

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Translarna 125 mg granulat til oral suspension  
Translarna 250 mg granulat til oral suspension  
Translarna 1.000 mg granulat til oral suspension

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Translarna 125 mg granulat til oral suspension  
Hvert brev indeholder 125 mg ataluren.

Translarna 250 mg granulat til oral suspension  
Hvert brev indeholder 250 mg ataluren.

Translarna 1.000 mg granulat til oral suspension  
Hvert brev indeholder 1.000 mg ataluren.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Granulat til oral suspension.  
Hvidt til offwhite granulat.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Translarna er indiceret til behandling af Duchennes muskeldystrofi, der er forårsaget af en nonsense-mutation i dystrofin-genet hos ambulante patienter i alderen 5 år og derover (se pkt. 5.1). Effekt er ikke blevet påvist hos ikke-ambulante patienter.

Tilstedeværelse af en nonsense-mutation i dystrofin-genet skal bestemmes ved genetisk test (se pkt. 4.4).

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling med Translarna bør kun initieres af en speciallæge med erfaring i behandling af Duchenne/Becker muskeldystrofi.

#### Dosering

Ataluren skal indgives oralt hver dag i 3 doser.

Den første dosis skal tages om morgenen, den anden midt på dagen og den tredje om aftenen. Det anbefalede dosisinterval er 6 timer mellem morgen- og middagsdoserne, 6 timer mellem middags- og aftendoserne og 12 timer mellem aftendosis og den første dosis den næste dag.

Den anbefalede dosis er 10 mg/kg legemsvægt om morgenen, 10 mg/kg legemsvægt midt på dagen, og 20 mg/kg legemsvægt om aftenen (for en daglig dosis på i alt 40 mg/kg legemsvægt).

Translarna fås i breve med 125 mg, 250 mg eller 1.000 mg. Nedenstående tabel giver information om hvilke(n) styrke(r) brev(e), der skal bruges ved tilberedning af den anbefalede dosis iht. vægtklasse.

Vægtklasse (kg)		Antal breve								
		Morgen			Middag			Aften		
		125 mg breve	250 mg breve	1.000 mg breve	125 mg breve	250 mg breve	1.000 mg breve	125 mg breve	250 mg breve	1.000 mg breve
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

#### *Forsinket eller oversprunget dosis*

Hvis administrationen af ataluren forsinkes med mindre end 3 timer efter morgen- eller middagsdosis eller med mindre end 6 timer efter aftendosis, skal dosis tages uden ændringer i den efterfølgende doseringsplan. Hvis den forsinkes med mere end 3 timer efter morgen- eller middagsdoserne eller med mere end 6 timer efter aftendosis, skal dosis ikke tages, og patienter skal genoptage deres sædvanlige doseringsplan. Patienter må ikke tage en dobbelt eller ekstra dosis, hvis en dosis springes over. Det er vigtigt at administrere den korrekte dosis. Øgning af dosis over den anbefalede dosis kan resultere i reduceret effekt.

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

Sikkerheden og effekten af ataluren hos patienter på 65 år og derover er endnu ikke klarlagt. (Se pkt. 5.2).

##### *Nedsat nyre- og leverfunktion*

Sikkerheden og effekten af ataluren hos patienter med nedsat nyre- og leverfunktion er ikke klarlagt. (se pkt. 4.4)

##### *Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkning af Translarna hos børn i alderen 6 måneder til 5 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

## Administration

Translarna skal indgives peroralt efter opblanding til en suspension i væske eller halvflydende mad. Brevet/brevene må først åbnes, når dosis skal tilberedes. Hele brevetts indhold skal blandes i mindst 30 ml væske (vand, mælk, frugtjuice) eller 3 spiseskefulde halvflydende mad (yoghurt eller æblemos). Den tilberedte dosis skal blandes godt inden administration. Mængden af væske eller halvflydende mad kan øges i henhold til patientens præference. Patienter skal tage hele dosis.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig brug af intravenøse aminoglykosider (se pkt. 4.4 og 4.5).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Patienter, der ikke har en nonsense-mutation

Patienter skal have bekræftet en nonsense-mutation i dystrofin-genet som del af deres grundsygdom ved genetisk test. Patienter, som ikke har en nonsense-mutation, må ikke få ataluren.

#### Nedsat lever- og nyrefunktion

Patienter med nedsat nyre- og leverfunktion skal nøje overvåges.

#### Ændringer i lipidprofil

Da ændringer i lipidprofil (forhøjede triglycerider og kolesterol) blev rapporteret for visse patienter i kliniske forsøg, anbefales det, at total kolesterol, LDL, HDL og triglycerider overvåges på årlig basis hos patienter med nonsense mutation Duchennes muskeldystrofi (nmDMD), som får ataluren, eller hyppigere efter behov baseret på patientens kliniske status.

#### Hypertension ved samtidig brug af systemiske kortikosteroider

Da der blev rapporteret hypertension ved samtidig brug af systemiske kortikosteroider hos visse patienter i kliniske forsøg, anbefales overvågning af systolisk og diastolisk blodtryk i hvile hver 6. måned hos patienter med nmDMD, der får ataluren samtidig med kortikosteroider, eller hyppigere efter behov baseret på patientens kliniske status.

#### Overvågning af nyrefunktion

Da små stigninger i gennemsnitlig serumkreatinin, blodurinkvælstof (BUN) og cystatin C blev observeret i det kontrollerede studier af nmDMD, anbefales det, at serumkreatinin, BUN og cystatin C overvåges hver 6. til 12. måned hos patienter med nmDMD, der får ataluren, eller hyppigere efter behov baseret på patientens kliniske status.

#### Potentielle interaktioner med andre lægemidler

Der skal udvises forsigtighed, når ataluren administreres samtidig med lægemidler, der inducerer UGT1A9 eller er substrater for OAT1, OAT3 eller OATP1B3 (se pkt. 4.5).

## Aminoglykosider

Det er påvist, at aminoglykosider reducerer atalurens ”*readthrough*” aktivitet *in vitro*. Derudover er det fundet, at ataluren potenserer den nefrotoksiske effekt af intravenøse aminoglykosider. Samtidig administration af disse lægemidler og ataluren bør undgås (se pkt. 4.3). Da den mekanisme, hvormed ataluren potenserer den nefrotoksiske effekt af intravenøse aminoglykosider, ikke er kendt, frarådes samtidig brug af andre nefrotoksiske lægemidler og ataluren. Hvis dette ikke kan undgås (f.eks. vancomycin til behandling af MRSA), tilrådes omhyggelig overvågning af nyrefunktionen (se pkt. 4.5)

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

#### Aminoglykosider

Ataluren må ikke administreres samtidig med intravenøse aminoglykosider baseret på tilfælde af nedsat nyrefunktion observeret i et klinisk forsøg hos patienter med nmCF (nonsense mutation Cystisk Fibrose) (se pkt. 4.3).

Forhøjelser i serumkreatinin forekom hos flere patienter med nmCF, der blev behandlet samtidig med ataluren og intravenøse aminoglykosider sammen med andre antibiotika mod forværring af cystisk fibrose. Forhøjelserne i serumkreatinin fortog sig i alle tilfælde efter seponering af intravenøs aminoglykosid, samt ved enten fortsættelse eller afbrydelse af Translarna. Disse fund antyder, at samtidig indgivelse af Translarna og intravenøse aminoglykosider kan potensere den nefrotoksiske effekt af aminoglykosiderne. Hvis behandling med intravenøse aminoglykosider er nødvendig, skal behandlingen med Translarna derfor afbrydes, og kan genoptages 2 dage efter, at administration af aminoglykosidet er afsluttet. Effekten af administration af ataluren sammen med andre nefrotoksiske lægemidler kendes ikke.

Dehydrering kan i visse af disse tilfælde være en bidragende faktor. Patienter skal sørge for tilstrækkelig hydrering, mens de tager ataluren (se pkt. 4.4).

#### *Effekten af andre lægemidler på atalurens farmakokinetik*

Baseret på *in vitro* studier er ataluren substrat for UGT1A9. Samtidig administration af rifampicin, der er en potent induktor af metaboliske enzymer (herunder UGT1A9), reducerede eksponeringen for ataluren med 30 %. Det vides ikke, hvilken betydning dette fund har for mennesker. Der skal udvises forsigtighed, når ataluren administreres sammen med lægemidler, der inducerer UGT1A9 (f.eks. rifampicin).

#### *Effekten af ataluren på andre lægemidlers farmakokinetik*

Baseret på *in vitro* studier er ataluren en potentiel hæmmer af UGT1A9, organisk aniontransporter 1 (OAT1), organisk aniontransporter 3 (OAT3) og organisk aniontransporterende polypeptid 1B3 (OATP1B3). Samtidig administration af ataluren og mycophenolatmofetil til raske forsøgspersoner påvirkede ikke eksponeringen for den aktive metabolit mycophenolsyre (substrat for UGT1A9). Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration af ataluren og lægemidler, der er substrater for UGT1A9. Der skal udvises forsigtighed, når ataluren administreres samtidig med lægemidler, der er substrater for OAT1 eller OATP1B3, pga. risikoen for en øget koncentration af disse lægemidler (f.eks. oseltamivir, aciclovir, captopril, furosemid, bumetanid, valsartan, pravastatin, rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin). Der bør også udvises forsigtighed, når ataluren administreres samtidig med substrater for OAT3 (f.eks. ciprofloxacin), særligt substrater for OAT3 med et smalt terapeutisk vindue. I et klinisk studie var eksponeringen for ciprofloxacin 32 % højere ved tilstedeværelse af ataluren. I et separat klinisk studie var eksponeringen for adefovir 60 % højere ved tilstedeværelse af ataluren. Der skal udvises forsigtighed, når ataluren administreres samtidig med adefovir.

Baseret på *in vitro* studier forventes ataluren ikke at hæmme hverken P-gp medieret transport eller CYP-medieret metabolisme. Ataluren forventes heller ikke at inducere CYP-isoenzymer *in vivo*.

Samtidig administration af kortikosteroider (deflazacort, prednison, eller prednisolon) og ataluren påvirkede ikke plasmakoncentrationerne af ataluren. Der sås ingen klinisk relevante ændringer i plasmakoncentrationer af kortikosteroider ved samtidig administration af ataluren. Disse indikerer ingen tilsyneladende lægemiddelinteraktion mellem kortikosteroider og ataluren, og dosisjustering er ikke påkrævet.

#### Lægemidler, der påvirker p-glykoproteintransporteren (P-gp)

*In vitro* er ataluren er ikke et substrat for p-glykoproteintransporteren. Det er ikke sandsynligt, at atalurens farmakokinetik påvirkes af lægemidler, der hæmmer p-glykoproteintransporteren.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af ataluren til gravide kvinder. Dyrestudier har udelukkende påvist reproduktionstoksicitet ved doser, som medførte maternal toksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld anbefales det at undgå ataluren under graviditet.

#### Amning

Det er ukendt, om ataluren/metabolitter udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr viser, at ataluren/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Amning skal ophøre under behandling med ataluren.

#### Fertilitet

Prækliniske data afslørede ingen risiko for mennesker baseret på en standard fertilitetsundersøgelse hos han- og hunrotter (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Virningen af ataluren på evnen til at føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner er ikke blevet undersøgt. Patienter, som oplever svimmelhed, skal udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj, cykler eller betjener maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen for ataluren er baseret på sammenlagte data fra to randomiserede, dobbeltblindede, 48-ugers placebokontrollerede studier, som blev gennemført med ialt 232 mandlige patienter med Duchennes muskeldystrofi (nmDMD) forårsaget af en nonsense-mutation, som blev behandlet med den anbefalede dosis på 40 mg/kg/dag (10, 10, 20 mg/kg; n=172 eller med en dosis på 80 mg/kg/dag (20, 20, 40 mg/kg; n=60) sammenlignet med placebobehandlede patienter (n=172).

De mest almindelige bivirkninger i de 2 placebokontrollerede studier var opkastning, diarré, kvalme, hovedpine, mavesmerter i den øvre del af abdomen samt flatulens, som alle forekom i  $\geq 5$  % af alle ataluren-behandlede patienter. I begge studier afbrød 1/232 (0,43 %) af patienter behandlet med ataluren behandlingen på grund af en bivirkning i form af forstoppelse og 1/172 (0,58 %) af placebopatienter afbrød behandlingen på grund af en bivirkning i form af sygdomsprogression (tab af ambulation).

Bivirkningerne var generelt milde eller moderate i sværhedsgrad og der blev ikke rapporteret nogen behandlingsrelaterede alvorlige bivirkninger blandt de ataluren-behandlede patienter i disse 2 studier.

## Sammendrag af bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne, der blev rapporteret hos patienter med nmDMD, som blev behandlet med den anbefalede daglige dosis på 40 mg/kg/dag ataluren i de 2 placebokontrollerede studier, er anført i Tabel 1. Bivirkninger rapporteret hos >1 patient i 40 mg/kg/dag-gruppen med en forekomst, der var hyppigere end placebo-gruppens, er anført efter MedDRA systemorganklasse, foretrukket term og hyppighed. Hyppighedsgrupperingerne defineres i henhold til følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ) og almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ).

Tabel 1. Bivirkninger rapporteret hos >1 ataluren-behandlede patienter med nmDMD ved en forekomst, som var hyppigere end placebo i de 2 placebokontrollerede studier (sammenlagt analyse)

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Meget almindelig</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Hyppighed ikke kendt</b>
Metabolisme og ernæring		Reduceret appetit, hypertriglyceridæmi	Ændring i lipidprofil (forhøjede triglycerider og kolesterol)
Nervesystemet		Hovedpine	
Vaskulære sygdomme		Hypertension	
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste, næseblod	
Mave-tarm-kanalen	Opkastning	Kvalme, mavesmerter i den øvre del af abdomen, flatulens, abdominalt ubehag, obstipation	
Hud og subkutane væv		Erytematøst udslæt	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Smerter i ekstremiteterne, muskuloskeletale brystsmertter	
Nyrer og urinveje		Hæmaturi, enuresis,	Ændring i nyrefunktionstest (forhøjet kreatinin, blodureanitrogen, cystatin C)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Feber, vægttab	

I et åbent forlængelsesstudie på 48 uger hos patienter med nmDMD var sikkerhedsprofilen den samme hos ambulante og ikke-ambulante patienter. Langtids-sikkerhedsdata er ikke tilgængelige.

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger (laboratorieabnormiteter)

### *Serumlipider*

Under de randomiserede, placebokontrollerede studier af nmDMD var gennemsnitligt total kolesterol og triglycerider normale ved baseline, og øgedes til borderline høje eller høje værdier. De lipide niveauer ændrede sig fra at være normale ved baseline til høje (over den øvre grænse af normalen) i uge 48 i en lidt højere procentdel af patienter, som fik ataluren, sammenlignet med dem, som fik placebo (samlet kolesterol hhv. 15,1 % vs. 6,1 %, triglycerider 21,1 % vs. 13,4 %). Tendensen var, at disse værdier stabiliseredes tidligt i studiet og ikke steg yderligere ved fortsat behandling.

### Nyrefunktionstest

Under de randomiserede, placekontrollerede studier af nmDMD observeredes små stigninger i gennemsnitlig serumkreatinin, BUN og cystatin C. Tendensen var, at disse værdier stabiliseredes tidligt i studiet og ikke steg yderligere ved fortsat behandling.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Raske frivillige, som fik en enkelt oral dosis på 200 mg/kg ataluren, havde forbigående, milde symptomer i form af hovedpine, kvalme, opkastning og diarré. Ingen alvorlige bivirkninger blev observeret hos disse forsøgspersoner. Hvis der er mistanke om overdosering, skal der gives understøttende medicinsk behandling herunder konsultation med en læge og nøje observation af patientens kliniske status.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre lægemidler mod sygdomme i bevægeapparatet, ATC-kode: M09AX03

#### Virkningsmekanisme

En nonsense-mutation i DNA resulterer i et præmaturot stop codon inden for en mRNA. Dette præmature stop codon i mRNA forårsager sygdom ved at stoppe translationen, før der genereres et fuldlængdeprotein. Ataluren muliggør ribosomal aflæsning af mRNA, som indeholder et sådant præmaturot stop codon, hvilket resulterer i produktion af et fuldlængdeprotein.

#### Farmakodynamisk virkning

Ikke-kliniske *in vitro* studier af nonsense-mutation med cellulære analyser og fiskelarver dyrket i en ataluren-opløsning har vist at ataluren muliggør ribosomal aflæsning med et klokkeformet (omvendt U-form) koncentrations-respons-forhold. Det antages, at *in vivo* dosis-respons-forholdet ligeledes kan være klokkeformet, men *in vivo* data var for begrænsede til at bekræfte denne antagelse i en musemodel for nmDMD og hos mennesker.

Ikke-kliniske *in vitro* studier antyder, at kontinuerlig eksponering for ataluren muligvis er vigtig for maksimering af aktivitet, og at det aktive stofs effekt på ribosomal aflæsning af præmaturot stop codon reverseres kort tid efter seponering af ataluren.

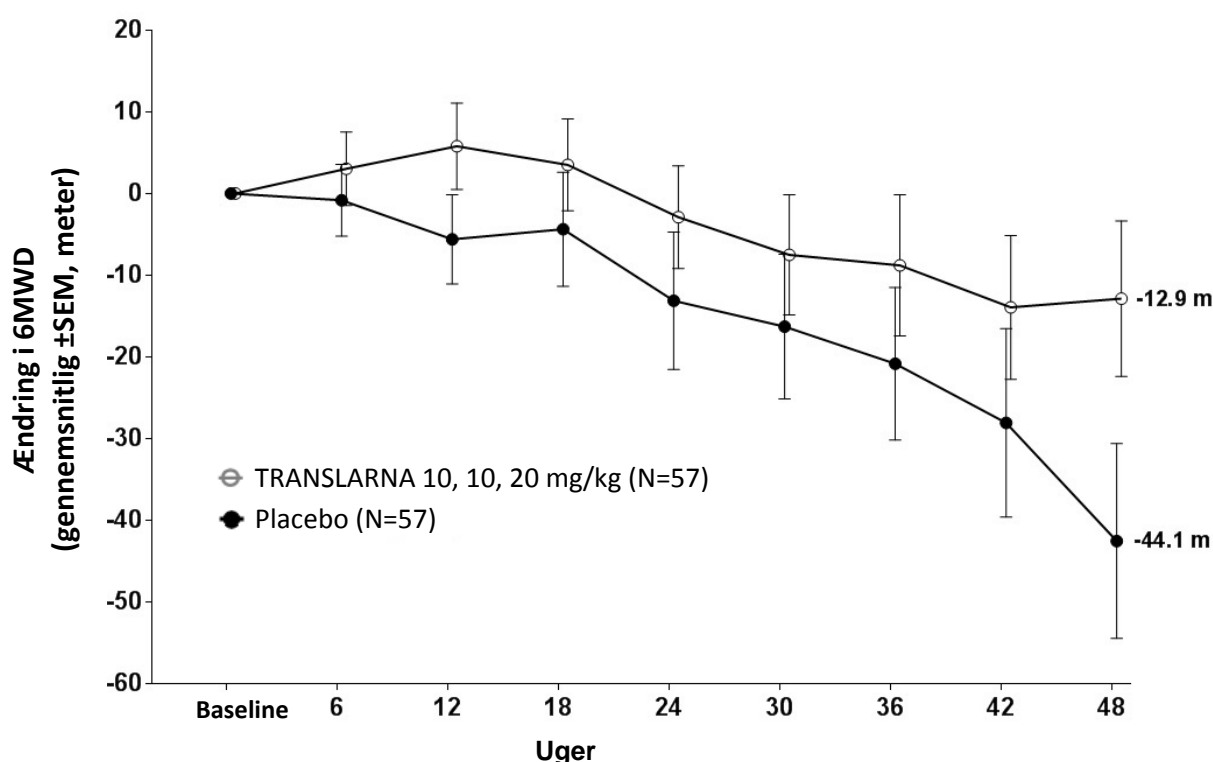
#### Klinisk virkning og sikkerhed

Virkningen og sikkerheden af Translarna blev vurderet i 2 randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede forsøg om nmDMD. Det primære effektmål i begge forsøg var en ændring i seks minutters gangtest (6 Minute Walk Distance, 6MWD) i uge 48. Andre effektmål inkluderet i begge forsøg var tid til vedvarende 10 % forværring i 6MWD, ændring i tid til 10 meters løb/gang i uge 48, ændring i tid til at gå op ad fire trin i uge 48 samt ændring i tid til at gå ned ad 4 trin i uge 48. Patienter skulle desuden have dokumenteret bekræftelse på tilstedeværelse af en nonsense-mutation i dystrofin-genet som påvist ved gen-sekvensering.



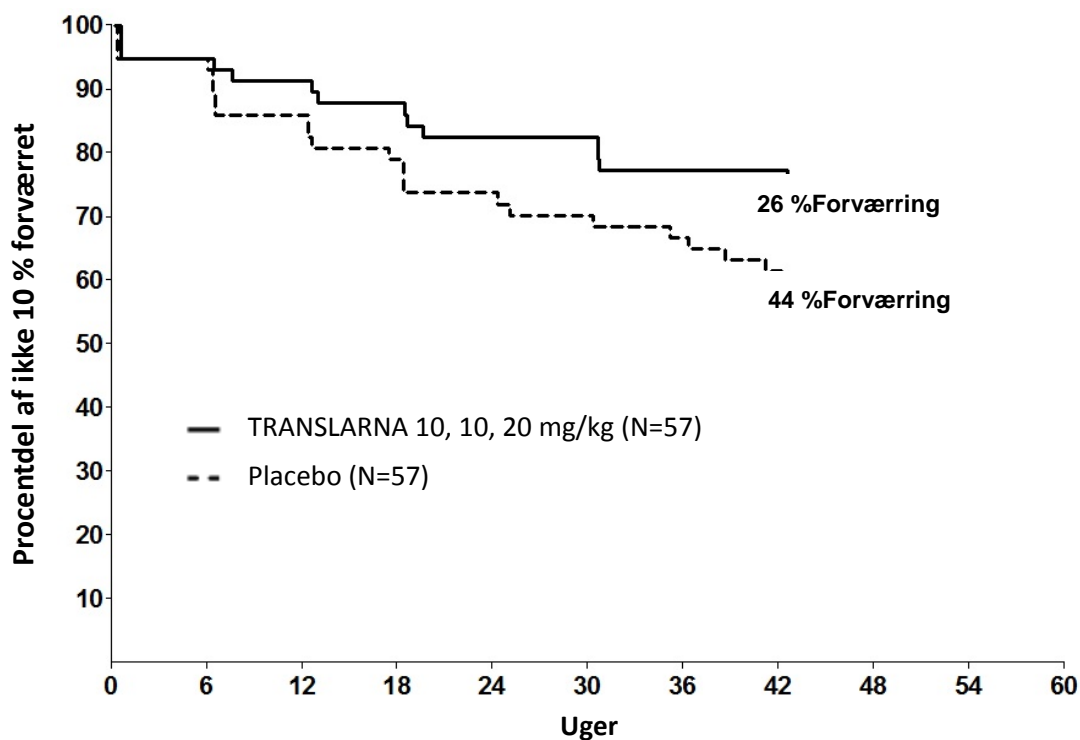
I Studie 1 vurderedes 174 mandlige patienter i alderen 5 til 20 år. Alle patienter skulle være i stand til at gå  $\geq 75$  meter uden hjælpemidler under en seks minutters gangtest (6MWT) ved screening. Størstedelen af patienter i alle behandlingsgrupper var kaukasiske (90 %). Patienter blev randomiseret i et 1:1:1 forhold, og de fik ataluren eller placebo 3 gange dagligt (morgen, middag og aften), og 57 patienter fik ataluren 40 mg/kg/dag (10, 10, 20 mg/kg), 60 fik ataluren 80 mg/dk/dag (20, 20, 40 mg/kg) og 57 fik placebo. I studie 1 viste en post-hoc analyse af det primære effektmål, at fra baseline til uge 48 udviste patienter, som fik ataluren 40 mg/kg/dag, en gennemsnitlig nedgang i 6MWD på 12,9 meter, og patienter, som fik placebo, udviste en gennemsnitlig nedgang i 6MWD på 44,1 meter (figur 1). Den gennemsnitlige ændring i observeret 6MWD fra baseline til uge 48 var således 31,3 meter bedre hos gruppen, som fik ataluren 40 mg/kg/dag, end hos gruppen, som fik placebo ( $p=0,056$ ). I en statistisk model estimering var middeldifferencen 31,7 meter (justeret  $p=0,0367$ ). Der var ingen forskel på ataluren 80 mg/kg/dag og placebo. Disse resultater indikerer, at ataluren 40 mg/kg/dag forsinker tabet af evnen til at gå hos nmDMD-patienter.

Figur 1. Gennemsnitlig ændring i 6-minutters gangtest (Studie 1)



En post-hoc analyse af tid til 10 % vedvarende forværring i 6MWD viste, at 26 % af patienterne i gruppen, som fik 40 mg/kg/dag ataluren, var blevet værre ved uge 48 sammenlignet med 44 % i placebo-gruppen ( $p=0,0652$ ) (figur 2). Der var ingen forskel på 80mg/kg/dag ataluren og placebo. Disse resultater indikerer, at færre patienter, der fik 40 mg/kg/dag ataluren, fik det værre i 6MWD i løbet af 48 uger.

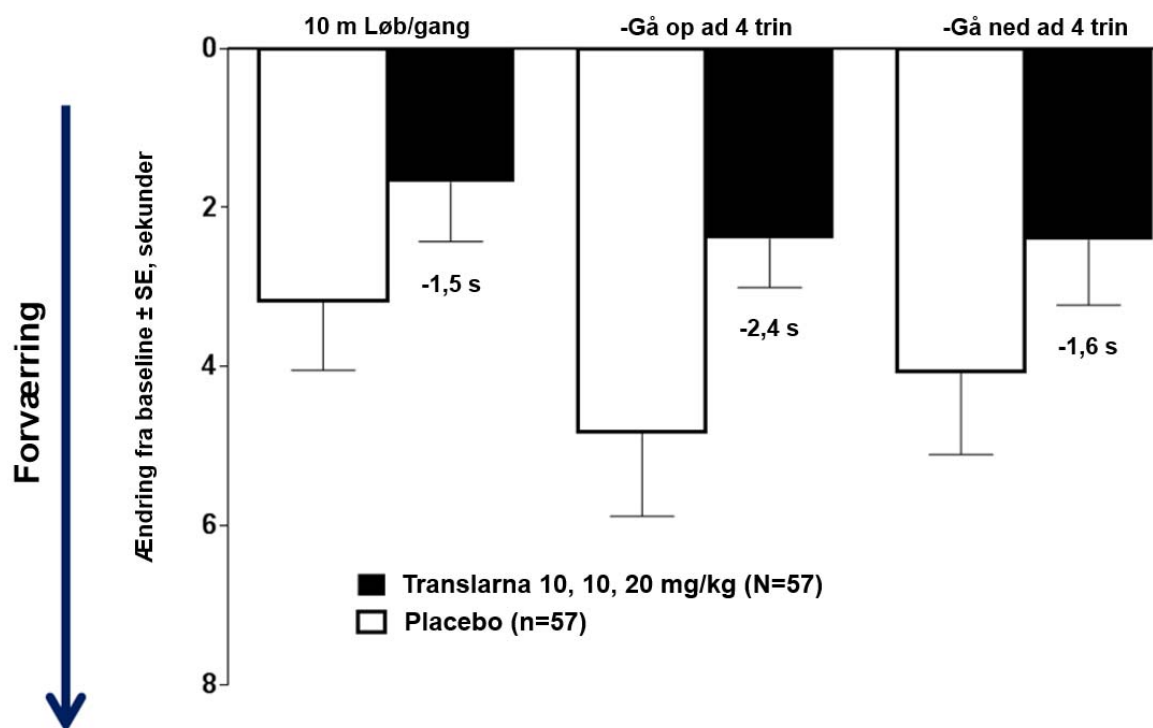
Figur 2. Kaplan-Meier kurve af tid til 10 % vedvarende forværring i 6MWD (Studie 1)



I tidssatte funktionstests (TFT'er), tests af løb/gå-tid for 10 meter, tid til at gå 4 trin op, og tid til at gå ned ad 4 trin, udviste ataluren-behandlede patienter mindre stigninger i den tid, der tager at løbe/gå. 10 meter, gå op ad 4 trin og gå ned af 4 trin, hvilket tyder på langsommere nmDMD-progression i forhold til placebo.

Middeltiden i tidssatte funktionstests fra baseline til uge 48 var bedre i ataluren 40 mg/kg/dag armen end placebo for tid til at løbe/gå 10 meter (1,5 sekunder bedre), tid til at gå op ad 4 trin (2,4 sekunder bedre), og tid til at gå ned ad 4 trin (1,6 sekunder bedre), figur 3.

Figur 3. Middelændring i tidssatte funktionstests (Studie 1)



6MWD resultater hos patienter med en baseline 6MWD < 350 meter.

Hos patienter med en baseline 6MWD < 350 meter, blev middelændringen, der blev observeret 6MWD fra baseline til uge 48, 68 meter bedre i ataluren 40 mg/kg/dag arm end i placebo-armen ( $p=0,0053$ ).

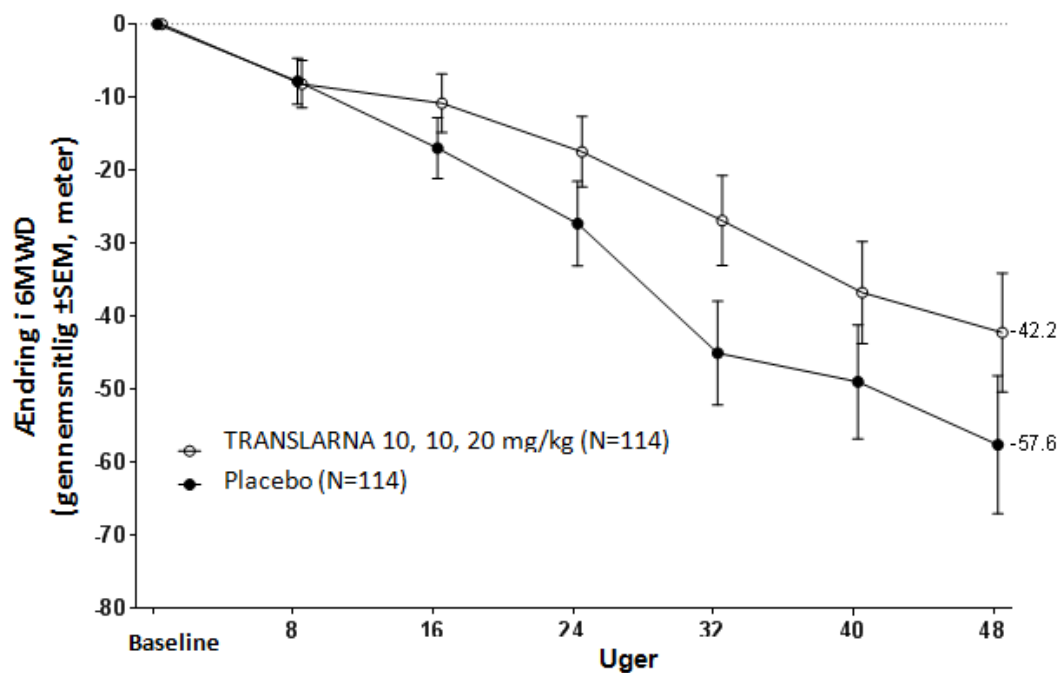
Hos disse patienter var middeltiden i tidssatte funktionstests fra baseline til uge 48 bedre i ataluren 40 mg/kg/dag arm end placebo for tid til at løbe/gå 10 meter (3,5 sekunder bedre), tid til at gå op ad 4 trin (6,4 sekunder bedre), og tid til at gå ned ad 4 trin (5,0 sekunder bedre).

I Studie 2 evalueredes 230 mandlige patienter i alderen 7 til 14 år. Alle patienter skulle være i stand til at gå  $\geq 150$  meter og mindre end 80 % blev forudsagt ikke at have behov for hjælpemidler under en screening med 6MWT. Størstedelen af patienterne i begge behandlingsgrupper var kaukasere (76 %). Patienterne blev randomiseret i et 1:1 forhold og fik ataluren 40 mg/kg/dag ( $n=115$ ) eller placebo ( $n=115$ ) 3 gange om dagen (morgen, middag og aften).

Ataluren-behandlede patienter oplevede klinisk fordel målt ved numerisk gunstige forskelle versus placebo på tværs af de primære og sekundære effektmål. Idet det primære effektmål (ændring i 6MWD fra baseline til uge 48) ikke nåede statistisk signifikans ( $p \leq 0,05$ ), bør alle andre p-værdier betragtes som nominelle.

I ITT-populationen var forskellen mellem ataluren og placebo-armene i den gennemsnitlige ændring i observeret 6MWD fra baseline til uge 48 15,4 meter bedre i ataluren 40 mg/kg/dag arm end i placeboarmen. I en statistisk baseret model var den anslåede gennemsnitlige forskel 13,0 meter ( $p=0,213$ ), Figur 4. Adskillelse mellem ataluren og placebo blev opretholdt fra uge 16 til og med studiets afslutning.

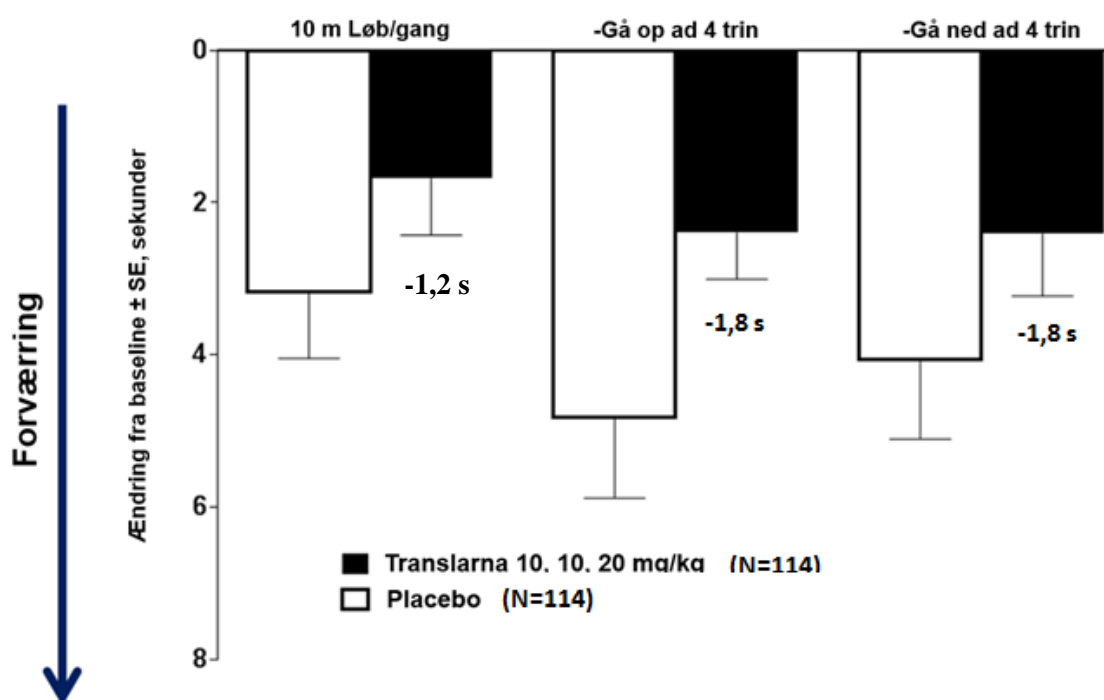
Figur 4. Gennemsnitlig ændring i seks minutters gangtest (Studie 2)



Over 48 uger viste ataluren-behandlede patienter mindre fald i muskelfunktion, hvilket fremgik af mindre stigninger i den tid, det tog at løbe/gå 10 meter, gå op ad 4 trin, og gå ned ad 4 trin i den ataluren-behandlede gruppe i forhold til placebo. Forskellene, som favoriserer ataluren versus placebo i de gennemsnitlige ændringer i tidssatte funktionstest i uge 48 i ITT-populationen, nåede tærsklen for en klinisk relevant forskel (ændringer ~1 til 1,5 sekunder).

Den gennemsnitlige ændring i tidssatte funktionstest fra baseline til uge 48 var bedre i ataluren 40 mg/kg/dag armen end placebo i observeret tid til at løbe/gå 10 meter (1,2 sekunder bedre,  $p=0,117$ ), tid til at gå op ad 4 trin (1,8 sekunder bedre,  $p=0,058$ ) og tid til at gå ned ad 4 trin (1,8 sekunder bedre,  $p=0,012$ ), Figur 5.

Figur 5. Gennemsnitlig ændring i tidssatte funktionstest (Studie 2)



Tid til forværring på 10 % i 6MWD blev defineret som sidste gang, 6MWD ikke var 10 % dårligere end ved baseline. I ITT-populationen var risikoforholdet for ataluren versus placebo 0,75 ( $p=0,160$ ), hvilket repræsenterer en reduktion på 25 % i risikoen for 10 % forværring af 6MWD.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ataluren vedrørende nmDMD for to undergrupper af den pædiatriske population fra fødslen til højst 28 dage, og spædbørn fra 28 dage til højst 6 måneder, ifølge beslutningen i det Pædiatriske Forsknings- og Udviklingsprogram (PIP) for den godkendte indikation (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med ataluren vedrørende nmDMD for en undergruppe af den pædiatriske population i alderen fra 6 måneder til højst 5 år, ifølge beslutningen i det Pædiatriske Forsknings- og Udviklingsprogram (PIP) for den godkendte indikation (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Administration af ataluren baseret på justering i h.t. legemsvægt (mg/kg) resulterede i tilsvarende steady-state eksponeringer (AUC) blandt børn og unge med nmDMD over et bredt interval af legemsvægte. Selvom ataluren stort set er uopløselig i vand, absorberes ataluren let efter peroral administration som en suspension.

### Generelle karaktersitika af ataluren efter administration

#### *Absorption*

Maksimal plasmaniveauer af ataluren opnås cirka 1,5 timer efter dosering hos forsøgspersoner, som fik lægemidlet inden for 30 minutter efter et måltid. Baseret på genfindelse af radioaktivitet i urin i et enkelt-dosis forsøg med radioaktivt mærket ataluren skønnes den orale biotilgængelighed af ataluren at være  $\geq 55\%$ . Plasmakoncentrationer af ataluren ved steady state stiger proportionelt med stigende dosis. Plasmakoncentrationer ved steady state er proportionelle med dosis for ataluren-doser mellem 10 og 50 mg/kg, og der ses ingen akkumulering efter gentagen dosering.

#### *Fordeling*

*In vitro* er ataluren 99,6 % bundet til humant plasmaprotein, og bindingen er uafhængig af plasmakoncentration. Ataluren distribueres ikke i røde blodlegemer.

#### *Biotransformation*

Ataluren metaboliseres ved konjugation i lever og tarme via uridin diphosphat glucuronosyltransferase (UGT) -enzymer, hovedsagligt UGT1A9.

*In vivo* var den eneste metabolit, som blev fundet i plasma efter peroral administration af radioaktivt mærket ataluren, ataluren-O-1 $\beta$ -acyl glucuronid. Eksponering for denne metabolit hos mennesker var cirka 8 % af AUC for ataluren i plasma.

#### *Elimination*

Plasmahalveringstiden af ataluren varierer fra 2-6 timer og påvirkes hverken af dosis eller gentagen administration. Elimination af ataluren afhænger sandsynligvis af glukuronidering af ataluren i leveren og tarmene efterfulgt af renal udskillelse af den resulterende glukuronidmetabolit.

Efter en enkelt oral dosis af radioaktivt mærket ataluren, genfindes cirka halvdelen af den administrerede radioaktive dosis i fæces og den resterende del i urinen. I urinen udgjorde uændret ataluren og acyl glucuronid metabolitten hhv.  $< 1\%$  og  $49\%$  af den administrerede dosis.

#### *Linearitet/non-linearitet*

Plasmakoncentrationer ved steady state er proportionelle med dosis for ataluren-doser mellem 10 og 50 mg/kg, og der observeres ingen akkumulering efter gentagen dosering. Baseret på data fra raske frivillige, er den relative biotilgængelighed af ataluren cirka 40 % lavere ved steady state end efter den initiale dosis. Reduktion i relativ biotilgængelighed skønnes at forekomme cirka 60 timer efter den første dosis. Steady state opnås efter cirka to uger med dosering tre gange dagligt.

### Karakteristika hos en specifik gruppe forsøgspersoner eller patienter

#### *Alder*

Baseret på data fra forsøgspersoner i alderen fra 5 år til 57 år, er der ikke nogen tilsyneladende effekt af alder på eksponering for ataluren i plasma. Dosisjustering baseret på alder er ikke nødvendig.

#### *Køn*

Kvinder var ikke inkluderet i nmDMD kliniske forsøg. Der var imidlertid ingen tilsyneladende effekt af køn på eksponering for ataluren i plasma hos andre populationer.

### *Race*

Det er usandsynligt, at atalurens farmakokinetik påvirkes signifikant af UTG1A9 polymorfisme hos en kaukasiske population. Givet det lille antal af andre racer inkluderet i de kliniske studier, kan der ikke drages konklusioner om effekten af UTG1A9 hos andre etniske grupper.

### *Nedsat nyre- eller leverfunktion*

Der er ikke blevet udført nogle forsøg med Translarna hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion skal overvåges nøje.

### *Ikke-ambulante patienter*

Der var ingen åbenlyse forskelle i hverken den relative biotilgængelighed ved steady state eller den tilsyneladende clearance på grund af manglende mobilisering. Det er ikke nødvendigt at justere dosis for patienter, som ikke længere er ambulante.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi og genotoksicitet.

Der forelå en standardpakke af reproduktionstoksicitetsstudier. Der blev ikke observeret nogen effekt på fertiliteten hos mænd og kvinder, men effekten på fertilitet ved tidlig juvenil behandling ikke undersøgt. Hos rotter og kaniner blev der fundet embryo-føtal toksicitet (f.eks. øget tidlig resorption, tab efter implantation, færre levedygtige fostre) og tegn på forsinket udvikling (øgede skeletale variationer) ved tilstedeværelse af maternel toksicitet. Eksponering ved niveauet uden observerede negative effekter (NOAEL) svarede til (kanin) eller var 4 gange (rotte) højere end den systemiske eksponering hos mennesker (40 mg/kg/dag). Der blev påvist overførsel af radioaktivt mærket ataluren gennem placenta hos rotter. Ved en enkelt testet, relativt lav, maternel dosis på 30 mg/kg, var koncentrationen af radioaktivitet hos fostre  $\leq 27\%$  af den maternelle koncentration. I toksicitetsstudier af præ-/postnatal udvikling hos rotter ved en eksponering på omtrent 5 gange den humane eksponering observeredes signifikant maternel toksicitet såvel som effekt på afkommets kropsvægt og udvikling af ambulante aktivitet. Den maternelle systemiske eksponering ved niveauet uden observerbare effekter (NOEL) for neonatal toksicitet var cirka 3 gange den humane eksponering. Ved en enkelt, relativt lav, maternel dosis på 30 mg/kg radioaktivt mærket ataluren var den højeste målte koncentration af radioaktivitet i rottemælk 37 % af den maternelle plasmakoncentration. Tilstedeværelsen af radioaktivitet i rotteungernes plasma bekræftede ungernes absorption fra mælken.

Nyretoksicitet (nefrose i det distale nefron) forekom i forsøg med gentagne orale doser hos mus ved systemisk eksponering svarende til 0,3 gange steady state AUC hos patienter, som fik Translarna ved morgen-, middags- og aftendoser på hhv. 10, 10, 20 mg/kg og højere.

I en 26-ugers transgen musemodel for karcinogenicitet, blev der ikke fundet tegn på karcinogenicitet. I et 2-års karcinogenicitetsstudie med rotter forekom der ét tilfælde af hibernoma. Endvidere blev der ved eksponering, som var meget højere end hos patienter, fundet en stigning af (sjældne) tumorer i urinblæren. At urinblæretumorer skulle være signifikant for mennesker, betragtes som usandsynligt.

Et af to 26-ugers rotteforsøg med gentagne doser, initieret hos rotter på 4-5 uger, viste en dosisrelateret stigning i forekomsten af malignt hibernoma, en sjælden tumor hos rotter. Endvidere blev ét tilfælde af malignt hibernoma fundet ved den højeste dosis i et 2-årigt karcinogenicitetsstudie hos rotter. Baggrundshyppighed af denne tumortype hos rotter, såvel som hos mennesker, er meget lav, og mekanismen, som forårsagede disse tumorer i rottestudierne (herunder relationen til behandling med ataluren), kendes ikke. Betydningen for mennesker kendes ikke.

Et 1-årigt forsøg hos hunde på 10-12 uger viste fund i binyren (fokal inflammation og degeneration i de områder af hjernebarken, der producerer glukokortikoider) og let kompromitteret kortisolproduktion efter eksogen stimulering med binyrestimulerende hormon. Disse fund blev set hos hunde ved systemisk eksponering svarende til 0,8 gange steady state AUC hos patienter, som fik

Translarna ved de respektive morgen-, middags-, og aftendoser på 40 mg/kg/dag og højere. I et distributionsstudie med rotter blev der observeret en høj koncentration af ataluren i binyren.

Foruden de ovenfor nævnte virkninger, blev der set flere andre mindre alvorlige bivirkninger i studierne med gentagen dosering; i særdeleshed reduceret vægtøgning, reduceret fødeindtagelse og øget levervægt uden et histologisk korrelat og af uvis klinisk signifikans. Desuden viste rotte- og hundestudier ændringer i plasmalipider (kolesterol og triglycerider), som antyder ændringer i fedtstofmetabolismen.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Polydextrose (E1200)

Macrogol

Poloxamer

Mannitol (E421)

Crospovidon

Hydroxyethylcellulose

Kunstig vanilje aroma: Maltodextrin, kunstige smagsstoffer og propylenglycol.

Silica, kolloid vandfri (E551)

Magnesium stearat

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant

### **6.3 Opbevaringstid**

4 år

Hver tilberedt dosis administreres fortrinsvis umiddelbart efter tilberedning. Den tilberedte dosis skal kasseres, hvis den ikke anvendes inden for 24 timer efter tilberedning, hvis den opbevares nedkølet (2 – 8 °C), eller inden for 3 timer ved opbevaring ved stuetemperatur (15 – 30 °C).

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Opbevaringsforhold efter tilberedning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Varmeforseglet aluminiumlamineret foliebrev: polyethylenterephthalat (børnesikring), polyethylen (farve og polyester/folie-binding), aluminiumfolie (fugtspærre), klæbestof (polyurethan-klasse), copolymer af ethylen og methacrylsyre (forseglingsresin til pakningsintegritet).

Pakning med 30 breve.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Breve bør først åbnes, når dosis skal tilberedes. Hele brevets indhold skal blandes med mindst 30 ml væske (vand, mælk, frugtjuice), eller 3 spiseskefulde halvflydende mad (yoghurt eller æblemos). Den tilberedte dosis skal blandes godt inden administration. Mængden af væske eller halvflydende mad kan øges i henhold til patientens præference.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.



## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

Translarna 125 mg granulat til oral suspension  
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg granulat til oral suspension  
EU/1/13/902/002

Translarna 1.000 mg granulat til oral suspension  
EU/1/13/902/003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 31. juli 2014  
Dato for seneste fornyelse: 16. juni 2017

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE  
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER  
GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Almac Pharma Services Ltd.  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Co. Armagh BT63 5UA  
Storbritannien

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette lægemiddel inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

**E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSKEDT AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

Det er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14, stk. 7, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Tidsfrist</b>
For at bekræfte effekten og sikkerheden af ataluren til behandling af ambulante patienter med nmDMD på 5 år eller mere, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen foretage og indsende resultaterne af et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg på 18 måneder efterfulgt af en open-label forlængelse på 18 måneder ifølge en aftalt protokol.	En afsluttende forsøgsrapport skal indsendes Tidsfrist: September 2021

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Æske

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Translarna 125 mg granulat til oral suspension  
ataluren

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert brev indeholder 125 mg ataluren

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat til oral suspension  
30 breve

**5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/902/001 125 mg granulat til oral suspension

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16 INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Translarna 125 mg



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****Aluminiumbrev****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)**

Translarna 125 mg granulat til oral suspension  
ataluren

Oral anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

125 mg

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Æske

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Translarna 250 mg granulat til oral suspension  
ataluren

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert brev indeholder 250 mg ataluren

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat til oral suspension  
30 breve

**5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/902/002 250 mg granulat til oral suspension

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16 INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Translarna 250 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****Aluminiumbrev****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)**

Translarna 250 mg granulat til oral suspension  
ataluren

Oral anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

250 mg

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Æske

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Translarna 1.000 mg granulat til oral suspension  
ataluren

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert brev indeholder 1.000 mg ataluren

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat til oral suspension  
30 breve

**5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/902/003 1.000 mg granulat til oral suspension

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Translarna 1.000 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**Aluminiumbrev**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER INDGIVELSESVÆJ(E)**

Translarna 1.000 mg granulat til oral suspension  
ataluren

Oral anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1.000 mg

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## Indlægsseddel: Information til patienten

**Translarna 125 mg granulat til oral suspension**  
**Translarna 250 mg granulat til oral suspension**  
**Translarna 1.000 mg granulat til oral suspension**  
ataluren

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Translarna
3. Sådan skal du tage Translarna
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### 1. Virkning og anvendelse

Translarna er et lægemiddel, der indeholder det aktive stof ataluren.

Translarna anvendes til at behandle Duchennes muskeldystrofi, der er forårsaget af en specifik genetisk defekt, der påvirker normal muskelfunktion.

Translarna anvendes til at behandle patienter på 5 år eller derover, som kan gå.

Du eller dit barn er blevet testet af din læge før påbegyndelse af behandlingen med Translarna for at bekræfte, at din sygdom er egnet til behandling med dette lægemiddel.

### Hvordan virker Translarna?

Duchennes muskeldystrofi er forårsaget af genetiske ændringer, der resulterer i en abnormitet i et muskelprotein, er kaldes dystrofin, som er nødvendig for, at musklerne kan fungere korrekt. Translarna muliggør produktionen af virksom dystrofin, og hjælper musklerne til at fungere korrekt.

### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Translarna

#### Tag ikke Translarna:

- Hvis du er allergisk over for ataluren eller et af de øvrige indholdsstoffer i lægemidlet (angivet i pkt. 6).
- Hvis du får behandling med visse typer antibiotika såsom gentamicin, tobramycin eller streptomycin ved injektion i en vene.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Din læge skal have foretaget en blodprøve for at bekræfte, at din sygdom er egnet til behandling med Translarna. Hvis du har lever- eller nyreproblemer, skal din læge regelmæssigt kontrollere din lever- og nyrefunktion.

Din læge vil teste niveauerne af lipider (fedtstoffer som f.eks. kolesterol og triglycerider) i dit blod- og nyrefunktion hver 6. til 12. måned. Din læge vil tage dit blodtryk hver 6. måned, hvis du tager et kortikosteroid-lægemiddel.

### Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn under 5 år, da det ikke er blevet afprøvet hos denne gruppe patienter.

### Brug af anden medicin sammen med Translarna

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. I særdeleshed må du ikke tage Translarna sammen med antibiotika, der indeholder gentamicin-, tobramycin- eller streptomycin, der indgives som injektioner. Det kan påvirke din nyrefunktion.

Fortæl det til lægen, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:

Lægemiddel	Normalt ordineret til
aciclovir	behandling af skoldkopper [varicella]
adefovir	behandling af kronisk hepatitis B og/eller hiv
atorvastatin	lipidsænkning
benzylpenicillin	alvorlige infektioner
bumetanid	behandling eller forebyggelse af hjertesvigt
captopril	behandling eller forebyggelse af hjertesvigt
ciprofloxacin	behandling af infektioner
famotidin	behandling af aktivt sår på tolvfingertarmen, gastroøsofageal reflux-sygdom
furosemid	behandling eller forebyggelse af hjertesvigt
methotrexat	rheumatoid arthrit, psoriasis
olmesartan	essentiell hypertension hos voksne
oseltamivir	forebyggelse af influenza
phenobarbital	indsovningsmiddel, forebyggelse af krampeanfald
pitavastatin	lipidsænkning
pravastatin	lipidsænkning
rifampicin	behandling af tuberkulose
rosuvastatin	lipidsænkning
sitagliptin	type 2 diabetes
telmisartan	behandling eller forebyggelse af hjertesvigt
valsartan	behandling eller forebyggelse af hjertesvigt

Nogle af disse lægemidler blev ikke testet sammen med Translarna, og det er muligt, at din læge vil overvåge dig nøje.

### Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Hvis du bliver gravid, mens du tager Translarna, skal du straks tale med lægen, da det anbefales, at du ikke tager Translarna, mens du er gravid eller ammer.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Du må ikke køre bil, cykle eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel.

### 3. Sådan skal du tage Translarna

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Translarna fås i breve med følgende styrker: 125 mg, 250 mg and 1.000 mg ataluren pr. brev. Din læge eller apotekspersonalet vil fortælle dig det nøjagtige antal breve og hvilken styrke, du skal tage på hvert tidspunkt.

Din Translarna-dosis afhænger af din kropsvægt. Den anbefalede dosis er 10 mg/kg kropsvægt om morgenen, 10 mg/kg kropsvægt om middagen, og 20 mg/kg kropsvægt om aftenen (hvilket giver en samlet dosis på 40 mg/kg kropsvægt).

Lægemidlet tages gennem munden blandet med væske eller halvfast føde.

Åbn først brevet, når du skal tage lægemidlet, og brug hele brevet indhold. Hele brevet indhold skal blandes med mindst 30 ml væske (vand, mælk, frugtjuice) eller 3 spiseskefulde halvflydende mad (yoghurt eller æblemos). Bland den tilberedte dosis godt før du tager den. Mængden af væske eller halvflydende mad kan øges efter eget ønske.

Doseringstabel

Vægtklasse (kg)		Antal breve								
		Morgen			Middag			Aften		
		125 mg breve	250 mg breve	1.000 mg breve	125 mg breve	250 mg breve	1.000 mg breve	125 mg breve	250 mg breve	1.000 mg breve
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

Tag Translarna gennem munden 3 gange dagligt; morgen, middag og aften. Der bør være 6 timer mellem morgen- og middagsdoserne, 6 timer mellem middags- og aftendoserne, og 12 timer mellem aftendosen og den første dosis den næste dag. Du kan f.eks. tage Translarna kl. 7:00 om morgenen med morgenmaden, kl. 13:00 midt på dagen med frokosten, og igen kl. 19:00 om aftenen med aftensmaden.

Drik vand eller andre væsker regelmæssigt for at undgå væsketab, mens du tager Translarna.

### **Hvis du har taget for meget Translarna**

Kontakt lægen, hvis du tager mere end den anbefalede dosis Translarna.  
Du kan få let hovedpine, kvalme, opkastning eller diaré.

### **Hvis du har glemt at tage Translarna**

Tag dosis, hvis du er mindre end 3 timer for sent på den med at tage Translarna efter morgen- eller middagsdosis, eller mindre end 6 timer for sent på den med aftendosis. Husk at tage den næste dosis til tiden.

Hvis du er mere end 3 timer for sent på den med morgen- eller middagsdosis, eller mere end 6 timer for sent på den med aftendosis, må du ikke tage dosis. Men du skal tage den næste dosis til tiden.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Det er vigtigt at tage den korrekte dosis. Translarna vil muligvis ikke være lige så effektiv til behandling af dine symptomer, hvis du tager mere end den anbefalede dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Translarna**

Du må ikke holde op med at tage Translarna uden at tale med din læge.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Du kan få en eller flere af de følgende bivirkninger, efter at du har taget Translarna:

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

- Opkastning

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- Nedsat appetit
- Høje blodkoncentrationer af triglycerid
- Hovedpine
- Sløj
- Vægttab
- Højt blodtryk
- Hoste
- Næseblod
- Forstoppelse
- Luft i maven
- Opstød
- Mavegener
- Mavesmerter
- Udslæt
- Smerter i arm eller ben
- Brystsmerter
- Ufrivillig vandladning
- Blod i urinen
- Feber

Hyppighed ikke kendt (frekvensen kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- Stigninger i fedtstoffer i blodet
- Stigninger i nyrefunktionstest

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og brevet. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Tag hver tilberedt dosis umiddelbart efter tilberedning. Kasser den tilberedte dosis, hvis den ikke tages inden for 24 timer efter tilberedning, hvis den opbevares nedkølet (2 - 8 °C), eller inden for 3 timer ved stuetemperatur (15 - 30 °C).

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Translarna indeholder:**

Translarna fås i 3 styrker, som hver indeholder hhv. 125 mg, 250 mg og 1.000 mg af det aktive stof, der kaldes ataluren. Øvrige indholdsstoffer: polydextrose (E1200), macrogol, poloxamer, mannitol (E421), crospovidon, hydroxyethylcellulose, kunstig vaniljearoma (maltodextrin, kunstige aromastoffer og propylenglycol), kolloid vandfri silica (E551), magnesiumstearat.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Translarna er hvidt til off-white granulat til oral suspension i breve.

Translarna fås i pakninger med 30 breve.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

PTC Therapeutics International Limited

5th Floor

3 Grand Canal Plaza

Grand Canal Street Upper

Dublin 4

D04 EE70

Irland

**Fremstiller**

Almac Pharma Services  
22 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon BT63 5QD  
Storbritannien

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.