

***Plan de Gestion des Risques (PGR)***  
**MEDICAMENT AYANT FAIT L'OBJET D'UNE ATU DE COHORTE**  
**EN ATTENTE D'UN FINANCEMENT DEFINITIF**

 Selon l'Art. L162-16-5-2 du Code de la SS<sup>1</sup>, ce médicament est pris en charge par l'assurance maladie sous certaines conditions, en attente de son financement définitif. Les indications de l'AMM sont identiques à celles de l'ATU de cohorte. (MAJ tableau sur le site du ministère de la santé le 23 juin 2015) <http://www.sante.gouv.fr/autorisation-temporaire-d-utilisation-atu.html>

**MAJ le 06 /2015 EXTRAITS RCP** Source : EMA /EPAR Rév **2, 16/04/2015**

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/002720/WC500171813.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf)

Conformément à la décision du Plan d'investigation pédiatrique, dans l'indication autorisée, l'Agence européenne des médicaments :

- ✓ **a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats** d'études réalisées avec l'ataluren dans deux sous-groupes de la population pédiatrique :
  - chez le nouveau-né d'un jour à moins de 28 jours ;
  - chez les nourrissons de 28 jours à moins de 6 mois, dans l'étude de la DMDns,
- ✓ **a différé l'obligation de soumettre les résultats** d'études réalisées avec l'ataluren dans un sous-groupe de la population pédiatrique âgé de 6 mois à moins de 5 ans, dans l'étude de la DMDns.

**EFFETS INDESIRABLES**

- **Résumé du profil de sécurité** chez des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne causée par une mutation non-sens (DMDns) :
  - EI les plus fréquents = **nausées, vomissements, céphalées.**
  - Pas d'intervention médicale pour ces EI en général
  - Pas d'arrêt de traitement en raison d'un quelconque effet indésirable.
- **Effets indésirables** chez des enfants atteints de DMDns, traités par la dose recommandée de 10, 10, 20 mg/kg.
  - **Effets indésirables très fréquents** (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)
    - ⇒ Céphalées, Nausées, Vomissements.
  - **Effets indésirables fréquents** (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)
    - ⇒ Diminution de l'appétit
    - ⇒ Vertiges
    - ⇒ Hypertension
    - ⇒ Toux, Epistaxis
    - ⇒ Constipation, Diarrhée, Flatulences, Régurgitation, Gêne à l'estomac et Douleurs **abdominales**
    - ⇒ **Érythème**
    - ⇒ Douleurs aux extrémités
    - ⇒ Kyste rénal, Pollakiurie, Enurésie, Coloration anormale des urines
    - ⇒ Fièvre, Fatigue, Perte de poids
    - **Fréquence indéterminée**
      - ⇒ Augmentations des **triglycérides et du cholestérol.**
      - ⇒ Altérations des tests de la fonction rénale : **augmentation de la créatinine, de l'azote uréique du sang et de la cystatine C.**

<sup>1</sup> <http://goo.gl/3LPyGj>

## IATROGENIE

Dénomination Commune Internationale :

**ATALUREN**

Nom commercial :

**TRANSLARNA®**  
MEDICAMENT\_ORPHELIN

OMEDIT 2015

Version : 3

Création : 01/2015  
Révision : Juin 2015

- **Lipides sériques**

Au cours de l'étude contrôlée sur la DMDNs, les taux moyen de cholestérol total et de triglycérides étaient normaux à la visite de référence, puis augmentés, atteignant des valeurs limites hautes ou élevées.

⇒ Les valeurs ont eu tendance à se stabiliser au début de l'étude et n'ont pas augmenté davantage avec la poursuite du traitement.

- **Tests de la fonction rénale**

Au cours de l'étude contrôlée sur la DMDNs, de légères augmentations des taux moyens de créatinine sérique, d'azote uréique du sang (AUS) et de cystatine C ont été observées.

⇒ Les valeurs ont eu tendance à se stabiliser au début de l'étude et n'ont pas augmenté davantage avec la poursuite du traitement.

## SURDOSAGE

Des volontaires sains recevant une dose orale unique de 200 mg/kg d'ataluren ont présenté des symptômes transitoires de faible intensité : **céphalées, nausées, vomissements et diarrhée**. Aucun effet indésirable grave n'a été observé chez ces sujets. Dans le cas d'un surdosage suspecté, une prise en charge médicale doit être assurée, incluant une consultation avec un professionnel de santé et une **surveillance étroite** de l'état clinique du patient.

## GROSSESSE/ALLAITEMENT/FECONDITE

- **Grossesse** : Toxicité chez l'animal à des doses materno-toxiques.

⇒ Par mesure de précaution, il est préférable **d'éviter l'utilisation** d'ataluren pendant la grossesse.

- **Allaitement** : Excrétion d'ataluren et de ses métabolites dans le lait, chez l'animal.

⇒ Un risque pour les nouveaux nés/ nourrissons allaités ne peut être exclu. L'allaitement doit être **interrompu** au cours du traitement avec l'ataluren.

- **Fécondité** : Pas de risque pour l'homme d'après les résultats d'une étude de fertilité standard menée sur des rats mâles et femelles.

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

**Substrat** de l'UGT1A9 et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP)  
**Inhibiteur** de l'UGT1A9, des transporteurs d'anions organiques (OAT1, OAT3) et du polypeptide de transport d'anions organiques 1B3 (OATP1B3).

**Pas un substrat** pour le transporteur de la glycoprotéine P.

+AMINOGLYCOSIDES par voie IV: **CONTRE INDICATION** car **potentialisation de l'effet néphrotoxique**

Si un traitement par aminoglycosides par voie IV est nécessaire, le traitement par Translarna® doit être **arrêté et peut être repris 2 jours après la fin** de l'administration de l'aminoglycoside.

La déshydratation peut contribuer à ce phénomène dans certains cas. Les patients **doivent maintenir une hydratation suffisante** pendant le traitement par l'ataluren

✓ **diminution de la fonction rénale** lors d'un essai clinique

## IATROGENIE

Dénomination Commune Internationale :

**ATALUREN**

Nom commercial :

**TRANSLARNA®**  
MEDICAMENT\_ORPHELIN

OMEDIT 2015

Version : 3

Création : 01/2015  
Révision : Juin 2015

- ✓ **augmentation du taux de créatinine sérique** en cas d'association observées chez plusieurs patients atteints de CFns traités par l'ataluren et aminoglycosides par voie IV conjointement avec d'autres antibiotiques pour une aggravation de la mucoviscidose.
  - Régression de ces augmentations du taux de créatinine sérique dans tous les cas, à l'arrêt de l'aminoglycoside par voie IV, que la prise de Translarna® soit poursuivie ou interrompue.
- + **Autres médicaments néphrotoxiques : ASSOCIATION DECONSEILLE**  
effet d'une administration concomitante inconnu.
- **Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'ataluren**
  - + **inducteurs de l'UGT1A9** (mofétilmycophénolate...) : **PRECAUTION D'EMPLOI**
  - + **inhibiteurs de la BCRP** (ciclosporine...) : **PRECAUTION D'EMPLOI**
- **Effet de l'ataluren sur la pharmacocinétique d'autres médicaments**
  - + **Substrats de l'UGT1A9, l'OAT1, l'OAT3 ou l'OATP1B3** (oséltamivir, aciclovir, ciprofloxacine, captopril, furosémide, bumétanide, valsartan, pravastatine, rosuvastatine, atorvastatine, pitavastatine...) : **PRECAUTION D'EMPLOI** car risque d'augmentation de la concentration de ces médicaments
- + **CORTICOSTEROIDES** (deflazacort, prednisone ou prednisolone) :
  - ⇒ **Pas d'effet** sur les concentrations plasmatiques d'ataluren.
  - ⇒ Aucun changement cliniquement pertinent dans les concentrations plasmatiques en corticostéroïdes.
  - ⇒ Aucune IAM apparente → aucun ajustement posologique n'est nécessaire.