aluminiumfolie: Polyethylenterephthalat (Kindersicherheit), Polyethylen (Farbstoff und Polyester/Folienbindung), Aluminiumfolie (Feuchtigkeitssperre), Klebemittel (Polyurethanklasse), Copolymer von Ethylen und Methacrylsäure (Dichtmittel für die Verpackungsintegrität).
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
77 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/13/902/001:
Translarna™ 125 mg Granulat

EU/1/13/902/002:
Translarna™ 250 mg Granulat

EU/1/13/902/003:
Translarna™ 1000 mg Granulat

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. Juli 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28. Juli 2015

10. STAND DER INFORMATION

23. November 2015

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt