

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Translarna 125 mg granulat för oral suspension
Translarna 250 mg granulat för oral suspension
Translarna 1 000 mg granulat för oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Translarna 125 mg granulat för oral suspension
Varje dospåse innehåller 125 mg ataluren.

Translarna 250 mg granulat för oral suspension
Varje dospåse innehåller 250 mg ataluren.

Translarna 1 000 mg granulat för oral suspension
Varje dospåse innehåller 1 000 mg ataluren.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Granulat för oral suspension.
Vitt till benvitt granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Translarna är avsett för behandling av Duchennes muskeldystrofi, som orsakas av en nonsensmutation i dystrofingenen, hos rörliga patienter 2 år och äldre (se avsnitt 5.1).

Närvaron av en nonsensmutation i dystrofingenen ska fastställas genom genetisk testning (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Translarna ska endast sättas in av specialistläkare med erfarenhet av behandling av Duchenne och Beckers muskeldystrofi.

Dosering

Ataluren ska administreras oralt varje dag i 3 doser.

Den första dosen ska tas på morgonen, den andra dosen mitt på dagen och den tredje dosen på kvällen. Rekommenderade doseringsintervall är 6 timmar mellan doserna på morgonen och mitt på dagen, 6 timmar mellan doserna mitt på dagen och kvällen, och 12 timmar mellan dosen på kvällen och den första dosen nästa dag.

Den rekommenderade dosen är 10 mg/kg kroppsvikt på morgonen, 10 mg/kg kroppsvikt mitt på dagen, och 20 mg/kg kroppsvikt på kvällen (för en total daglig dos på 40 mg/kg kroppsvikt).

Translarna är tillgängligt som dospåsar på 125 mg, 250 mg eller 1 000 mg. Tabellen nedan ger information om vilken styrka på dospåsen/-påsarerna som ska användas för att förbereda den rekommenderade dosen enligt kroppsviktsintervall.

Viktintervall (kg)		Antal dospåsar								
		Morgon			Lunch			Kväll		
		125 mg dospåsar	250 mg dospåsar	1 000 mg dospåsar	125 mg dospåsar	250 mg dospåsar	1 000 mg dospåsar	125 mg dospåsar	250 mg dospåsar	1 000 mg dospåsar
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

Fördröjd eller missad dos

Vid en fördröjning av administreringen av ataluren på mindre än 3 timmar efter doserna på morgonen eller mitt på dagen, eller mindre än 6 timmar efter kvälldosen, ska dosen tas utan några förändringar av efterföljande doseringsschema. Vid en fördröjning på mer än 3 timmar efter doserna på morgonen eller mitt på dagen, eller mer än 6 timmar efter kvälldosen, ska dosen inte tas, och patienterna ska fortsätta sitt vanliga doseringsschema. Patienterna ska inte ta en dubbel eller extra dos om en dos missas. Det är viktigt att administrera korrekt dos. Ökning av dosen över den rekommenderade dosen kan eventuellt associeras med minskad effekt.

Särskilda populationer

Äldre

Säkerheten och effekten av ataluren för patienter 65 år och äldre har ännu inte fastställts (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. Behandling av patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min) eller kronisk njursvikt rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Pediatrika patienter med en kroppsvikt ≥ 12 kg behandlas enligt doseringsrekommendationerna enligt viktintervall (se ovanstående doseringstabell). Rekommenderad dos är densamma för alla åldersintervall, dvs. 10 mg/kg kroppsvikt på morgonen, 10 mg/kg kroppsvikt mitt på dagen och 20 mg/kg kroppsvikt på kvällen (med en total daglig dos på 40 mg/kg kroppsvikt).

Säkerheten och effekten av Translarna för barn <12 kg och från 6 månader till 2 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Translarna ska administreras oralt efter det blandats till en suspension i vätska eller i halvfast mat. Dospåsarna bör endast öppnas när dosen ska beredas. Hela innehållet i varje dospåse bör blandas med minst 30 ml vätska (vatten, mjölk, fruktjuice) eller 3 matskedar halvfast mat (yoghurt eller äppelmos). Den beredda dosen ska blandas väl före administrering. Mängden vätska eller halvfast mat kan ökas baserat på patientens preferens. Patienterna ska ta hela dosen.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning av intravenösa aminoglykosider (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter som inte har en nonsensmutation

Patienterna måste ha en med genetisk testning fastställd nonsensmutation i dystrofingenen som en del av sitt underliggande sjukdomstillstånd. Patienter som inte har en nonsensmutation ska inte ta ataluren.

Nedsatt njurfunktion

En ökad atalurenexponering och ökad mängd atalurenmetabolit har rapporterats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min). Metabolitens toxicitet är inte känd. Högre atalurenexponering associerades med potentiell minskad effekt. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller kronisk njursvikt ska därför endast behandlas med ataluren om den förväntade kliniska nyttan överväger den potentiella risken, och ska övervakas noggrant med avseende på eventuell metabolitotoxicitet och minskad effekt. En lägre atalurendos ska övervägas.

Behandling ska inte sättas in hos tidigare obehandlade patienter med eGFR < 30 ml/min (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Förändringar i lipidprofilen

På grund av rapporter om förändringar i lipidprofilen (ökade triglycerider och kolesterol) för vissa patienter i kliniska prövningar, rekommenderas att totalt kolesterol, LDL, HDL och triglycerider övervakas på årlig basis hos nmDMD-patienter (nonsensmutation Duchennes muskeldystrofi) som får ataluren, eller oftare enligt behov baserat på patientens kliniska tillstånd.

Hypertension vid samtidig systemisk kortikosteroidbehandling

Eftersom det i kliniska prövningar rapporterades hypertension för vissa patienter vid samtidig användning av systemiska kortikosteroider, rekommenderas att vilande systoliskt och diastoliskt blodtryck mäts var sjätte månad hos nmDMD-patienter som får ataluren samtidigt med kortikosteroider, eller oftare enligt behov, baserat på patientens kliniska tillstånd.

Övervakning av njurfunktion

Eftersom små öknings av genomsnittligt serumkreatinin, blodureakväve (BUN), och cystatin C observerades i kontrollerade studier av nmDMD, rekommenderas att serumkreatinin, BUN, och cystatin C mäts var sjätte till var tolfte månad hos nmDMD-patienter som får ataluren, eller oftare enligt behov, baserat på patientens kliniska tillstånd.

Potentiella interaktioner med andra läkemedel

Försiktighet ska iakttas när ataluren samadministreras med läkemedel som är inducerare av UGT1A9, eller substrat för OAT1 eller OAT3 (se avsnitt 4.5).

Aminoglykosider

Aminoglykosider har visats minska genomläsningsaktiviteten hos ataluren *in vitro*. Dessutom visade sig ataluren öka nefrotoxiciteten hos intravenösa aminoglykosider. Samadministrering av dessa läkemedel med ataluren ska undvikas (se avsnitt 4.3). Eftersom den mekanism genom vilken ataluren ökar nefrotoxicitet av intravenösa aminoglykosider inte är känd, rekommenderas inte samtidig användning av andra nefrotoxiska läkemedel med ataluren. Om detta är oundvikligt (t.ex. vancomycin för behandling av MRSA) rekommenderas noggrann övervakning av njurfunktionen (se avsnitt 4.5)

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aminoglykosider

Ataluren ska inte samadministreras med intravenösa aminoglykosider, baserat på fall av nedsatt njurfunktion som observerats i en klinisk prövning med patienter med nmCF (se avsnitt 4.3).

Förhöjning av serumkreatinin inträffade hos flera nmCF-patienter som behandlades med ataluren och intravenösa aminoglykosider tillsammans med andra antibiotika för exacerbationer av cystisk fibros. Förhöjningen av serumkreatinin försvann i alla fallen vid utsättning av den intravenösa aminoglykosiden, och antingen fortsatt behandling med eller avbrytande av Translarna. Dessa fynd talar för att samadministrering av Translarna och intravenösa aminoglykosider kan förstärka den nefrotoxiska effekten av aminoglykosiderna. Om behandling med intravenösa aminoglykosider är nödvändig ska därför behandlingen med Translarna stoppas och kan återupptas 2 dagar efter att administrering av aminoglykosiden har avslutats. Effekten av samadministrering av ataluren med andra nefrotoxiska läkemedel är inte känd.

Dehydrering kan vara en bidragande orsak i vissa av dessa fall. Patienter ska bibehålla adekvat hydrering medan de tar ataluren (se avsnitt 4.4).

Effekt av andra läkemedel på atalurens farmakokinetik

Baserat på *in vitro*-studier, är ataluren ett substrat av UGT1A9. Samadministrering med rifampicin, en stark inducerare av metabola enzymer inkluderande UGT1A9, sänkte atalurenexponering med 29 %. Betydelsen av dessa fynd för människa är okänd. Försiktighet ska iakttas när ataluren samadministreras med läkemedel som är inducerare av UGT1A9 (t.ex. rifampicin).

Effekt av ataluren på farmakokinetiken för andra läkemedel

Baserat på *in vitro*-studier, har ataluren potential att hämma UGT1A9, organisk anjontransportör 1 (OAT1), organisk anjontransportör 3 (OAT3) och organisk anjontransporterande polypeptid 1B3 (OATP1B3). Samadministrering av ataluren med mykofenolatmofetil till friska försökspersoner påverkade inte exponeringen av dess aktiva metabolit, mykofenolsyra (ett substrat för UGT1A). Ingen dosjustering är nödvändig vid samadministrering av ataluren med läkemedel som är substrat för UGT1A9.

I en klinisk studie för att utvärdera atalurens potential att hämma OATP1B3:s transportsystem med hjälp av en enkel 80 mg dos telmisartan, ett *in vitro*, selektivt substrat för OATP1B3, ökade ataluren exponeringen för telmisartan med 28 %. Denna effekt anses inte vara kliniskt relevant. Emellertid, denna effekstorlek kan vara större för 40 mg dosen av telmisartan. Därför ska försiktighet iaktas när ataluren samadministreras med läkemedel som är substrat för OAT1 eller OATP1B3 på grund av risken för ökad koncentration av dessa läkemedel (t.ex. oseltamivir, aciklovir, kaptopril, furosemid, bumetanid, valsartan, pravastatin, rosuvastatin, atorvastatin, pitavastatin).

Försiktighet ska iaktas när ataluren samadministreras med OAT3-substrat (t.ex. ciprofloxacin), särskilt OAT3-substrat med smalt terapeutiskt fönster. I en klinisk studie var graden av exponering för ciprofloxacin 32 % högre i närvaro av ataluren. I en separat klinisk studie var graden av exponering för adefovir 60 % högre i närvaro av ataluren. Försiktighet ska iaktas när ataluren samadministreras med adefovir.

Baserat på *in vitro*-studierna, förväntas ataluren inte vara en hämmare av varken p-gp-medierad transport eller cytokrom P450-medierad metabolism. På liknande sätt förväntas inte ataluren *in vivo* vara inducerare av cytokrom P450-isoenzymer.

Samadministrering av kortikosteroider (deflazakort, prednison, eller prednisolon) med ataluren påverkade inte koncentrationerna av ataluren i plasma. Ingen kliniskt relevant förändring i plasmakoncentrationerna av kortikosteroider sågs vid samadministrering av ataluren. Dessa data indikerar ingen uppenbar läkemedelsinteraktion mellan kortikosteroider och ataluren och inga dosjusteringar krävs.

Läkemedel som påverkar p-glykoproteintransportören

In vitro är ataluren inte ett substrat för p-glykoproteintransportören. Farmakokinetiken för ataluren påverkas troligen inte av läkemedel som hämmar p-glykoproteintransportören.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräckliga uppgifter om användning av ataluren hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter endast vid doser som resulterade i moderstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas att man undviker användning av ataluren under graviditet.

Amning

Det är okänt om ataluren/metaboliter utsöndras i bröstmjölken. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att metaboliter från ataluren utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Amning ska avbrytas under behandling med ataluren.

Fertilitet

Icke-kliniska data baserat på en standardstudie av han- och honfertilitet hos råttor avslöjade ingen risk för människor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekten av ataluren på förmågan att köra bil, att cykla eller att använda maskiner har inte testats. Patienter som upplever yrsel ska iaktta försiktighet när de kör bil, cyklar eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för ataluren är baserad på sammanslagna data från två randomiserade, dubbelblinda, 48-veckors placebokontrollerade studier av sammanlagt 232 manliga patienter med Duchennes muskeldystrofi (nmDMD), orsakat av en nonsensmutation, som behandlats vid den rekommenderade dosen på 40 mg/kg/dag (10, 10, 20 mg/kg, n = 172) eller vid en dos på 80 mg/kg/dag (20, 20, 40 mg/kg; n = 60), jämfört med placebobehandlade patienter (n = 172).

De vanligaste biverkningarna i de två placebokontrollerade studierna var kräkningar, diarré, illamående, huvudvärk, smärta i övre buken och väderspänningar, där alla förekom hos $\geq 5\%$ av alla ataluren-behandlade patienter. I båda studierna avbröt 1/232 (0,43 %) patienter som behandlades med ataluren på grund av en biverkning förstoppning och 1/172 (0,58 %) placebopatienter avbröt behandlingen på grund av en biverkning, sjukdomsprogression (förlust av rörlighet).

En öppen studie genomfördes med patienter i åldern 2-5 år (n = 14) för att utvärdera farmakokinetik och säkerhet för ataluren. En högre frekvens av sjukdomskänsla (7,1 %), pyrexia (42,9 %), öroninfektion (28,6 %) och utslag (21,4 %) rapporterades hos patienter i åldern 2-5 år jämfört med patienter i åldern 5 år och äldre. Dessa tillstånd rapporterades emellertid oftare hos yngre barn i allmänhet. Säkerhetsdata efter 28 veckors behandling visade en liknande säkerhetsprofil för ataluren hos patienter i åldern 2-5 år jämfört med patienter i åldern 5 år och äldre.

Biverkningarna var generellt lindriga eller måttliga i svårighetsgrad och inga allvarliga behandlingsrelaterade allvarliga biverkningar rapporterades bland ataluren-behandlade patienter i dessa två studier.

Tabellerad lista över biverkningar

De biverkningar som rapporterats hos patienter med nmDMD behandlades med den rekommenderade dagliga dosen på 40 mg/kg/dag ataluren i de två placebokontrollerade studierna visas i Tabell 1. Biverkningar som rapporterats hos > 1 patient 40 mg/kg/dag-gruppen, vid en större frekvens än placebogruppen, presenteras enligt MedDRA klassificering av organsystem, föredragen term samt frekvens. Frekvensgrupperingarna definieras enligt följande överenskommelse: mycket vanliga ($\geq 1/10$) och vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabell 1. Biverkningar som rapporterats hos > 1 ataluren-behandlade patienter med nmDMD, vid en större frekvens än placebo i de två placebokontrollerade studierna (sammanslagen analys)

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition		Minskad aptit, hypertriglyceridemi	Förändring i lipidprofilen (ökade triglycerider och kolesterol)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	
Blodkärl		Hypertoni	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta, epistaxis	
Magtarmkanalen	Kräkningar	Illamående, smärta i övre buken, väderspänningar, magbesvär, förstoppning	
Hud och subkutan vävnad		Erytem/utslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Smärta i extremitet, muskuloskeletal bröstsmärta	
Njurar och urinvägar		Hematuri, enuresis	Förändring av njurfunktionstester (ökat kreatinin, blodureakväve, cystatin C)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Pyrex, viktminskning	

I en 48-veckors öppen förlängningsstudie av patienter med nmDMD som var rörliga eller icke-rörliga påvisades en liknande säkerhetsprofil. Data över långtidssäkerhet är inte tillgängliga.

Beskrivning av utvalda biverkningar (laboratorieavvikelser)

Serumlipider

En ökning av lipider, dvs. kolesterol och triglycerider, i serum observerades. Det har förekommit fall där denna ökning till onormalt höga värden har observerats redan efter 4 veckor.

Njurfunktionstester

Under de randomiserade, placebokontrollerade studierna observerades små öknningar i genomsnittlig serumkreatinin, BUN och cystatin C. Värdena tenderade att stabiliseras tidigt i studien och ökade inte ytterligare med fortsatt behandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Friska försökspersoner, som fick en enda oral dos av 200 mg/kg ataluren, upplevde övergående, låggradiga symptom på huvudvärk, illamående, kräkningar och diarré. Inga allvarliga biverkningsreaktioner observerades hos dessa försökspersoner. I händelse av en misstänkt överdos, ska stödjande medicinsk vård sättas in, inklusive råd från en läkare samt noggrann observation av patientens kliniska tillstånd.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga läkemedel för sjukdomar i det muskuloskeletala systemet, ATC-kod: M09AX03

Verkningsmekanism

En nonsensmutation i DNA resulterar i en prematur stoppkodon inom ett mRNA. Denna prematura stoppkodon i mRNA orsakar sjukdom genom att avbryta translationen innan ett protein av full längd har genererats. Ataluren möjliggör ribosomal genomläsning av mRNA som innehåller en sådan prematur stoppkodon, vilket resulterar i framställning av ett protein av full längd.

Farmakodynamisk effekt

Icke-kliniska *in vitro*-studier av nonsensmutation med cellulära analyser och fisklarver som odlats i en atalurenlösning, visade att ataluren möjliggjorde ribosomal genomläsning med ett klockformat (upp och nedvänd U-form) koncentrations-responsförhållande. Man antar att *in vivo* dosresponsförhållandet också kan vara klockformat, men *in vivo*-data var för begränsad för att bekräfta denna hypotes i en musmodell av nmDMD och hos människor.

Icke-kliniska *in vitro*-studier talar för att kontinuerlig exponering för ataluren kan vara viktig för att maximera aktiviteten och att effekterna av den aktiva substansen på ribosomal genomläsning av prematura stoppkodoner upphävs kort efter utsättning av ataluren.

Klinisk effekt och säkerhet

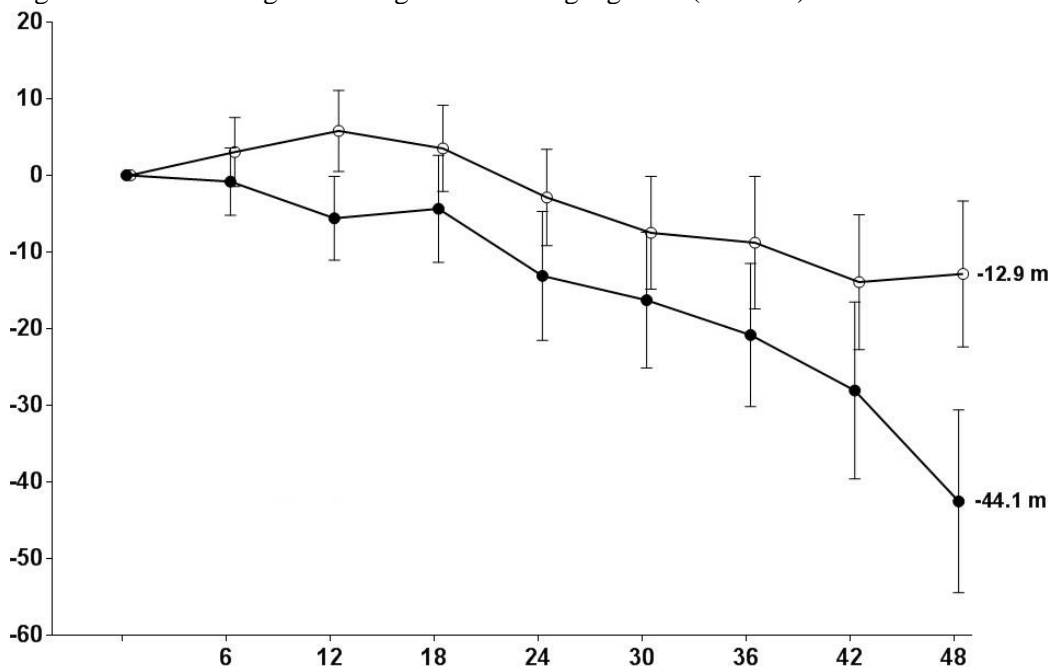
Effekten och säkerheten av Translarna bedömdes i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade prövningar med nmDMD. Det primära effektmåttet i båda prövningarna var förändring av 6 minuters gångsträcka (6MWD) vid Vecka 48. Andra effektmått, som inkluderades i båda prövningarna, var tid till ihållande 10 % försämring av 6MWD, ändring i tid för att springa/gå 10 meter vid Vecka 48, ändring i tid för att gå uppför 4 trappor vid Vecka 48 och ändring i tid för att gå nedför 4 trappor vid Vecka 48. Patienterna måste ha dokumenterad bekräftelse av närvaro av en nonsensmutation i dystrofingenen, som fastställts med gensekvensering.

Studie 1 utvärderade 174 manliga patienter, från 5 till 20 år. Alla patienter var tvungna att kunna gå \geq 75 meter utan behov av hjälpmedel under ett 6 minuters gångtest (6MWT) vid screening. Majoriteten av patienterna i alla behandlingsgrupper var kaukasiska (90 %). Patienterna randomiserades i ett förhållande på 1:1:1 och fick ataluren eller placebo 3 gånger per dag (morgonen, mitt på dagen och kvällen), där 57 fick ataluren 40 mg/kg/dag (10, 10, 20 mg/kg), 60 fick ataluren 80 mg/kg/dag (20, 20, 40 mg/kg), och 57 fick placebo.

I Studie 1 visade en post hoc-analys av det primära effektmåttet att från baslinjen till vecka 48, hade patienter som fått ataluren 40 mg/kg/dag en 12,9 meter genomsnittlig minskning av 6MWD, och patienter som fick placebo hade en 44,1 meter genomsnittlig minskning av 6MWD (Figur 1). Således var den genomsnittliga förändringen 31,3 meter bättre i ataluren 40 mg/kg/dag-armen än i placeboarmen ($p = 0,056$) i observerad 6MWD från baslinjen till vecka 48. I en statistisk modellskattning var den genomsnittliga förändringen 31,7 meter (justerat $p=0,0367$). Ingen skillnad förekom mellan ataluren 80 mg/kg/dag och placebo.

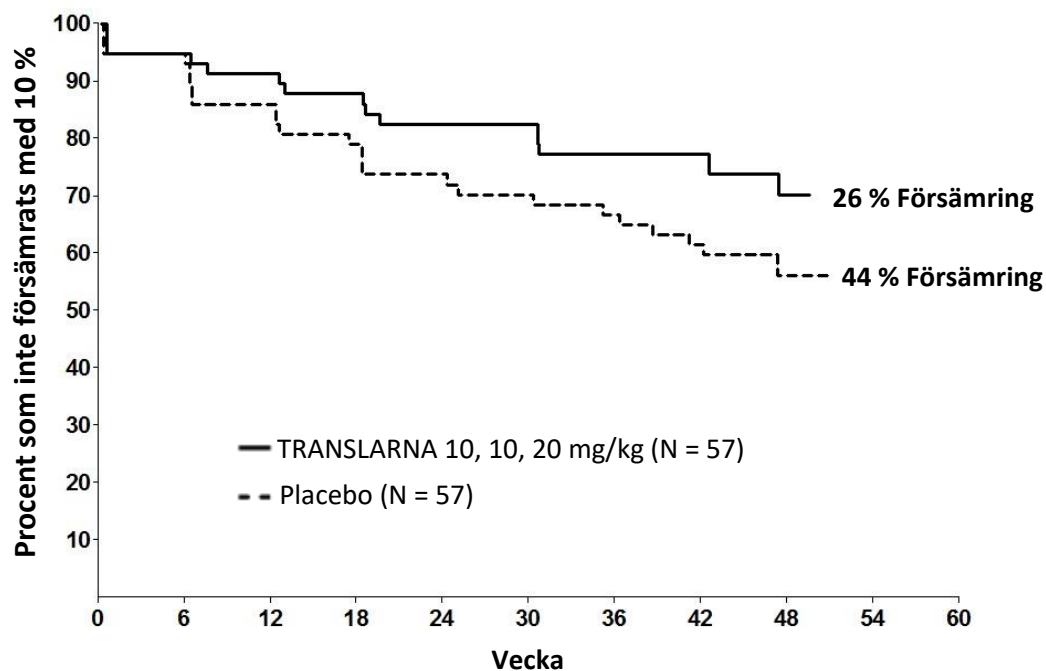
Dessa resultat indikerar att ataluren 40 mg/kg/dag fördröjer förlusten av gångförmåga hos nmDMD-patienter.

Figur 1. Genomsnittlig förändring i 6 minuters gångtestet (Studie 1)



En post-hoc-analys av tiden till ihållande 10 % försämring av 6MWD, visade att 26 % av patienterna i ataluren 40 mg/kg-armen hade framskridit vid vecka 48, jämfört med 44 % i placebogruppen ($p = 0,0652$) (Figur 2). Det förekom ingen skillnad mellan ataluren 80 mg/kg/da och placebo. Dessa resultat indikerar att färre patienter som fick ataluren 40 mg/kg/dag försämrades i 6MWD över 48 veckor.

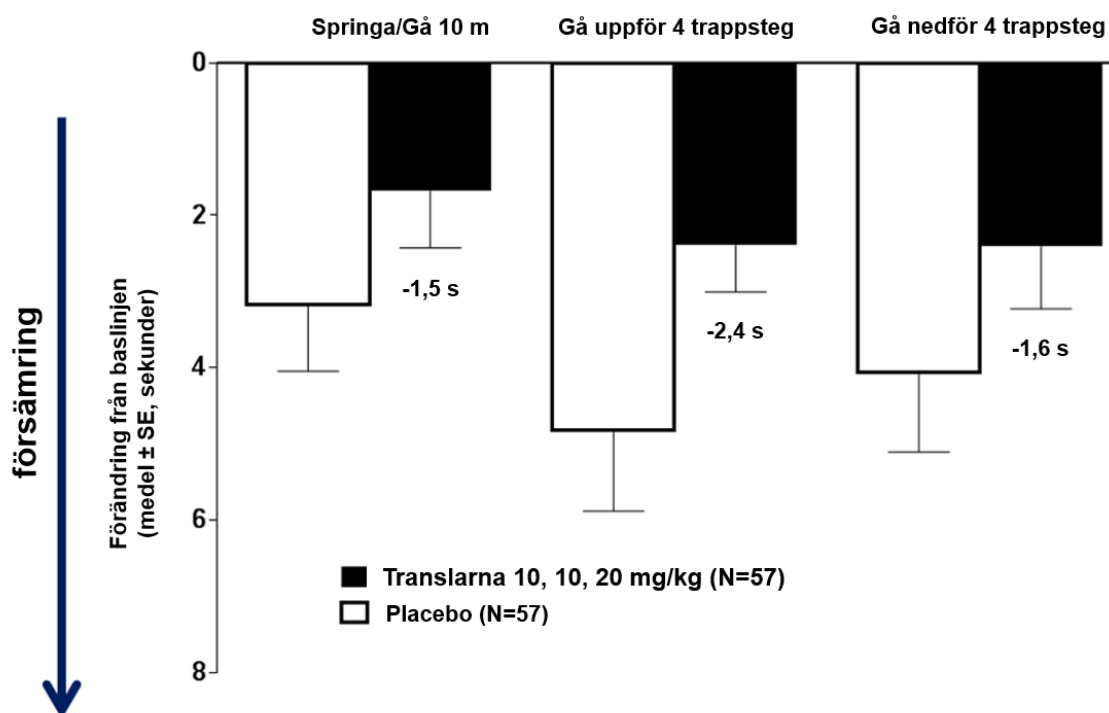
Figur 2. Kaplan-Meier-kurva av tid till ihållande, 10 % försämring av 6MWD (Studie 1)



I tidtagna funktionstester (TFT), tester av tid att springa/gå 10 meter, tid att gå uppför 4 trappor, och tid att gå nedför 4 trappor, visade ataluren-behandlade patienter mindre ökning av den tid det tar att springa/gå 10 meter, gå uppför 4 trappor och gå nedför 4 steg, vilket indikerar långsammare nmDMD-progression jämfört med placebo.

Den genomsnittliga förändringen i tidtagna funktionstester från baslinjen till vecka 48 var bättre i ataluren 40 mg/kg/dag-armen än placebo i tid för att springa/gå 10 meter (bättre med 1,5 sekunder), tid att gå uppför 4 trappor (bättre med 2,4 sekunder), och tid att gå nedför 4 trappor (bättre med 1,6 sekunder), Figur 3.

Figur 3. Genomsnittlig förändring i tidtagna funktionstester (Studie 1)



6MWD-resultat hos patienter med en 6MWD < 350 meter vid baslinjen.

Hos patienter med en 6MWD som var < 350 meter vid baslinjen var den genomsnittliga förändringen 68 meter bättre i ataluren 40 mg/kg/dag-armen än i placeboarmen ($p = 0,0053$) i observerad 6MWD från baslinjen till vecka 48.

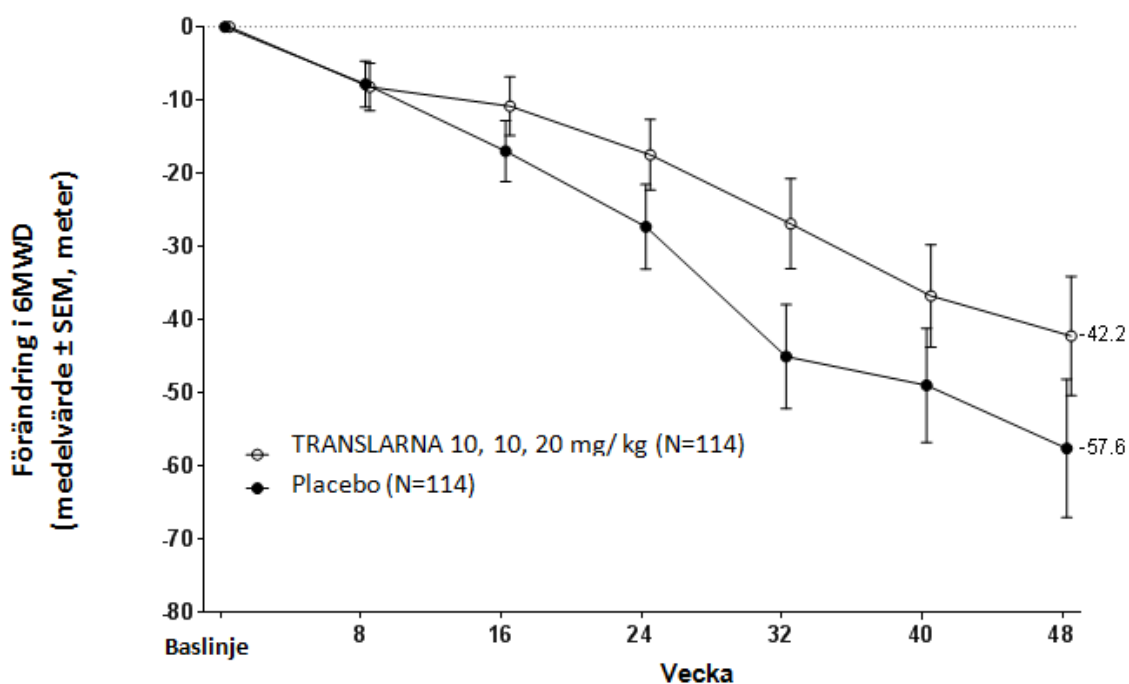
Hos dessa patienter var den genomsnittliga förändringen i tidtagna funktionstester från baslinjen till vecka 48 var bättre i ataluren 40 mg/kg/dag-armen än placebo i tid för att springa/gå 10 meter (bättre med 3,5 sekunder), tid att gå uppför 4 trappor (bättre med 6,4 sekunder), och tid att gå nedför 4 trappor (bättre med 5,0 sekunder).

Studie 2 utvärderade 230 manliga patienter, från 7 till 14 år. Alla patienter var tvungna att kunna gå ≥ 150 meter och mindre än 80 % av förutspått max utan behov av hjälpmedel under ett 6MWT vid screening. Majoriteten av patienterna i båda behandlingsgrupper var kaukasiska (76%). Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 och fick ataluren 40 mg/kg/dag ($n = 115$) eller placebo ($n = 115$) 3 gånger per dag (morgonen, mitt på dagen och kvällen).

Ataluren-behandlade patienter upplevde klinisk nytta mätt som numeriskt gynnsamma skillnader jämfört med placebo över de primära och sekundära effektmåten. Eftersom det primära effektmåttet (förändring av 6MWD från baslinjen till Vecka 48) inte uppnådde statistisk signifikans ($p \leq 0,05$), bör alla andra p-värden betraktas som nominella.

I ITT-populationen var skillnaden mellan ataluren- och placebogrupperna i genomsnittlig förändring av observerad 6MWD från baslinjen till Vecka 48 15,4 meter bättre i ataluren 40 mg/kg/dag-gruppen än i placebogruppen. I en statistisk modellskattning var den genomsnittliga förändringen 13,0 meter ($p = 0,213$), Figur 4. Separationen mellan ataluren och placebo bibehålls från Vecka 16 till slutet av studien.

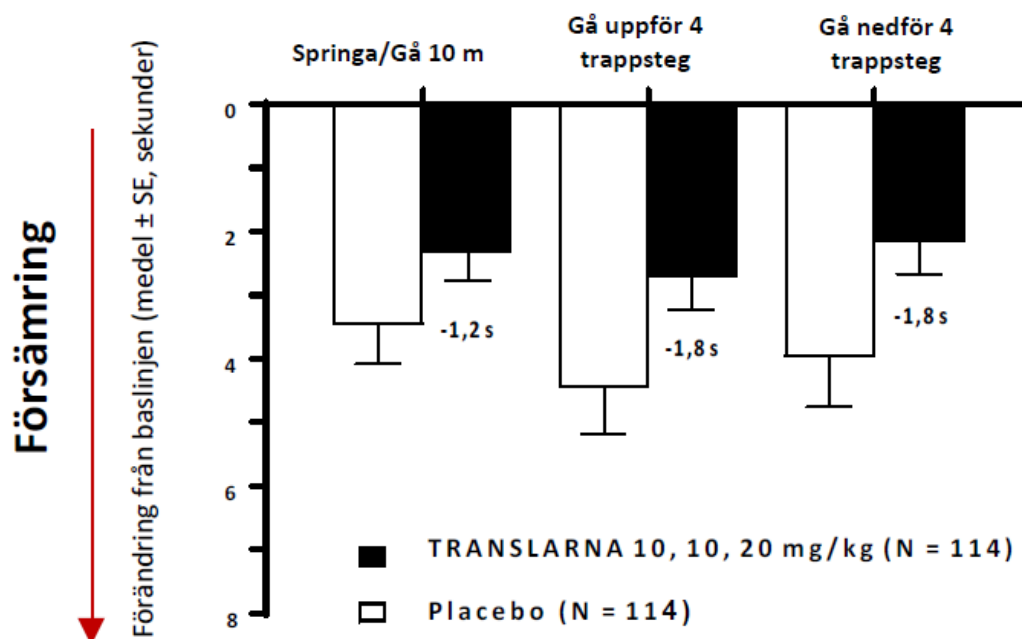
Figur 4. Genomsnittlig förändring i 6 minuters gångsträcka (Studie 2)



Över 48 veckor visade ataluren-behandlade patienter mindre försämring i muskelfunktion, vilket framgår av mindre ökning i tid att springa/gå 10 meter, gå uppför 4 trappsteg och gå nedför 4 trappsteg i den ataluren-behandlade gruppen jämfört med placebo. De skillnader som gynnar ataluren jämfört med placebo i genomsnittliga förändringar i tidtagna funktionstester vid Vecka 48 i ITT-populationen nådde tröskelvärdet för en kliniskt betydelsefull skillnad (ändringar ca 1 till 1,5 sekunder).

Den genomsnittliga förändringen i tidtagna funktionstester från baslinjen till vecka 48 var bättre i ataluren 40 mg/kg/dag-armen än placebo i observerad tid för att springa/gå 10 meter (bättre med 1,2 sekunder, $p = 0,117$), tid att gå uppför 4 trappor (bättre med 1,8 sekunder, $p = 0,058$), och tid att gå nedför 4 trappor (bättre med 1,8 sekunder, $p = 0,012$), Figur 5.

Figur 5. Genomsnittlig förändring i tidtagna funktionstester (Studie 2)



Tid till 10 % försämring i 6MWD definierades som den sista gången som 6MWD inte var 10 % sämre än vid baslinjen. I ITT-populationen var riskförhållandet för ataluren jämfört med placebo 0,75 ($p = 0,160$), som representerar en 25 % minskning av risken för 10 % försämring i 6MWD.

Pediatrik population

Säkerhet, farmakokinetik och explorativ effekt för Translarna bedömdes i en öppen studie med barn mellan 2 och 5 år med nmDMD. Effekten för Translarna hos barn i åldern 2-5 år har fastställts med extrapolering från patienter > 5 år.

I det kliniska programmet som undersökte effekten och säkerheten av monoterapeutisk behandling med ataluren hos patienter med cystisk fibros orsakad av nonsensmutation observerades ingen statistiskt signifikant effekt i de primära och viktiga sekundära kliniska utfallsmåtten (ppFEV1 och frekvens av försämrade lungfunktion) hos vuxna och barn sex år gamla eller äldre.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ataluren för två grupper av den pediatrika populationen, från födelsen till yngre än 28 dagar och spädbarn från 28 dagar till yngre än 6 månader, för nmDMD som definieras i gällande Paediatric Investigation Plan (PIP), för godkänd indikation (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för ataluren för gruppen av den pediatrika populationen med åldern 6 månader till yngre än 2 år för nmDMD som definieras i gällande Paediatric Investigation Plan (PIP), för godkänd indikation (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Administrering av ataluren på kroppsviktjusterad basis (mg/kg) resulterade i liknande steady-state exponeringar (AUC) bland barn och ungdomar med nmDMD över ett brett intervall av kroppsvikter. Även om ataluren är praktiskt taget olöslig i vatten, absorberas det lätt efter oral administrering som en suspension.

Allmänna egenskaper för ataluren efter administrering

Absorption

Topplasmanivåer av ataluren uppnås ca 1,5 timmar efter dosering hos patienter som fick läkemedlet inom 30 minuter efter en måltid. Baserat på återvinning av radioaktivitet i urin i en enkeldosstudie av radiomärkt ataluren, uppskattas den orala biotillgängligheten av ataluren att vara $\geq 55\%$. Koncentrationer av ataluren i plasma vid steady state ökar proportionellt med ökande dos. Koncentrationer i plasma vid steady state är dosproportionella för atalurendoser mellan 10 och 50 mg/kg, och ingen ackumulering observeras efter upprepad dosering.

Distribution

In vitro är ataluren till 99,6 % bundet till humana plasmaproteiner och bindningen är oberoende av plasmakoncentration. Ataluren distribueras inte till röda blodkroppar.

Metabolism

Ataluren metaboliseras genom konjugering via uridindifosfatglukuronosyltransferas- (UGT) enzymer, huvudsakligen UGT1A9 i lever, tarmar och njurar.

In vivo var den enda metaboliten som detekterades i plasma efter oral administrering av radiomärkt ataluren ataluren-O-1 β -acylglukuronid; exponering för denna metabolit hos människor var ca 8 % av plasma-AUC av ataluren.

Eliminering

Halveringstiden för ataluren i plasma varierar från 2 till 6 timmar och påverkas varken av dos eller av upprepad administrering. Elimineringen av ataluren är troligen beroende av glukuronidering av ataluren i lever och renal, följt av renal och hepatisk utsöndring av den resulterande glukuronidmetaboliten.

Efter en enkel oral dos av radiomärkt ataluren, återvanns ca hälften av den administrerade radioaktiva dosen från avföringen, och resten återvanns från urinen. I urinen utgör oförändrad ataluren och acylglukuronidmetaboliten < 1 % respektive 49 % av den administrerade dosen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Plasmakoncentrationer vid steady state är dosproportionella för atalurendoser mellan 10 och 50 mg/kg, och ingen ackumulering observeras efter upprepad dosering. Baserat på data från friska försökspersoner är den relativa biotillgängligheten hos ataluren ca 40 % lägre vid steady-state än efter den initiala dosen. Minskningen av den relativa biotillgängligheten uppskattas börja ca 60 timmar efter den första dosen. Steady-state etableras efter ca två veckor av daglig dosering tre gånger per dag.

Egenskaper i specifika grupper av försökspersoner eller patienter

Ålder

Baserat på data från försökspersoner mellan 2 och 57 år finns ingen uppenbar effekt av ålder på atalurenexponering i plasma. Åldersjusterad dosering krävs inte.

Farmakokinetik för ataluren har utvärderats i studie PTC124-GD-030 under 4 veckor. Koncentrationer av ataluren i plasma hos patienter från 2 år till yngre än 5 år överensstämde med dem som påvisades hos patienter äldre än 5 år som fick regimen 10/10/20 mg/kg dos.

Kön

Kvinnor studerades inte i nmDMD kliniska prövningar. I andra populationer förekom emellertid inga uppenbara effekter av kön på atalurenexponering i plasma.

Etniskt ursprung

Det är inte troligt att farmakokinetiken för ataluren påverkas signifikant av UGT1A9-polymorfismer i en kaukasisk population. På grund av det låga antalet andra raser som inkluderas i de kliniska studierna, kan inga slutsatser dras om effekten av UGT1A9 i andra etniska grupper.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

I en farmakokinetisk studie på patienter med olika grader av njurfunktionsnedsättning ändrades atalurenexponering i plasma med -13 %, 27 % och 61 % i gruppen med lätt, måttligt respektive gravt nedsatt njurfunktion och med 46 % i gruppen med kronisk njursvikt jämfört med gruppen med normal njurfunktion efter administrering av en engångsdos. Dessutom har en 3 till 8 gånger högre mängd atalurenmetabolit rapporterats hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min). Efter upprepad dosering förväntas ökningen av ataluren och atalurenmetaboliten vara högre hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion och kronisk njursvikt jämfört med patienter med normal njurfunktion vid steady state. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR < 30 ml/min) eller kronisk njursvikt ska behandlas med ataluren endast om den förväntade kliniska nyttan överstiger den potentiella risken (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på en farmakokinetisk utvärdering utförd på grupper med antingen lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion jämfört med en kontrollgrupp med friska försökspersoner är ingen dosjustering nödvändig för patienter med leverfunktionsnedsättning av någon grad. Inga uppenbara skillnader i total atalurenexponering observerades mellan grupperna med lätt eller svårt nedsatt leverfunktion och kontrollgruppen. En ungefär 40 % minskning i genomsnittlig total atalurenexponering sågs i gruppen med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med kontrollgruppen, troligen på grund av det lägre deltagarantalet och variabilitet.

Icke-rörliga

Det fanns inga uppenbara skillnader i varken steady state relativ biotillgänglighet eller uppenbar clearance på grund av förlust av rörlighet. Ingen doseringsjustering behövs för patienter som blir icke-rörliga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

En standarduppsättning reproduktionstoxicitetsstudier var tillgängliga. Inga effekter på manlig och kvinnlig fertilitet observerades, men effekter av tidig juvenil behandling på fertilitet under mogen ålder undersöktes inte. Hos råttor och kaniner påträffades embryo-fetal toxicitet (t.ex. ökning av tidig resorption, förlust efter implantation, minskat antal levande foster) och tecken på fördröjd utveckling (ökat antal skelletvariationer) i närvaro av moderstoxicitet. Exponering vid nivån där inga biverkningar observerats (*no observed adverse effect level*, NOAEL) var liknande (kanin) eller 4 gånger (råtta) den systemiska exponeringen hos människor (40 mg/kg/dag). Placentaöverföring av radiomärkt ataluren påvisades i råttor. Vid en enkel testad, relativt låg modersdos på 30 mg/kg, var koncentrationen av radioaktivitet hos fostret ≤ 27 % av koncentrationen hos modern. I den pre-/postnatala utvecklingstoxicitetsstudien av råttor, observerades signifikant moderstoxicitet såväl som effekter på avkommans kroppsvikt och utveckling av rörlig aktivitet vid en exponering på ca 5 gånger human exponering. Moderns systemiska exponering vid NOEL-nivån för neonatal toxicitet, var ca 3 gånger den humana exponeringen. Vid en enkel, relativt låg modersdos på 30 mg/kg radiomärkt ataluren, var den högsta uppmätta koncentrationen av radioaktivitet i råttmjölk 37 % av koncentrationen i plasma hos modern. Närvaro av radioaktivitet i plasma hos ungarna bekräftade absorption från mjölken.

Njurtoxicitet (nefros i den distala nefronen) inträffade i upprepade orala dosstudier på möss vid systemisk exponering motsvarande 0,3 gånger steady state AUC hos patienter som administrerats Translarna på morgonen, mitt på dagen och kvällen i respektive doser på 10, 10, 20 mg/kg och högre.

I en 26-veckors transgen musmodell för karcinogenicitet, påträffades inga belägg för karcinogenicitet. I en 2-årig karcinogenicitetsstudie av råttor, påträffades ett fall av hibernom. Dessutom påträffades, vid en exponering som var mycket högre än hos patienter, en ökning av (sällsynta) tumörer i urinblåsan. Signifikans av tumörer i urinblåsan för människor anses inte trolig.

En av två 26-veckors upprepade dosstudier på råttor, som initierades hos 4–5 veckor gamla råttor, visade en dosrelaterad ökning av förekomst av malignt hibernom, en sällsynt tumör hos råttor. Dessutom påträffades ett fall av malignt hibernom vid den högsta dosen i en 2-årig karcinogenicitetsstudie på råttor. Bakgrundsförekomst av denna tumörtyper hos råttor, såväl som hos människor, är mycket låg, och mekanismen som orsakat dessa tumörer i råttstudier (inklusive dess relation till atalurenbehandling) är okänd. Signifikansen för människor är inte känd.

En 1-årig studie på 10–12 veckor gamla hundar, påvisade fynd i binjuren (fokal inflammation och degenerering i de glukokortikoidproducerande regionerna i binjurebarken) och en lindrig försvagning av kortisolproduktionen efter exogen stimulering med adrenokortikotropiskt hormon. Dessa fynd sågs hos hundar vid systemisk exponering motsvarande 0,8 gånger steady state AUC hos patienter som administrerats Translarna på morgonen, mitt på dagen och kvällen i respektive doser på 40 mg/kg/dag och högre. I en distribueringsstudie på råttor observerades en hög koncentration av ataluren i binjurerna.

Förutom de ovannämnda effekterna påträffades flera andra lindriga biverkningar i de upprepade dosstudierna; speciellt minskad ökning av kroppsvikt, matintag och ökad levervikt, utan ett histologiskt korrelat och av oklar klinisk signifikans. Studier på råttor och hundar visade även förändringar i plasmalipider (kolesterol och triglycerider), som talar för förändringar i fettmetabolismen.

Inga ogynnsamma fynd, inklusive i binjuren, observerades i en 3 månader lång studie av nyfödda hundar (1 vecka gamla) följt av en 3 månader lång återhämtningsperiod upp till systemisk steady state-exponering motsvarande steady state AUC hos patienter. I förstudier på nyfödda hundar (1 vecka gamla) tolererades hos vissa djur inte initial systemisk exponering motsvarande 5-10 gånger steady state-AUC hos patienterna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polydextros (E1200)

Makrogol

Poloxamer

Mannitol (E421)

Krospovidon

Hydroxyetylcellulosa

Artificiell vaniljsmak: maltodextrin, artificiella smakämnen och propylenglykol.

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri (E551)

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

4 år

Varje beredd dos ska helst administreras omedelbart efter beredning. Den beredda dosen ska kasseras om den inte konsumeras inom 24 timmar efter beredning om den förvaras i kylskåp (2–8 °C), eller inom 3 timmar vid rumstemperatur (15–30 °C).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Värmeförseglad, laminerad dospåse av aluminiumfolie: polyetylentereftalat (barnsäker), polyetylen (färgämnen och polyester-/foliebindning), aluminiumfolie (fuktbarriär), lim (polyuretanklass), sampolymer av etylen och metakrylsyra (tätningemedelplast för förpackningsintegritet). Förpackning med 30 dospåsar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Dospåsarna ska endast öppnas vid tidpunkten för dosberedning. Hela innehållet i varje dospåse ska blandas med minst 30 ml vätska (vatten, mjölk, fruktjuice), eller 3 matskedar halvfast mat (yoghurt eller äppelmos). Den beredda dosen ska blandas väl före administrering. Mängden vätska eller halvfast mat kan ökas baserat på patientens preferens.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

Translarna 1 000 mg granulat för oral suspension
EU/1/13/902/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31 juli 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 23 juli 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller, kan de lämnas in samtidigt.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14(7) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att kunna bekräfta effekt och säkerhet för ataluren för behandling av gående patienter med nmDMD som är 5 år och äldre ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten från en randomiserad, dubbelblind, 18 månaders, placebokontrollerad multicenterstudie, följt av en 18 månaders öppen förlängningsstudie, enligt ett överenskommet protokoll.	Inlämning av slutlig studierapport Förfalldatum: September 2022

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Translarna 125 mg granulat för oral suspension
ataluren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse innehåller 125 mg ataluren

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Granulat för oral suspension
30 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Translarna 125 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Dospåse i aluminium

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Translarna 125 mg granulat för oral suspension
ataluren

Oral användning

2. ADMINISTRERINGSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

125 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Translarna 250 mg granulat för oral suspension
ataluren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse innehåller 250 mg ataluren

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Granulat för oral suspension
30 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Translarna 250 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
Dospåse i aluminium

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Translarna 250 mg granulat för oral suspension
ataluren

Oral användning

2. ADMINISTRERINGSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

250 mg

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Translarna 1 000 mg granulat för oral suspension
ataluren

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje dospåse innehåller 1 000 mg ataluren

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat för oral suspension
30 dospåsar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/902/003 1 000 mg granulat för oral suspension

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Translarna 1000 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
Dospåse i aluminium

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Translarna 1 000 mg granulat för oral suspension
ataluren

Oral användning

2. ADMINISTRERINGSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 000 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Translarna 125 mg granulat för oral suspension
Translarna 250 mg granulat för oral suspension
Translarna 1 000 mg granulat för oral suspension
ataluren

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Translarna är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Translarna
3. Hur du tar Translarna
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Translarna ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Translarna är och vad det används för

Translarna är ett läkemedel som innehåller det verksamma ämnet ataluren.

Translarna används för att behandla Duchennes muskeldystrofi. Denna sjukdom som orsakas av ett specifikt fel i generna som påverkar den normala muskelfunktionen.

Translarna används för att behandla patienter som är 2 år och äldre, och som kan gå.

Du eller ditt barn kommer att ha testats av din läkare innan behandling med Translarna påbörjas. Detta görs för att bekräfta att din/ditt barns sjukdom är lämplig för behandling med detta läkemedel.

Hur fungerar Translarna?

Duchennes muskeldystrofi orsakas av genetiska förändringar. Dessa förändringar resulterar i en avvikelse i ett muskelprotein som kallas dystrofin. Dystrofin behövs för att musklerna ska fungera på rätt sätt. Translarna möjliggör framställning av normalt dystrofin och hjälper musklerna att fungera på rätt sätt.

2. Vad du behöver veta innan du tar Translarna

Ta inte Translarna

- om du är allergisk mot ataluren eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du får behandling med vissa antibiotika, såsom gentamicin, tobramycin eller streptomycin genom injektion i en ven.

Varningar och försiktighet

Läkaren måste ha tagit ett blodprov på dig för att bekräfta att din sjukdom är lämplig för behandling med Translarna. Om du har några njurproblem ska läkaren regelbundet kontrollera din njurfunktion.

Om du har allvarliga problem med njurarna (eGFR < 30 ml/min) eller om du behandlas med dialys på grund av att dina njurar inte fungerar (kronisk njursvikt) avgör läkaren om behandling med Translarna är lämplig för dig.

Läkaren kommer att testa nivåerna av lipider (fetter såsom kolesterol och triglycerider) i blodet och din njurfunktion var sjätte till tolfte månad. Läkaren kommer att övervaka ditt blodtryck var 6:e månad, om du tar ett kortikosteroidläkemedel.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 2 år eller med en kroppsvikt under 12 kg, eftersom det inte har testats på denna patientgrupp.

Andra läkemedel och Translarna

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Ta speciellt inte Translarna tillsammans med antibiotikan gentamicin, tobramycin eller streptomycin som ges som injektion. Dessa kan påverka din njurfunktion.

Tala om för din läkare om du tar några av följande läkemedel:

Läkemedel	Förskrivs vanligen för
aciklovir	behandling av vattkoppor [varicella]
adefovir	behandling av kronisk hepatit B och/eller HIV
atorvastatin	lipidsänkande
bensylpenicillin	allvarliga infektioner
bumetanid	behandling eller förebyggande av kronisk hjärtinsufficiens
kaptopril	behandling eller förebyggande av kronisk hjärtinsufficiens
ciprofloxacin	behandling av infektioner
famotidin	behandling av magsår, gastroesofageal refluxsjukdom
furosemid	behandling eller förebyggande av kronisk hjärtinsufficiens
metotrexat	reumatoid artrit, psoriasis
olmesartan	essentiell hypertoni hos vuxna
oseltamivir	prevention av influensa
fenobarbital	sömngivande, förebyggande av anfall
pitavastatin	lipidsänkande
pravastatin	lipidsänkande
rifampicin	behandling mot tuberkulos
rosuvastatin	lipidsänkande
sitagliptin	typ 2-diabetes
valsartan	behandling eller förebyggande av kronisk hjärtinsufficiens

Vissa av dessa läkemedel har inte testats tillsammans med Translarna och läkare kan bestämma att övervaka dig noggrant.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Om du blir gravid medan du tar Translarna, ska du omedelbart tala med läkare eftersom det rekommenderas att inte ta Translarna medan du är gravid eller ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du känner dig yr ska du inte köra bil, cykla eller använda maskiner.

3. Hur du tar Translarna

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Translarna är tillgänglig i följande dospåsar: 125 mg, 250 mg och 1 000 mg ataluren per dospåse. Läkare eller apotekspersonal talar om för dig det exakta antalet dospåsar och vilken styrka som ska tas varje gång.

Translarnadosen beror på din kroppsvikt. Den rekommenderade dosen är 10 mg/kg kroppsvikt på morgonen, 10 mg/kg kroppsvikt mitt på dagen, och 20 mg/kg kroppsvikt på kvällen (med en sammanlagd total daglig dos på 40 mg/kg kroppsvikt).

Läkemedlet tas via munnen och blandas i flytande eller halvfast mat.

Öppna påsen endast vid den tidpunkt då du tar läkemedlet och använd hela mängden i dospåsen. Hela innehållet i varje dospåse ska blandas med minst 30 ml vätska (vatten, mjölk, fruktjuice) eller 3 matskedar halvfast mat (yoghurt eller äppelmos). Blanda den beredda dosen väl innan du tar den. Mängden vätska eller halvfast mat kan ökas om du så önskar.

Doseringstabell

Viktintervall (kg)		Antal dospåsar								
		Morgon			Lunch			Kväll		
		125 mg dospåsar	250 mg dospåsar	1 000 mg dospåsar	125 mg dospåsar	250 mg dospåsar	1 000 mg dospåsar	125 mg dospåsar	250 mg dospåsar	1 000 mg dospåsar
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 via munnen tre gånger per dag: på morgonen, mitt på dagen och på kvällen. Det bör gå 6 timmar mellan doserna på morgonen och mitt på dagen, 6 timmar mellan doserna mitt på dagen och på kvällen, och 12 timmar mellan dosen på kvällen och den första dosen nästa dag. Om du exempelvis tar Translarna kl. 7.00 på morgonen med frukosten, kl. 13.00 på eftermiddagen med lunchen, och återigen ca kl. 19.00 på kvällen med middagen.

Drick vatten eller andra vätskor regelbundet för att undvika uttorkning medan du tar Translarna.

Om du har tagit för stor mängd av Translarna

Kontakta läkare om du tagit mer än den rekommenderade dosen av Translarna.
Du kan eventuellt uppleva lindrig huvudvärk, illamående, kräkningar eller diarré.

Om du har glömt att ta Translarna

Om du är sen med att ta Translarna, med mindre än 3 timmar efter dosen på morgonen eller mitt på dagen, eller med mindre än 6 timmar efter kvällsdosen, ska du ta dosen. Kom ihåg att ta nästa dos i tid.
Om du är sen med mer än 3 timmar efter dosen på morgonen eller mitt på dagen, eller med mer än 6 timmar efter kvällsdosen, ska du inte ta dosen. Ta dock nästa doser i tid.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Det är viktigt att ta rätt dos. Translarna är eventuellt inte lika effektiv för att behandla dina symptom om du tar mer än den rekommenderade dosen.

Om du slutar att ta Translarna

Sluta inte att ta Translarna utan att först tala med läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Du kan få en eller flera av följande biverkningar efter att du tagit Translarna:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Kräkningar

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Minskad aptit
- Höga triglyceridnivåer i blodet
- Huvudvärk
- Illamående
- Viktminskning
- Högt blodtryck
- Hosta
- Näsblod
- Förstoppning
- Gaser
- Magbesvär
- Smärta i magen
- Utslag
- Arm- eller bensmärta
- Bröstmärta
- Ofrivillig urintömning
- Blod i urinen
- Feber

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data):

- Ökningar av blodfetter
- Ökningar i test för njurfunktion

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Translarna ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och dospåsen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Ta varje beredd dos omedelbart efter beredning. Kassera den beredda dosen om den inte tas inom 24 timmar efter beredningen om den förvaras i kylskåp (2–8 °C), eller inom 3 timmar om den förvaras vid rumstemperatur (15–30 °C).

Läkemedlet ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Translarna är tillgängligt i 3 styrkor där var och en innehåller 125 mg, 250 mg och 1 000 mg av den aktiva substansen, som kallas ataluren. Övriga innehållsämnen är: polydextros (E1200), makrogol, poloxamer, mannitol (E421), krospovidon, hydroxietylcellulosa, artificiell vaniljsmak (maltodextrin, artificiella smakämnen och propylenglykol), kolloidal vattenfritt kiseldioxid (E551), magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Translarna är ett vitt till benvitt granulat för oral suspension i dospåsar.

Translarna är tillgängligt i förpackningar som innehåller 30 dospåsar.

Innehavare av godkännande för försäljning

PTC Therapeutics International Limited

5th Floor

3 Grand Canal Plaza

Grand Canal Street Upper

Dublin 4

D04 EE70

Irland

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**AT, BE, BG, CY, CZ, DK, DE, EE, EL, ES,
HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MT, NL, NO,
PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE, UK (NI)**
PTC Therapeutics International Ltd. (Irland)
+353 (0)1 447 5165
medinfo@ptcbio.com

FR
PTC Therapeutics France
Tel: +33(0)1 76 70 10 01
medinfo@ptcbio.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu>. Det finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.