

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Translarna 125 mg rakeet oraalisuspensiota varten
Translarna 250 mg rakeet oraalisuspensiota varten
Translarna 1 000 mg rakeet oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Translarna 125 mg rakeet oraalisuspensiota varten
Yksi pussi sisältää 125 mg atalureenia.

Translarna 250 mg rakeet oraalisuspensiota varten
Yksi pussi sisältää 250 mg atalureenia.

Translarna 1 000 mg rakeet oraalisuspensiota varten
Yksi pussi sisältää 1 000 mg atalureenia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraalisuspensiota varten.
Valkoiset tai luonnonvalkoiset rakeet.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Translarna on tarkoitettu dystrofiinigeenin nonsense-mutaatiosta johtuvan Duchennen lihasdystrofian hoitoon vähintään kaksivuotiaille liikuntakykyisille potilaille (ks. kohta 5.1).

Dystrofiinigeenin nonsense-mutaatio on varmistettava geenitesteillä (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Translarna-hoidon saa aloittaa vain erikoislääkäri, jolla on kokemusta Duchennen tai Beckerin lihasdystrofian hoidosta.

Annostus

Atalureenia annetaan suun kautta kolme annosta joka päivä.

Ensimmäinen annos otetaan aamulla, toinen päivällä ja kolmas illalla. Suositellut annosvälit ovat kuusi tuntia aamu- ja päiväannoksen välillä, kuusi tuntia päivä- ja ilta-annoksen välillä ja 12 tuntia ilta- ja aamuannoksen välillä.

Suosittelut annokset ovat 10 mg painokiloa kohden aamulla, 10 mg painokiloa kohden päivällä ja 20 mg painokiloa kohden illalla (vuorokausiannos yhteensä 40 mg painokiloa kohden).

Translarnaa on saatavana 125 mg:n, 250 mg:n ja 1 000 mg:n pusseissa. Seuraavassa taulukossa on esitetty painoluokittain, mikä vahvuus sopii mitäkin suositeltua annosta varten.

Painoluokka (kg)		Pussien määrä								
		Aamu			Päivä			Ilta		
		125 mg:n pusseja	250 mg:n pusseja	1 000 mg:n pusseja	125 mg:n pusseja	250 mg:n pusseja	1 000 mg:n pusseja	125 mg:n pusseja	250 mg:n pusseja	1 000 mg:n pusseja
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

Viivästynyt tai unohtunut annos

Jos atalureenin aamu- tai päiväannoksen ottamisessa on alle kolmen tunnin viive tai ilta-annoksen ottamisessa on alle kuuden tunnin viive, annos otetaan ilman, että seuraavien annosten aikatauluun tehdään muutoksia. Jos aamu- tai päiväannos viivästyy yli kolme tuntia tai jos ilta-annos viivästyy yli kuusi tuntia, annosta ei oteta, ja sen jälkeen jatketaan tavanomaisen annostusaikataulun mukaisesti. Potilas ei saa ottaa kaksinkertaista tai ylimääräistä annosta, jos annos unohtuu. On tärkeää, että potilaalle annetaan oikea annos. Teho saattaa laskea, jos annosta nostetaan suositeltua annosta suuremmaksi.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Atalureenin turvallisuutta ja tehoa vähintään 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu (ks. kohta 5.2.).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoitamista tällä valmisteella ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä, keskitason tai vakava maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2.).

Pediatriiset potilaat

Pediatria potilaita, joiden paino on ≥ 12 kg, hoidetaan painoluokkasuosituksen mukaisesti (katso taulukko yllä). Suositellut annokset ovat samat kaikille ikäluokille, eli 10 mg/kg aamuisin, 10 mg/kg päivällä ja 20 mg/kg illalla (jolloin kokonaisannos päivän aikana on 40 mg/kg painon mukaan).

Translarnan turvallisuutta ja tehoa alle 12 kg: n ja vähintään kuuden kuukauden ja enintään kahden vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Translarna sekoitetaan nesteeseen tai puolikiinteään ruokaan ja annetaan suun kautta. Pussin saa avata vasta juuri ennen annoksen valmistamista. Yhden pussin koko sisältö sekoitetaan vähintään 30 millilitraan nestettä (vettä, maitoa tai hedelmämehua), tai kolmeen ruokalusikalliseen puolikiinteää ruokaa (jugurttia tai omenasosetta). Annos on sekoitettava hyvin ennen ottamista. Nesteen tai puolikiinteän ruoan määrää voidaan lisätä potilaan niin halutessa. Potilaan on otettava koko annos.

Ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttövalmiiksi ennen lääkkeen antoa, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aminoglykosidien samanaikainen laskimonsisäinen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaat, joilla ei ole nonsense-mutaatiota

Potilaan dystrofiinigeenissä on oltava perussairauteen liittyvä ja geenitestillä varmistettu nonsense-mutaatio. Atalureenia ei saa antaa potilaille, joilla ei ole nonsense-mutaatiota.

Munuaisten vajaatoiminta

Lisääntynyttä altistumista atalureenille ja sen metaboliitille on ilmoitettu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min) sairastavilla potilailla. Metaboliitin toksisuus on tuntematon. Suurempaan atalureenialtistumiseen liittyy mahdollista tehon heikkenemistä. Siksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville potilaille saa antaa atalureenihoitoa vain, jos odotettavissa oleva kliininen hyöty on mahdollista riskiä suurempi, ja potilaita on seurattava tiiviisti metaboliitin mahdollisen toksisuuden ja tehon heikkenemisen varalta. Pienemmän atalureeniannoksen käyttämistä tulee harkita.

Hoitoa ei saa aloittaa aiemmin hoitamattomille potilaille, joiden eGFR-arvo on < 30 ml/min (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Lipidiprofiilin muutokset

Koska kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin joillakin potilailla lipidiprofiilin muutoksia (triglyseridien ja kolesterolin pitoisuuksien nousua), atalureenia saavien nonsense-mutaatiosta johtuvaa Duchennen lihasdystrofiaa (nmDMD) sairastavien potilaiden kokonaiskolesterolia, LDL- ja HDL-kolesterolia sekä triglyseridejä on suositeltavaa seurata vuosittain tai useammin, jos potilaan kliininen tila niin vaatii.

Hypertensio systeemisten kortikosteroidien samanaikaisen käytön yhteydessä

Koska kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin joillakin potilailla hypertensiota systeemisten kortikosteroidien samanaikaisen käytön yhteydessä, atalureenia saavien nonsense-mutaatiosta johtuvaa Duchennen lihasdystrofiaa sairastavien potilaiden, jotka saavat samanaikaisesti

kortikosteroideja, systolista ja diastolista lepopainetta on suositeltavaa seurata kuuden kuukauden välein tai useammin, jos potilaan kliininen tila niin vaatii.

Munuaisten toiminnan seuranta

Koska nonsense-mutaatiosta johtuvaa Duchennen lihasdystrofiaa koskevissa kontrolloiduissa tutkimuksissa havaittiin seerumin keskimääräisen kreatiniinin, veren ureatypen (BUN) ja kystatiini C:n pientä nousua, atalureenia saavien nonsense-mutaatiosta johtuvaa Duchennen lihasdystrofiaa sairastavien potilaiden seerumin kreatiniinia, veren ureatyyppiä ja kystatiini C:tä ja on suositeltavaa seurata 6–12 kuukauden välein tai useammin, jos potilaan kliininen tila niin vaatii.

Mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Varovaisuutta on noudatettava, jos atalureenin kanssa annetaan lääkevalmisteita, jotka ovat UGT1A9:n induktoreja, tai OAT1:n tai OAT3:n substraatteja (ks. kohta 4.5).

Aminoglykosidit

Aminoglykosidien on osoitettu vähentävän atalureenin vaikutusta luetaan *in vitro*. Lisäksi atalureenin todettiin lisäävän laskimonsisäisesti annettavien aminoglykosidien munuaistoksisuutta. Näiden lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä atalureenin kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.3). Koska ei tiedetä, miten atalureeni lisää laskimonsisäisesti annettavien aminoglykosidien munuaistoksisuutta, muiden munuaistoksisten lääkevalmisteiden käyttöä atalureenin kanssa ei suositella. Jos tätä ei voida välttää (esim. MRSA:n hoito vankomysiinillä), munuaisten toimintaa on suositeltavaa seurata huolellisesti (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aminoglykosidit

Atalureenia ei saa käyttää samanaikaisesti laskimonsisäisesti annettavien aminoglykosidien kanssa, koska kliinisessä tutkimuksessa on havaittu nonsense-mutaatiosta johtuvaa kystistä fibroosia sairastavien potilaiden munuaisten toiminnan heikkenemistä (ks. kohta 4.3).

Seerumin kreatiniini nousi useilla nonsense-mutaatiosta johtuvaa kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, jotka saivat atalureenia ja laskimonsisäisesti annettavia aminoglykosideja yhdessä muiden kystisen fibroosin pahenemisvaiheiden hoitoon tarkoitettujen antibioottien kanssa. Seerumin kreatiniini palautui normaaliksi kaikissa tapauksissa, kun aminoglykosidin laskimonsisäinen käyttö lopetettiin ja Translarnan käyttöä joko jatkettiin tai se keskeytettiin. Nämä löydökset viittaavat siihen, että Translarnan ja laskimonsisäisesti annettavien aminoglykosidien samanaikainen käyttö voi vahvistaa aminoglykosidien munuaistoksista vaikutusta. Jos laskimonsisäisesti annettavien aminoglykosidien käyttö on välttämätöntä, Translarna-hoito on lopetettava. Hoitoa voidaan jatkaa kaksi vuorokautta sen jälkeen, kun aminoglykosidin anto on lopetettu. Atalureenin ja muiden munuaistoksisten lääkevalmisteiden samanaikaisen käytön vaikutuksia ei tunneta.

Kuivuminen saattaa vaikuttaa asiaan joissakin tapauksissa. Potilaiden nesteytyksen on oltava riittävä atalureenin käytön aikana (ks. kohta 4.4).

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset atalureenin farmakokinetiikkaan

In vitro -tutkimusten mukaan atalureeni on UGT1A9:n substraatti. Samanaikainen rifampisiinin anto, joka on vahva metabolisten entsyymien induktori (mukaan lukien UGT1A9), vähensi atalureenialtistusta 29 %:lla. Näiden löydösten merkitystä ihmisille ei tiedetä. Varovaisuutta on noudatettava, kun atalureenia annetaan yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat UGT1A9:n induktoreja (esim. rifampisiini).

Atalureenin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

In vitro -tutkimusten mukaan atalureenilla on potentiaalia estää UGT1A9:n, orgaanisen anionin kuljettaja 1:n (OAT1), orgaanisen anionin kuljettaja 3:n (OAT3) ja orgaanisen anioninkuljetuspolyptidin 1B3:n (OATP1B3) toimintaa. Atalureenin ja mykofenolaattimofetiilin samanaikainen anto terveille tutkittaville ei vaikuttanut atalureenin aktiivisen metaboliitin, mykofenolihapon (UGT1A9:n substraatti) altistukseen. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen annettaessa atalureenia samanaikaisesti lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat UGT1A9:n substraatteja.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin atalureenin potentiaalia estää OATP1B3-kuljetusjärjestelmää käytettäessä 80 mg:n kerta-annosta telmisartaania, joka on *in-vitro* valikoiva OATP1B3:n substraatti, atalureeni lisäsi telmisartaanialtistuksen määrää 28 %. Tätä vaikutusta ei pidetä kliinisesti merkittävänä. 40 mg:n telmisartaaniannoksella vaikutus voi kuitenkin olla korostuneempi. Tästä johtuen on noudatettava varovaisuutta, kun atalureenia annetaan yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat OAT1:n tai OATP1B3:n substraatteja, sillä näiden lääkevalmisteiden (esim. oseltamiviiri, asikloviiri, kaptopriili, furosemiidi, bumetanidi, valsartaani, pravastatiini, rosuvastatiini, atorvastatiini ja pitavastatiini) pitoisuus saattaa nousta.

On myös noudatettava varovaisuutta, kun atalureenia annetaan yhdessä OAT3:n substraattien kanssa (esim. siprofloksasiini), erityisesti sellaisten OAT3-substraattien kanssa, joiden terapeutinen ikkuna on kapea. Kliinisessä tutkimuksessa siprofloksasiinialtistuksen määrä oli 32 % korkeampi atalureenin läsnä ollessa. Erillisessä kliinisessä tutkimuksessa adefoviirialtistuksen määrä oli 60 % korkeampi atalureenin läsnä ollessa. Varovaisuutta on noudatettava, kun atalureenia annetaan yhdessä adefoviirin kanssa.

In vitro -tutkimusten mukaan atalureenin ei odoteta estävän p-gp-välitteistä kuljetusta tai sytokromi P450 -välitteistä metaboliaa. Atalureenin ei myöskään odoteta indusoivan sytokromi P450 -isoentsyymejä *in vivo*.

Kortikosteroidien (deflatsakortin, prednisonin tai prednisolonin) ja atalureenin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut atalureenin pitoisuuteen plasmassa. Kortikosteroidien pitoisuuksissa plasmassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia, kun niitä käytettiin samanaikaisesti atalureenin kanssa. Nämä tiedot viittaavat siihen, että kortikosteroidien ja atalureenin välillä ei ole ilmeistä lääkkeiden välistä yhteisvaikutusta, eikä annosten muuttaminen ole tarpeen.

Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat p-glykoproteiinin kuljettajaan

Atalureeni ei ole *in vitro* p-glykoproteiinin kuljettajan substraatti. P-glykoproteiinin kuljettajaa estävät lääkevalmisteet eivät todennäköisesti vaikuta atalureenin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Atalureenin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta ainoastaan käytettäessä annoksia, jotka aiheuttivat toksisuutta emälle (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi atalureenin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö atalureeni tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet atalureenin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Rintaruokinta on lopetettava atalureenihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Ei-kliiniset tiedot eivät viittaa rotilla tehdyn urosten ja naaraiden hedelmällisyystutkimuksen perusteella vaaraan ihmisille (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Atalureenin vaikutusta ajokykyyn, pyöriilyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole testattu. Jos huimausta ilmenee, on noudatettava varovaisuutta autoa ajettaessa, pyöräiltäessä tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Atalureenin turvallisuusprofiili perustuu yhdistettyihin tietoihin kahdesta satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, 48 viikkoa kestäneestä lumekontrolloidusta tutkimuksesta, jotka tehtiin 232 miespuoliselle nonsense-mutaatiosta johtuvaa Duchennen lihasdystrofiaa sairastavalle potilaalle, joita hoidettiin suositellulla 40 mg/kg/vrk annoksella (10, 10, 20 mg painokiloa kohden; n=172) tai 80 mg/kg/vrk annoksella (20, 20, 40 mg painokiloa kohden; n=60), lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (n=172) verrattuna.

Yleisimmät haittavaikutukset kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa olivat oksentelu, ripuli, pahoinvointi, päänsärky, ylävatsakipu ja ilmavaivat, joita kaikkia ilmeni vähintään 5 prosentilla kaikista atalureenilla hoidetuista potilaista. Molemmissa tutkimuksissa 1/232 (0,43 %) atalureenilla hoidettua potilasta keskeytti hoidon haittavaikutuksena olleen ummetuksen takia ja 1/172 (0,58 %) lumelääkkeellä hoidetuista potilaista keskeytti hoidon taudin etenemisen (liikuntakyvyn menettämisen) haittavaikutuksen takia.

Atalureenin farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta tutkittiin avoimessa tutkimuksessa, johon osallistui 2–5-vuotiaita potilaita (n = 14). Iältään 2–5-vuotiaat potilaat raportoivat enemmän pahoinvointia (7,1 %), kuumetta (42,9 %), korvatulehduksia (28,6 %) ja ihottumaa (21,4 %) kuin vähintään 5-vuotiaat potilaat. Näitä tiloja raportoidaan kuitenkin nuoremmilla lapsilla yleensä useammin. Turvallisuustiedot 28 viikon hoidosta osoitti atalureenilla samanlaisen turvallisuusprofiilin 2–5-vuotiailla potilailla kuin vähintään 5-vuotiailla potilailla.

Haittavaikutukset olivat yleensä vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia, ja hoitoon liittyvistä vakavista haittatapahtumista ei ilmoitettu atalureenilla hoidetuilla potilailla näissä kahdessa tutkimuksessa.

Taulukko haittavaikutuksista

Ilmoitetut haittavaikutukset nonsense-mutaatiosta johtuvaa Duchennen lihasdystrofiaa sairastavilla potilailla, jotka saivat suositellun annoksen 40 mg/kg/vrk atalureenia kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa on esitetty taulukossa 1. Haittavaikutukset, joista on ilmoitettu useammalla kuin yhdellä potilaalla 40 mg/kg/vrk –ryhmässä ja suuremmalla esiintymistiheydellä kuin lumeryhmässä, on esitetty MedDRAn elinjärjestelmäluokan, suositellun termin ja yleisyyden mukaan. Yleisyysryhmät määritellään seuraavan menetelmän mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$) ja yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Taulukko 1. Haittavaikutukset, joista on ilmoitettu useammalla kuin yhdellä nonsense-mutaatiosta johtuvaa Duchennen lihasdystrofiaa sairastavalla potilaalla esiintymistiheydellä, joka on suurempi kuin lumelääkkeellä kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (yhdistetty analyysi)

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Heikentynyt ruokahalu, hypertriglyseridemia	Lipidiprofiilin muutos (triglyseridien ja kolesterolin pitoisuuden nousu)
Hermosto		Päänsärky	
Verisuonisto		Hypertensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, nenäverenvuoto	
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu	Pahoinvointi, ylävatsakipu, ilmavaivat, vatsavaivat, ummetus	
Iho ja ihonalainen kudus		Punoittava ihottuma	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Raajakipu, muskuloskeletaalin rintakipu	
Munuaiset ja virtsatiet		Hematuria, kastelu	Munuaisten toimintakokeiden muutokset (kreatiniinin, veren ureatypen ja kystatiini C:n nousu)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, painonlasku	

Duchennen lihasdystrofiaa sairastavilla potilailla tehdyssä 48 viikkoa kestävässä avoimessa jatkotutkimuksessa saatu turvallisuusprofiili oli samanlainen sekä liikuntakykyisillä että liikuntakyvyttömällä potilailla. Pitkän aikavälin turvallisuustietoja ei ole saatavilla.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus (laboratorioarvojen poikkeavuudet)

Seerumin lipidit

Seerumin lipidiarvoissa eli kolesterolissa ja triglyserideissä havaittiin nousua. Joissakin raportoiduissa tapauksissa tämä nousu epänormaaleihin korkeisiin arvoihin havaittiin jo neljän viikon jälkeen.

Munuaisten toimintakokeet

Nonsense-mutaatiosta johtuvaa Duchennen lihasdystrofiaa koskevissa satunnaistetuissa, lumekontrolloidussa tutkimuksissa havaittiin seerumin kreatiniinin, veren ureatypen ja kystatiini C:n vähäistä nousua. Arvot vakiintuivat yleensä tutkimuksen alkuvaiheessa eivätkä nousseet enempää, kun hoitoa jatkettiin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä, jotka saivat atalureenia suun kautta kerta-annoksena 200 mg painokiloa kohden, ilmeni ohimenevää ja lievää päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Näillä potilailla ei havaittu vakavia haittavaikutuksia. Jos on aihetta epäillä yliannostusta, potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa. Terveystieteiden ammattilaista on konsultoitava ja potilaan kliinistä tilaa on tarkkailtava huolellisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet, ATC-koodi: M09AX03

Vaikutusmekanismi

DNA:n nonsense-mutaatio aiheuttaa lähetti-RNA:n ennenaikaisen lopetuskodonin. Tämä lähetti-RNA:n ennenaikainen lopetuskodoni aiheuttaa sairauden lopettamalla translaation ennen kuin täysimittainen proteiini on tuotettu. Atalureenin ansiosta ribosomit voivat lukea lähetti-RNA:ta, joka sisältää tällaisen lopetuskodonin, jolloin voidaan tuottaa täysimittainen proteiini.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Soluille, joissa on nonsense-mutaatio, ja atalureeniliuoksessa viljellyille kalanpoikasille tehdyt ei-kliiniset *in vitro* -kokeet ovat osoittaneet, että atalureeni mahdollisesti luennan ribosomeissa ilmentäen käänteistä U:n muotoista pitoisuus-vastesuhdetta. *In vivo* -annos-vastesuhteen epäillään myös olevan käänteisen U:n muotoinen, mutta *in vivo* -tietoja ei ollut tarpeeksi, jotta tämä hypoteesi olisi voitu vahvistaa nonsense-mutaatiosta johtuvaa Duchennen lihasdystrofiaa koskevassa hiirimallissa ja ihmisillä.

Ei-kliiniset *in vitro* -tutkimukset viittaavat siihen, että jatkuva altistus atalureenille voi olla tärkeää vaikutuksen maksimoinnin kannalta ja että vaikuttavan aineen vaikutukset ribosomien ennenaikaisen lopetuskodonien luentaan loppuvat pian atalureenin annon lopettamisen jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus

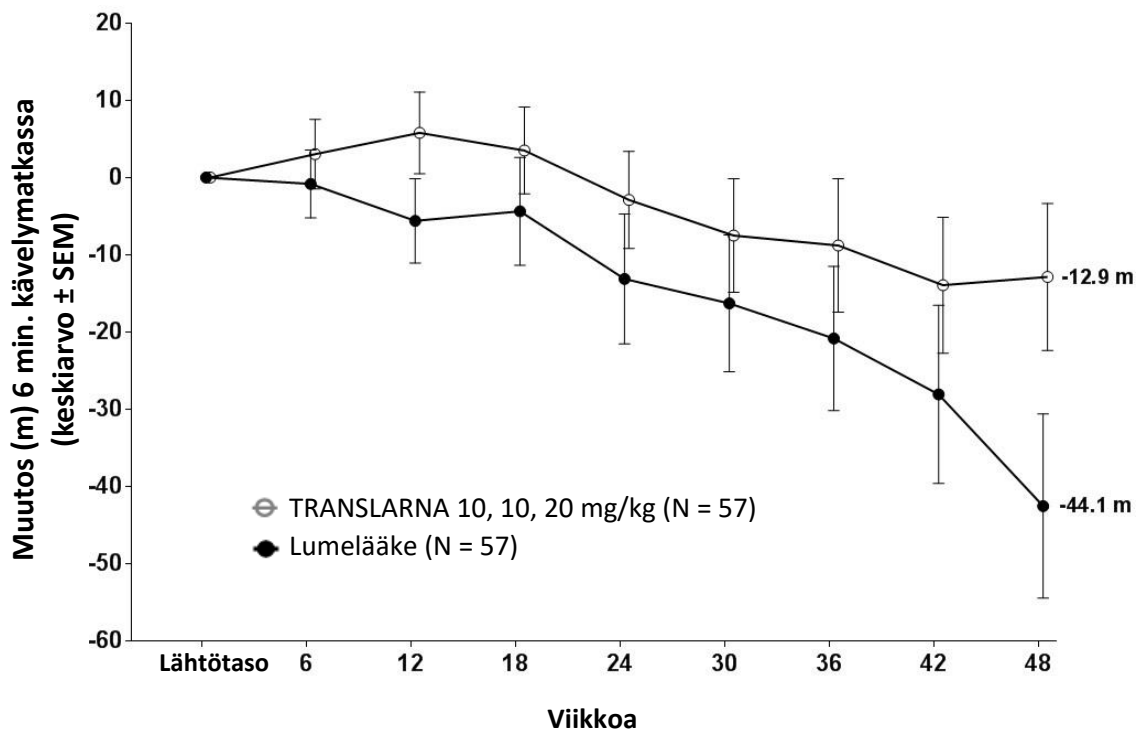
Translarnan tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jotka koskivat nonsense-mutaatiosta johtuvaa Duchennen lihasdystrofiaa. Ensisijaisena tehon päätetapahtumana molemmissa tutkimuksissa oli muutos 6 minuutin kävelyetäisyydessä (6MWD) viikolla 48. Muita päätetapahtumia molemmissa tutkimuksissa olivat 6 minuutin kävelyetäisyydessä pysyvään 10 prosentin heikkenemiseen kuluva aika, muutos 10 metrin juoksemiseen/kävelemiseen kuluvassa ajassa viikolla 48, muutos 4 portaan nousemiseen kuluvassa ajassa viikolla 48 ja muutos 4 portaan laskeutumiseen kuluvassa ajassa viikolla 48. Potilailla oli oltava dokumentoitu vahvistus siitä, että dystrofiinigeenissä oli määritetty nonsense-mutaatio geenisekvensoinnin avulla.

Tutkimuksessa 1 arvioitiin 174 5–20-vuotiasta miespuolista potilasta. Kaikkien potilaiden oli pystyttävä kävelemään ≥ 75 metriä ilman apuvälineitä seulonnassa käytetyssä kuuden minuutin kävelytestissä. Potilaiden enemmistö (90 %) oli valkoihoisia kaikissa hoitoryhmissä. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan atalureenia tai lumelääkettä kolmesti päivässä (aamulla, päivällä ja illalla). 57 potilasta sai atalureenia 40 mg/kg/vrk (10 mg, 10 mg ja 20 mg painokiloa kohden), 60 potilasta sai atalureenia 80 mg/kg/vrk (20 mg, 20 mg ja 40 mg painokiloa kohden) ja 57 potilasta sai lumelääkettä.

Tutkimuksessa 1 ensisijaisen päätapahtuman post hoc -analyysi osoitti, että potilaiden, jotka saivat atalureenia 40 mg/kg/vrk, kuuden minuutin kävelytestissä kulkema matka lyheni lähtötasosta viikkoon 48 mennessä keskimäärin 12,9 metriä ja lumelääkettä saaneiden keskimäärin 44,1 metriä (kuva 1). Kuuden minuutin kävelytestissä lähtötasosta viikkoon 48 mennessä havaittu keskimääräinen muutos oli atalureenia 40 mg/kg/vrk saaneessa ryhmässä 31,3 metriä parempi kuin lumeryhmässä ($p = 0,056$). Tilastollisessa mallianalysissä keskimääräinen ero oli 31,7 metriä (korjattu $p=0.0367$). Atalureeniannoksen 80 mg/kg/vrk ja lumeryhmän välillä ei ollut eroa.

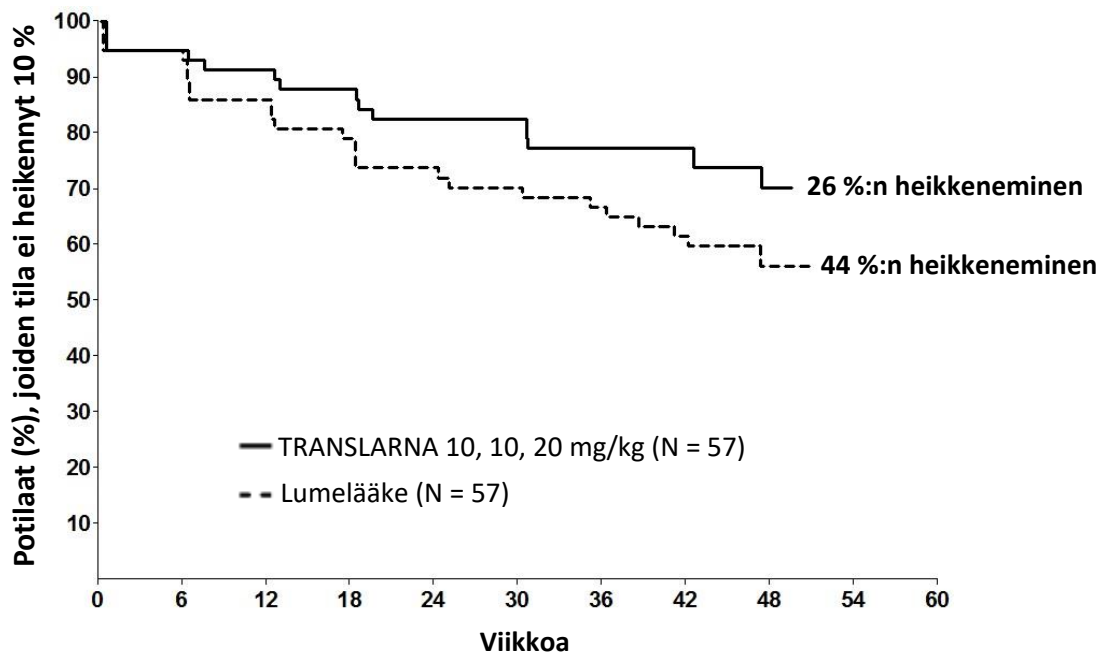
Nämä tulokset viittaavat siihen, että atalureeniannos 40 mg/kg/vrk hidastaa kävelykyvyn menetystä potilailla, jotka sairastavat nonsense-mutaatiosta johtuvaa Duchennen lihasdystrofiaa.

Kuva 1. Keskimääräinen muutos kuuden minuutin kävelyetäisyydessä (tutkimus 1)



Kuuden minuutin kävelytestissä kuljetun matkan 10 prosentin pysyvään heikkenemiseen kuluneen ajan post hoc -analyysi osoitti, että tila oli viikolla 48 edennyt 26 prosentilla potilaista, jotka saivat atalureenia 40 mg/kg/vrk. Vastaava osuus lumeryhmässä oli 44 prosenttia ($p = 0,0652$) (kuva 2). Atalureeniannoksen 80 mg/kg/vrk ja lumeryhmän välillä ei ollut eroa. Nämä tulokset viittaavat siihen, että kuuden minuutin kävelytestin tulos heikkeni 48 viikon aikana pienemmällä osuudella potilaista, jotka saivat atalureenia 40 mg/kg/vrk.

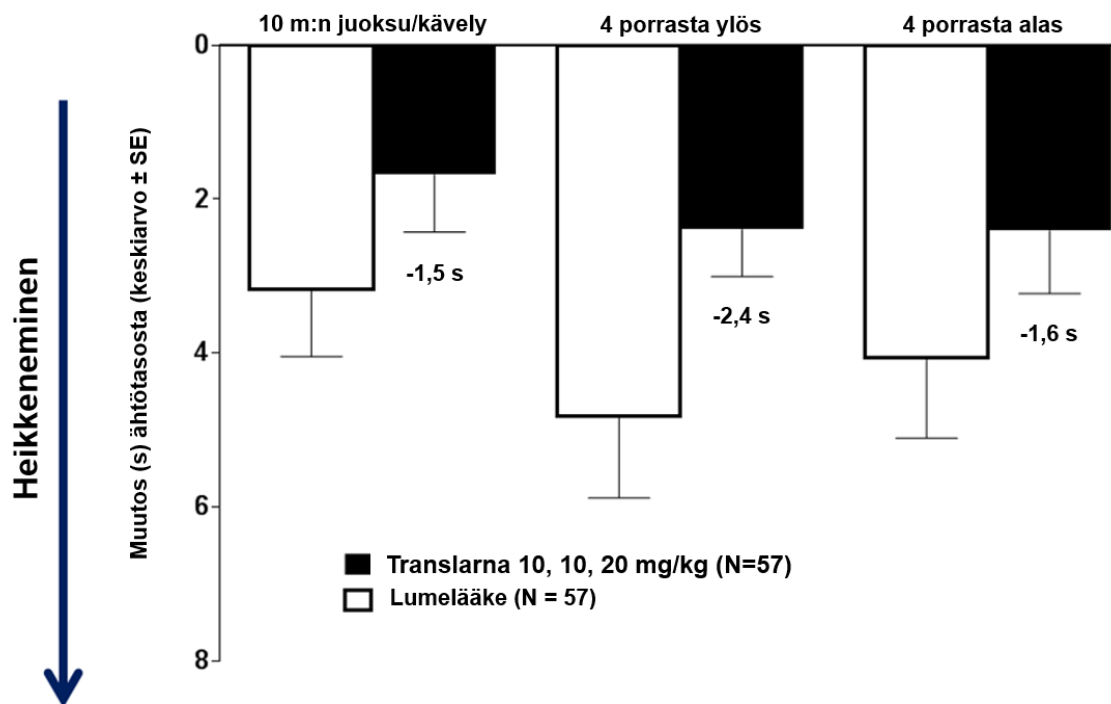
Kuva 2. Kaplan-Meierin käyrä, joka kuvaa kuuden minuutin kävelytestin tuloksen 10 prosentin pysyvään heikkenemiseen kuluvaa aikaa (tutkimus 1)



Toimintakykytesteissä (TFT) mitattiin aikaa, joka kului 10 metrin juoksemiseen tai kävelemiseen, neljän portaan nousemiseen ja neljän portaalan laskeutumiseen. Atalureenihoitoa saaneilla 10 metrin juoksemiseen tai kävelemiseen, neljän portaalan nousemiseen ja neljän portaalan laskeutumiseen kulunut aika piteni vähemmän, mikä osoittaa, että nonsense-mutaatiosta johtuva Duchennen lihasdystrofia eteni hitaammin kuin lumeryhmässä.

Keskimääräinen muutos toimintakykytesteissä lähtötasosta viikkoon 48 oli parempi potilailla, jotka saivat atalureenia 40 mg/kg/vrk: 10 metrin juoksuun tai kävelyyn kului 1,5 sekuntia vähemmän, neljän portaalan kiipeämiseen 2,4 sekuntia vähemmän ja neljän portaalan laskeutumiseen 1,6 sekuntia vähemmän (kuva 3).

Kuva 3: Keskimääräinen muutos toimintakykytesteissä (tutkimus 1)



Kuuden minuutin kävelytestin tulokset potilailla, joilla lähtötason tulos oli alle 350 metriä

Potilailla, joiden lähtötason tulos kuuden minuutin kävelytestissä oli alle 350 metriä, lähtötasosta viikkoon 48 mennessä havaittu keskimääräinen muutos oli atalureenia 40 mg/kg/vrk saaneessa ryhmässä 68 metriä parempi kuin lumeryhmässä ($p = 0,0053$).

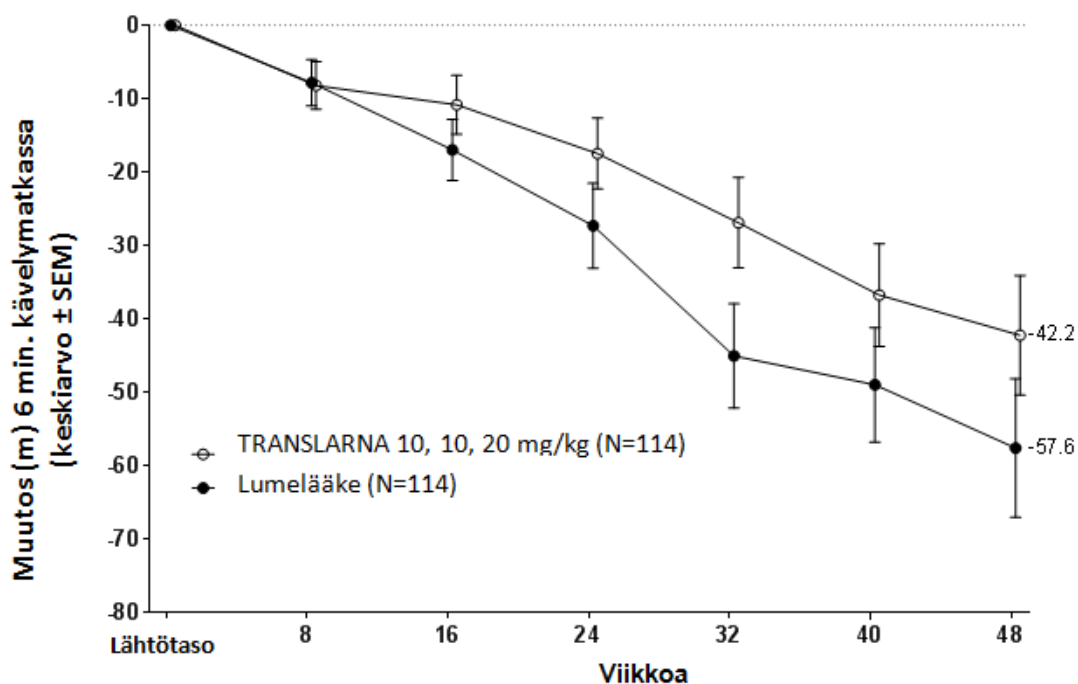
Näillä potilailla keskimääräinen muutos toimintakykytesteissä lähtötasosta viikkoon 48 oli parempi potilailla, jotka saivat atalureenia 40 mg/kg/vrk: 10 metrin juoksuun tai kävelyyn kului 3,5 sekuntia vähemmän, neljän portaan kiipeämiseen 6,4 sekuntia vähemmän ja neljän portaalan laskeutumiseen 5,0 sekuntia vähemmän.

Tutkimuksessa 2 arvioitiin 230 7–14-vuotiaasta miespotilasta. Kaikkien potilaiden oli pystyttävä kävelemään ≥ 150 metriä ja vähemmän kuin 80 % ennakoidusta matkasta ilman apuvälineitä seulonnassa käytetyssä kuuden minuutin kävelytestissä. Potilaiden enemmistö (76 %) oli valkoihaisia molemmissa hoitoryhmissä. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan atalureenia tai lumelääkettä kolmesti päivässä (aamulla, päivällä ja illalla). Potilaat saivat atalureenia 40 mg/kg/vrk ($n=115$) tai lumelääkettä ($n=115$) kolmesti päivässä (aamulla, päivällä ja illalla).

Atalureenilla hoidetut potilaat saivat kliinistä hyötyä numeerisesti suotuisina muutoksina mitattuna ensisijaisissa ja toissijaisissa tehon päätetapahtumissa. Koska ensisijainen päätetapahtuma (muutos 6 minuutin kävelytestissä lähtötasolta viikolle 48) ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä ($p \leq 0,05$), kaikkia muita p-arvoja on pidettävä nimellisinä.

ITT-populaatiossa ero atalureeni- ja lumeryhmän välillä keskimääräisessä havaitussa 6 minuutin kävelytestin tuloksessa lähtötasolta viikolle 48 oli 15,4 metriä parempi atalureeni 40 mg/kg/vrk –ryhmässä kuin lumeryhmässä. Tilastollisessa mallissa estimoitu keskimääräinen ero oli 13,0 metriä ($p=0,213$), ks. kuva 4. Ero atalureenin ja lumelääkkeen välillä pysyi voimassa viikolta 16 alkaen tutkimuksen loppuun saakka.

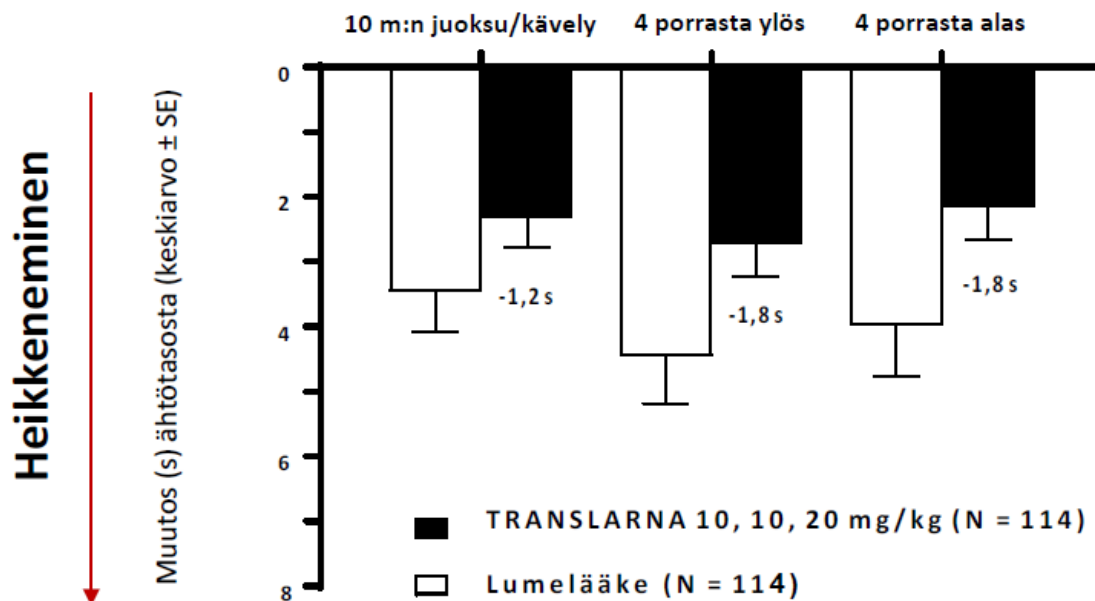
Kuva 4. Keskimääräinen muutos 6 minuutin kävelymatkassa (tutkimus 2)



48 viikon aikana atalureenilla hoidetuilla potilailla oli vähemmän lihasten toiminnan heikentymistä, mikä näkyi pienempänä lisääntymisenä 10 metrin juoksemiseen/kävelemiseen, 4 portaan nousemiseen ja 4 portaan laskeutumiseen kuluva ajassa atalureenilla hoidetussa ryhmässä lumelääkkeeseen verrattuna. Atalureenille suotuisat erot lumelääkkeeseen verrattuna ajastettujen toimintakykytestien keskimääräisissä muutoksissa ITT-populaatiossa viikolla 48 saavuttivat kliinisesti merkittävän eron kynnyksen (muutokset ~1–1,5 sekuntia).

Keskimääräinen muutos ajastetuissa toimintakykytesteissä lähtötasolta viikolle 48 oli parempi atalureeni 40 mg/kg/vrk –ryhmässä kuin lumelääkettä käytettäessä havaitussa 10 metrin juoksemiseen/kävelemiseen kuluva ajassa (1,2 sekuntia parempi, $p=0,117$), 4 portaan nousemiseen kuluva ajassa (1,8 sekuntia parempi, $p=0,058$) ja 4 portaan laskeutumiseen kuluva ajassa (1,8 sekuntia parempi, $p=0,012$), ks. kuva 5.

Kuva 5. Keskimääräinen muutos ajastetuissa toimintakykytesteissä (tutkimus 2)



6 minuutin kävelytestissä 10 prosentin heikkenemiseen kuuluva aika määriteltiin viimeisenä aikana, jolloin kuuden minuutin kävelytestin tulos ei ollut 10 prosenttia heikompaa kuin lähtötasolla. ITT-populaatiossa atalureenin riskisuhde lumelääkkeeseen verrattuna oli 0,75 ($p=0,160$), joka vastaa 6 minuutin kävelytestin tuloksen 10 prosentin heikentymisen riskin vähenemistä 25 prosentilla.

Pediatriset potilaat

Translarnan turvallisuus, farmakokinetiikka ja eksploratiivinen teho arvioitiin avoimessa tutkimuksessa 2–5-vuotiailla lapsilla, jotka sairastavat nonsense-mutaatioista johtuvaa Duchennen lihasdystrofiaa. Translarnan tehokkuus 2–5-vuotiailla lapsilla on johdettu vähintään 5-vuotiaiden potilaiden vastaavasta.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin monoterapiana toteutetun atalureenihoidon tehokkuutta ja turvallisuutta potilailla, joilla on nonsense-mutaatioita sisältävä kystinen fibroosi, ei havaittu tilastollisesti merkittävää vaikutusta ensisijaisessa kliinisessä tulosmittarissa ja tärkeimmissä toissijaisissa kliinisissä tulosmittareissa (ppFEV1 ja keuhko-oireiden pahenemistahti) aikuisilla ja yli 6-vuotiailla lapsilla.

Avoin eksploratiivinen tutkimus (tutkimus 045) tehtiin 20:llä 2–7-vuotiaalla tutkittavalla, joilla oli nonsense-mutaatioista johtuva Duchennen lihasdystrofia (nmDMD), kvantitatiivisten dystrofiinitasojen tutkimiseksi lihaskudoksessa ennen 40 viikon atalureenihoidon ja sen jälkeen. Dystrofiini mitattiin käyttämällä elektrokemiluminesenssi (ECL)- ja immunohistokemia (IHC) -määrittäjiä. Kultakin tutkittavalta otettiin kolme neulabiopsiaa kaksoiskantalihaksesta ja etummaisesta säärilihaksesta lähtötilanteessa ja hoidon lopussa. Tutkimukseen 045 sisältyi myös toiminnallisten tulosten arviointi (ts. tarkistettu North Star Ambulatory Assessment [rNSAA] ja ajastettuja toimintakykytestejä (Timed Function Tests [TFTs])).

Lähtötason dystrofiinipitoisuuden mediaani ECL-määrittäyksellä mitattuna oli 0,42 % normaalista (vaihteluväli 0,00–41,85 %). Tutkimuksen lopussa dystrofiinipitoisuuden mediaani oli 0,33 % normaalista (vaihteluväli 0,04–48,55 %).

IHC-määrittäyksissä dystrofiinipositiivisten kuitujen mediaaniprosentti lähtötilanteessa oli 73 % (vaihteluväli 0,42–99,6 %). Tutkimuksen lopussa dystrofiinipositiivisten kuitujen mediaaniprosentti oli 66 % (vaihteluväli 0,51–99,77 %).

Tutkimuksen lopussa keskimääräinen (mediaani) paheneminen lähtötasosta rNSAA:n osalta oli 0,1 (1,0) pistettä kokonaispistemäärässä ja keskimääräinen (mediaani) muutos lähtötasosta koskien aikaa

pystyyn nousemiseen, juoksemiseen tai kävelemiseen 10 metriä, 4 porrasaskelman kiipeämiseen ja 4 porrasaskelman laskeutumiseen oli vastaavasti -1,56 (-0,6), -0,41 (-0,35), -1,09 (-0,5), ja -2,43 (-0,7) sekuntia.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset atalureenin käytöstä kahdessa pediatriisessa potilasryhmässä (nonsense-mutaatiosta johtuvaa Duchennen lihasdystrofiaa sairastavat alle 28 vuorokauden ikäiset vastasyntyneet ja vauvat, joiden ikä on vähintään 28 vuorokautta ja alle 6 kuukautta) pediatriisen tutkimussuunnitelman päätöksen mukaan myönnettyssä käyttöaiheessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset atalureenin käytöstä yhdessä pediatriisessa potilasryhmässä (nonsense-mutaatiosta johtuvaa Duchennen lihasdystrofiaa sairastavat lapset, joiden ikä on vähintään kuusi kuukautta ja alle kaksi vuotta) pediatriisen tutkimussuunnitelman päätöksen mukaan myönnettyssä käyttöaiheessa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun atalureenia annettiin painon perusteella (mg/kg), nonsense-mutaatiosta johtuvaa Duchennen lihasdystrofiaa sairastavien lasten ja nuorten vakaan tilan altistus (AUC) oli samankaltainen hyvin laajalla painoalueella. Vaikka atalureeni ei käytännössä liukene veteen, atalureeni imeytyy helposti, kun se annetaan suspensiona suun kautta.

Atalureenin yleiset ominaisuudet lääkkeen antamisen jälkeen

Imeytyminen

Atalureenin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1,5 tunnin kuluttua annostelusta, kun potilas saa lääkevalmistetta 30 minuutin kuluessa ateriasta. Radioaktiivisesti merkittyä atalureenia koskevassa kerta-annostutkimuksessa virtsassa mitatun radioaktiivisuuden perusteella atalureenin biologisen hyötyosuuden arvioidaan olevan ≥ 55 prosenttia. Atalureenin pitoisuudet plasmassa vakaassa tilassa kasvavat suhteessa annoksen suurenemiseen. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa ovat suhteessa annokseen, kun atalureenin annos on 10–50 mg painokiloa kohden. Kertymistä ei ilmene toistuvan annostuksen jälkeen.

Jakautuminen

Atalureeni sitoutuu *in vitro* 99,6-prosenttisesti ihmisen plasmaproteiineihin eikä pitoisuus plasmassa vaikuta sitoutumiseen. Atalureeni ei jakaudu punasoluihin.

Biotransformaatio

Atalureeni metabolisoituu konjugoitumalla uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasin (UGT) kautta, lähinnä maksan, suoliston ja munuaisten UGT1A9-entsyymien kautta.

Ainoa metaboliitti, joka havaittiin plasmassa *in vivo*, kun radioaktiivisesti merkittyä atalureenia oli annettu suun kautta, oli atalureeni-O-1 β -asyyliglukuronidi. Ihmisen altistus tälle metaboliitille oli noin 8 prosenttia atalureenin AUC-arvosta plasmassa.

Eliminaatio

Atalureenin puoliintumisaika plasmassa on 2–6 tuntia. Annos tai toistuva annostus eivät vaikuta puoliintumisaikaan. Atalureenin eliminaatio riippuu todennäköisesti atalureenin glukuronidaatiosta maksassa ja munuaisissa, minkä jälkeen glukuronidimetaboliitti erittyy munuaisten ja maksan kautta.

Kun radioaktiivisesti merkittyä atalureenia annettiin kerta-annos suun kautta, noin puolet annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen ja loput virtsaan. Virtsasssa muuttumattoman atalureenin määrä on < 1 prosentti annetusta annoksesta ja asyyli glukuronidimetaboliitin määrä 49 prosenttia annetusta annoksesta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa ovat suhteessa annokseen, kun atalureenin annos on 10–50 mg painokiloa kohden. Kertymistä ei ilmene toistuvan annostuksen jälkeen. Terveistä koehenkilöistä saatujen tietojen perusteella atalureenin suhteellinen biologinen hyötyosuus on vakaassa tilassa noin 40 prosenttia pienempi kuin ensimmäisen annoksen jälkeen. Suhteellisen biologisen hyötyosuuden pienemisen arvioidaan alkavan noin 60 tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen. Vakaata tilaa saavutetaan noin kahden viikon kuluttua, kun atalureenia annetaan kolmesti päivässä.

Ominaisuudet tietyissä potilasryhmissä

Ikä

2–57 vuoden ikäisiä potilaita koskevien tietojen perustella iällä ei ole ilmeistä vaikutusta atalureenin altistukselle plasmassa. Annosta ei tarvitse säätää iän mukaan.

Atalureenin farmakokinetiikkaa on arvioitu neljän viikon aikana tutkimuksessa PTC124-GD-030. Atalureenin plasmakertymät 2–5-vuotiailla potilailla vastasivat niitä, jotka nähtiin yli 5-vuotiailla potilailla, jotka saivat 10/10/20 mg/kg annostusta.

Sukupuoli

Naisia ei tutkittu kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat nonsense-mutaatiosta johtuvaa Duchennen lihasdystrofiaa. Muissa potilasryhmissä sukupuolella ei kuitenkaan ollut ilmeistä vaikutusta atalureenin altistukselle plasmassa.

Rotu

On epätodennäköistä, että UGT1A9-polymorfismi vaikuttaa merkittävästi atalureenin farmakokinetiikkaan valkoihoisessa väestössä. Koska klinisiin tutkimuksiin osallistui vain pieni määrä muiden rotujen edustajia, UGT1A9:n vaikutuksesta muissa etnisissä ryhmissä ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Farmakokineettisessä tutkimuksessa, johon osallistui eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia tutkittavia, kerta-annoksen jälkeen plasman atalureenialtistuminen muuttui -13 % lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, 27 % keskivaikea munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja 61 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla ja 46 % loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla tutkittavilla verrattuna tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Lisäksi atalureenin metaboliitin pitoisuuden on ilmoitettu suurentuneen 3–8-kertaiseksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min) sairastavilla potilailla. Toistuvassa annostelussa atalureenin ja sen metaboliitin pitoisuuksien nousun odotetaan olevan vakaassa tilassa suurempi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa ja loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla kuin potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville potilaille saa antaa atalureenihoitoa vain, jos odotettavissa oleva kliininen hyöty on mahdollista riskiä suurempi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Mitään annoksen muutosta ei tarvita potilailla, joilla on minkään tasoinen maksan vajaatoiminta, perustuen joko lievästä, keskitason tai vakavasta maksan vajaatoiminnasta kärsivien ryhmille tehtyyn farmakokineettiseen arvioon verrattuna terveiden potilaiden vertailuryhmään. Vertailussa ei havaittu mitään eroa atalureenin kokonaisaltistumisessa vertailuryhmän ja lievästä, keskitason tai vakavasta maksan vajaatoiminnasta kärsivien ryhmien välillä. Noin 40 %:n alentuminen atalureenin keskimääräisessä kokonaisaltistumisessa havaittiin keskitason maksan vajaatoiminnasta kärsivässä ryhmässä verrattuna vertailuryhmään, luultavasti johtuen pienestä kohorttikoosta ja vaihtelusta.

Liikuntakyvyttömät potilaat

Vakaan tilan suhteellisessa biologisessa hyötyosuudessa tai näennäisessä puhdistumassa ei ollut ilmeisiä liikuntakyvyn menetyksestä johtuvia eroja. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilas on menettämässä liikuntakykynsä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta ja geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Käytettävissä olivat lisääntymistoksisuuden vakiotutkimukset. Vaikutusta urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen ei havaittu, mutta varhaisnuoruudessa annetun hoidon vaikutusta aikuisiän hedelmällisyyteen ei tutkittu. Rotilla ja kaneilla havaittiin alkio-sikiötoksisuutta (esim. aikaisten sikiön resorptioiden määrän nousua, alkion menetystä kohtuun kiinnittymisen jälkeen, elinkykyisten sikiöiden määrän laskua) ja merkkejä viivästyneestä kehityksestä (luustomuutosten määrän kasvua) maternaalisen toksisuuden annostasoilla. Altistus tasolla, joka ei aiheuta havaittavaa haittavaikutusta (NOAEL), vastasi kaneilla ihmisten systeemistä altistusta (40 mg/kg/vrk) ja oli rotilla nelinkertainen. Radioaktiivisesti merkityn atalureenin osoitettiin siirtyvän istukkaan rotilla. Emälle annetun suhteellisen pienen annoksen 30 mg/kg kertatestissä radioaktiivisuuden pitoisuus sikiössä oli ≤ 27 prosenttia maternaalisesta pitoisuudesta. Rottien prenataalisessa/postnataalisessa kehitystoksisuustutkimuksessa, jossa altistus oli viisi kertaa suurempi kuin ihmisten altistus, havaittiin merkittävää toksisuutta emälle sekä vaikutuksia jälkeläisen painoon ja ambulatoriseen kehitykseen. Maternaalinen systeeminen altistus tasolla, joka ei aiheuta havaittavaa vaikutusta (NOEL) neonataalitoksisuuden osalta, oli kolme kertaa suurempi kuin ihmisen altistus. Kun emälle annettiin suhteellisen pieni 30 mg/kg:n kerta-annos radioaktiivisesti merkittyä atalureenia, suurin mitattu radioaktiivisuuspitoisuus rotan maidossa oli 37 prosenttia pitoisuudesta emän plasmassa. Radioaktiivisuus poikasen plasmassa vahvisti imeytymisen maidosta poikasiin.

Munuaistoksisuutta (distaalisen nefronin nefroosia) ilmeni suun kautta tapahtuvaa toistuvaa altistusta koskevissa hiirillä tehdyissä tutkimuksissa, kun systeeminen altistus oli 0,3 kertaa suurempi kuin vakaan tilan AUC potilailla, jotka saavat Translarnaa 10 mg painokiloa kohden aamulla, 10 mg painokiloa kohden päivällä ja 20 mg painokiloa kohden illalla tai enemmän.

Transgeenisessä hiirimallissa, joka kesti 26 viikkoa ja jossa tutkittiin karsinogeenisuutta, ei saatu näyttöä karsinogeenisuudesta. Rotilla tehdyssä kaksivuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa todettiin yksi hibernoomatapaus. Kun altistus oli paljon suurempi kuin potilailla, todettiin lisäksi (harvinaisten) virtsarakon kasvaimien määrän kasvua. Virtsarakon kasvaimilla ei todennäköisesti ole merkitystä ihmisille.

Toinen rotilla tehdyistä kahdesta 26 viikkoa kestäneestä toistuvaa altistusta koskevasta tutkimuksesta, joka aloitettiin 4–5 viikon ikäisillä rotilla, osoitti rotilla harvinaisten pahanlaatuisten hibernoomien annossidonnaista ilmaantuvuuden nousua. Lisäksi yksi pahanlaatuinen hibernooma todettiin kaksivuotisessa rottien karsinogeenisuustutkimuksessa, kun käytössä oli suurin annos. Tämän kasvaintyyppin taustailmaantuvuus on hyvin pieni niin rotilla kuin ihmisillä, eikä tiedetä, mikä niitä aiheuttaa rottatutkimuksissa (ja miten se liittyy atalureenihoitoon). Tämän merkitystä ihmisille ei tiedetä.

Yksivuotisessa tutkimuksessa 10–12 viikon ikäisillä koirilla todettiin lisämunuaisen löydöksiä (pesäkkeinen tulehdus ja lisämunuaiskuoren glukokortikoideja tuottavien alueiden degeneraatio) sekä kortisolintuotannon lievää heikentymistä eksogeenisen kortikotropiinistimulaation jälkeen. Näitä löydöksiä todettiin koirilla, kun systeeminen altistus oli 0,8 kertaa suurempi kuin vakaan tilan AUC potilailla, jotka saavat Translarnaa 40 mg/kg/vrk tai enemmän. Rotilla tehdyssä jakautumistutkimuksessa havaittiin atalureenin suuria pitoisuuksia lisämunuaisissa.

Edellä mainittujen vaikutusten lisäksi toistuvaa altistusta koskevissa tutkimuksissa havaittiin useita muita vähemmän vakavia vaikutuksia ja erityisesti painonnousun ja syömisen vähenemistä sekä

maksan painonnousua ilman histologista yhteyttä. Tämän kliininen merkitys on epäselvä. Rotilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa ilmeni myös muutoksia plasman lipideissä (kolesterolissa ja triglyserideissä), mikä viittaa rasva-aineenvaihdunnan muutoksiin.

Kolme kuukautta kestäneessä vastasyntyneillä (1 viikon ikäisillä) koirilla tehdyssä tutkimuksessa, jota seurasi 3 kuukautta kestänyt toipumisjakso, ei todettu haitallisia löydöksiä myöskään lisämunuaisessa. Koirien systeemiset altistukset vakaassa tilassa vastasivat korkeimmillaan potilailla todettuja vakaan tilan AUC-arvoja. Vastasyntyneillä (1 viikon ikäisillä) koirilla tehdyissä alustavissa tutkimuksissa osa eläimistä ei sietänyt systeemistä altistusta, joka oli 5–10-kertainen verrattuna potilailla todettuihin vakaan tilan AUC-arvoihin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polydekstroosi (E1200)

Makrogoli

Poloksameeri

Mannitoli (E421)

Krospovidoni

Hydroksietyyliselluloosa

Keinotekoinen vanilja-aromi: maltodekstriini, keinotekoiset aromit ja propyleeniglykoli.

Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

Jokainen annos on suositeltavaa antaa heti valmistamisen jälkeen. Valmistettu annos säilyy enintään 24 tuntia jääkaapissa (2–8 °C) ja kolme tuntia huoneenlämmössä (15–30 °C). Sen jälkeen käyttämättä jäänyt annos on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kuumasaumattu laminoitu alumiinifoliopussi: polyteenitereftalaatti (lapsisuojaus), polyeteeni (värjäys ja polyesterin ja folion saumaus), alumiinifolio (kosteussuoja), liima-aine (polyuretaani), etyleenikopolymeeri ja metakryylihapo (pakkauksen tiiviys).

Pakkauskoko: 30 pussia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pussin saa avata vasta juuri ennen annoksen valmistamista. Yhden pussin koko sisältö sekoitetaan vähintään 30 millilitraan nestettä (vettä, maitoa tai hedelmämehua) tai kolmeen ruokalusikalliseen puolikiinteätä ruokaa (jugurttia tai omenasosetta). Annos on sekoitettava hyvin ennen ottamista. Nesteen tai puolikiinteän ruoan määrää voidaan lisätä potilaan niin halutessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Translarna 125 mg rakeet oraalisuspensiota varten
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg rakeet oraalisuspensiota varten
EU/1/13/902/002

Translarna 1 000 mg rakeet oraalisuspensiota varten
EU/1/13/902/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. heinäkuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20. kesäkuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä valmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla. Myyntiluvan haltijan on toimitettava ensimmäinen tätä valmistetta koskeva määräaikainen turvallisuuskatsaus 6 kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 7 kohdan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Jotta voidaan varmistaa atalureenin tehokkuus ja turvallisuus hoidettaessa 5-vuotiaita ja sitä vanhempia Duchennen lihasdystrofiaa sairastavia jalkeilla olevia potilaita, myyntiluvan haltijan tulee suorittaa ja lähettää tulokset satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, 18 kuukauden mittaisesta lumelääkekontrolloidusta monikeskustutkimuksesta, jota seuraa 18 kuukauden avoin jatkovaihe hyväksytyt tutkimussuunnitelman mukaisesti.	Lopullinen tutkimusraportti on lähetettävä viimeistään: syyskuussa 2022

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pahvirasia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Translarna 125 mg rakeet oraalisuspensiota varten
atalureeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pussi sisältää 125 mg atalureenia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet oraalisuspensiota varten
30 pussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/902/001

13. ERÄNUMERO

Lot
Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Translarna 125 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Alumiinipussi

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Translarna 125 mg rakeet oraalisuspensiota varten
atalureeni

Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot
Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

125 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pahvirasia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Translarna 250 mg rakeet oraalisuspensiota varten
atalureeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pussi sisältää 250 mg atalureenia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet oraalisuspensiota varten
30 pussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/902/002

13. ERÄNUMERO

Lot
Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Translarna 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Alumiinipussi

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Translarna 250 mg rakeet oraalisuspensiota varten
atalureeni

Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot
Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

250 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pahvirasia

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Translarna 1 000 mg rakeet oraalisuspensiota varten
atalureeni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pussi sisältää 1 000 mg atalureenia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet oraalisuspensiota varten
30 pussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/902/003

13. ERÄNUMERO

Lot
Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Translarna 1 000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN: {numero}

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Alumiinipussi

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Translarna 1 000 mg rakeet oraalisuspensiota varten
atalureeni

Suun kautta.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot
Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 000 mg

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Translarna 125 mg rakeet oraalisuspensiota varten
Translarna 250 mg rakeet oraalisuspensiota varten
Translarna 1 000 mg rakeet oraalisuspensiota varten
atalureeni

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Translarna on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Translarnaa
3. Miten Translarnaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Translarnan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Translarna on ja mihin sitä käytetään

Translarna on lääke, jonka vaikuttava aine on atalureeni.

Translarnalla hoidetaan Duchennen lihasdystrofiaa, jonka aiheuttaa tietty geenivirhe, joka vaikuttaa lihasten normaaliin toimintaan.

Translarnalla hoidetaan vähintään kaksivuotiaita potilaita, jotka pystyvät kävelemään.

Lääkäri testaa sinut tai lapsesi ennen Translarna-hoidon aloittamista. Näin varmistetaan, että tämä lääke soveltuu sairauden hoitoon.

Miten Translarna vaikuttaa?

Duchennen lihasdystrofia johtuu geenimuutoksista, jotka aiheuttavat lihasten normaalin toiminnan kannalta välttämättömän lihasproteiinin, dystrofiinin, poikkeavuutta. Translarna mahdollistaa toimivan dystrofiinin tuotannon ja auttaa lihaksia toimimaan asianmukaisesti.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Translarnaa

Älä ota Translarnaa

- jos olet allerginen atalureenille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos saat tiettyjä laskimoon injektoitavia antibiootteja, kuten gentamysiiniä, tobramysiiniä tai streptomysiiniä.

Varoitukset ja varotoimet

Lääkärin on varmistettava verikokeella, että sairautta voidaan hoitaa Translarna-valmisteella. Jos sinulla on munuaisongelmia, lääkärin on tarkistettava munuaisten toiminta säännöllisesti.

Jos sinulla on vaikeita munuaisongelmia (eGFR < 30 ml/min) tai jos saat dialyysihoitoa, koska munuaisesi eivät toimi (loppuvaiheen munuaissairaus), lääkäri selvittää, sopiiko Translarna-hoito sinulle.

Lääkäri testaa lipidien (rasvojen, kuten kolesterolin ja triglyseridien) määrän veressä ja munuaisten toiminnan 6–12 kuukauden välein. Lääkäri mittaa verenpaineen kuuden kuukauden välein, jos käytät kortikosteroidilääkettä.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle kaksivuotiaille tai alle 12 kg painaville lapsille, sillä sitä ei ole testattu tässä potilasryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Translarna

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Translarnan kanssa ei varsinkaan saa käyttää antibiootteja nimeltä gentamysiini, tobramysiini tai streptomysiini, jotka annetaan injektiona. Ne saattavat vaikuttaa munuaisten toimintaan.

Kerro lääkärille, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

Lääke	Yleinen käyttösy
asikloviiri	vesirokon hoito
adefoviiri	kroonisen B-hepatiitin ja/tai HIV:n hoito
atorvastatiini	veren rasvapitoisuuksien vähentäminen
bentsyylipenisilliini	vakavat infektiot
bumetanidi	sydämen vajaatoiminnan hoito tai ehkäisy
kaptopriili	sydämen vajaatoiminnan hoito tai ehkäisy
siprofloksasiini	infektioiden hoito
famotidiini	aktiivisen pohjukaissuolihaavan ja ruokatorven refluksitaudin hoito
furosemiidi	sydämen vajaatoiminnan hoito tai ehkäisy
metotreksaatti	nivelreuma, psoriaasi
olmesartaani	aikuisten itsenäinen hypertensio
oseltamaviiri	influenssan ehkäisy
fenobarbitaali	unilääke, kohtauksien ehkäisy
pitavastatiini	veren rasvapitoisuuksien vähentäminen
pravastatiini	veren rasvapitoisuuksien vähentäminen
rifampisiini	tuberkuloosin hoito
rosuvastatiini	veren rasvapitoisuuksien vähentäminen
sitagliptiini	tyypin 2 diabetes
valsartaani	sydämen vajaatoiminnan hoito tai ehkäisy

Joitakin näistä lääkkeistä ei ole testattu yhdessä Translarnan kanssa, ja lääkäri saattaa päättää seurata tilaasi tarkasti.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Jos tulet raskaaksi Translarna-hoidon aikana, ota heti yhteys lääkäriin, sillä Translarnan käyttö ei ole suositeltavaa raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jos sinua pyörryttää, älä aja autoa, pyöräile tai käytä koneita.

3. Miten Translarnaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri tai apteekkihenkilökunta on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Translarnaa on saatavana seuraavina vahvuuksina: yksi pussi sisältää 125 mg, 250 mg tai 1 000 mg atalureenia. Lääkäri tai apteekkihenkilökunta neuvoo, montako ja minkä vahvuista pussia milloinkin kuuluu ottaa.

Translarna-annos määräytyy painon mukaan. Suositeltu annos on 10 mg painokiloa kohden aamulla, 10 mg painokiloa kohden päivällä ja 20 mg painokiloa kohden illalla (vuorokausiannos yhteensä 40 mg painokiloa kohden).

Tämä lääke sekoitetaan nesteeseen tai puolikiinteään ruokaan ja otetaan suun kautta.

Avaa pussi vasta, kun olet oikeissa ottaa lääkkeen, ja käytä koko pussin sisältö kerralla. Jokaisen pussin koko sisältö on sekoitettava vähintään 30 millilitraan nestettä (vettä, maitoa tai hedelmämehua) tai kolmeen ruokalusikalliseen puolikiinteätä ruokaa (jugurttia tai omenasosetta). Sekoita hyvin ennen lääkkeen ottamista. Nesteen tai puolikiinteän ruoan määrää voidaan lisätä maun mukaan.

Annostustaulukko

Painoluokka (kg)		Pussien määrä								
		Aamu			Päivä			Ilta		
		125 mg:n pusseja	250 mg:n pusseja	1 000 mg:n pusseja	125 mg:n pusseja	250 mg:n pusseja	1 000 mg:n pusseja	125 mg:n pusseja	250 mg:n pusseja	1 000 mg:n pusseja
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

Ota Translarnaa suun kautta kolmesti päivässä: aamulla, päivällä ja illalla. Aamu- ja päiväannoksen välillä on oltava kuuden tunnin tauko, päivä- ja ilta-annoksen välillä kuuden tunnin tauko ja ilta- ja aamuannoksen välillä 12 tunnin tauko. Voit esimerkiksi ottaa Translarnaa kello seitsemältä aamulla aamiaisen yhteydessä, kello yhdeltä päivällä lounaan yhteydessä ja kello seitsemältä illalla päivällisen yhteydessä.

Juo säännöllisesti vettä tai muita nesteitä Translarna-hoidon aikana, ettei elimistö kuivu.

Jos otat enemmän Translarnaa kuin sinun pitäisi

Ota yhteys lääkäriin, jos otat suositeltua Translarna-annosta suuremman annoksen.

Sinulla voi esiintyä lievää päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia.

Jos unohdat ottaa Translarnaa

Jos Translarnan aamu- tai päiväannos viivästyy alle kolme tuntia tai ilta-annos viivästyy alle kuusi tuntia, ota annos. Muista ottaa seuraava annos ajoissa.

Jos Translarnan aamu- tai päiväannos viivästyy yli kolme tuntia tai ilta-annos viivästyy yli kuusi tuntia, älä ota annosta. Ota kuitenkin seuraava annos ajoissa.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. On tärkeää, että otat oikean annoksen. Translarna ei välttämättä tehoa oireisiin yhtä hyvin, jos otat suositeltua annosta suuremman annoksen.

Jos lopetat Translarnan käytön

Älä lopeta Translarnan käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Translarnan ottamisen jälkeen voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset sivuvaikutukset (useammalla kuin yhdellä kymmenestä):

- oksentelu.

Yleiset haittavaikutukset (yhdellä kymmenestä):

- heikentynyt ruokahalu
- korkea veren triglyseridipitoisuus
- päänsärky
- pahoinvointi
- painonlasku
- korkea verenpaine
- yskä
- nenäverenvuoto
- ummetus
- ilmavaivat
- vatsavaivat
- vatsakipu
- ihottuma
- käsi- tai jalkakipu
- rintakipu
- kastelu
- verta virtsassa
- kuume.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- veren rasvapitoisuuksien nousu
- arvojen nousu munuaisten toimintakokeessa.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Translarnan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämän lääkevalmisteen säilytyksessä ei tarvitse noudattaa erityisiä säilytysolosuhteita.

Ota jokainen annos heti valmistamisen jälkeen. Valmistettu annos säilyy enintään 24 tuntia jääkaapissa (2–8 °C) ja kolme tuntia huoneenlämmössä (15–30 °C). Sen jälkeen käyttämättä jäänyt annos on hävitettävä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Translarna sisältää

Translarnaa on saatavana kolmena vahvuutena, jotka sisältävät 125 mg, 250 mg tai 1 000 mg vaikuttavaa ainetta nimeltä atalureeni. Muut aineet ovat polydekstroosi (E1200), makrogoli, poloksameeri, mannitoli (E421), krosповidoni, hydroksietyyliselluloosa, keinotekoinen vanilja-aromi (maltodekstriini, keinotekoiset aromit ja propyleeniglykoli), kolloidinen vedetön piidioksidi (E551) ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskooko (-koot)

Translarna-valmiste on pussitettuja valkoisia tai luonnonvalkoisia rakeita oraalisuspensiota varten. Translarnaa on saatavana pakkauksissa, jotka sisältävät 30 pussia.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Yhdistynyt kuningaskunta

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**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. (Irlanti)
+353 (0)1 447 5165
medinfo@ptcbio.com

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.