FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRANSLARNA 250 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Translarna granulado para suspensión oral 250 mg, en sobres

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 250 mg de atalureno.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS NUEVOS
27 NOV 2023
Firma Profesional

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para suspensión oral.
Granulado de color entre blanco y blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Translarna está indicado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulantes a partir de 2 o más años de edad (ver sección 5.1). ~~No se ha demostrado eficacia en pacientes no ambulantes.~~

La presencia de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina se debe determinar mediante pruebas genéticas (ver sección 4.4).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Translarna se debe iniciar solo por médicos especialistas con experiencia en el control de la distrofia muscular de Duchenne/Becker.

Posología

Atalureno se debe administrar por vía oral, 3 veces al día.

La primera toma se debe administrar por la mañana, la segunda al mediodía y la tercera por la noche. Los intervalos posológicos recomendados son de 6 horas entre la toma de la mañana y la del mediodía; de 6 horas entre la del mediodía y la de la noche, y de 12 horas entre la de la noche y la primera toma del día siguiente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal por la mañana, 10 mg/kg de peso corporal a mediodía y 20 mg/kg de peso corporal por la noche (para una dosis diaria total de 40 mg/kg de peso corporal).

Translarna se presenta en sobres de 125 mg, 250 mg o 1.000 mg. La siguiente tabla ofrece información sobre la o las dosis del sobre que se deben emplear para preparar la posología recomendada según el intervalo de peso corporal.

Intervalo de peso (kg)		Número de sobres								
		Mañana			Mediodía			Noche		
		Sobres de 125 mg	Sobres de 250 mg	Sobres de 1.000 mg	Sobres de 125 mg	Sobres de 250 mg	Sobres de 1.000 mg	Sobres de 125 mg	Sobres de 250 mg	Sobres de 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

Retraso u olvido de la toma de la dosis

Si hay un retraso en la administración de atalureno de menos de 3 horas después de la toma habitual de la mañana o del mediodía, o de menos de 6 horas después de la de la noche, se deberá tomar la dosis sin realizar cambios en la pauta posológica. Si hay un retraso de más de 3 horas después de la toma habitual de la mañana o del mediodía, o de más de 6 horas después de la de la noche, no se debe tomar la dosis, y el paciente debe reanudar su pauta posológica habitual. Los pacientes no deben tomar una dosis doble o adicional para compensar una dosis olvidada. Es importante administrar la dosis correcta. El aumento de la dosis por encima de la dosis recomendada puede tener como resultado una reducción de la eficacia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de atalureno en pacientes de 65 años o más (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (VFGe <30 ml/min) o nefropatía terminal (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica
A los pacientes pediátricos con un peso corporal ≥12 kg se les tratará según las dosis recomendadas en función del intervalo de peso corporal (ver la tabla de dosificación anterior). La dosis recomendada es la misma para todos los intervalos de edad; es decir, 10 mg/kg de peso corporal por la mañana, 10 mg/kg de peso corporal a mediodía y 20 mg/kg de peso corporal por la noche (para una dosis total diaria de 40 mg/kg de peso corporal).

No se ha establecido todavía ni la seguridad ni la eficacia de Translarna en niños <12 kg y con edades comprendidas entre los 6 meses y los 2 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Translarna se debe administrar por vía oral después de mezclarlo para formar una suspensión en líquido o con un alimento semisólido.
No se deben abrir los sobres hasta el momento de la preparación de la dosis. Se debe mezclar todo el contenido de cada sobre con un mínimo de 30 ml de líquido (agua, leche o zumo de fruta), o 3 cucharadas soperas de un alimento semisólido (yogur o compota de manzana). La dosis preparada se debe mezclar bien antes de su administración. Se puede aumentar la cantidad de líquido o alimento semisólido según las preferencias del paciente. Los pacientes deben tomar la dosis completa.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Uso concomitante de aminoglucósidos por vía intravenosa (ver sección 4.4 y 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes que no tienen una mutación sin sentido

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Los pacientes deben tener una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, determinada mediante análisis genéticos, como parte de su estado patológico subyacente. No se debe administrar atalureno a pacientes que no tengan una mutación sin sentido.

Insuficiencia renal

Se ha notificado un aumento en la exposición a atalureno y en el metabolito de atalureno en pacientes con insuficiencia renal grave (VFGe <30 ml/min). Se desconoce la toxicidad del metabolito. Una mayor exposición a atalureno se asoció con una posible disminución de la eficacia. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal deben ser tratados con atalureno únicamente si el beneficio médico previsto supera el posible riesgo, y deben ser objeto de un seguimiento estrecho para detectar la posible toxicidad de los metabolitos y la disminución de la eficacia. Se debe considerar una dosis más baja de atalureno.

No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con VFGe <30 ml/min que no han sido tratados anteriormente (ver secciones 4.2 y 5.2).

Cambios en el perfil lipídico

Puesto que se han notificados cambios en el perfil lipídico (aumento de triglicéridos y colesterol) de algunos pacientes en ensayos clínicos, se recomienda realizar, en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne debida a una mutación sin sentido (DMDmss) que reciban atalureno, un control del colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos cada año, o con mayor frecuencia si es necesario por el estado clínico del paciente.

Hipertensión con el uso concomitante de corticosteroides sistémicos

Puesto que se han notificado casos de hipertensión con el uso concomitante de corticosteroides sistémicos en algunos pacientes en ensayos clínicos, se recomienda realizar, en los pacientes con DMDmss que reciban atalureno de forma concomitante con corticosteroides, un control de la tensión arterial sistólica y diastólica en reposo cada 6 meses, o con mayor frecuencia si es necesario por el estado clínico del paciente.

Monitorización de la función renal

Puesto que se han notificados ligeros aumentos de las concentraciones medias de creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre (BUN, por sus siglas en inglés) y de cistatina C en los estudios comparativos de DMDmss, se recomienda realizar, en los pacientes con DMDmss que reciban atalureno, un control de la creatinina sérica, el BUN y la cistatina C cada 6-12 meses, o con mayor frecuencia si es necesario por el estado clínico del paciente.

Interacciones potenciales con otros medicamentos

Se debe actuar con precaución al administrar atalureno de forma conjunta con medicamentos que sean inductores de UGT1A9 o sustratos de OAT1 u OAT3 (ver sección 4.5).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Aminoglucósidos

Se ha demostrado que los aminoglucósidos reducen la actividad de lectura ribosómica del atalureno *in vitro*. Asimismo, se encontró que el atalureno aumenta la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos intravenosos. Se debe evitar la administración conjunta de esos medicamentos con atalureno (ver sección 4.3). Dado que se desconoce el mecanismo mediante el cual el atalureno aumenta la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos intravenosos, no se recomienda el uso concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos con atalureno. En caso de que esto sea inevitable, (por ejemplo: vancomicina para el tratamiento de SARM) se recomienda una monitorización minuciosa de la función renal (ver sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aminoglucósidos

No se debe administrar Atalureno de forma conjunta con aminoglucósidos intravenosos, pues se han observado casos de disminución de la función renal en un ensayo clínico en pacientes con nmCF (ver sección 4.3).

En varios pacientes tratados con atalureno y aminoglucósidos intravenosos junto con otros antibióticos para los brotes de la fibrosis quística se produjeron elevaciones de la creatinina sérica. Las elevaciones de la creatinina sérica remitieron en todos los casos cuando se interrumpió la administración del aminoglucósido intravenoso, tanto si se continuó como si se interrumpió la administración de Translarna. Estos datos sugieren que la administración conjunta de Translarna y aminoglucósidos intravenosos podría potenciar el efecto nefrotóxico de los aminoglucósidos. En consecuencia, si es necesario el tratamiento con aminoglucósidos intravenosos se debe interrumpir el tratamiento con Translarna, que se podrá reanudar 2 días después de finalizar la administración del aminoglucósido. Se desconoce el efecto de la administración conjunta de atalureno con otros medicamentos nefrotóxicos.

La deshidratación podría ser un factor que contribuyera en alguno de estos casos. Los pacientes se deben mantener adecuadamente hidratados mientras tomen atalureno (ver sección 4.4).

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de atalureno
Los datos obtenidos en estudios *in vitro* indican que atalureno es un sustrato de UGT1A9. La administración conjunta de rifampicina, un potente inductor de las enzimas metabólicas, que incluye UGT1A9, redujo la exposición a atalureno en el 29 %. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se debe actuar con precaución cuando se administra de forma conjunta atalureno con medicamentos inductores de UGT1A9 (como la rifampicina).

Efectos de atalureno sobre la farmacocinética de otros medicamentos
Los datos obtenidos en estudios *in vitro* indican que tiene el potencial de inhibir UGT1A9, el transportador de aniones orgánico 1 (OAT1), el transportador de aniones orgánico 3 (OAT3) y el polipéptido de transporte del anión orgánico 1B3 (OATP1B3). La administración conjunta de atalureno con micofenolato de mofetilo en sujetos sanos no afectó a la exposición a su metabolito activo, el ácido micofenólico (un sustrato de UGT1A9). No es necesario ajustar la dosis cuando atalureno se administra de manera conjunta con medicamentos que son sustratos de UGT1A9.

En un estudio clínico para evaluar el potencial de atalureno como inhibidor del sistema de transporte OATP1B3 usando una dosis única de 80 mg de telmisartán, un sustrato selectivo de OATP1B3 in vitro, atalureno aumentó la exposición a telmisartán en un 28 %. Este efecto se considera clínicamente irrelevante. No obstante, la magnitud de este efecto podría ser mayor para la dosis de 40 mg de telmisarán.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Por consiguiente, se debe actuar con precaución cuando se administra de forma conjunta atalureno con medicamentos sustratos de OAT1 u OATP1B3 (por ejemplo, oseltamivir, aciclovir, captoprilo, furosemida, bumetanida, valsartán, pravastatina, rosuvastatina, atorvastatina o pitavastatina).

También se debe actuar con precaución cuando se administra de forma conjunta atalureno con sustratos de OAT3 (p. ej. ciprofloxacino), especialmente con sustratos de OAT3 con un estrecho margen terapéutico. En un estudio clínico, el grado de exposición para ciprofloxacino fue un 32 % superior en presencia de atalureno. En otro estudio clínico, el grado de exposición para adefovir fue un 60 % superior en presencia de atalureno. Se debe tener precaución cuando se administre atalureno conjuntamente con adefovir.

Basándose en estudios *in vitro* no se espera que atalureno sea un inhibidor del transporte mediado por P-gp ni del metabolismo mediado por el citocromo P450. Del mismo modo, resulta poco probable que atalureno sea *in vivo* un inductor de las isoenzimas del citocromo P450.

La administración conjunta de corticosteroides (deflazacort, prednisona o prednisolona) con atalureno no afectó a las concentraciones plasmáticas de atalureno. No se observó ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones plasmáticas de los corticoides con la administración conjunta de atalureno. Estos datos indican que no existe interacción farmacológica aparente entre los corticosteroides y atalureno, no siendo necesario ningún ajuste de la dosis.

Medicamentos que afectan el transportador de glucoproteína P

In vitro, atalureno no es un sustrato del transportador de glucoproteína P. Es poco probable que la farmacocinética de atalureno resulte afectada por medicamentos que inhiben el transportador de glucoproteína P.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de atalureno en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han revelado una toxicidad para la reproducción solamente con dosis tóxicas para la madre (ver sección 5.3).
Como medida de precaución no se recomienda utilizar atalureno durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el atalureno/sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que el atalureno/ sus metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños lactantes.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con atalureno.

Fertilidad

Los datos preclínicos no muestran riesgos para los seres humanos en base a los estudios de fertilidad estándar con machos y hembras de rata (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha estudiado el efecto de atalureno sobre la conducción de autos o bicicletas o la utilización de máquinas. Los pacientes que experimenten mareos deben tener cuidado si conducen autos o bicicletas o utilizan máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad del atalureno se basa en los datos agrupados de dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de 48 semanas realizados en un total de 232 pacientes varones con distrofia muscular de Duchenne debida a una mutación sin sentido (DMDmss) que recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 40 mg/kg/día (10, 10, 20 mg/kg; n = 172) o una dosis de 80 mg/kg/día (20, 20, 40 mg/kg; n = 60), en comparación con los pacientes tratados con placebo (n = 172).

Las reacciones adversas más frecuentes en los 2 estudios controlados con placebo fueron vómitos, diarrea, náuseas, cefalea, dolor abdominal alto y flatulencia, todos los cuales se dieron en ≥ 5 % de los pacientes tratados con atalureno. En ambos estudios, 1/232 (0,43 %) de los pacientes tratados con atalureno suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa de estreñimiento y 1/172 (0,58 %) de los pacientes con placebo suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa de progresión de la enfermedad (pérdida de la ambulación).

Se ha llevado a cabo un estudio abierto con pacientes de 2 a 5 años (n = 14) para evaluar la PK y la seguridad de atalureno. Se comunicó una mayor frecuencia de malestar general (7,1 %), pirexia (42,9 %), infección de oído (28,6 %) y exantema (21,4 %) en los pacientes de 2 a 5 años que en los de 5 años en adelante. Sin embargo, estas afecciones se describen con más frecuencia en los niños más pequeños en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

general. Los datos sobre seguridad de 28 semanas de tratamiento mostraron un perfil de seguridad de atalureno similar en los pacientes de 2 a 5 años y en los de 5 años en adelante.

En general, las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada y no se notificaron acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento en los pacientes tratados con atalureno en estos 2 estudios.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en los pacientes con DMDmss tratados con la dosis diaria recomendada de atalureno 40 mg/kg/día en los 2 estudios controlados con placebo se presentan en la tabla 1. Las reacciones adversas notificadas en > 1 paciente del grupo de 40 mg/kg/día a una frecuencia superior a la del grupo del placebo se presentan de acuerdo con la Clasificación de órganos del sistema MedDRA, el término preferido y la frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10) y frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en > 1 paciente con DMDmss tratado con atalureno a una frecuencia superior a la del grupo de placebo en los 2 estudios controlados con placebo (análisis agrupado)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito, hipertrigliceridemia	Cambio en el perfil lipídico (aumento de triglicéridos y colesterol)
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, epistaxis	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náuseas, dolor abdominal alto, flatulencia, molestias abdominales, dolor abdominal, estreñimiento	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema eritematoso	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades, dolor torácico osteomuscular	
Trastornos renales y urinarios		Hematuria, enuresis	Cambio en las pruebas de función renal (aumento de la creatinina, nitrógeno ureico en sangre, cistatina C)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia, pérdida de peso	

Un estudio de extensión abierto de 48 semanas en pacientes con DMDmss ambulantes o no ambulantes mostró un perfil de seguridad similar. No se dispone de datos de seguridad a largo plazo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas (anomalías analíticas)

Lípidos séricos
Se ha observado un incremento de los lípidos séricos, es decir, de colesterol y triglicéridos. Se han notificado casos en los que este incremento hasta valores anormalmente elevados se percibía ya al cabo de 4 semanas.

Pruebas de función renal
Durante los estudios aleatorizados controlados con placebo de DMDmss se observaron ligeros aumentos en el valor medio de la creatinina sérica,
BUN y cistatina C. Los valores tendían a estabilizarse en la parte inicial del estudio y no aumentaron más con la continuación del tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación del beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios notificar las sospechas de reacciones adversas

4.9 Sobredosis

Algunos voluntarios sanos que recibieron una única dosis por vía oral de 200 mg/kg de atalureno experimentaron síntomas transitorios leves de cefalea, náuseas, vómitos y diarrea. No se observaron reacciones adversas graves en esos sujetos. En el caso de sospecha de sobredosis se debe proporcionar tratamiento de soporte, incluyendo la consulta con un profesional sanitario y una estrecha observación del estado clínico del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos para trastornos del sistema musculoesquelético, código ATC: M09AX03

Mecanismo de acción

Una mutación sin sentido en el ADN tiene como resultado un codón de parada prematuro en un ARNm. Este codón de parada prematuro en el ARNm provoca la enfermedad al finalizar la traducción antes de que se genere una proteína funcional. Atalureno facilita la lectura ribosómica del ARNm que contiene un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

codón de parada prematuro de ese tipo, lo que tiene como resultado la producción de una proteína funcional.

Efectos farmacodinámicos

Los experimentos no clínicos *in vitro* realizados en cultivos de células con mutaciones sin sentido y en larvas de peces cultivadas en una solución de atalureno han demostrado que atalureno facilita la lectura ribosómica con una relación concentración/respuesta en forma de campana (forma de U invertida). Se propone la hipótesis de que la relación dosis/respuesta *in vivo* también podría tener forma de campana, pero los datos de estudios *in vivo* realizados en un modelo de ratón para DMDmss y en humanos son demasiado limitados para confirmar esa hipótesis.

Los estudios no clínicos *in vitro* sugieren que puede ser importante la exposición continua a atalureno para maximizar su actividad, y que los efectos del principio activo sobre la lectura ribosómica de los codones de parada prematuros revierten poco después de la retirada de atalureno.

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de Translarna se evaluaron en 2 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo sobre la DMDmss. El criterio principal de valoración de la eficacia en ambos ensayos era el cambio en la prueba de marcha de 6 minutos (6-minute Walk Test, 6MWT) en la semana 48. Otros criterios de valoración incluidos en los ensayos eran el tiempo hasta un empeoramiento persistente del 10 % en la PM6M, el cambio en el tiempo para correr/caminar 10 metros en la semana 48, el cambio en el tiempo para ascender 4 escalones en la semana 48 y el tiempo hasta descender 4 escalones en la semana 48. Se exigió que todos los pacientes tuvieran una confirmación documentada de la presencia de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina determinada mediante secuenciación genética.

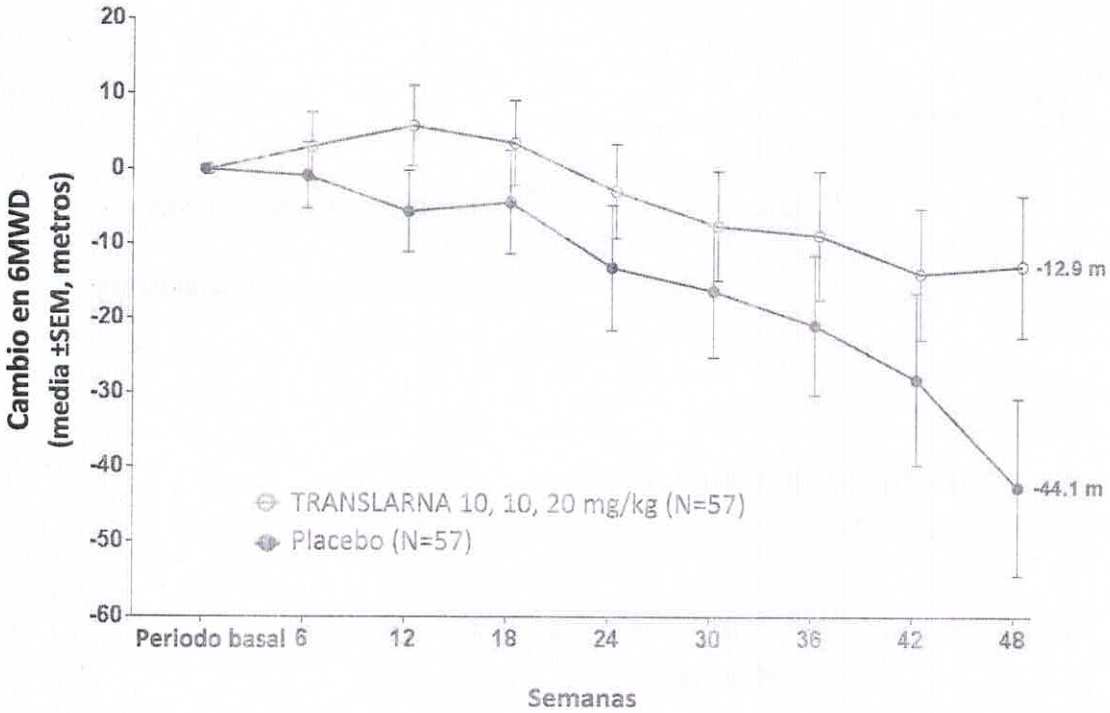
El estudio 1 evaluó a174 pacientes varones de entre 5 y 20 años de edad. Se exigió que todos los pacientes fueran capaces de caminar ≥ 75 metros sin necesidad de dispositivos de asistencia durante una 6MWT realizada durante el cribado. También fue necesario que los pacientes tuvieran una confirmación documentada de la presencia de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, determinada por secuenciación genética. La mayoría de los pacientes de todos los grupos de tratamiento eran de origen caucásico (90 %). Se asignó aleatoriamente a los pacientes en una proporción de 1:1:1 para recibir atalureno o placebo 3 veces al día (mañana, mediodía y noche): 57 recibieron atalureno 40 mg/kg/día (10, 10 y 20 mg/kg), 60 recibieron atalureno 80 mg/kg/día (20, 20 y 40 mg/kg) y 57 recibieron placebo.

En el estudio 1, un análisis *post hoc* del criterio principal de valoración reveló que desde el periodo basal hasta la semana 48, en los pacientes tratados con atalureno 40 mg/kg/día se observó una disminución media de la 6MWD de 12,9 metros y en los pacientes que recibían placebo se observó una disminución media de la 6MWD de 44,1 metros (figura 1). Por lo tanto, el cambio medio en la 6MWD observada desde el momento inicial hasta la semana 48 fue de 31,3 metros mejor en el grupo de atalureno 40 mg/kg/día que en el grupo de placebo (p=0,056). En una estimación de modelo estadístico, la diferencia media fue de 31,7 metros (p ajustada = 0,0367). No hubo ninguna diferencia entre atalureno 80 mg/kg/día y placebo.

Estos resultados indican que atalureno 40 mg/kg/día disminuyen el ritmo de la pérdida de la capacidad ambulante en los pacientes con DMDmss.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

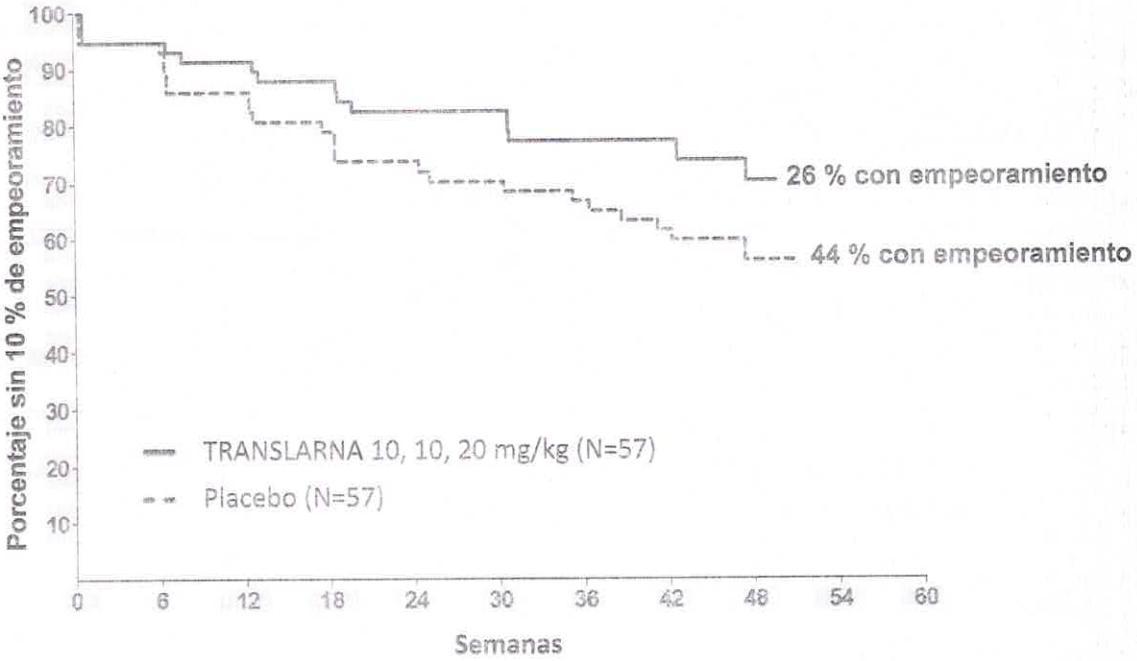
Figura 1. Cambio medio en la distancia recorrida en 6 minutos (estudio 1)



Un análisis *post hoc* del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento persistente del 10 % en la 6MWD mostró que en el 26 % de los pacientes del grupo de atalureno 40 mg/kg/día había habido progresión en la semana 48, frente al 44 % de los del grupo de placebo (p=0,0652) (figura 2). No hubo ninguna diferencia entre atalureno 80 mg/kg/día y placebo. Estos resultados indican que un menor número de pacientes que reciben atalureno 40 mg/kg/día empeoraron en 6MWD a lo largo de 48 semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento persistente del 10 % en la 6MWD (estudio 1)

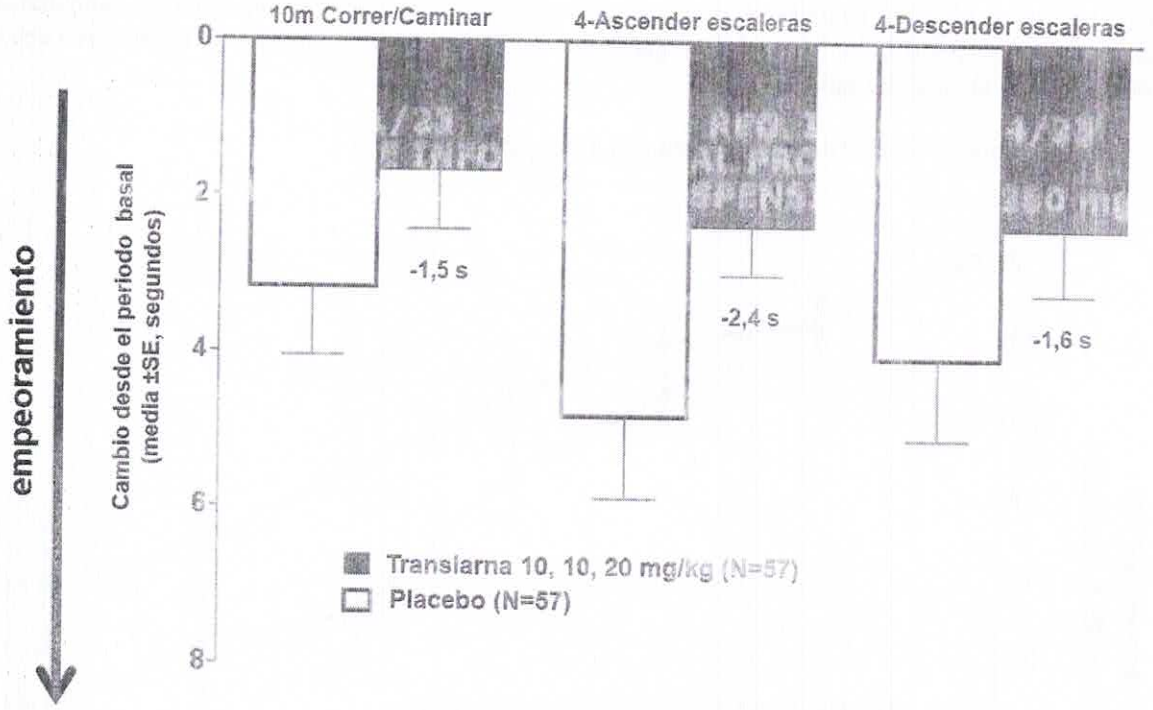


En las pruebas de tiempo funcionales (timed function test, TFT), las pruebas de tiempo para correr/caminar 10 metros, el tiempo para ascender 4 escalones y el tiempo para descender 4 escalones, los pacientes tratados con atalureno demostraron incrementos menores en el tiempo necesario para correr/caminar 10 metros, ascender 4 escalones y descender 4 escalones, lo que indica una disminución de la progresión DMDmss en relación con el placebo.

El cambio de la media en pruebas de tiempo funcionales desde el periodo basal hasta la semana 48 fue mejor en el grupo de atalureno 40 mg/kg/día que en el grupo de placebo en el tiempo necesario para correr/caminar 10 metros (mejor en 1,5 segundos), el tiempo para ascender cuatro escalones (mejor en 2,4 segundos), y el tiempo para descender 4 escalones (mejor en 1,6 segundos), Figura 3.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Figura 3, cambio de la media en pruebas de tiempo funcionales (estudio 1)



Resultados de 6MWD en pacientes con periodo basal de 6MWD < 350 metros.

En el caso de pacientes con un periodo basal de 6MWD < 350 metros, el cambio de media observado en 6MWD desde el periodo basal a la semana 48 fue de un mejoramiento en 68 metros del grupo de atalureno 40 mg/kg/día respecto al el grupo de placebo (p=0.0053).

En el caso de estos pacientes, el cambio de la media en pruebas de tiempo funcionales desde el periodo basal hasta la semana 48 fue mejor en el grupo de atalureno 40 mg/kg/día que en el grupo de placebo en el tiempo necesario para correr/caminar 10 metros (mejor en 3,5 segundos), el tiempo para ascender cuatro escalones (mejor en 6,4 segundos), y el tiempo para descender 4 escalones (mejor en 5,0 segundos).

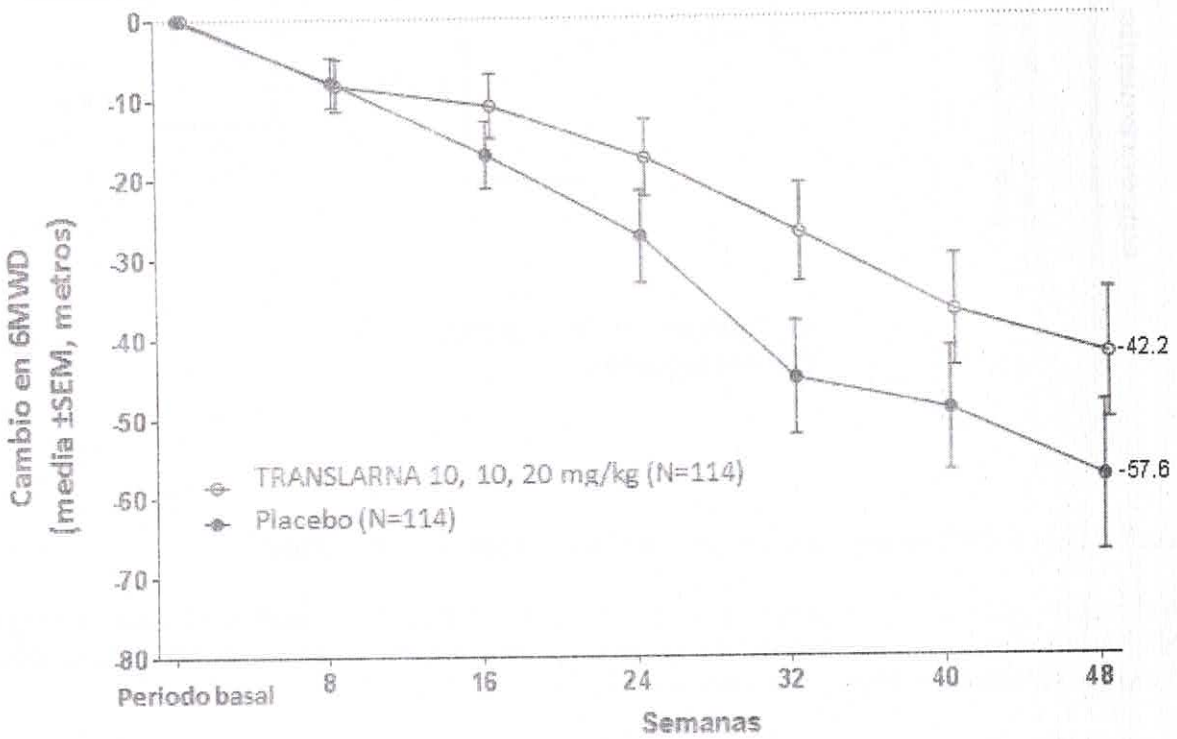
El estudio 2 evaluó a 230 pacientes de entre 7 y 14 años de edad. Se exigió que todos los pacientes fueran capaces de caminar ≥ 150 metros y menos del 80 % de lo predicho sin necesidad de dispositivos de asistencia médica durante una 6MWT realizada durante el cribado. La mayoría de los pacientes de ambos grupos de tratamiento eran de origen caucásico (76 %). Se asignó aleatoriamente a los pacientes en una proporción de 1:1:1 para recibir atalureno 40 mg/kg/día (n = 115) o placebo (n = 115) 3 veces al día (mañana, mediodía y noche).

Los pacientes tratados con atalureno experimentaron un beneficio clínico medido por diferencias numéricamente favorables respecto al placebo en los criterios de valoración de la eficacia principal y secundarios. Dado que el criterio principal de valoración (cambio en la 6MWD desde el momento basal hasta la semana 48) no alcanzó significación estadística ($p \leq 0,05$), todos los valores de p restantes se deben considerar nominales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En la población IT, la diferencia entre los grupos de atalureno y placebo en el cambio medio observado en la 6MWD desde el momento basal hasta la semana 48 fue de 15,4 metros mejor en el grupo de atalureno 40 mg/kg/día que en el grupo de placebo. En un modelo estadístico, la diferencia en la media estimada se situó en 13,0 metros (p = 0,213), figura 4. La separación entre el atalureno y el placebo se mantuvo desde la semana 16 hasta el final del estudio.

Figura 4. Cambio medio en la distancia recorrida en 6 minutos (estudio 2)

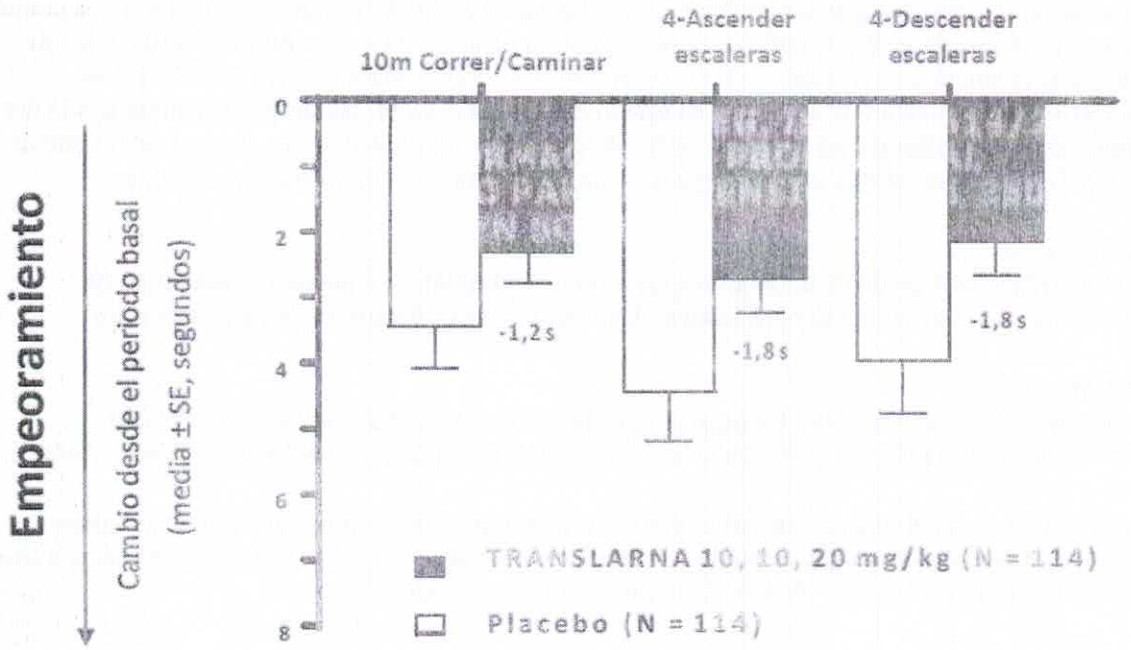


A lo largo de 48 semanas, los pacientes tratados con atalureno mostraron un menor descenso de la función muscular, como revelan los menores aumentos en el tiempo para correr/caminar 10 metros, ascender 4 escalones y descender 4 escalones en el grupo tratado con atalureno en comparación con el placebo. Las diferencias a favor del atalureno con respecto al placebo en el cambio medio en las pruebas de tiempo funcionales en la semana 48 en la población IT alcanzaron el umbral de diferencia clínicamente significativa (cambios de ~1 a 1,5 segundos).

El cambio medio en las pruebas de tiempo funcionales desde el periodo basal hasta la semana 48 fue mejor en el grupo de atalureno 40 mg/kg/día que en el grupo de placebo en el tiempo necesario para correr/caminar 10 metros (mejor en 1,2 segundos), el tiempo para ascender 4 escalones (mejor en 1,8 segundos, p = 0,058), y el tiempo para descender 4 escalones (mejor en 1,8 segundos, p = 0,012), figura 5.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Figura 5. Cambio de la media en pruebas de tiempo funcionales (estudio 2)



El tiempo hasta un empeoramiento del 10 % en la 6MWD se definió como la última ocasión en que la 6MWD no fue el 10 % peor que el momento basal. En la población IT, el cociente de riesgos del atalureno en comparación con el placebo se situó en 0,75 (p = 0,160), lo que representa una reducción del 25 % en el riesgo de un empeoramiento del 10 % en la 6MWD.

Población pediátrica

La seguridad, la farmacocinética y la eficacia exploratoria de Translarna se han evaluado en un estudio abierto con niños de 2 a 5 años de edad con DMDmss. La eficacia de Translarna en niños entre 2 y 5 años de edad se ha establecido por extrapolación a partir de los pacientes >5 años.

En el programa clínico que investigó la eficacia y seguridad de atalureno en monoterapia en pacientes con fibrosis quística con mutación antisentido no se observaron efectos estadísticamente significativos en las medidas clave primarias y secundarias del resultado clínico (ppFEV1 y tasa de exacerbaciones pulmonares) en adultos y niños de 6 años y mayores.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La administración de atalureno con una dosis ajustada al peso corporal (mg/kg) tuvo como resultado exposiciones similares en estado estacionario o (AUC) entre niños y adolescentes con DMDmss en un amplio intervalo de pesos corporales. Aunque atalureno es prácticamente insoluble en agua, se absorbe con facilidad tras su administración por vía oral en suspensión.

Características generales de atalureno después de la administración

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Absorción
Los niveles plasmáticos máximos de atalureno se alcanzan aproximadamente 1,5 horas después de la administración en personas que han recibido el medicamento en los 30 minutos siguientes a una comida. Basándose en la recuperación de radiactividad en la orina observada en un estudio de dosis única de atalureno radiomarcado, se calcula que la biodisponibilidad oral de atalureno es de ≥ 55 %. Las concentraciones plasmáticas de atalureno en estado estacionario aumentan proporcionalmente a la dosis. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario son proporcionales para dosis de atalureno de entre 10 y 50 mg/kg, no observándose ninguna acumulación tras su administración repetida.

Distribución
In vitro, atalureno está unido en un 99,6 % a las proteínas plasmáticas humanas, y esa unión es independiente de la concentración plasmática. Atalureno no se distribuye en los glóbulos rojos.

Biotransformación
Atalureno se metaboliza mediante conjugación por la acción de las enzimas uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT), principalmente UGT1A9, en el hígado, en el intestino y en el riñón.

In vivo, el único metabolito detectado en el plasma tras la administración por vía oral de atalureno radiomarcado fue el O-1β-acil glucurónido de atalureno; la exposición a este metabolito en seres humanos fue de aproximadamente el 8 % de la AUC plasmática de atalureno.

Eliminación
La semivida plasmática de atalureno oscila entre 2 y 6 horas, y no se ve afectada ni por la dosis ni por la administración repetida. La eliminación de atalureno depende probablemente de la glucuronidación hepática y renal de atalureno seguida de la excreción renal y hepática del metabolito glucurónido resultante.

Después de una dosis oral única de atalureno radiomarcado, aproximadamente la mitad de la dosis radiactiva administrada se recupera en las heces, y el resto se recupera en la orina. En la orina, el atalureno inalterado y el metabolito acil-glucurónido suponen, respectivamente, < 1% y el 49 % de la dosis administrada.

Linealidad/no linealidad
Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario son proporcionales a la dosis para dosis de atalureno de entre 10 y 50 mg/kg, no observándose ninguna acumulación tras una administración repetida. Los datos obtenidos con voluntarios sanos indican que la biodisponibilidad relativa de atalureno es aproximadamente un 40 % más baja en estado estacionario que después de la dosis inicial. Se calcula que el inicio de la reducción de la biodisponibilidad relativa tiene lugar aproximadamente 60 horas después de la primera dosis. El estado estacionario se establece después de aproximadamente dos semanas de tres administraciones al día.

Características en grupos específicos de sujetos o pacientes

Edad
Los datos obtenidos en personas de entre 2 y 57 años de edad indican que la edad no tiene un efecto claro sobre la exposición plasmática de atalureno. No es necesario ajustar la dosis por la edad.

La farmacocinética de atalureno se ha evaluado en el estudio PTC124-GD-030 a lo largo de 4 semanas. Las concentraciones plasmáticas de atalureno en pacientes de entre 2 y 5 años de edad fueron coherentes

con las observadas en pacientes mayores de 5 años que recibieron la pauta posológica de 10/10/20 mg/kg dosis.

Sexo
En los ensayos clínicos de DMDmss no se estudiaron mujeres. Sin embargo, en otras poblaciones no existe un efecto claro del sexo sobre la exposición plasmática de atalureno.

Raza
Es poco probable que la farmacocinética de atalureno se vea afectada de forma significativa por los polimorfismos de UGT1A9 en la población de origen caucásico. A causa del bajo número de pacientes de otras razas incluidos en los estudios clínicos, no se pueden establecer conclusiones sobre el efecto de UGT1A9 en otros grupos étnicos.

Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.
En un estudio farmacocinético en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, tras la administración de una sola dosis, la exposición al plasma de atalureno cambió en un -13 %, 27 % y 61 % en los grupos leve, moderado y grave, respectivamente, y en un 46 % en el grupo de nefropatía terminal en comparación con el grupo de función renal normal. Además, se ha notificado un aumento de 3 a 8 veces el metabolito atalureno en pacientes con insuficiencia renal grave (VFGe <30 ml/min). Después de la administración de varias dosis, está previsto que el aumento de atalureno y de metabolito de atalureno será mayor en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal en comparación con pacientes con función renal normal en estado estacionario. Los pacientes con insuficiencia renal grave (VFGe <30 ml/min) o nefropatía terminal deben ser tratados con atalureno únicamente si el beneficio médico previsto supera el posible riesgo (ver secciones 4.2 y 4.4).

Insuficiencia hepática
Si se tienen en cuenta los resultados de una evaluación farmacocinética realizada en grupos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave en comparación con un grupo control de sujetos sanos, no es necesario ningún ajuste de la dosis para los pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática. No se observaron diferencias evidentes en cuanto a la exposición total a atalureno entre el grupo control y los grupos de insuficiencia hepática leve, moderada y grave. Se observó una disminución de aproximadamente el 40 % en la exposición total media a atalureno en el grupo de insuficiencia hepática moderada con respecto al grupo control, probablemente debida al pequeño tamaño de la muestra y a la variabilidad.

Pacientes no ambulantes
No existen diferencias claras debidas a la pérdida de la capacidad ambulante, ni en la biodisponibilidad relativa en estado estacionario ni en el aclaramiento aparente. No es necesario ajustar las dosis para los pacientes que han perdido la capacidad ambulante.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica y genotoxicidad.

Se ha dispuesto de un conjunto estándar de estudios sobre toxicidad reproductiva. No se han observado efectos sobre la fertilidad masculina ni femenina, pero no se han investigado los efectos sobre la fertilidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

durante la edad adulta del tratamiento en la primera juventud. Se ha observado toxicidad embrio-fetal (p. ej. aumento de reabsorciones prematuras, pérdidas después de la implantación, disminución del número de fetos viables) y signos de retraso en el desarrollo (aumento de variaciones esqueléticas) en ratas y conejos en presencia de toxicidad materna. La exposición, en el nivel de exposición sin efectos adversos observados (no observed adverse effect level, NOAEL), fue similar (en el conejo) o 4 veces superior (en la rata) a la exposición sistémica en seres humanos (40 mg/kg/día). Se demostró la existencia de una transferencia placentaria de atalureno radiomarcado en las ratas. Con una dosis materna única ensayada, relativamente baja, de 30 mg/kg, la concentración de radiactividad fetal fue ≤ 27 % de la concentración materna. En el estudio de toxicidad para el desarrollo pre/posnatal, con una exposición de aproximadamente 5 veces la exposición en seres humanos se observó una toxicidad materna significativa y efectos sobre el peso corporal y el desarrollo de la actividad ambulante en las crías. La exposición sistémica materna en el nivel de exposición sin efectos adversos observados (no observed effect level, NOEL) para la toxicidad neonatal fue 3 veces superior a la exposición en seres humanos. Con una dosis materna única, relativamente baja, de 30 mg/kg de atalureno radiomarcado, la concentración más alta medida de radiactividad en la leche de rata fue del 37 % de la concentración plasmática materna. La presencia de radiactividad en el plasma de las crías confirmó la absorción por las crías a partir de la leche.

Se produjo toxicidad renal (nefrosis de la nefrona distal) en estudios de dosis orales repetidas en ratones con una exposición sistémica equivalente a 0,3 veces la AUC en equilibrio en pacientes a quienes se administró Translarna con las dosis respectivas, por la mañana, al mediodía y por la noche, de 10, 10 y 20 mg/kg y superiores.

En un modelo de ratón transgénico de 26 semanas para la carcinogenicidad no se encontraron indicios de carcinogenicidad. En un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años se observó un caso de hibernoma. Además de eso, con una exposición mucho más alta que en los pacientes se observó un aumento de los tumores de la vejiga urinaria (raros). Se considera poco probable la importancia de los tumores de la vejiga urinaria en seres humanos.

En uno de dos estudios de administración repetida en ratas de 26 semanas de duración, realizado con ratas de 4-5 semanas de edad, se observó un aumento relacionado con la dosis de la incidencia del hibernoma maligno, un tumor raro en las ratas. Además de eso, se encontró un caso de hibernoma maligno con la dosis más alta en un estudio de carcinogenicidad con ratas de 2 años de duración. La tasa histórica de incidencia de este tipo de tumor en ratas y en seres humanos es muy baja, y se desconoce el mecanismo que causa ese tumor en los estudios con ratas (incluida su relación con el tratamiento con atalureno). Se desconoce la importancia que puedan tener estos datos para los seres humanos.

En un estudio de 1 año de duración realizado con perros de 10-12 semanas de edad se observaron hallazgos en las glándulas suprarrenales (inflamación localizada y degeneración en las regiones de la corteza que producen glucocorticoides) y una cierta dificultad para la producción de cortisol tras la estimulación exógena con hormona adrenocorticotropa. Estos hallazgos se observaron en perros con una exposición sistémica equivalente a 0,8 veces la AUC en equilibrio en pacientes a quienes se administró Translarna con las dosis respectivas, por la mañana, al mediodía y por la noche, de 40 mg/kg/día y superiores. En un estudio de distribución con ratas se observó una elevada concentración suprarrenal de atalureno.

Además de los efectos antes mencionados, en los estudios de administración repetida se observaron algunos otros efectos menos adversos; en concreto, la disminución del aumento de peso y de la ingesta de alimento y el aumento del peso del hígado sin una correlación histológica y con una relevancia clínica poco clara. También en estudios con ratas y perros se encontraron cambios en los lípidos plasmáticos (colesterol y triglicéridos) que sugieren cambios en el metabolismo de los lípidos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

No se observó ningún acontecimiento adverso, incluso en la glándula suprarrenal, en un estudio de 3 meses en perros neonatos (1 semana de edad), seguido de un periodo de recuperación de 3 meses hasta las exposiciones sistémicas en estado estacionario equivalentes al AUC en estado estacionario en los pacientes. En los estudios preliminares en perros neonatos (1 semana de edad), las exposiciones sistémicas iniciales equivalentes a 5-10 veces el AUC en estado estacionario en pacientes no fueron toleradas en algunos animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes. De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.

~~Polidextrosa~~
~~Macrogol~~
~~Poloxámero 407~~
~~Manitol~~
~~Crospovidona~~
~~Hidroxietilcelulosa~~
~~Saborizante artificial vainilla~~
~~Dióxido de silicio coloidal~~
~~Estearato de magnesio~~

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Período de validez

4 años almacenado a no más de 30°C

Tome cada dosis preparada inmediatamente después de su preparación.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a no más de 30°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase con ~~30~~ X sobres.
ENVASE: Estuche de cartulina, impreso, sellado, que contiene sobre de polietilen tereftalato, polietileno, papel aluminio, adhesivo y película selladora, impreso, resistente al calor, a prueba de niños y folleto de información al paciente.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No se deben abrir los sobres hasta el momento de la preparación de la dosis. Se debe mezclar todo el contenido de cada sobre con un mínimo de 30 ml de líquido (agua, leche o zumo de fruta) o 3 cucharadas soperas de un alimento semisólido (yogur o compota de manzana). La dosis preparada se debe mezclar

bien antes de su administración. Puede aumentarse la cantidad de líquido o alimento semisólido según las preferencias del paciente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

PTC Therapeutics Chile S.p.A.
Tenderini 85 Of. 31
Santiago, Chile

Teléfono de contacto de PTC Therapeutics Chile SpA: (56 3) 5245-6432

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL