

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Translarna 125 mg granulat til mikstur, suspensjon
Translarna 250 mg granulat til mikstur, suspensjon
Translarna 1 000 mg granulat til mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Translarna 125 mg granulat til mikstur, suspensjon
Hver dosepose inneholder 125 mg ataluren.

Translarna 250 mg granulat til mikstur, suspensjon
Hver dosepose inneholder 250 mg ataluren.

Translarna 1 000 mg granulat til mikstur, suspensjon
Hver dosepose inneholder 1 000 mg ataluren.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat til mikstur, suspensjon.
Hvitt til off-white granulat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Translarna er indisert til behandling av Duchenne muskeldystrofi som et resultat av nonsense-mutasjon i dystrofingenet, hos ambulatoriske pasienter i alderen 2 år og eldre (se pkt. 5.1).

Tilstedeværelsen av en nonsense-mutasjon i dystrofingenet bør fastslås ved genetiske prøver (se pkt. 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Translarna bør kun initieres av spesialistleger som har erfaring med behandling av Duchenne/Becker muskeldystrofi.

Dosering

Ataluren skal administreres oralt 3 ganger daglig.

Den første dosen skal tas på morgenen, den andre på ettermiddagen og den tredje på kvelden. Anbefalte doseintervaller er 6 timer mellom morgen- og ettermiddagsdosen, 6 timer mellom ettermiddags- og kveldsdosen, og 12 timer mellom kveldsdosen og den første dosen etterfølgende dag.

Den anbefalte dosen er 10 mg/kg kroppsvekt på morgenen, 10 mg/kg kroppsvekt på ettermiddagen, og 20 mg/kg kroppsvekt på kvelden (for en total dagsdose på 40 mg/kg kroppsvekt).

Translarna er tilgjengelig i doseposer på 125 mg, 250 mg eller 1 000 mg. Tabellen nedenfor gir informasjon om hvilke(n) doseposestyrke(r) som skal brukes under forberedelsen av den anbefalte dosen basert på vektskalaen.

Vektskala (kg)		Antall doseposer								
		Morgen			Ettermiddag			Kveld		
		125 mg dose-poser	250 mg dose-poser	1 000 mg dose-poser	125 mg dose-poser	250 mg dose-poser	1 000 mg dose-poser	125 mg dose-poser	250 mg dose-poser	1 000 mg dose-poser
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 glemt dose

Ved en forsinkelse i administreringen av ataluren på mindre enn 3 timer etter morgen- eller ettermiddagsdosen, eller mindre enn 6 timer etter kveldsdosen, så skal dosen tas uten å forandre noe i påfølgende doseringsskjema. Ved en forsinkelse på mer enn 3 timer etter morgen- eller ettermiddagsdosen eller mer enn 6 timer etter kveldsdosen skal ikke dosen tas, og pasienten skal gå tilbake til sitt vanlige doseringsskjema. Pasienten skal ikke ta en dobbel eller ekstra dose hvis en dose blir glemt. Det er viktig å gi rett dose. Å øke dosen mer enn den anbefalte dosen kan gi redusert effekt.

Spesielle populasjoner

Eldre

Sikkerhet og effekt av ataluren hos pasienter i alderen 65 år og eldre har enda ikke blitt fastslått (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Behandling av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min) eller nyresykdom i sluttstadiet anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering kreves for pasienter med mild, moderat eller alvorlig grad av nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Pediatrike pasienter med en kroppsvekt ≥ 12 kg behandles i henhold til doseanbefalingene etter kroppsvektintervall (se doseringstabellen over). Den anbefalte dosen er den samme for alle aldersintervaller, dvs. 10 mg/ kroppsvekt om morgenen, 10 mg/kg kroppsvekt midt på dagen og 20 mg/kg kroppsvekt om kvelden (for en total daglig dose på 40 mg/kg kroppsvekt).

Sikkerhet og effekt av Translarna hos barn <12 kg og i alderen 6 måneder til 2 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Translarna skal administreres oralt etter å ha blandet det til en suspensjon i flytende eller halvfast mat. Doseposer skal kun åpnes under doseforberedelse. Hele innholdet av hver dosepose skal blandes med minst 30 ml væske (vann, melk, fruktjuice) eller 3 spiseskjeer med halvfast mat (yoghurt eller eplemos). Den tilberedte dosen skal blandes ordentlig før administrering. Mengden av væske eller halvfast mat kan økes basert på pasientens preferanser. Pasientene skal ta hele dosen.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av intravenøse aminoglykosider (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter som ikke har en nonsense-mutasjon

Pasienter må ha en nonsense-mutasjon i dystrofinet som en del av deres underliggende sykdomstilstand, som fastslått ved genetisk testing. Pasienter som ikke har en nonsense-mutasjon må ikke få ataluren.

Nedsatt nyrefunksjon

En økning i atalureksposering og i atalurenmetabolitt har blitt rapportert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min). Toksisiteten til metabolitten er ukjent. Høyere atalureksposering ble tilknyttet potensiell reduksjon i effektivitet. Derfor skal pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyresykdom i sluttstadiet kun behandles med ataluren hvis forventet klinisk fordel er større enn den potensielle risikoen, og de skal overvåkes nøye for mulig metabolittoksisitet og reduksjon av effektivitet. En lavere atalurendose skal vurderes.

Behandlingen skal ikke initieres hos tidligere ubehandlede pasienter med eGFR < 30 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

Endringer i lipidprofilen

Siden endringer i lipidprofilen (økte triglyserider og kolesterol) ble rapportert hos noen pasienter i kliniske utprøvinger, er det anbefalt at totalkolesterol, LDL, HDL og triglyserider skal overvåkes på årlig basis hos nonsense-mutasjon Duchennes muskeldystrofi (nmDMD)-pasienter som får ataluren, eller ved behov oftere, basert på pasientens kliniske status.

Hypertensjon og samtidig bruk av systemiske kortikosteroider

Siden hypertensjon ble rapportert for noen pasienter i kliniske studier ved bruk av systemiske kortikosteroider samtidig, anbefales det at hvilende systolisk og diastolisk blodtrykk skal overvåkes hver 6. måned hos nmDMD-pasienter som får ataluren samtidig med kortikosteroider, eller ved behov oftere, basert på pasientens kliniske status.

Overvåkning av nyrefunksjon

Siden en liten økning i gjennomsnittlig serumkreatinin, blodureanitrogen (BUN), og cystatin C ble observert i de kontrollerte studiene av nmDMD, anbefales det at serumkreatinin, BUN og cystatin C blir overvåket hver 6. til 12. måned hos nmDMD-pasienter som får ataluren, eller ved behov oftere, basert på pasientens kliniske status.

Potensielle interaksjoner med andre legemidler

Forsiktighet bør utvises når ataluren administreres sammen med legemidler som er indukere av UGT1A9, eller substrater av OAT1 eller OAT3 (se pkt. 4.5).

Aminoglykosider

Aminoglykosider har vist å redusere “readthrough”-aktivitet av ataluren *in vitro*. I tillegg ble det sett at ataluren øker nyretoksisiteten av intravenøse aminoglykosider. Man skal unngå samtidig inntak av disse legemidlene med ataluren (se pkt. 4.3). Siden mekanismen som gjør at ataluren øker nyretoksisiteten av intravenøse aminoglykosider er ukjent, anbefaler man ikke bruk av andre nyretoksiske legemidler samtidig som ataluren. Hvis dette er uunngåelig (f.eks. vancomycin for å behandle MRSA) anbefales det at man overvåker nyrefunksjonen nøye (se pkt. 4.5)

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Aminoglykosider

Ataluren skal ikke gis sammen med intravenøse aminoglykosider, basert på tilfeller med nedsatt nyrefunksjon som er observert i en klinisk studie hos pasienter med nmCF (se pkt. 4.3).

Økninger i serumkreatinin forekom hos flere nmCF-pasienter som ble behandlet med ataluren og intravenøse aminoglykosider sammen med andre antibiotika for forverring av cystisk fibrose. Serumkreatinin-økningene løste seg i alle tilfeller med seponering av intravenøs aminoglykosid, og enten fortsettelse eller avbrudd av Translarna. Disse funnene viste at samtidig administrering av Translarna og intravenøse aminoglykosider kan potensierte den nyretoksiske effekten av aminoglykosider. Hvis behandling med intravenøse aminoglykosider er nødvendig bør derfor behandlingen med Translarna stoppes, og kan settes i gang igjen 2 dager etter at administreringen av aminoglykosid har blitt avsluttet. Effekten av samtidig administrering av ataluren og andre nefrotoksiske legemidler er ikke kjent.

Dehydrering kan være en medvirkende faktor i noen av disse tilfellene. Pasienter bør opprettholde en tilstrekkelig hydrering mens de tar ataluren (se pkt. 4.4).

Effekt av andre legemidler på atalurens farmakokinetikk

Basert på *in vitro*-studier, er ataluren et substrat av UGT1A9. Samtidig administrering av rifampicin, en sterk induker av metabolske enzymer, inkludert UGT1A9, reduserte ataluren-eksponeringen med 29 %. Betydningen av disse funnene for mennesker er ukjent. Forsiktighet bør utvises når ataluren administreres sammen med legemidler som er indukere av UGT1A9 (f.eks. rifampicin).

Effekt av ataluren på andre legemidlers farmakokinetikk

Basert på *in vitro*-studier har ataluren potensiale til å hemme UGT1A9, organisk aniontransportør 1 (OAT1), organisk aniontransportør 3 (OAT3) og organisk aniontransporterende polypeptid 1B3 (OATP1B3). Samtidig administrasjon av ataluren med mykofenolatmofetil hos friske personer påvirker ikke eksponeringen av den aktive metabolitten, mykofenolsyre (et substrat av UGT1A9). Ingen dosejustering er nødvendig når ataluren gis samtidig med legemidler som er substrater for UGT1A9.

I en klinisk studie for å evaluere potensialet for at ataluren hemmer OATP1B3-transportsystemet ved bruk av en enkel dose av 80 mg telmisartan, et *in vitro*-selektivt OATP1B3-substrat, økte ataluren eksponeringen overfor temisartan med 28 %. Denne virkningen er ansett klinisk irrelevant. Men størrelsen på denne virkningen kan være større for 40 mg dose av temisartan. Derfor skal det utvises forsiktighet når ataluren administreres samtidig med legemidler som er substrater av OAT1 eller OATP1B3 på grunn av risikoen for økt konsentrasjon av disse legemidlene (f.eks. oseltamivir, aciklovir, captopril, furosemid, bumetanid, valsartan, pravastatin, rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin).

Forsiktighet skal også utvises når ataluren administreres sammen med OAT3-substrater (f.eks. ciprofloksacin), spesielt OAT-3 substrater med et smalt terapeutisk vindu. I en klinisk studie var graden av eksponeringen for ciprofloksacin 32 % høyere i nærvær av ataluren. I en separat klinisk studie var graden av eksponering for adefovir 60 % høyere i nærvær av ataluren. Forsiktighet bør utvises når ataluren blir administrert samtidig med adefovir.

Basert på *in vitro*-studier forventes ikke ataluren å være en hemmer av verken P-gp-mediert transport eller av cytokrom P450-mediert metabolisme. Likeså forventes det ikke at ataluren *in vivo* er en inducer av cytokrom P450-isoenzymer.

Samtidig administrering av kortikosteroider (deflazacort, prednison eller prednisolon) med ataluren påvirker ikke plasmakonsentrasjonen av ataluren. Ingen kliniske relevante forandringer ble sett i plasmakonsentrasjonen av kortikosteroider ved samtidig administrering med ataluren. Disse data indikerer ingen tilsynelatende legemiddel-legemiddel-interaksjon mellom kortikosteroider og ataluren, og det er ikke noe behov for dosejusteringer.

Legemidler som påvirker P-glykoprotein-transportøren

In vitro er ataluren ikke et substrat for P-glykoprotein-transportøren. Det er usannsynlig at atalurens farmakokinetikk vil påvirkes av legemidler som hemmer P-glykoprotein-transportøren.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av ataluren hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet kun ved doser som resulterte i maternal toksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av ataluren under graviditet.

Amming

Det er ukjent om ataluren eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av ataluren eller dets metabolitter i melk (for detaljer se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Amming skal opphøre ved behandling med ataluren.

Fertilitet

Ikke-kliniske data fra en standard fertilitetsstudie med han- og hunnrotter har ikke vist noen fare for mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Effekt av ataluren på kjøring, sykling eller ved bruk av maskiner har ikke blitt testet. Pasienter som opplever svimmelhet bør være varsomme når de kjører, sykler eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen for ataluren er basert på samlet data fra to randomiserte, dobbeltblinde, 48-ukers placebokontrollerte studier, utført på totalt 232 mannlige pasienter med Duchennes muskeldystrofi (nmDMD) forårsaket av nonsense-mutasjon, behandlet med anbefalt dose på 40 mg/kg/dag (10, 10, 20 mg/kg, n=172) eller med en dose på 80 mg/kg/dag (20, 20, 40 mg/kg, n =60), sammenlignet med placebobehandlede pasienter (n=172).

De mest vanlige bivirkningene i de 2 placebokontrollerte studiene var oppkast, diaré, kvalme, hodepine, smerter i øvre abdomen og flatulens. Dette forekom hos ≥ 5 % av alle ataluren-behandlede pasienter. I begge studiene avbrøt 1/232 (0,43 %) pasienter behandlet med ataluren på grunn av en bivirkning med forstoppelse, og 1/172 (0,58 %) placebopasienter avbrøt behandlingen på grunn av en bivirkning med sykdomsprogresjon (tap av førlighet).

En åpen studie ble utført inkludert pasienter i alderen 2–5 år (n = 14) for å evaluere PK og sikkerheten til ataluren. En høyere frekvens av ubehag (7,1 %), pyreksi (42,9 %), øreinfeksjon (28,6 %) og utslett (21,4 %) ble rapportert hos pasienter i en alder på 2–5 år i sammenligning med pasienter 5 års alder og eldre. Men disse betingelsene er rapportert hyppigere hos yngre barn generelt. Sikkerhetsdata fra 28 ukers behandling viste en lignende sikkerhetsprofil for ataluren hos pasienter på 2–5 år i sammenligning med pasienter på 5 år og eldre.

Bivirkningene hadde generelt mild eller moderat alvorlighetsgrad, og ingen behandlingsrelaterte alvorlige bivirkninger ble rapportert blant ataluren-behandlede pasienter i disse 2 studiene.

Tabulert liste over bivirkninger

Bivirkningene rapportert hos pasienter med nmDMD, som ble behandlet med den anbefalte daglige dosen på 40 mg/kg/dag ataluren i de 2 placebokontrollerte studiene er vist i Tabell 1. Bivirkninger rapportert i >1 pasient i 40 mg/kg/dag-gruppen med en frekvens som er høyere enn placebogruppen, er vist i MedDRA organsystemklasse, foretrukket term og frekvens. Frekvensgrupperingene er definert til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$) og vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Tabell 1. Bivirkninger rapportert i >1 ataluren-behandlede pasienter med nmDMD med en frekvens som er høyere enn placebo i de 2 placebokontrollerte studiene (samlet analyse)

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Frekvens ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Minsket matlyst hypertriglyseridemi	Endringer i lipidprofilen (økte triglyserider og kolesterol)
Nevrologiske sykdommer		Hodepine	
Karsykdommer		Hypertensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, epistakse	
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast	Kvalme, smerter i øvre abdomen, flatulens, magebesvær, forstoppelse	
Hud- og underhudssykdommer		Erytematose	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Smerter i ekstremiteter, muskel- og skjelettbrystmerter	
Sykdommer i nyre og urinveier		Hematuri, enurese	Endringer i nyrefunksjonstester (økt kreatinin, blodureanitrogen, cystatin C)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Feber, vekttap	

En 48 timers åpen forlengelsesstudie hos pasienter med nmDMD som var ambulante eller ikke-ambulante, viste en lignende sikkerhetsprofil. Sikkerhetsdata over lengre tid er ikke tilgjengelige

Beskrivelse av valgte bivirkninger (laboratorieabnormaliteter)

Serumlipider

En økning i serumlipider, dvs. kolesterolog triglyserider, ble observert. Det har vært tilfeller rapportert der denne økningen til unormalt høye verdier ble observert allerede etter 4 uker.

Tester på nyrefunksjon

Under derandomiserte, placebokontrollerte studiene av nmDMD, ble små økninger i gjennomsnittlig serumkreatinin, BUN, og cystatin C observert. Verdiene hadde en tendens til å stabilisere seg tidlig i studien og økte ikke mer med fortsatt behandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Friske, frivillige som fikk en enkel oral dose på 200 mg/kg med ataluren opplevde forbigående, milde symptomer på hodepine, kvalme, oppkast og diaré. Ingen alvorlige bivirkninger ble observert hos disse personene. I tilfeller med en mistenkt overdose, skal støttende medisinsk behandling gis, inkludert konsultasjon med en lege og nøye observasjon av pasientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre legemidler for sykdommer i muskel-skjelettsystemet, ATC-kode: M09AX03

Virkningsmekanisme

En nonsense-mutasjon i DNA resulterer i etprematurt stopp-kodon innenfor et mRNA. Dettepremature stopp-kodonet i mRNA forårsaker sykdom ved å avslutte oversettelse før et full-lengde protein blir generert. Ataluren muliggjør en ribosomal readthrough av mRNA som inneholder etprematurt stopp-kodon, noe som resulterer i produksjon av et full-lengde protein.

Farmakodynamiske effekter

Ikke-kliniske *in vitro*-eksperimenter i nonsense-mutasjon cellulære analyser og fiskelarver kultivert i en ataluren-løsning, har vist at ataluren aktiverte ribosomal readthrough med et klokkeformet (invertert-U-formet) konsentrasjon-respons forhold. Det er hypotetisert at *in vivo*-doserenspons forhold også kan være klokkeformet, men *in vivo*-data var for begrenset til å bekrefte denne hypotesen i en musemodell for nmDMD og for mennesker.

Ikke-kliniske *in vitro*-studier antyder at kontinuerlig eksponering av ataluren kan være viktig for å maksimere aktivitet, og at effekter av den aktive substansen på ribosomal readthrough av premature stopp-kodoner reverseres kort tid etter avvenning av ataluren.

Klinisk effekt og sikkerhet

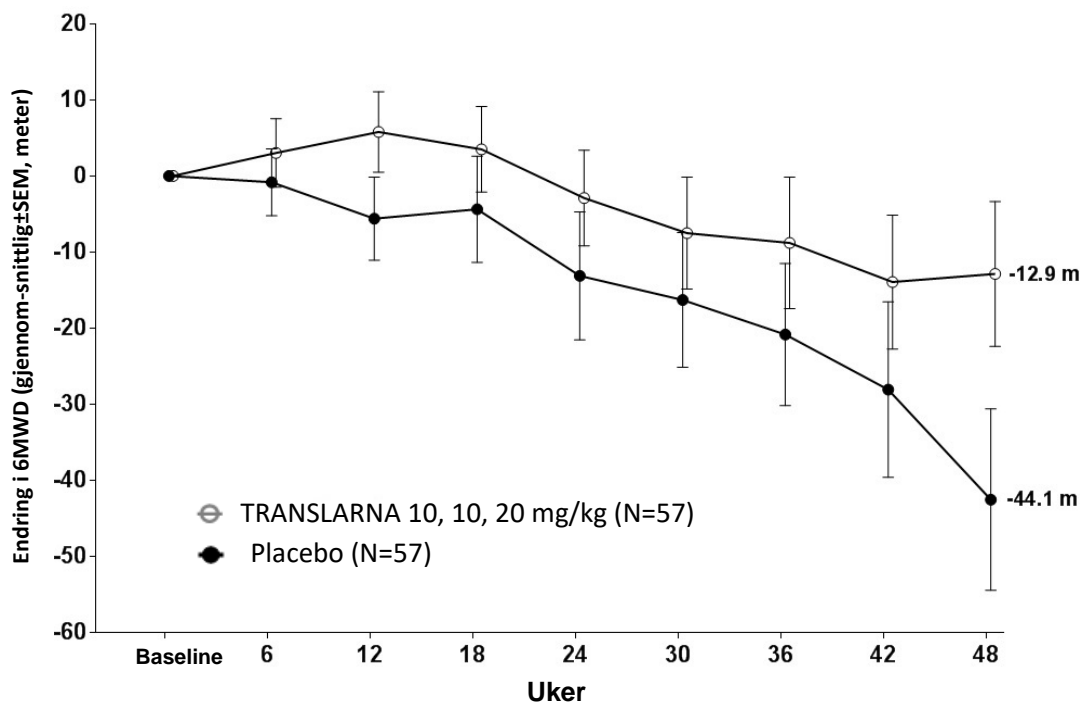
Effekten og sikkerheten tilTranslarna ble fastslått i 2 randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollertestudier av nmDMD. Det primære effektendepunktet i begge studier var endring i 6-minutters gangetest (6MWD) i Uke 48. Andre endepunkter inkludert i begge studiene var tiden til persistent 10 % forverring i 6MWD, endring i tiden det tok til å løpe/gå 10 meter Uke 48, endring i tiden det tok å gå opp 4 trapper i Uke 48, og endring i tiden det tok å gå ned 4 trapper i Uke 48. Pasienter ble pålagt å ha dokumentert bekreftelse på nærvær av nonsense-mutasjon i dystrofin-genet, bestemt ved genesekvensering.

Studie 1 evaluerte 174 mannlige pasienter i alderen 5 til 20 år. Alle pasientene ble pålagt å være i stand til å gå ≥ 75 meter uten behov for hjelpeanordninger under en screenet 6-minutters gangetest (6MWD). Majoriteten av pasientene i alle behandlingsgrupper var kaukasiske (90 %). Pasientene ble randomisert i en 1:1:1 ratio, og fikk ataluren eller placebo 3 ganger per dag (morgen, ettermiddag og kveld), 57 fikk ataluren 40 mg/kg/dag (10, 10, 20 mg/kg), 60 fikk ataluren 80 mg/kg/dag (20-, 20-, 40 mg/kg), og 57 fikk placebo.

I Studie 1 viste en post-hoc-analyse av det primære endepunktet at fra baseline til Uke 48 hadde pasienter som fikk ataluren 40 mg/kg/dag en 2,9-meters gjennomsnittlig nedgang i 6MWD, og pasienter som fikk placebo hadde en 44,1-meter gjennomsnittlig nedgang i 6MWD (Figur 1). Den gjennomsnittlige endringen i observert 6MWD fra baseline til Uke 48 var derfor 31,3 meter bedre i ataluren 40 mg/kg/dag-armen enn i placebo-armen ($p = 0,056$). I en statistisk modellestimering var gjennomsnittsforskjellen 31,7 meter (justert $p = 0,0367$). Det var ingen forskjell mellom ataluren 80 mg/kg/dag og placebo.

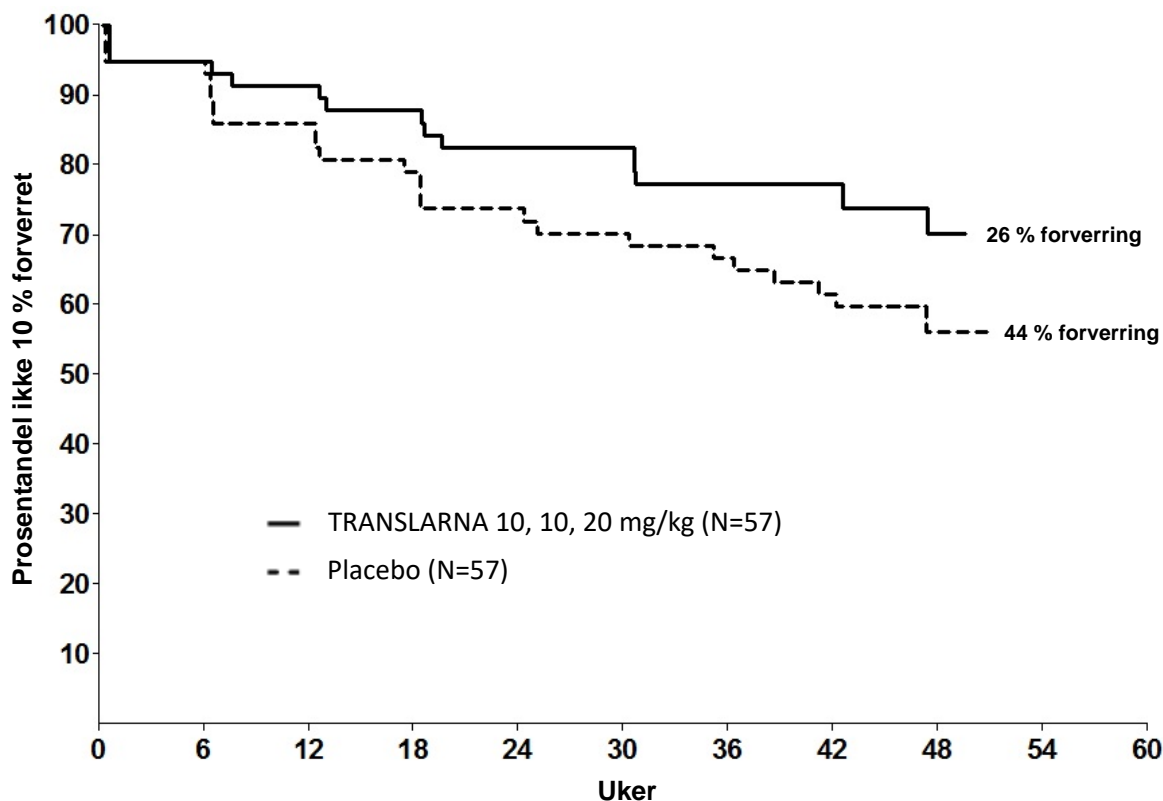
Disse resultatene indikerer at ataluren 40 mg/kg/dag bremser tapet av evnen til å gå hos nmDMD-pasienter.

Figur 1. Gjennomsnittlig endring i 6-minutters gå distanse (Studie 1)



En post-hoc-analyse av tid til vedvarende 10 % forverring i 6MWD viste at 26 % av pasientene i ataluren 40 mg/kg/dag-armen hadde progrediert i Uke 48 sammenlignet med 44 % i placebo-gruppen ($p = 0,0652$) (Figur 2). Det var ingen forskjell mellom ataluren 80 mg/kg/dag og placebo. Disse resultatene indikerer at færre pasienter som mottar ataluren 40 mg/kg/dag opplevde en forverring i 6MWD over 48 uker.

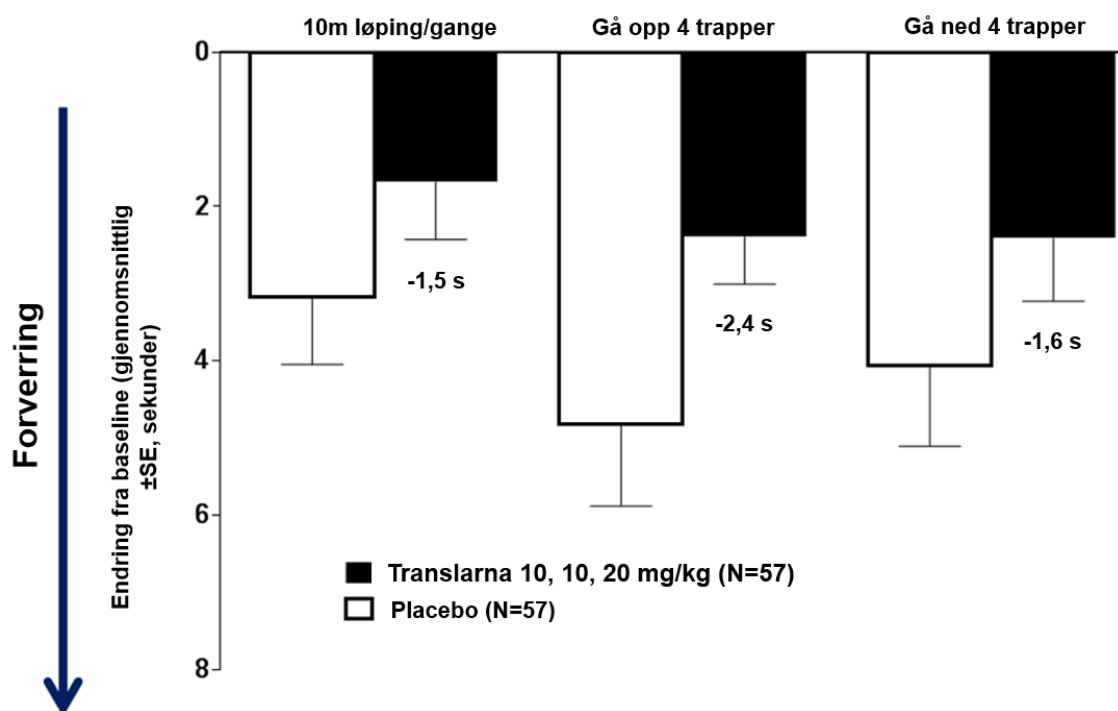
Figur 2. Kaplan-Meier kurve over tid til vedvarende 10 % forverring av 6MWD (Studie 1)



I tidsbestemte funksjonstester (TFT), test av løpe-/gåtider på 10 meter, tid for å gå opp 4 trapper, og tid til å gå ned 4 trapper, viste ataluren-behandlede pasienter mindre økninger i tiden det tok å løpe/gå 10 meter, gå opp 4 trapper, og gå ned 4 steg, som indikerer en bremsing av nmDMD-progresjon i forhold til placebo.

Den gjennomsnittlige endringen i tidsbestemte funksjonstester fra baseline til Uke 48 var bedre i ataluren 40 mg/kg/dag-armen enn placebo når det gjaldt tiden det tok å løpe/gå 10 meter (1,5 sekunder bedre), tiden til å gå opp 4 trapper (2,4 sekunder bedre), og tiden til å gå ned 4 trapper (1,6 sekunder bedre), figur 3.

Figur 3. Gjennomsnittlig endring i tidsbestemte funksjonstester (Studie 1)



6MWD-resultater hos pasienter med en baseline 6MWD < 350 meter.

Hos pasienter med en baseline 6MWD < 350 meter, var den gjennomsnittlige endringen i observert 6MWD, fra baseline til Uke 48, 68 meter bedre i ataluren 40 mg/kg/dag-armen enn i placebo armen ($p=0,0053$).

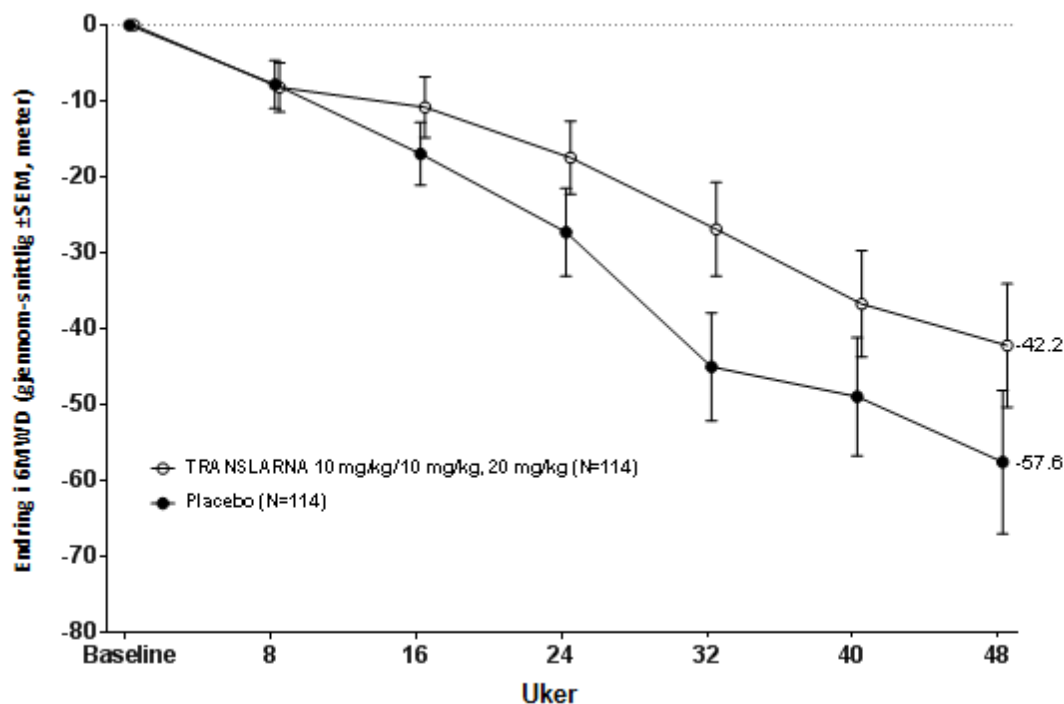
Hos disse pasientene var den gjennomsnittlige endringen i tidsbestemte funksjonstester fra baseline til Uke 48 bedre i ataluren 40 mg/kg/dag-armen enn placebo i tiden til løping/gange 10 meter (3,5 sekund bedre), tid til å gå opp 4 trapper (6,4 sekunder bedre), og tid til å gå ned 4 trapper (5,0 sekunder bedre).

Studie 2 evaluerte 230 mannlige pasienter i alderen 7 til 14 år. Alle pasientene var pålagt å kunne gå ≥ 150 meter og færre enn 80 % forutsagt uten behov for hjelpeanordninger under en screening 6 MWT. Majoriteten av pasientene i begge behandlingsgruppene var kaukasiske (76 %). Pasientene var randomisert i en 1:1 ratio og fikk ataluren 40 mg/kg/dag ($n=115$) eller placebo ($n=115$) 3 ganger per dag (morgen, middag, kveld).

Ataluren-behandlede pasienter hadde kliniske fordeler, målt med numerisk fordelaktige forskjeller kontra placebo på tvers av de primære og sekundære effektendepunktene. Siden det primære endepunktet (endring i 6 MWD) fra baseline til Uke 48) ikke nådde statistisk signifikans ($p<0,05$), bør alle andre p-verdier betraktes som nominelle.

I ITT-populasjonen var forskjellen mellom ataluren- og placebo-armene i gjennomsnittlig endring i observert 6 MWD fra baselinjen til Uke 48, 15,4 meter bedre i ataluren 40 mg/kg/dag-armen enn i placeboarmen. I en statistisk basert modell var den anslåtte gjennomsnittlige forskjellen 13,0 meter ($p=0,213$), Figur 4. Avstanden mellom ataluren og placebo var opprettholde fra Uke 16 til og med studieslutt.

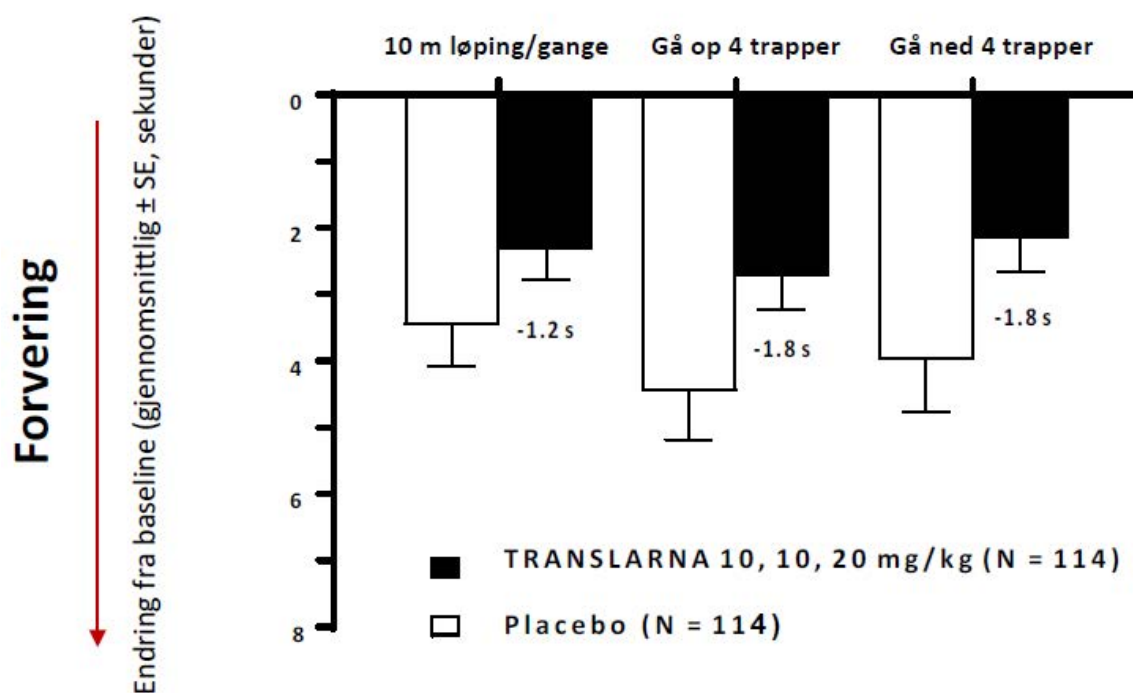
Figur 4. Gjennomsnittlig endring i 6-minutters gangeavstand (Studie 2)



I løpet av 48 uker viste ataluren-behandlede pasienter mindre reduksjon i muskelfunksjon, som påvist av mindre økninger i tiden det tok å løpe/gå 10 meter, gå opp 4 trapper og gå ned 4 trapper i ataluren-behandlet gruppe i forhold til placebo. Forskjellene som favoriserer ataluren kontra placebo for gjennomsnittlige endringer i tidsbestemte funksjonstester i Uke 48 i ITT-populasjonen, nådde terskelen for en klinisk meningsfylt forskjell (endringer ≥ 1 til 1,5 sekunder).

Gjennomsnittlig endring i tidsbestemte funksjonstester fra baseline til Uke 48 var bedre i ataluren 40 mg/kg/dag-armen enn placebo i observert tid for å løpe/gå 10 meter (bedre med 1,2 sekunder, $p=0,117$), tid til å gå opp 4 trapper (bedre med 1,8 sekunder, $p=0,058$) og tid til å gå ned 4 trapper (bedre med 1,8 sekunder, $p=0,012$), Figur 5.

Figur 5. Gjennomsnittlig endring i tidsbestemte funksjonstester (Studie 2)



Tid til 10 % forverring i 6MWD var definert som den siste gangen 6MWD ikke var 10 % verre enn baseline. I ITT-populasjonen var fareratio for ataluren kontra placebo 0,75 ($p=0,160$), som representerer en 25 % reduksjon i risikoen for 10 % 6MWD-forverring.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten, farmakokinetikk og utforskende effektivitet for translama ble vurdert i en åpen studie hos barn mellom 2 og 5 år med nmDMD. Effektiviteten til translama hos barn 2–5 år har blitt etablert på ekstrapolering fra pasienter i alderen > 5 år.

I det kliniske studiet som undersøkte effekten og sikkerheten til monoterapi atalurer hos pasienter med nonsensmutasjon cystisk fibrose, ble det ikke observert statistisk signifikant effekt i primære og sentrale sekundære kliniske mål (ppFEV1 og lungeksaserbasjonrate) hos voksne og barn 6 år og eldre.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ataluren i to undergrupper av den pediatrike populasjonen fra fødsel til mindre enn 28 dager og spedbarn fra 28 dager til mindre enn 6 måneder i nmDMD, som er omfattet av avgjørelsen i den gjeldende Paediatric Investigation Plan (PIP), for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ataluren i en undergruppe av den pediatrike populasjonen fra 6 måneder til mindre enn 2 måneder i nmDMD som er omfattet av avgjørelsen i den gjeldende Paediatric Investigation Plan (PIP), for den godkjente indikasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Dette legemidlet er blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Administrasjon av ataluren på kroppsvekt-justert basis (mg/kg) resulterte i lignende steady-state-eksponeringer (AUC) hos barn og ungdom med nmDMD over et bredt spekter av kroppsvekt. Selv om ataluren praktisk talt er uløselig i vann, absorberes ataluren lett etter oral administrering som en suspensjon.

Atalurens generelle egenskaper etter administrering

Absorpsjon

Maksimal plasmanivåer av ataluren oppnås omtrent 1,5 time etter dosering hos deltakere som har fått et legemiddel innen 30 minutter etter et måltid. Basert på gjenfinning av radioaktivitet i urin i en enkel-dose studie med radiomerket ataluren, beregnes den orale biotilgjengeligheten å være $\geq 55\%$. Atalurens plasmakonsentrasjoner ved steady-state øker proporsjonalt ved økning av dosen. Steady-state plasmakonsentrasjoner er dose-proporsjonale for ataluren-doser mellom 10 og 50 mg/kg, og ingen akkumulering er observert etter gjentatt dosering.

Distribusjon

In vitro er ataluren 99,6 % bundet til humane plasmaproteiner og bindingen er avhengig av plasmakonsentrasjon. Ataluren distribueres ikke inn i røde blodceller.

Biotransformasjon

Ataluren er metabolisert ved konjugasjon via uridindifosfat-glukuronosyltransferase (UGT) enzymer, hovedsakelig UGT1A9 i lever, tarm og nyre.

In vivo var ataluren-O-1beta-acyl-glukuronid den eneste metabolitten som ble funnet i plasma etter oral administrering av radiomerket ataluren. Eksponering av denne metabolitten hos mennesker var omtrent 8 % av plasma-AUC av ataluren.

Eliminasjon

Halveringstid av ataluren i plasma er fra 2-6 timer og er upåvirket av både dose og gjentatt administrering. Elimineringen av ataluren er sannsynligvis avhengig av glukuronidering av ataluren i lever og nyre, etterfulgt av utskillelse i nyrene og leveren av den resulterende glukuronidmetabolitten.

Etter en enkel dose med radiomerket ataluren, finnes omtrent halvparten av den administrerte radioaktive dosen igjen i avføring og det resterende i urinen. Uforandret ataluren og acyl-glukuronidmetabolitten utgjør henholdsvis $< 1\%$ og 49% av den administrerte dosen i urinen.

Linearitet/ikke-linearitet

Steady-state-plasmakonsentrasjoner er dose-avhengige for ataluren-doser mellom 10 og 50 mg/kg, og ingen akkumulering er observert etter gjentatt dosering. Basert på data hos friske frivillige er den relative biotilgjengeligheten av ataluren omtrent 40 % lavere ved steady-state enn etter den første dosen. Reduksjonshastigheten i relativ biotilgjengelighet antas å forekomme omtrent 60 timer etter den første dosen. Steady-state etableres etter omtrent to uker med dosering tre ganger daglig.

Egenskaper hos spesifikke deltakergrupper eller pasienter

Alder

Basert på data fra deltakere i alderen 2 år til 57 år, er det ingen åpenbar effekt på plasmaeksponering av ataluren på grunn av alder. Dosejustering basert på alder er ikke nødvendig.

Farmakokinetikk for ataluren har blitt evaluert i studien PTC124-GD-030 over en varighet på 4 uker. Plasmakonsentrasjoner av ataluren hos pasienter fra 2 til mindre enn 5 år var i samsvar med de som ble sett hos pasienter over en alder på 5 år som mottok doseregimet 10/10/20 mg/kg.

Kjønn

Kvinner ble ikke studert i nmDMD-kliniske utprøvinger. Det var ingen åpenbare effekter på grunn av kjønn på ataluren plasmaeksposering i andre populasjoner.

Rase

Det er ikke sannsynlig at farmakokinetikken til ataluren blir signifikant påvirket av UGT1A9-polymorfisme i den kaukasiske befolkningen. På grunn av det lave antallet av andre raser som er inkludert i de kliniske studiene kan man ikke dra noen konklusjoner angående effekten av UGT1A9 for andre etniske grupper.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering kreves for pasienter med mild eller middels nedsatt nyrefunksjon.

I en farmakokinetisk studie hos forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, etter en enkelt doseadministrering, endret atalurenplasmaeksposering seg henholdsvis med -13 %, 27 % og 61 % for milde, moderate og alvorlige grupper, og 46 % for gruppen med nyresykdom i sluttstadiet ved sammenligning med gruppen med normal nyrefunksjon. I tillegg har det blitt rapportert en 3- til 8-doblet økning i atalurenmetabolitt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min). Etter flere doser forventes økningen i ataluren og atalurenmetabolitt å være høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og nyresykdom i sluttstadiet ved sammenligning med pasienter med normal nyrefunksjon ved stabil tilstand. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min) eller nyresykdom på sluttstadiet skal kun behandles med ataluren hvis den forventede kliniske fordel er større enn den potensielle risikoen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Basert på en farmakokinetisk vurdering som ble gjennomført i grupper med enten mild, moderat eller alvorlig grad av nedsatt leverfunksjon, kontra en kontrollgruppe med friske forsøkspersoner, kreves ingen dosejustering for pasienter med noen grad av nedsatt leverfunksjon. Ingen tydelige forskjeller i total atalureneksponering i kontrollgruppen, i gruppene med mild og alvorlig nedsatt leverfunksjon ble observert. En reduksjon på omtrent 40 % av gjennomsnittlig total atalureneksponering i gruppen med moderat grad av nedsatt leverfunksjon kontra kontrollgruppen ble gjort sannsynligvis på grunn av den lille prøvestørrelsen og variabiliteten.

Ikke-ambulatorisk

Det var ingen åpenbare forskjeller i verken steady-state relativ biotilgjengelighet eller åpenbar clearance på grunn av tap av gangfunksjon. Det kreves ingen dosejustering for pasienter som blir ikke-ambulatoriske.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi og gentoksisitet.

En standard pakke med reproduksjonstoksisitetsstudier var tilgjengelig. Det ble ikke observert noen effekter på mannlig og kvinnelig fertilitet, men effektene av tidlig juvenil behandling av fertilitet i voksen alder ble ikke undersøkt. Hos rotter og kaniner ble det funnet embryo-føtal toksisitet (f.eks. økte tidlige resorpsjoner, post-implantasjonstap, reduserte levedyktige fostre) og tegn på forsinket utvikling (økte skjelettvariasjoner) ble funnet ved tilfeller av maternal toksisitet. Eksponering ved ikke-observerte bivirkningseffekt nivå (no observed adverse effect level, NOAEL) var tilsvarende for (kanin) eller 4 ganger (rotte) den systemiske eksponeringen hos mennesker (40 mg/kg/dag). Overføring via placenta ble vist med radiomerket ataluren hos rotter. Ved en enkel testet, relativt lav, maternal dose på 30 mg/kg, var konsentrasjonen av fosterets radioaktivitet $\leq 27\%$ av morens konsentrasjon. I den pre-/postnatale utvikling av toksisitet-studien på rotter ble det observert signifikant maternal toksisitet ved eksponering på over 5 ganger så mye som menneskelig eksponering, så vel som effekter på avkommets kroppsvekt og utvikling av ambulatorisk aktivitet. Den systemiske eksponeringen på mor ved ikke-observert effektnivå (NOEL) for neonatal toksisitet var omtrent 3 ganger mer enn menneskelig eksponering. Ved en enkel, relativt lav, maternal dose på 30 mg/kg radiomerket ataluren, var den høyeste målte konsentrasjonen av radioaktivitet i rottemelk 37 % av plasmakonsentrasjonen hos mor. Tilstedeværelse av radioaktivitet i valpe-plasma bekreftet absorpsjon fra melken av valpene.

Nyretoksisitet (nefrose i det distale nefronet) forekom i studier med gjentatte orale doser hos mus ved systemisk eksponering ekvivalent med 0,3 ganger steady-state AUC hos pasienter som fikk administrert morgen-, ettermiddags- og kveldsdoser av Translarna på 10-, 10-, 20-mg/kg og høyere.

I en 26 ukers transgen musemodell for karsinogenisitet, ble det ikke funnet bevis for karsinogen virkning. I en 2-års studie på karsinogenisitet hos rotter ble det funnet ett tilfelle av hibernom. I tillegg ble det funnet en økning av (sjelden) urinblæresvulster ved eksponering som var mye høyere enn den for pasienter. Signifikansen av urinblæresvulster hos mennesker er anslått å være usannsynlig.

En av to 26 ukers studier med gjentatte doser på rotter, hvor dosering ble initiert på 4-5 uker gamle rotter, viste en doserelatert økning av forekomsten av malignt hibernom, en sjelden svulsttype hos rotter. I tillegg ble det funnet ett tilfelle av malignt hibernom ved høyeste dose i en 2 års studie på karsinogenisitet hos rotter. Bakgrunnsforekomsten av denne svulsttypen hos rotter så vel som mennesker er veldig lav og mekanismen som forårsaker disse svulstene i rottestudier (inkludert dens relasjon til ataluren-behandling) er ukjent. Signifikansen for mennesker er ukjent.

En 1-års studie på 10-12 uker gamle hunder viste funn i binyrene (fokal betennelse og degenerasjon i glukokortikoid-produserende regioner i cortex) og et mildt kompromiss av kortisolproduksjon etter eksogen stimulering med adrenokortikotrop hormon. Disse funnene ble sett hos hunder ved systemisk eksponering ekvivalent med 0,8 ganger steady-state-AUC hos pasienter som fikk administrert morgen-, ettermiddags- og kveldsdoser av Translarna på 40 mg/kg/dag og høyere. I en distribusjonsstudie hos rotter ble det observert en høy binyrekonsentrasjon av ataluren.

I tillegg til effektene som nevnes ovenfor ble flere andre mindre bivirkninger funnet i gjentatte dosestudier, spesielt minsket vektøkning, matinntak og økt levervekt uten et histologisk korrelat og av uklar klinisk signifikans. Rotte- og hundestudier viste også endringer i plasmalipider (kolesterol og triglyserider) som tyder på endringer i fettstoffskiftet.

Det ble ikke observert noen negative funn, inkludert på binyren, i en 3-måneders studie hos neonatale hunder (1 uke gamle) som ble etterfulgt av en 3-måneders restitusjonsperiode frem til stabile systemiske eksponeringer tilsvarte stabil AUC hos pasienter. I preliminære studier hos neonatale hunder (1 uke gamle) ble innledende systemiske eksponeringer som tilsvarte 5-10 ganger stabil AUC hos pasienter, ikke tolerert av enkelte dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Polydekestrose (E1200)

Makrogol

Poloksamer

Mannitol (E421)

Krysspovidon

Hydroksyetylcellulose

Kunstig vaniljesmak: maltodekstrin, kunstige smaksstoffer og propylenglykol

Silika, kolloidal vannfri (E551)

Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år

Hver tilberedte dose administreres helst rett etter tilberedning. Den tilberedte dosen skal kastes dersom den ikke er tatt innen 24 timer etter tilberedning dersom den har blitt oppbevart i kjøleskap (2– -8 °C), eller innen 3 timer ved romtemperatur (15– -30 °C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Varmeforsegde laminerte doseposer av aluminiumsfolie: polyetylentereftalat (med barnesikring), polyetylen (farging og polyester/folieband), aluminiumsfolie (fuktbarriere), lim (polyuretan klasse), kopolymer av etylen og metakrylsyre(resin for å sikreemballasjens integritet).

Pakke med 30 doseposer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Poser skal kun åpnes under tilberedning av dosen. Hele innholdet i hver dosepose skal blandes med minst 30 ml væske (vann, melk, fruktjuice), eller 3 spiseskjeer med halvfast mat (yoghurt eller eplemos). Den tilberedte dosen skal blandes godt før administrering. Mengden av væske eller halvfast mat kan økes basert på pasientens preferanser.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

Translarna 125 mg granulat til mikstur, suspensjon
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg granulat til mikstur, suspensjon
EU/1/13/902/002

Translarna 1 000 mg granulat til mikstur, suspensjon
EU/1/13/902/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. juli 2014
Dato for siste fornyelse: 23. juli 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

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

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. Louth, A91 P9KD
Irland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14(7) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekt og sikkerhet av ataluren i behandling av ambulante pasienter med nmDMD i alderen 5 år eller eldre, bør innehaver av markedsføringstillatelsen gjennomføre og presentere resultater fra en multisenter, randomisert, dobbeltblind, 18-måneders, placebokontrollert studie etterfulgt av en 18-måneders åpen forlengelse, ifølge en avtalt protokoll.	Endelig studierapport skal leveresTidsfrist: September 2022

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartongeske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Translarna 125 mg granulat til mikstur, suspensjon
ataluren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 125 mg ataluren.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat til mikstur, suspensjon
30 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/902/001 125 mg granulat til mikstur, suspensjon

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Translarna 125 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**
Aluminiumdosepose

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Translarna 125 mg granulat til mikstur, suspensjon
ataluren

Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

125 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartongeske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Translarna 250 mg granulat til mikstur, suspensjon
ataluren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 250 mg ataluren.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat til mikstur, suspensjon
30 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/902/002 250 mg granulat til mikstur, suspensjon

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Translarna 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Aluminiumdosepose

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Translarna 250 mg granulat til mikstur, suspensjon
ataluren

Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

250 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Kartongeske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Translarna 1 000 mg granulat til mikstur, suspensjon
ataluren

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 1 000 mg ataluren.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat til mikstur, suspensjon
30 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1//13/902/003 1 000 mg granulat til mikstur, suspensjon

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Translarna 1000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Aluminiumdosepose

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Translarna 1 000 mg granulat til mikstur, suspensjon
ataluren

Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 000 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Translarna 125 mg granulat til mikstur, suspensjon
Translarna 250 mg granulat til mikstur, suspensjon
Translarna 1 000 mg granulat til mikstur, suspensjon

ataluren

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Translarna er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Translarna
3. Hvordan du bruker Translarna
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Translarna
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Translarna er og hva det brukes mot

Translarna er et legemiddel som inneholder den aktive substansen ataluren.

Translarna brukes for å behandle Duchenne muskeldystrofi som er et resultat av en spesifikk genetisk feil som påvirker den normale muskelfunksjonen.

Translarna brukes for å behandle pasienter fra 2 års alder og oppover, som er i stand til å gå.

Du eller barnet ditt vil ha blitt testet av legen før oppstart av behandling med Translarna for å bekrefte at sykdommen din kan behandles med dette legemiddelet.

Hvordan virker Translarna?

Duchenne muskeldystrofi er forårsaket av genetiske endringer som resulterer i et avvik fra det normale i et muskelprotein som kalles dystrofin, som behøves for at musklene skal fungere som de skal. Translarna muliggjør produksjonen av virkende dystrofin og hjelper muskler til å virke normalt.

2. Hva du må vite før du bruker Translarna

Bruk ikke Translarna dersom:

- du er allergisk overfor ataluren eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du får behandling med visse antibiotika, som gentamicin, tobramycin eller streptomycin via injeksjoner i en vene.

Advarsler og forsiktighetsregler

Legen din må ha tatt en blodprøve av deg for å bekrefte at sykdommen din kan behandles med Translarna. Dersom du har nyreproblemer bør legen din sjekke nyrefunksjonen regelmessig.

Hvis du har alvorlige nyreproblemer (eGFR < 30 ml/min) eller hvis du mottar dialyse fordi nyrene ikke fungerer (nyresykdom på sluttstadiet), vil legen din avgjøre om behandling med Translarna egner seg for deg.

Legen din vil teste nivåene av lipider (fettstoffer som kolesterol og triglyserider) i blodet ditt, samt nyrefunksjonen din hver 6. til 12. måned. Legen din vil overvåke blodtrykket ditt hver 6. måned dersom du tar et kortikosteroidlegemiddel.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 2 år eller barn som veier mindre enn 12 kg, siden det ikke har blitt testet i denne pasientgruppen.

Andre legemidler og Translarna

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Ikke ta Translarna dersom du får antibiotika som gentamicin, tobramycin eller streptomycin som injeksjoner. Disse kan påvirke nyrefunksjonen din.

Informert legen din dersom du tar noen av følgende legemidler:

Legemiddel	Vanligvis foreskrevet for
aciklovir	behandling av vannkopper [varicella]
adefovir	behandling av kronisk hepatitt B og/eller HIV
atorvastatin	lipidsenkende
benzylpenicillin	alvorlige infeksjoner
bumetanid	behandling eller forebygging av kongestiv hjertesvikt
kaptopril	behandling eller forebygging av kongestiv hjertesvikt
ciprofloksacin	behandling av infeksjoner
famotidin	behandling av aktivt duodenalsår, gastroøsofageal reflukssykdom
furosemid	behandling eller forebygging av kongestiv hjertesvikt
metotreksat	reumatoid artritt, psoriasis
olmesartan	essensiell hypertensjon hos voksne
oseltamivir	forebygging av influensa
fenobarbital	søvninduserende, forebygging av anfall
pitavastatin	lipidsenkende
pravastatin	lipidsenkende
rifampicin	behandling av tuberkulose
rosuvastatin	lipidsenkende
sitagliptin	type 2 diabetes
valsartan	behandling eller forebygging av kongestiv hjertesvikt

Noen av disse legemidlene ble ikke testet sammen med Translarna og legen din kan bestemme seg for å overvåke deg nøye.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dersom du blir gravid mens du tar Translarna bør du umiddelbart snakke med legen din siden det ikke anbefales å ta Translarna når du er gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Hvis du føler deg svimmel skal du ikke kjøre, sykle eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Translarna

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Translarna er tilgjengelig i følgende doseposestyrker: 125 mg, 250 mg og 1 000 mg ataluren per dosepose. Legen din eller apoteket vil fortelle deg det nøyaktige antallet doseposer og hvilken styrke som skal tas til hvilket tidspunkt.

Din dose med Translarna er avhengig av kroppsvekten din. Den anbefalte dosen er 10 mg/kg kroppsvekt på morgenen, 10 mg/kg kroppsvekt på ettermiddagen, og 20 mg/kg kroppsvekt på kvelden (for en total dagsdose på 40 mg/kg kroppsvekt).

Legemiddelet tas gjennom munnen blandet med væske eller halvfast mat.

Doseposer skal kun åpnes under tilberedning av dosen. Hele mengden fra doseposen skal blandes i minst 30 ml væske (vann, melk, fruktjuice) eller med 3 spiseskjeer med halvfast mat (yoghurt eller eplemos). Bland den tilberedte dosen godt før du tar den. Mengden av væske eller halvfast mat kan økes basert på dine preferanser.

Doseringstabell

Vektskala (kg)		Antall doseposer								
		Morgen			Ettermiddag			Kveld		
		125 mg dose- poser	250 mg dose- poser	1 000 mg doseposer	125 mg dose- poser	250 mg dose- poser	1 000 mg doseposer	125 mg dose- poser	250 mg dose- poser	1 000 mg dose- poser
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

Ta Translarna oralt 3 ganger per dag; på morgenen, ettermiddagen og kvelden. Det bør gå 6 timer mellom dosen på morgenen og midt på dagen, 6 timer mellom dosene midt på dagen og kvelden, og 12 timer mellom kveldsdosen og den første dosen dagen etter. Du kan for eksempel ta Translarna kl. 7.00 på morgenen sammen med frokosten, kl. 13.00 på ettermiddagen sammen med lunsjen, og igjen omtrent kl. 19.00 på kvelden sammen med middagen.

Drikk vann eller annen væske regelmessig for å unngå dehydrering mens du tar Translarna.

Dersom du tar for mye av Translarna

Kontakt lege, sykehus eller Giftinformasjonen (tlf. 22 59 13 00) hvis du har fått i deg for mye legemiddel eller hvis barn har fått i seg legemiddel ved et uhell. For andre spørsmål om legemidlet, kontakt lege eller apotek.

Du kan oppleve mild hodepine, kvalme, oppkast eller diaré.

Dersom du har glemt å ta Translarna

Hvis du er mindre enn 3 timer for sen med å ta Translarna etter morgen- eller ettermiddagsdosen, eller mindre enn 6 timer etter kveldsdosen, skal du ta dosen. Husk å ta den neste dosen til riktig tid. Hvis du er mer enn 3 timer for sen etter morgen- eller ettermiddagsdosen, eller mer enn 6 timer etter kveldsdosen, skal du ikke ta dosen. Ta den neste dosen til riktig tid.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Det er viktig å ta riktig dose. Translarna vil kanskje ikke behandle symptomene dine like effektivt dersom du tar mer enn den anbefalte dosen.

Dersom du avbryter behandling med Translarna

Ikke slutt å ta Translarna uten å snakke med legen din.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Du kan få en eller flere av følgende bivirkninger etter å ha tatt Translarna:

Veldig vanlige bivirkninger (kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer):

- Oppkast

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer):

- Redusert matlyst
- Høye blodtriglyseridnivåer
- Hodepine
- Sykdomsfølelse
- Vekttap
- Høyt blodtrykk
- Hoste
- Neseblod
- Forstoppelse
- Oppblåst mage
- Mageubehag
- Magesmerter
- Utslett
- Smerte i armer eller bein
- Ufrivillig vannlating
- Brystsmerte
- Blod i urin
- Feber

Hyppighet ikke kjent (hyppighet kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- Økning av blodlipider
- Økning av tester av nyrefunksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Translarna

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen og doseposen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Ta hver tilberedte dose umiddelbart etter tilberedning. Kast den tilberedte dosen dersom den ikke er tatt innen 24 timer etter tilberedning dersom den er oppbevart i kjøleskap (2–8 °C), eller innen 3 timer ved romtemperatur (15–30 °C).

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Translarna

Translarna er tilgjengelig i 3 styrker, hver av disse inneholder 125 mg, 250 mg og 1 000 mg av det aktive virkestoffet som kalles ataluren. Andre innholdsstoffer er: polydektrose (E1200), makrogol, poloksamer, mannitol (E421), krysspovidon, hydroksyetylcellulose, kunstig vaniljesmak (maltodekstrin, kunstige smaksstoffer og propylenglykol), kolloidalt vannfritt silika (E551), magnesiumstearat.

Hvordan Translarna ser ut og innholdet i pakningen

Translarna er hvitt til off-white granulat til mikstur, suspensjon i doseposer.
Translarna er tilgjengelig i pakninger som inneholder 30 doseposer.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. Louth, A91 P9KD
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.