

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Translarna 125 mg mixtúrukyrni, dreifa
Translarna 250 mg mixtúrukyrni, dreifa
Translarna 1.000 mg mixtúrukyrni, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Translarna 125 mg mixtúrukyrni, dreifa
Hver skammtapoki inniheldur 125 mg af atalúreni.

Translarna 250 mg mixtúrukyrni, dreifa
Hver skammtapoki inniheldur 250 mg af atalúreni.

Translarna 1.000 mg mixtúrukyrni, dreifa
Hver skammtapoki inniheldur 1.000 mg af atalúreni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúrukyrni, dreifa.
Hvítt til beinhvítt kyrni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Translarna er ætlað til meðferðar við kynbundnum illkynja vöðvakyrkingi vegna markleysubreytingar (Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation, nmDMD) í dystrophin geni hjá rólfærum sjúklingum 2 ára og eldri (sjá kafla 5.1).

Ákvarða skal með erfðafraeðilegu prófi tilvist markleysubreytingar í dystrophin geni (sjá kafla 4.4).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis sérfræðilæknir sem hefur reynslu af meðferð við Duchenne/Becker vöðvarýrnun skal hefja meðferð með Translarna.

Skammtar

Gefa skal atalúren til inntöku daglega í 3 skömmtum.

Fyrsta skammtinn skal taka að morgni, annan skammtinn um miðjan dag og þriðja skammtinn að kvöldi. Ráðlagt bil á milli skamta er 6 klukkustundir á milli morgunskamts og miðdegisskamts, 6 klukkustundir á milli miðdegisskamts og kvöldskamts og 12 klukkustundir á milli kvöldskamts og fyrsta skamts næsta dag.

Ráðlagður skammtur er 10 mg/kg líkamsþyngdar að morgni, 10 mg/kg líkamsþyngdar um miðjan dag og 20 mg/kg líkamsþyngdar að kvöldi (sem samsvarar 40 mg/kg líkamsþyngdar á sólarhring).

Translarna er fáanlegt í 125 mg, 250 mg eða 1.000 mg skammtapokum. Í eftirfarandi töflu er að finna upplýsingar um það hvaða styrkleika af skammtapoka skuli nota þegar útbúa á ráðlagðan skammt miðað við líkamsþyngd.

Þyngdarbil (kg)		Fjöldi skammtapoka								
		Morgun			Miður dagur			Kvöld		
		125 mg skammta- pokar	250 mg skammta- pokar	1.000 mg skammta- pokar	125 mg skammta- pokar	250 mg skammta- pokar	1.000 mg skammta- pokar	125 mg skammta- pokar	250 mg skammta- pokar	1.000 mg skammta- pokar
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

Ef gleymist eða frestað er að gefa skammt

Ef dregst að gefa atalúren í minna en 3 klukkustundir frá morgun- eða miðdegisskömmtum eða minna en 6 klukkustundir frá kvöldskammti skal taka skammtinn án nokkurra breytinga á þeim skammti sem á eftir fer. Ef drátturinn nemur meira en 3 klukkustundum frá morgun- eða miðdegisskömmtum eða meira en 6 klukkustundum frá kvöldskammti skal ekki taka skammtinn og sjúklingurinn skal halda sig við hefðbundna áætlun um skömmtun. Sjúklingur skal hvorki taka tvöfaldan né viðbótarskammt ef gleymist að taka skammt. Mikilvægt er að gefa réttan skammt. Tengsl geta verið milli þess að auka skammtinn umfram ofangreindar ráðleggingar og þess að dragi úr verkun.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun atalúrens hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin stilling á skammtastærðum er nauðsynleg hjá sjúklingum með væga eða miðlungs mikla nýrnaskerðingu. Meðferð sjúklinga með alvarlega nýrnaskerðingu (eGFR <30 ml/min) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Enga skammtaaðlögun þarf að gera hjá sjúklingum sem eru með vægt, miðlungs mikla eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Börn með líkamsþyngd ≥ 12 kg eru meðhöndluð samkvæmt ráðleggingum um skömmtun eftir líkamsþyngd (sjá töflu hér að ofan). Ráðlagður skammtur er sá sami fyrir alla aldurshópa, þ.e. 10 mg/kg líkamsþyngdar að morgni, 10 mg/kg líkamsþyngdar á hádegis og 20 mg/kg líkamsþyngdar á kvöldin (heildarskammtur á sólarhring er 40 mg/kg líkamsþyngdar).

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Translarna hjá börnum <12 kg og á aldrinum 6 mánaða til 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Translarna skal gefa til inntöku eftir að úr því hefur verið löguð dreifa með blöndun í vökva eða í hálf-fastra fæðu. Skammtapoka skal eingöngu opna þegar útbúa á skammt. Blanda skal öllu innihaldi hvers skammtapoka í að minnsta kosti 30 ml af vökva (vatni, mjólk, ávaxtasafa), eða 3 matskeiðar af hálf-fastri fæðu (jógúrt eða eplamauki). Tilbúinn skammt skal hræra vel fyrir lyfjagjöf. Auka má magn vökva eða hálf-fastrar fæðu að ósk sjúklingsins. Sjúklingar skulu taka allan skammtinn.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða notkun amínóglýkósíða í bláæð (sjá kafla 4.4 og 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar sem eru ekki með markleysubreytingu

Sjúklingar þurfa að hafa markleysubreytingu í dystrophin geni sem hluta af undirliggjandi sjúkdómsástandi samkvæmt erfðahæðilegu prófi. Sjúklingum sem ekki eru með markleysubreytingu skal ekki gefa atalúren.

Skert nýrnastarfsemi

Tilkynnt hefur verið um aukningu á útsetningu fyrir atalúreni og efnaskiptaafleiðum atalúrens hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi ($eGFR < 30$ ml/min). Eiturhrif afleiðanna eru óþekkt. Hærrí útsetning fyrir atalúreni tengdist mögulegri lægri virkni lyfsins. Þess vegna skal einungis meðhöndla sjúklinga með alvarlega nýrnaskerðingu eða nýrnasjúkdóm á lokastigi með atalúreni ef áætlaður klínískur ávinningur er stærri en möguleg áhætta og fylgjast skal vandlega með sjúklingunum vegna mögulegra eiturrhifa frá efnaskiptaafleiðum og vegna skertrar virkni lyfsins. Íhuga skyldi að gefa lægri skammt af atalúren.

Meðferð skal ekki hafin hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður sem eru með $eGFR < 30$ ml/min (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Breytingar á lípíðmynstri

Vegna þess að greint var frá breytingum á lípíðmynstri (aukin þríglýseríð og kólesteról) hjá nokkrum sjúklingum í klínískum rannsóknum, er mælt með því að árlega sé fylgst með heildarkólesteróli, LDL, HDL, og þríglýseríðum hjá sjúklingum með Duchenne illkynja vöðvakyrking vegna markleysubreytingar (nmDMD) sem fá atalúren, eða oftast eftir þörfum ef klínískt ástand sjúklings gefur tilefni til.

Háprýstingur við samhliða notkun altækra barkstera

Vegna þess að greint var frá háprýstingi við samhliða notkun altækra barkstera hjá nokkrum sjúklingum í klínískum rannsóknum er mælt með því að fylgst sé með slagbils- og þanbilsprýstingi í hvíld á 6 mánaða fresti hjá nmDMD-sjúklingum sem fá atalúren samhliða barksterum, eða oftari eftir þörfum ef klínískt ástand sjúklings gefur tilefni til.

Eftirlit með nýrnastarfsemi

Vegna þess að greint var frá lítilsháttar hækkun meðalgilda kreatíníns í sermi, köfnunarefnis úr þvagefni í blóði (BUN) og cýstatín C í samanburðarrannsókn á nmDMD er mælt með því að fylgst sé með kreatíníni í sermi, þvagefni og cýstatíni C á 6 til 12 mánaða fresti hjá nmDMD-sjúklingum sem fá atalúren, eða oftari eftir þörfum ef klínískt ástand sjúklings gefur tilefni til.

Mögulegar milliverkanir við önnur lyf

Gæta skal varúðar þegar atalúren er gefið samhliða lyfjum sem eru virkjar UGT1A9 eða hvarfefni OAT1 eða OAT3 (sjá kafla 4.5).

Amínóglýkósíð

Amínóglýkósíð hafa reynst draga úr áhrifum atalúrens á lesanleika (readthrough activity) *in vitro*. Að auki kom í ljós að atalúren eykur eiturvekanir amínóglýkósíða, sem gefin eru í bláæð, á nýru. Forðast skal samhliða gjöf þessara lyfja og atalúrens (sjá kafla 4.3). Þar sem ekki er vitað nákvæmlega hvernig atalúren eykur eiturvekanir amínóglýkósíða, sem gefin eru í bláæð, á nýru er ekki mælt með samhliða notkun lyfja sem hafa eiturvekanir á nýru og atalúrens. Ef slík notkun er óumflýjanleg (t.d. vancomýsín til að meðhöndla MRSA) er mælt með nákvæmu eftirliti með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.5)

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Amínóglýkósíð

Vegna tilvika um skerta nýrnastarfsemi sem komu fram hjá sjúklingum með nmCF-sjúkdóm í klínískri rannsókn (sjá kafla 4.3) skal ekki gefa atalúren samhliða amínóglýkósíðum í bláæð.

Aukning kreatíníns í sermi kom fram hjá allmörgum nmCF-sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Translarna og amínóglýkósíðum í bláæð ásamt öðrum sýklalyfjum við versnun slímseigjusjúkdóms. Aukning kreatíníns í sermi gekk í öllum tilvikum til baka þegar gjöf amínóglýkósíðs í bláæð var hætt og gjöf Translarna var ýmist haldið áfram eða rofin. Þessar niðurstöður benda til þess að samhliða gjöf Translarna og amínóglýkósíða í bláæð geti aukið eiturvekanir amínóglýkósíða á nýru. Því skal hætta meðferð með Translarna ef meðferð með amínóglýkósíðum í bláæð er nauðsynleg og hana má síðan hefja á ný 2 sólarhringum eftir að notkun amínóglýkósíða er hætt. Áhrif samhliða gjafar atalúrens og annarra lyfja með eiturvekanir á nýru eru ekki þekkt.

Ofþornun gæti verið samverkandi þáttur í sumum þessara tilvika. Sjúklingar skulu fá nægilegan vökva á meðan atalúren er tekið (sjá kafla 4.4).

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf atalúrens

Samkvæmt *in vitro*-rannsóknum er atalúren hvarfefni UGT1A9. Samhliða lyfjagjöf rífampisíns sem er öflugur virkur ensíma sem taka þátt í umbrotum, þ.m.t. UGT1A9, minnkaði útsetningu fyrir atalúreni um 29%. Vægi þessara niðurstaðna fyrir fólk er ekki þekkt. Gæta skal varúðar þegar atalúren er gefið samhliða lyfjum sem virkja UGT1A9 (t.d. rífampisín).

Áhrif atalúrens á lyfjahlvörf annarra lyfja

Samkvæmt *in vitro*-rannsóknum getur atalúren mögulega hamlað UGT1A9, lífrænni anjónaferju af gerð 1 (OAT1), lífrænni anjónaferju af gerð 3 (OAT3) og lífrænni anjónapólýpeptíðferju af gerð 1B3 (OATP1B3). Samhliða lyfjagjöf atalúrens og mýcófénól mófetíls hjá heilbrigðum einstaklingum hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu, mýcófénólsýru (hvarfefni UGT1A9). Engin þörf er á að stilla af skammta þegar atalúren er gefið samhliða lyfjum sem eru hvarfefni UGT1A9.

Í klínískri rannsókn við mat á möguleikum atalúrens til að hamla ferju OATP1B3 með einum 80 mg skammti af telmisartani, sem er sértækt OATP1B3 hvarfefni í *in vitro*, jók atalúren útsetningu fyrir telmisartani um 28%. Þessi áhrif eru ekki talin klínískt viðeigandi. Hins vegar getur umfang þessarrar virkni verið meira við 40 mg skammt af telmisartani. Þess vegna skal gæta varúðar þegar atalúren er gefið samhliða lyfjum sem eru hvarfefni OAT1 eða OATP1B3 vegna hættu á að þéttni þessara lyfja aukist (þau eru t.d. oseltamívír, acíklóvír, kaptópríl, fúrósemíð, búmetaníð, valsartan, pravastatín, rósuvasatín, atorvastatín, pítavastatín).

Gæta skal varúðar þegar atalúren er gefið samhliða OAT3 hvarfefnum (t.d. cípírófloxacíni), sérstaklega OAT3 hvarfefnum með þröngan lækningalegan stuðul. Í klínískri rannsókn var umfang útsetningar fyrir cípírófloxacíni 32% hærra með atalúreni. Í annari klínískri rannsókn var útsetning fyrir adefóvíri 60% hærri þegar atalúren var gefið samhliða. Gæta skal varúðar þegar atalúren er gefið samhliða adefóvíri.

Samkvæmt *in vitro*-rannsóknum er hvorki gert ráð fyrir að atalúren hamli p-gp-miðluðum flutningi né umbrotum fyrir tilstilli cýtókróm P450-kerfisins. Á sama hátt er ekki gert ráð fyrir því að atalúren örvi *in vivo* ísóensím cýtókróm P450-kerfis.

Samhliða gjöf barkstera (deflazakorts, prednisóns eða prednisólóns) og atalúrens hafði ekki áhrif á plasmabéttni atalúrens. Ekki kom fram nein klínískt mikilvæg breyting á plasmabéttni barkstera við samhliða gjöf atalúrens. Þessar upplýsingar benda ekki til neinna augljósra lyfjamilliverkana barkstera og atalúrens og engar skammtaæðlögunar er þörf.

Lyf sem áhrif hafa á p-glýkóprótínferjuna

In vitro er atalúren ekki hvarfefni p-glýkóprótínferjunnar. Ólíklegt er að lyf sem eru p-glýkóprótínferjuhemlar hafi áhrif á lyfjahlvörf atalúrens.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun atalúrens á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun en eingöngu við skammta sem ollu eiturvekunum á móður (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun atalúrens á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort atalúren/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif/eiturefnafræði hjá dýrum sýna að atalúren/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/ungbörn sem eru á brjósti.

Hætta skal brjóstagjöf meðan á meðferð með atalúreni stendur.

Frjósemi

Forklínískar upplýsingar bentu ekki til neinnar áhættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinnar rannsóknar á frjósemi karl- og kvendýra hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Áhrif atalúrens á hæfni til aksturs, hjólreiða eða notkunar véla hafa ekki verið prófuð. Sjúklingar sem finna fyrir sundli skulu gæta varúðar við akstur, hjólreiðar eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Öryggismat atalúrens er byggt á samansafni upplýsinga úr tveimur slembiröðuðum, tvíblindum, 48 vikna rannsóknum með samanburði við lyfleysu sem gerðar voru á 232 karlkynspáttakendum með Duchenne illkynja vöðvakyrking vegna markleysubreytingar (nmDMD) sem gefinn var ráðlagður skammtur, 40 mg/kg /sólarhring (10, 10, 20 mg/kg; n=172) eða skammtur upp á 80 mg/kg/sólarhring (20, 20, 40 mg/kg; n=60), í samanburði við sjúklinga á lyfleysu (n=172).

Algengustu aukaverkanir í rannsóknum tveimur með samanburði við lyfleysu voru uppköst, niðurgangur, ógleði, höfuðverkur, verkur ofarlega í kviðarholi og vindgangur, en allt kom fyrir hjá $\geq 5\%$ þeirra sem fengu atalúren. Í báðum rannsóknum hætti 1/232 (0,43%) sjúklinga sem fengu atalúren vegna hægðateppu sem aukaverkun og 1/172 (0,58%) lyfleysusjúklinga hættu meðferð vegna aukaverkana sem fólst í versnun sjúkdómsins (tap á hreyfifærni).

Opin rannsókn var gerð hjá sjúklingum á aldrinum 2-5 ára (n = 14) til að meta lyfjahvörf og öryggi atalúrens. Tilkynt var um hærri tíðni vanlíðunar (7,1%), sótthita (42,9%), eyrnabólgu (28,6%) og útbrot (21,4%) hjá sjúklingum á aldrinum 2-5 ára samanborið við sjúklinga 5 ára og eldri. Hins vegar er oftast greint frá þessum einkennum hjá yngri börnum almennt. Öryggisgögn eftir 28 vikna meðferð sýndu svipaðar upplýsingar um öryggi atalúrens hjá sjúklingum 2-5 ára samanborið við sjúklinga 5 ára og eldri.

Aukaverkanir voru almennt vægar eða í meðallagi alvarlegar og ekki var tilkynt um neina alvarlega, meðferðartengda atburði á meðal sjúklinga sem voru þátttakendur í þessum 2 rannsóknum.

Tafla sem sýnir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá í klínisku rannsókninni, hjá sjúklingum með nmDMD sem fengu ráðlögðu skammtana 40 mg/kg/sólarhring af atalúreni í 2 rannsóknum með samanburði við lyfleysu eru kynntar í töflu 1. Aukaverkunum sem greint er frá í >1 sjúklingi í þeim hópi sem fékk 40 mg/kg/sólarhring af atalúreni sem komu fyrir oftast en hjá lyfleysuhópnum er raðað eftir MeDRA líffæraflokkum og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$) og algengar ($\geq 1/100$ til $<1/10$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir sem tilkynntar voru í >1 sjúklingi með nmDMD á atalúreni, oftast en hjá lyfleysusjúklingum í 2 rannsóknum með samanburði við lyfleysu (samantekt niðurstaðna)

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring		Minnkuð matarlyst, hækkuð þríglýseríð í blóði	Breyting á lípíðmynstri (aukið magn þríglýseríða og kólesteróls)
Taugakerfi		Höfuðverkur	
Æðar		Háþrýstingur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti, blóðnasir	
Meltingarfæri	Uppköst	Ógleði, verkur ofarlega í kviðarholi, vindgangur, óþægindi í maga, hægðatregða	
Húð og undirhúð		Roðapöt	
Stoðkerfi og stoðvefur		Verkur í útlím, brjóstverkur	
Nýru og þvægfæri		Blóð í þvagi, ósjálfráð þvæglát	Breyting á nýrnaprófum (aukið kreatínín, þvægefni í blóði, cýstatín C)
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Sótthiti, þyngdartap	

Í 48 vikna opinni, klínískri framhaldsrannsókn á sjúklingum með nmDMD sem voru rólfærir eða ekki rólfærir, kom fram svipað öryggismat. Langtímaöryggismat liggur ekki fyrir.

Lýsing á völdum aukaverkunar (afbrigðilegar rannsóknaniðurstöður)

Lípíð í sermi

Aukning á lípíði í sermi, þ.e. kólesteról og þríglýseríð, kom fram. Tilkynnt hefur verið um tilvik þar sem aukning á óeðlilega háum gildum hafði þegar verið komin fram eftir 4 vikur.

Nýrnapróf

Meðan á slembiröðuðum samanburðarrannsóknum við lyfleysu á nmDMD stóð kom fram lítilsháttar aukning á meðalgildum kreatíníns í sermi, þvægefni í blóði og cýstatíns C. Gildin höfðu tilhneigingu til að ná jafnvægi snemma í rannsókninni og hækkuðu ekki frekar við áframhaldandi meðferð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Heilbrigðir sjálfboðaliðar sem fengu stakan 200 mg/kg skammt af atalúreni til inntöku fundu fyrir skammvinnum, vægum höfuðverk, ógleði, uppköstum og niðurgangi. Engar alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá þessum einstaklingum. Ef grunur leikur á ofskömmun skal veita stuðningsmeðferð, þar á meðal að hafa samráð við heilbrigðisstarfsmann, og fylgjast vandlega með klínísku ástandi sjúklings.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf við sjúkdómum í stoðkerfi, ATC-flokkur: M09AX03

Verkunarháttur

Markleysubreyting í DNA veldur ótímabærum stöðvunartákna innan mRNA. Ótímabær stöðvunartákni í mRNA veldur sjúkdómi með því að stöðva afritun áður en myndun prótins í fullri lengd er lokið. Atalúren gerir ríbósómum mögulegt að lesa mRNA sem inniheldur ótímabæran stöðvunartákna þannig að prótín í fullri lengd myndist.

Lyfhrif

Forklínískar *in vitro* rannsóknir á markleysubreytingum í frumuprófum og hjá fiskseiðum, með ræktun í atalúren-laun, sýndu að atalúren gerði lestur ríbósóma mögulegan og að tengsl þéttni-svörunar fylgdu bjöllumaga (öfugu U-laga) ferli. Tilgátan er að *in vivo*-skammtasvörun kunni einnig að vera bjöllumaga, en *in vivo*-gögn voru of takmörkuð til að staðfesta þá tilgátu í músalíkani fyrir nmDMD og hjá mönnum.

Forklínískar *in vitro*-rannsóknir benda til þess að samfelld útsetning fyrir atalúreni sé mikilvæg til að hámarka virkni og að áhrif virka innihaldsefnisins á lestur ríbósóma á ótímabærum stöðvunartáknum gangi til baka stuttu eftir að notkun atalúrens er hætt.

Verkun og öryggi

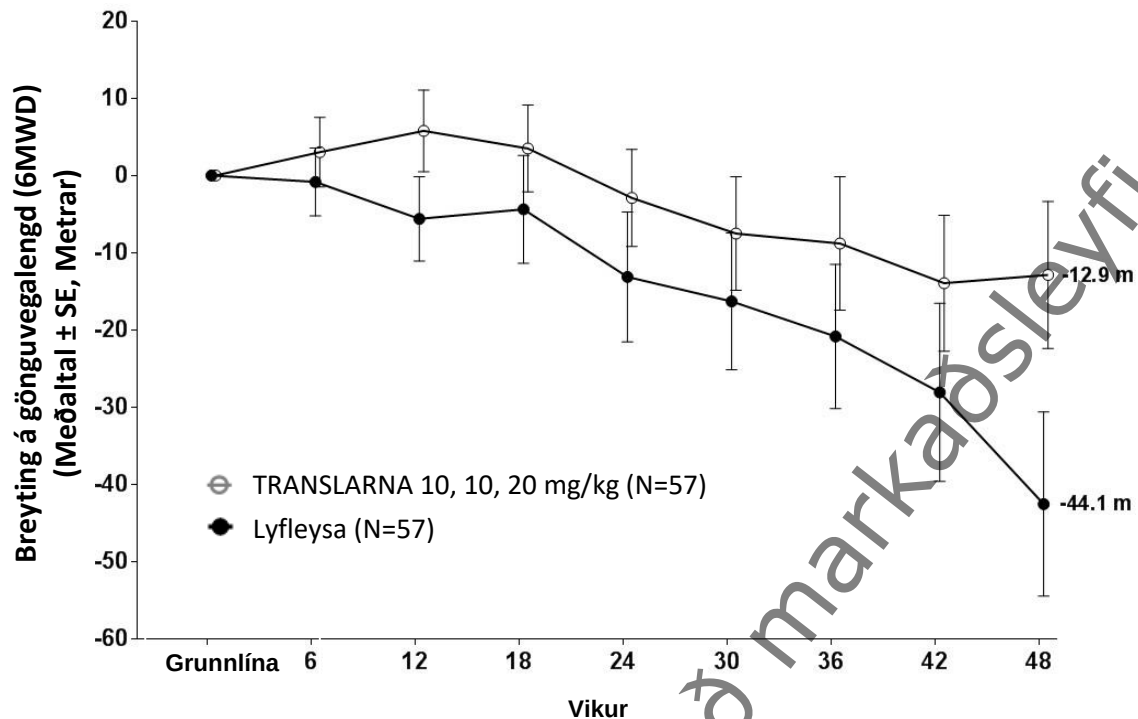
Öryggi og verkun Translarna voru metin í tveimur slembiröðuðum, tvíblindrum, fjölsetra rannsóknum með samanburði við lyfleysu á kynbundnum illkynja vöðvakyrkingi vegna markleysubreytingar (nmDMD). Aðalendapunktur verkunar við lok beggja rannsókna var breyting á 6 mínútna gönguvegalegd (6MWD) í viku 48. Aðrir endapunktur í báðum tilraunum voru 10% afturför á 6 mínútna gönguvegalegd (6MWD), breyting á þeim tíma sem tekur að hlaupa/ganga 10 metra í viku 48, breyting á þeim tíma sem tekur að fara upp 4 tröppur í viku 48 og breyting á tíma sem tekur að fara niður 4 tröppur í viku 48. Einnig var gerð krafa um að sjúklingar hefðu skriflega staðfestingu þess að markleysubreyting í dystrophin geni væri til staðar, ákvörðuð með raðgreiningu gensins.

Rannsókn 1 lagði mat á 174 karlkyns sjúklinga á aldrinum 5 til 20 ára. Gerð var krafa um að allir sjúklingar gætu gengið ≥ 75 metra án aðstoðar hjálpartækja í skimunarprófi á 6 mínútna gönguvegalegd (6MWT). Flestir sjúklingar í öllum meðferðarhópum voru af hvítum kynstofni (90%). Sjúklingum var slembiraðað í hlutföllunum 1:1:1 og fengu þeir atalúren eða lyfleysu 3 sinnum á sólarhring (að morgni, um miðjan dag og að kvöldi) í 48 vikur, þar sem 57 fengu atalúren, 40 mg/kg/sólarhring (10, 10, 20 mg/kg), 60 fengu atalúren 80 mg/kg/sólarhring (20, 20, 40 mg/kg) og 57 fengu lyfleysu.

Í rannsókn 1 sýndi eftirágreining á aðalendapunkti að frá grunnildi til 48. viku styttist gönguvegalegdin um að meðaltali 12,9 metra hjá sjúklingum sem fengu 40 mg/kg/sólarhring af atalúreni og að gönguvegalegdin styttist um að meðaltali 44,1 metra hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (mynd 1). Þar af leiðandi reyndist meðalbreyting á 6 mínútna gönguvegalegd frá grunnildi til 48. viku vera 31,3 metrum betri í atalúren- 40 mg/kg/sólarhring arminum en í lyfleysuarminum ($p=0,056$). Í tölfræðilegu matslíkani reyndust meðalfrávik vera 31,7 metrar (aðlagð $p=0,0367$). Enginn munur reyndist vera á atalúren 80 mg/kg/sólarhring og lyfleysu.

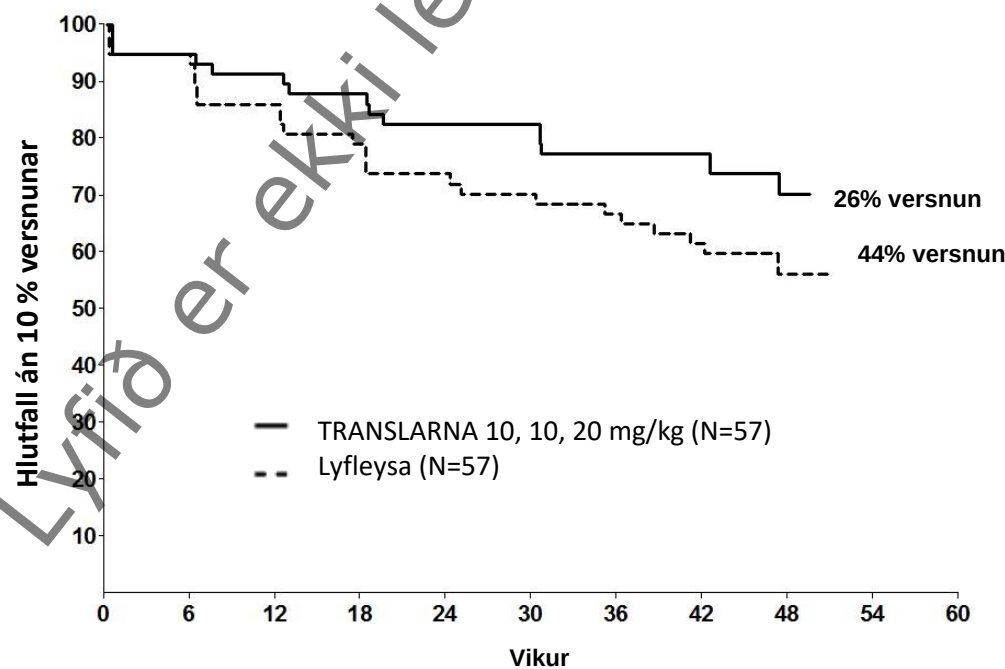
Niðurstöðurnar benda til þess að atalúren 40 mg/kg/sólarhring, hægi á skerðingu göngugetu hjá sjúklingum sem eru með nmDMD.

Mynd 1: Meðalbreyting á 6 mínútna gönguvegalegd (Rannsókn 1)



Eftirágreining á tíma fram að viðvarandi 10% skerðingu á 6 mínútna gönguvegalegd sýndi að framgangur hafði orðið hjá 26% sjúklinga í atalúren- 40 mg/kg/sólarhring arminum í 48. viku samanborið við 44% í lyfleysuhópi ($p=0,0652$) (mynd 2). Enginn munur reyndist vera á atalúren 80 mg/kg/sólarhring og lyfleysu. Niðurstöðurnar benda til þess að gönguvegalegd (6MWD) skerðist hjá færri sjúklingum sem fá atalúren 40 mg/kg/sólarhring á 48 vikna tímabili.

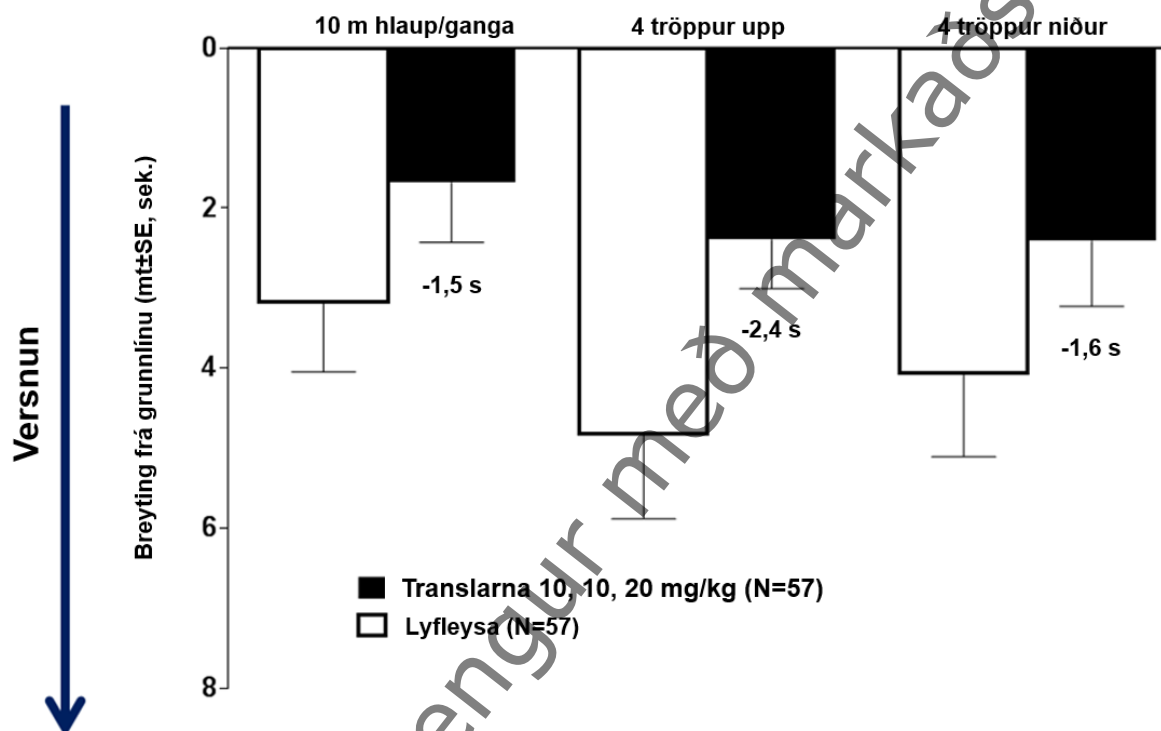
Mynd 2: Kaplan-Meier ferill tíma fram að viðvarandi 10% skerðingu á 6 mínútna gönguvegalegd (Rannsókn 1)



Í mælingum á tíma sem tók að hlaupa/ganga 10 metra, tíma sem tók að ganga upp 4 tröppur og tíma sem tók að ganga niður 4 tröppur (timed function tests, TFTs), kom fram minni aukning á þeim tíma sem tók að hlaupa/ganga 10 metra, ganga upp 4 tröppur og ganga niður 4 tröppur hjá sjúklingum sem höfðu fengið meðferð með atalúreni. Þetta gefur til kynna að hægt hafi á framgangi nmDMD sjúkdómsins samanborið við lyfleysuhópinn.

Meðaltalsbreytingin á þessum tímamælingum frá grunngildi til viku 48 reyndist betri hjá hópnum sem fékk atalúren 40 mg/kg/sólarhring miðað við lyfleysuhópinn hvað varðar tíma sem tók að hlaupa/ganga 10 metra (betri tími um 1,5 sekúndur), tíma sem tók að ganga upp 4 tröppur (betri tími um 2,4 sekúndur) og tíma sem tók að ganga niður 4 tröppur (betri tími um 1,6 sekúndur), mynd 3.

Mynd 3. Meðaltalsbreyting í tímasettum virkniprófum (Rannsókn 1)



Sex mínútna gönguvegalengd (6MWD) Niðurstöður hjá sjúklingum með 6MWD <350 metrar við grunngildi

Hjá sjúklingum með 6MWD <350 metrar við grunngildi, var meðaltalsbreytingin sem mældist frá grunngildi til viku 48, 68 metrum betri hjá þeim hópi sem fékk atalúren 40 mg/kg/sólarhring heldur en hjá lyfleysuhópnum ($p=0,0053$).

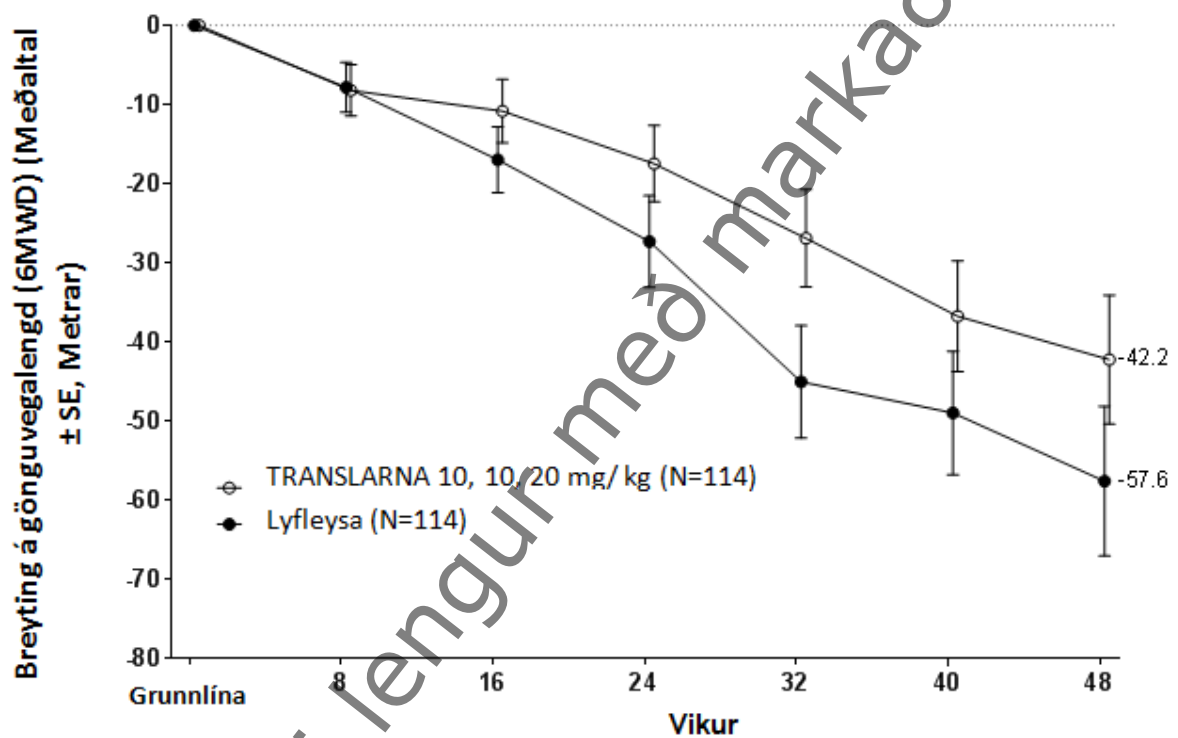
Hjá þessum sjúklingum var meðaltalsbreytingin á áður nefndum tímamælingum frá grunngildi til viku 48 betri í þeim hópi sem fékk atalúren 40 mg/kg/sólarhring heldur en hjá lyfleysuhópnum hvað varðar tíma sem tók að hlaupa/ganga 10 metra (betri tími um 3,5 sekúndur), tíma sem tók að ganga upp 4 tröppur (betri tími um 6,4 sekúndur) og tíma sem tók að ganga niður 4 tröppur (betri tími um 5,0 sekúndur).

Rannsókn 2 var gerð á 230 karlkyns þátttakendum á aldrinum 7 til 14 ára. Gerð var krafa um að allir sjúklingar gætu gengið ≥ 150 metra án aðstoðar hjálpartækja í skimunarprófi á 6 mínútna gönguvegalengd (6MWT). Meirihluti sjúklinga í báðum meðferðarhópum var af hvítum kynstofni (76%). Sjúklingum var slembiraðar í hlutföllunum 1:1 og fengu þeir atalúren 40 mg/kg/sólarhring ($n=115$) eða lyfleysu ($n=115$) 3 sinnum á dag (á morgnana, um miðjan dag og að kvöldi).

Sjúklingar sem fengu atalúren upplifðu klínískan ábata eins og mældist sem tölulegur munur miðað við lyfleysu lyfinu í hag á aðal- og aukaendapunktum verkunar. Þar sem aðalendapunktur (breyting á 6 mínútna gönguvegalegd í viku 48) náði ekki tölfræðilegri marktækni ($p \leq 0,05$), hafa engin önnur p-gildi þýðingu.

Hjá þátttakendum skv. meðferðaráætlun (Intention to treat, ITT-þýði) var munur á milli atalúren- og lyfleysuhópanna á meðalbreytingu á 6 mínútna gönguvegalegd (6MWD) í viku 48 15,4 metrum betri hjá þeim sem fengu atalúren 40 mg/kg/sólarhring heldur en lyfleysu. Í tölfræðilegu módeli var meðalmunurinn metinn sem 13,0 metrar ($p=0,213$), mynd 4. Aðskilnaði á milli atalúrens og lyfleysu var haldið frá viku 16 til enda rannsóknarinnar.

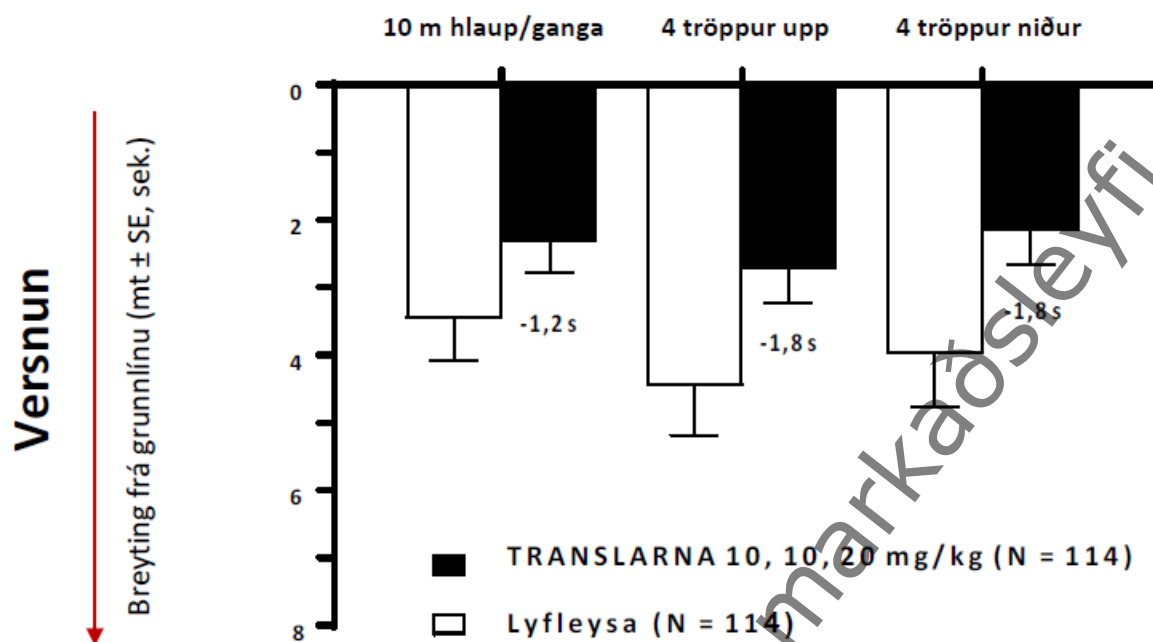
Mynd 4. Meðalbreyting á 6 mínútna gönguvegalegd (Rannsókn 2)



Á 48 vikna tímabili sýndu sjúklingar sem fengu atalúren minni hrörnun í vöðvavirkni eins og sést af minni aukningu á tímanum sem tekur að hlaupa/ganga 10 metra, klífa 4 þrep og fara niður 4 þrep, í samanburði við hópinn sem fékk lyfleysu. Mismunurinn á meðalbreytingu á tímamælingum í virknirannsóknunum í viku 48 hjá þátttakendum skv. meðferðaráætlun (ITT-þýði) sem var atalúren í hag, samanborið við lyfleysu, náði klínískt marktækum mun (breytingar ~1 til 1,5 sekúndur).

Meðalbreytingin á tímamælingum í virknirannsóknunum frá upphafsmælingu til viku 48 var betri hjá þeim sem fengu atalúren 40 mg/kg/sólarhring heldur en þeim sem fengu lyfleysu á þeim tíma sem tók að hlaupa/ganga 10 metra (1,2 sekúndum betri, $p=0,117$), tímanum sem tók að fara upp 4 tröppur (1,8 sekúndum betri, $p=0,058$) og tímanum sem tók að fara niður 4 tröppur (1,8 sekúndum betri, $p=0,012$), mynd 5.

Mynd 5. Meðalbreyting á tímamælingum í virknirannsóknum (Rannsókn 2)



Tíminn fram að 10% versnun á 6 mínútna gönguvegalengd var skilgreindur sem seinasta skipti sem 6 mínútna gönguvegalengd var ekki 10% verra en upphafsgildið. Hjá þátttakendum skv. meðferðaráætlun (ITT-þýði) var hættuhlutfall fyrir átalúren á móti lyfleysu 0,75 ($p=0,160$), sem þýðir 25% minnkun á hættunni á 10% versnun á 6 mínútna gönguvegalengd.

Börn

Öryggi, lyfjahvörf og rannsóknarverkun Translarna voru metin í opinni rannsókn hjá börnum á aldrinum 2 til 5 ára með nmDMD. Verkun Translarna hjá börnum á aldrinum 2 til 5 ára hefur verið staðfest við áætlaðan útreiking frá sjúklingum á aldrinum >5 ára.

Í klíniska rannsóknarferlinu sem rannsakaði verkun og öryggi einlyfjameðferðar með atalúren hjá sjúklingum með slímseigjussjúkdóm með markleysubreytingum sáust engin tölfraðilega marktæk áhrif á aðalmælikvarða og helstu aukamælikvarða á klíniska útkomu (ppFEV1 og versnun lungnasjúkdóms) hjá fullorðnum og börnum 6 ára og eldri.

Opin könnunarrannsókn (Rannsókn 045) var gerð á 20 einstaklingum með kynbundinn illkynja vöðvakyrking vegna markleysubreytingar (nmDMD), á aldrinum 2 til 7 ára, til að kanna magn dystrophins í vöðvavef fyrir og eftir 40 vikna meðferð með atalúreni. Dystrophin var mælt með því að nota rafefnaljómun (ECL) og ónæmisvefjaefnagreiningu (IHC). 3 nálarsýni voru tekin úr kálfavöðva og fremri sköflungsvöðva við upphaf og í lok meðferðar hjá hverjum þátttakanda. Rannsókn 045 fól einnig í sér mat á virkníarangri (þ.e. endurskoðað North Star Ambulatory Assessment [rNSAA] og tímasett virknipróf [TFTs]).

Miðgildi dystrophinmagns í upphafi, samkvæmt mælingum með ECL, var 0,42% af eðlilegu gildi (á bilinu 0,00% til 41,85%). Í lok rannsóknarinnar var miðgildi dystrophins 0,33% af eðlilegu gildi (á bilinu 0,04% til 48,55%).

Samkvæmt IHC var miðgildi hlutfalls jákvæðra trefja við upphaf rannsóknar 73% (á bilinu 0,42% til 99,6%). Í lok rannsóknarinnar var miðgildi hlutfalls jákvæðra trefja 66% (á bilinu 0,51% til 99,77%). Í lok rannsóknarinnar var versnun frá upphafsgildi á rNSAA heildarskori að meðaltali (miðgildi) 0,1 (1,0) stig og á tímanum til að standa, hlaupa eða ganga 10 metra, ganga upp 4 stiga og fara niður 4 stiga, að meðaltali (miðgildi) frá upphafsgildi 1,56 (0,6), 0,41 (0,35), 1,09 (0,5), og 2,43 (0,7) sekúndur, í sömu röð.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á atalúreni hjá öllum undirhópum barna frá fæðingu til yngri en 28 sólarhringa gömlum og ungbarna yngri en 6 mánaða við nmDMD eins og lýst er í ákvörðun um „Paediatric Investigation Plan (PIP)“ fyrir samþykktu ábendingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á atalúreni hjá einum eða fleiri undirhópum barna frá 6 mánaða aldri til yngri en 2 ára við nmDMD eins og lýst er í ákvörðun um „Paediatric Investigation Plan (PIP)“ fyrir samþykktu ábendingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Gjöf atalúrens á grundvelli líkamsþyngdar (mg/kg) leiddi til svipaðrar útsetningar við jafnvægi (AUC) meðal barna og unglinga með nmDMD á breiðu bili líkamsþyngdar. Þó svo að atalúren sé í reynd óleysanlegt í vatni frásogast atalúren auðveldlega eftir gjöf í formi dreifu til inntöku.

Almennir eiginleikar atalúrens eftir lyfjagjöf

Frásog

Hámarksplasmaþéttni atalúrens næst um það bil 1,5 klukkustundum eftir lyfjagjöf hjá þeim sem fá lyfið innan 30 mínútna frá máltíð. Miðað við endurheimtur geislamerks efnis í þvagi í stakskammtarannsókn með geislamerktu atalúreni er aðgengi atalúrens í kjölfar inntöku áætlað $\geq 55\%$. Jafnvægisþéttni atalúrens í plasma eykst í hlutfalli við stækkun skammta. Jafnvægisþéttni atalúrens í plasma er skammtaháð fyrir atalúrenskammta á bilinu 10 til 50 mg/kg og ekki verður vart uppsöfnunar eftir endurtekna skammta.

Dreifing

In vitro er atalúren 99,6% bundið plasmaprótínum manna og bindingin er óháð plasmaþéttni. Atalúren dreifist ekki inn í rauð blóðkorn.

Umbrot

Atalúren er umbrotið með samtengingu fyrir tilstilli úridíntvífosfatglúkúrónósýltransferasa-ensíma (UGT), einkum UGT1A9 í lifur, þörmum og nýrum.

In vivo var eina umbrotsefnið sem greindist í plasma eftir inntöku geislamerks atalúrens atalúren O-1 β -asýlglúkúróníð; útsetning fyrir þessu umbrotsefni hjá mönnum nam um það bil 8% af AUC fyrir atalúren í plasma.

Brotthvarf

Helmingunartími atalúrens í plasma er á bilinu 2-6 klukkustundir og er óháður skammti eða endurtekinni lyfjagjöf. Brotthvarf atalúrens ræðst líklega af samtengingu atalúrens við glúkúróníð í lifur og nýrum og síðan útskilnaði glúkúrónumbrotsefnisins um nýru og lifur.

Eftir inntöku staks skammts af geislamerktu atalúreni endurheimtist um það bil helmingur geislavirka skammtsins sem gefinn var í hægðum og afgangurinn endurheimtist í þvagi. Í þvagi nema óbreytt atalúren og acýlglúkúróníð-umbrotsefnið annars vegar <1% og hins vegar 49% skammtsins sem gefinn var.

Línulegt/ólínulegt samband

Plasmaþéttni atalúrens í jafnvægi er skammtaháð fyrir atalúrenskammta á bilinu 10 til 50 mg/kg og ekki verður vart uppsöfnunar eftir endurtekna skammta. Út frá gögnum um heilbrigða sjálfbodaliða er hlutfallslegt aðgengi atalúrens um það bil 40% lægra við jafnvægi en eftir upphafsskammt. Áætlað er

að hlutfallsleg skerðing aðgengis fari að koma fram um það bil 60 klukkustundum eftir fyrsta skammtinn. Jafnvægi næst eftir um það bil tvær vikur við lyfjagjöf þrisvar á sólarhring.

Eiginleikar hjá sérstökum hópum þátttakenda eða sjúklinga

Aldur

Samkvæmt upplýsingum um einstaklinga á aldrinum 2 ára til 57 ára hefur aldur engin greinileg áhrif á útsetningu fyrir atalúreni í plasma. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta með tillit til aldurs.

Lyfjahvörf atalúrens hafa verið metin í rannsókn PTC124-GD-030 sem stóð yfir í 4 vikur. Plasmabéttni atalúrens hjá sjúklingum frá 2 ára til yngri en 5 ára var í samræmi við það sem sást hjá sjúklingum eldri en 5 ára sem fengu 10/10/20 mg/kg skammta meðferð.

Kyn

Konur voru ekki rannsakaðar í klínísku nmDMD-rannsóknunum. Hins vegar hafði kyn engin greinileg áhrif á útsetningu fyrir atalúreni í plasma í öðrum rannsóknarhópum.

Kynþáttur

Ólíklegt er að UGT1A9 fjölbreytni hafi marktæk áhrif á lyfjahvörf atalúrens í rannsóknarhópi af hvítum kynþætti. Vegna þess hve fáir aðrir kynstofnar tóku þátt í klínísku rannsóknunum er ekki hægt að draga neinar ályktanir um áhrif UGT1A9 hjá öðrum þjóðernishópum.

Skert nýrnastarfsemi

Engin stilling á skammtastærðum er nauðsynleg hjá sjúklingum með væga eða miðlungs mikla nýrnaskerðingu.

Í lyfjafræðilegri rannsókn á sjúklingum með mismunandi mikla nýrnaskerðingu, breyttist útsetning fyrir atalúreni í blóðvökva um -13%, 27% og 61% eftir eina staka lyfjagjöf hjá sjúklingum sem voru með væga, miðlungs mikla eða mjög skerta nýrnastarfsemi. Breytingin var 46% hjá hópnum sem var með nýrnasjúkdóm á lokastigi miðað við viðmiðunarskipulag með eðlilega nýrnastarfsemi. Til viðbótar var tilkynnt þreföld til áttföld aukning á efnaskiptaafleiðum atalúrens hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR<30 ml/min). Eftir margfalda lyfjagjöf er áætlað að aukning á atalúreni og efnaskiptaafleiðum atalúrens sé hærri hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi og sem eru í stöðugu ástandi. Sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR<30ml/min) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi skal einungis meðhöndla með atalúreni ef áætlaður klínískur ávinningur er meiri en möguleg áhætta (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Samkvæmt mati á lyfjahvarfafræði sem var gert hjá hópnum með annaðhvort vægt, miðlungs mikið eða alvarlega skerta lifrastarfsemi miðað við samanburðarhóp heilbrigðra einstaklinga, þarf enga skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem eru með skertra lifrastarfsemi af hvaða gráðu sem er. Enginn sýnilegur mismunur kom fram á heildar útsetningu gagnvart atalúreni í samanburðarhópi eða hjá hópnum með vægt, miðlungs mikið eða alvarlega skerta lifrastarfsemi. Heildarútsetning fyrir atalúreni greindist u.þ.b. 40% lægri hjá hópnum sem var með miðlungs mikið skerta lifrastarfsemi samanborið við samanburðarhóp, sennilega vegna þess hve úrtakið var lítið og vegna innri breytileika þýðisins.

Ekki rólfærir

Hvorki kom fram greinilegur munur á hlutfallslegu aðgengi við jafnvægi né úthreinsun vegna taps á rólfærni. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum þegar rólfærni skerðist.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi og eiturverkunum á erfðafæni.

Upplýsingar úr stöðluðum rannsóknum á eiturverkunum á æxlun liggja fyrir. Ekki komu fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra en áhrif meðferðar á unga aldrí á frjósemi á fullorðinsaldri voru ekki

rannsókuð. Hjá rottum og kaninum komu fram eiturverkanir á fósturvísi-fóstur (t.d. aukin snemmkomin fósturvísun, fanglát eftir hreiðrun, fækkun lífvænlegra fóstura) og vísbendingar um þroskaseinkun (aukin beinagrindarabrigði) komu fram við eiturverkanir á móður. Útsetning við þéttni sem olli engum aukaverkunum (NOAEL) var svipuð (kanínur) eða 4-föld (rottur) altæk útsetning hjá mönnum (40 mg/kg/sólarhring). Flutningur um fylgju kom fram með geislamerktu atalúreni hjá rottum. Við stakan, tiltölulega lítinn skammt hjá móður sem nam 30 mg/kg, var styrkur geislavirkni hjá fóstri $\leq 27\%$ af styrk hjá móður. Við rannsókn á eiturverkunum á þroska hjá rottum fyrir/efir got, við um það bil 5-falda útsetningu hjá mönnum komu fram verulegar eiturverkanir hjá móður og áhrif á líkamspýngd afkvæma og hreyfiþroska. Altæk útsetning hjá móður sem olli engum eiturverkunum hjá nýburum (NOAEL) var um það bil 3-föld útsetning hjá mönnum. Við stakan tiltölulega lítinn skammt hjá móður sem nam 30 mg/kg af geislamerktu atalúreni mældist mesti styrkur geislavirkni í mjólk hjá rottu 37% af plasmabéttni hjá móður. Geislavirkni í plasma staðfestir frásög úr mjólk hjá ungum.

Fram komu eiturverkanir á nýru (nýrnapiþplusjúkdómur í fjær-nýrungi) í rannsókn með endurteknum skömmtum hjá músum við altæka útsetningu sem jafngildir 0,3-földu AUC við jafnvægi hjá sjúklingum sem gefnir eru morgun-, miðdegis- og kvöldskammtar af Translarna sem eru 10, 10, 20 mg/kg og stærri.

Í 26 vikna genskeyttu (transgenic) músalíkani fyrir krabbameinsvaldandi áhrif komu ekki fram neinar vísbendingar um krabbameinsvaldandi áhrif. Í 2-ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum fannst eitt brúnfituæxli (hibernoma). Auk þess kom fram fjölgun (mjög sjaldgæfra) æxla í þvagblöðru við altæka útsetningu sem var miklu meiri en hjá sjúklingum. Ólíklegt þykir að þvagblöðruæxlin hafi þýðingu hjá mönnum.

Í annarri tveggja 26 vikna rannsókna með endurteknum skömmtum, sem hafin var hjá 4-5 vikna gömlum rottum, kom fram skammtaháð aukning á tíðni illkynja brúnfituæxlis sem er mjög sjaldgæft æxli hjá rottum. Auk þess fannst eitt illkynja brúnfituæxli við stærsta skammtinn í 2-ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum. Bakgrunnstíðni þessarar tegundar æxlis hjá rottum og mönnum er mjög lág og er ekki vitað hvernig þessi æxli myndast í rotturannsóknunum (ekki heldur hver tengsl þeirra við meðferð með atalúreni eru). Þýðing þessa fyrir menn er ekki þekkt.

Eins árs rannsókn hjá 10-12 vikna gömlum hundum leiddi í ljós breytingar í nýrnahettum (staðbundna bólgu og hrörnun á þeim svæðum í belki sem framleiða sykurstera) og væga truflun á framleiðslu kortisóls eftir útræna örvun með adrenókortikótróp hormóni. Þessi einkenni komu fram hjá hundum við altæka útsetningu sem jafngildir 0,8-földu AUC við jafnvægi hjá sjúklingum sem gefnir eru morgun-, miðdegis- og kvöldskammtar af Translarna sem voru 40 mg/kg/sólarhring og stærri. Í rannsókn á dreifingu hjá rottum kom fram há þéttni atalúrens í nýrnahettum.

Til viðbótar við ofangreind áhrif fundust ýmsar aðrar vægari aukaverkanir í rannsóknunum með endurteknum skömmtum, einkum hægari þyngdaraukning, minni fæðuinntaka og aukin þyngd lifrar án samsvarandi vefjafræðilegra skýringa og er klínísk þýðing þessa óljós. Einnig komu fram í rannsóknunum hjá rottum og hundum breytingar á plasmalípíðum (kólesteróli og þríglýseríðum) sem gætu bent til breytinga á fituefnaskiptum.

Engar aukaverkanir, þ.m.t. á nýrnahettur komu fram í 3ja mánaða rannsókn hjá nýburahvolpum (einnar viku gömlum), og í 3ja mánaða hvíld eftir það allt að stöðugri kerfislægri útsetningu AUC hjá sjúklingum. Í forrannsóknunum hjá nýburahvolpum (einnar viku gömlum) kom í ljós að sum dýrin þoldu ekki upphaflegu kerfislægu útsetninguna sem jafngildi 5-10 sinnum stöðugu ástandi AUC hjá sjúklingum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Pólýdextrósi (E1200)
Makrógól

Póloxamer
Mannitól (E421)
Krospóvídón
Hýdroxýetýlsellulósi
Tilbúin vanillubragðefni: maltódestrín, tilbúin bragðefni og própýlenglýkól.
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

4 ár.

Best er að gefa tilbúinn skammt strax að lokinni blöndun. Farga skal tilbúnum skammti ef hann er ekki notaður innan sólarhrings frá blöndun ef hann er geymdur í kæli (2-8°C) eða innan 3 klukkustunda við stofuhita (15 - 30°C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.
Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hitainnsiglaður skammtapoki úr lagskiptri álpynnu: pólýetýlenterépalat (barnaöryggi), pólýetýlen (litur og pólýester/þynnufesting), álpynna (rakahindrandi himna), límefti (af pólýúretan-flokk), samfjölliða etýlen og metakrýlsýru (resíninnsigli til að staðfesta að pakking sé órofin).
Pakking með 30 skammtapokum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Skammtapoka skal eingöngu opna þegar útbúa á skammt. Blanda skal öllu innihaldi hvers skammtapoka í að minnsta kosti 30 ml af vökva (vatni, mjólk, ávaxtasafa) eða 3 matskeiðar af hálf-fastrí fæðu (jógúrt eða eplamauki). Tilbúinn skammt skal hræra vel fyrir lyfjagjöf. Auka má magn vökva eða hálf-fastrar fæðu að ósk sjúklingsins.

Farga skal öllum lyfjaleiðum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1,
52-55 Sir John Rogerson's Quay,
Dublin 2
D02 NA07
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Translarna 125 mg mixtúrukyrni, dreifa
EU/1/13/902/001

Translarna 250 mg mixtúrukyni, dreifa
EU/1/13/902/002

Translarna 1.000 mg mixtúrukyni, dreifa
EU/1/13/902/003

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 31. júlí 2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. júní 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1,
52-55 Sir John Rogerson's Quay,
Dublin 2
D02 NA07
Írland

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c (7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni. Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun á sér stað á svipuðum tíma má skila þeim saman.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU <SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14(7) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að geta staðfest verkun og öryggi atalúrens í meðferð á rólfærum sjúklingum með nmDMD sem eru 5 ára eða eldri, skal markaðsleyfishafi framkvæma og skila niðurstöðum úr fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri 18 mánaða samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem fylgt verður eftir með 18 mánaða opinni framlíðsrannsókn í samræmi við samþykktu aðferðarlýsingu.	Skiladagur á lokarannsókn arskýrslu: September 2022

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGIÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**Pappaaskja****1. HEITI LYFS**

Translarna 125 mg mixtúrukyrni, dreifa
atalúren

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 125 mg af atalúreni

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Mixtúrukyrni, dreifa
30 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP
Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1,
52-55 Sir John Rogerson's Quay,
Dublin 2
D02 NA07
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/ 1/13/902/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Translarna 125 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Skammtapoki úr áli

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR

Translarna 125 mg mixtúrukyrni, dreifa
atalúren

Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

125 mg

6. ANNÆÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**Pappaaskja****1. HEITI LYFS**

Translarna 250 mg mixtúrukyrni, dreifa
atalúren

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 250 mg af atalúreni

3. HJÁLPAFENI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Mixtúrukyrni, dreifa
30 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP
Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1,
52-55 Sir John Rogerson's Quay,
Dublin 2
D02 NA07
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/ 1/13/902/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Translarna 250 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Skammtapoki úr áli

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR

Translarna 250 mg mixtúrukyrni, dreifa
atalúren

Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

250 mg

6. ANNÆÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**Pappaaskja****1. HEITI LYFS**

Translarna 1.000 mg mixtúrukyni, dreifa
atalúren

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 1.000 mg af atalúreni

3. HJÁLPAFENI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Mixtúrukyni, dreifa
30 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP
Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1,
52-55 Sir John Rogerson's Quay,
Dublin 2
D02 NA07
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/ 1/13/902/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Translarna 1000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Skammtapoki úr áli

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐIR

Translarna 1.000 mg mixtúrukyni, dreifa
atalúren

Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1.000 mg

6. ANNÆÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Translarna 125 mg mixtúrukyrni, dreifa
Translarna 250 mg mixtúrukyrni, dreifa
Translarna 1.000 mg mixtúrukyrni, dreifa
atalúren

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Translarna og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Translarna
3. Hvernig nota á Translarna
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Translarna
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Translarna og við hverju það er notað

Translarna er lyf sem inniheldur virkt innihaldsefni sem nefnist atalúren.

Translarna er notað sem meðferð við kynbundnum illkynja vöðvakyrkingi (Duchenne-vöðvakyrkingi) sem orsakast af genagalla sem hefur áhrif á eðlilega vöðvastarfsemi.

Translarna er notað til að meðhöndla sjúklinga 2 ára og eldri sem geta gengið.

Áður en meðferð með Translarna er hafin staðfestir lækinn með rannsókn að sjúkdómurinn sé þess eðlis að lyfið geti komið að gagni.

Hvernig verkar Translarna?

Kynbundinn illkynja vöðvakyrkingur orsakast af erfðafræðilegum breytingum sem leiða til frávíks í vöðvaprotíni sem nefnist dystrophin sem er nauðsynlegt til þess að vöðvar starfi eðlilega. Translarna gerir framleiðslu virks dystrophins mögulega og stuðlar að eðlilegri vöðvastarfsemi.

2. Áður en byrjað er að nota Translarna

Ekki má taka Translarna

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir atalúreni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú færð meðferð með ákveðnum sýklalyfjum, eins og gentamícíni, tobramýcíní eða streptomýcíní með inndælingu í bláæð.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Læknirinn þarf að taka blóðprufu til að staðfesta að sjúkdómurinn sé þess eðlis að meðferð með Translarna henti. Ef þú ert með einhver nýrnavandamál ætti læknirinn að fylgjast reglulega með nýrnastarfseminni.

Ef þú ert með alvarleg nýrnavandamál (eGFR<30ml/min) eða ef þú ert í blóðskilun vegna þess að nýru þín starfa ekki til fulls (nýrnasjúkdómur á lokastigi), mun læknirinn ákveða hvort meðferð með Translarna henti þér.

Læknirinn mun athuga magn fituefna (t.d. kólesteróls og þríglyseríða) í blóðinu og nýrnastarfsemina á 6 til 12 mánaða fresti. Læknirinn fylgist með blóðþrýstingi á 6 mánaða fresti ef þú tekur barkstera.

Börn og unglingar

Ekki skal gefa þetta lyf börnum yngri en 2 ára eða þeim sem eru léttari en 12 kg, þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum hópi sjúklinga.

Notkun annarra lyfja samhliða Translarna

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Gætið þess sérstaklega að taka ekki Translarna samhliða sýklalyfjunum gentamícíni, tóbramýcíní eða streptomýcíní sem eru gefin með inndælingu. Það getur haft áhrif á nýrnastarfsemi.

Látið lækninn vita ef einhver eftirtalinna lyfja eru tekin:

Tegund lyfs	Venjulega ávísað vegna:
aciclovir	meðferðar við hlaupabólu
adefovir	meðferðar við langvinni lífrabólgu B og/eða HIV
atorvastatin	blóðfitulækkunar
benzylpenicillin	alvarlegra sýkinga
bumetanid	meðferðar eða fyrirbyggjandi meðferðar gegn hjartabilun
captopril	meðferðar eða fyrirbyggjandi meðferðar gegn hjartabilun
ciprofloxacin	meðferðar við sýkingum
famotidin	meðferðar við virku sári í skeifugörn, bakflæðissjúkdómi
furosemid	meðferðar eða fyrirbyggjandi meðferðar gegn hjartabilun
methotrexat	liðagigtar, psoriasis
olmesartan	háþrýstings hjá fullorðnum
oseltamivir	fyrirbyggjandi meðferðar gegn influensu
phenobarbital	innleiðingar svæfingar, fyrirbyggjandi meðferðar gegn flogum
pitavastatin	blóðfitulækkunar
pravastatin	blóðfitulækkunar
rifampicin	meðferðar við berklum
rosuvastatin	blóðfitulækkunar
sitagliptin	sykursýki af tegund 2
valsartan	meðferðar eða fyrirbyggjandi meðferðar gegn hjartabilun

Sum lyfjanna voru ekki rannsökuð samhliða Translarna og læknirinn getur ákveðið að fylgjast vandlega með þér.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Ef þú verður barnshafandi á meðan Translarna er tekið skal hafa samband við lækninn tafarlaust, því mælt er gegn því að Translarna sé tekið á meðgöngu eða við brjóstagjöf.

Akstur og notkun véla

Ef vart verður við sundl skal ekki aka, hjóla eða nota vélar.

3. Hvernig nota á Translarna

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Translarna fæst í eftirtöldum styrkleikum í skammtapokum: 125 mg, 250 mg og 1.000 mg af atalúreni í hverjum skammtapoka. Læknirinn eða lyfjafræðingur segja þér nákvæmlega hversu marga skammtapoka og hvaða styrkleika skuli taka hverju sinni.

Skammtur Translarna fer eftir líkamsþyngd þinni. Ráðlagður skammtur til inntöku er 10 mg/kg líkamsþyngdar að morgni, 10 mg/kg líkamsþyngdar um miðjan dag og 20 mg/kg líkamsþyngdar að kvöldi (sem samsvarar 40 mg/kg líkamsþyngdar á sólarhring).

Lyfið skal taka inn um munn, blandað í vökva eða hálf-fasta fæðu. Opnið ekki skammtapokann fyrr en taka skal skammtinn og tæma skal allt innihaldið úr skammtapokanum. Allt innihald hvers skammtapoka ætti að blanda með að minnsta kosti 30 ml af vökva (vatni, mjólk, ávaxtasafa) eða 3 matskeiðum af hálf-fastri fæðu (jógúrt eða eplamauki). Blandið tilbúinn skammtinn vel fyrir inntöku. Auka má magn vökva eða hálf-fastrar fæðu að eigin vali.

Skammtatafla

Þyngdarbil (kg)		Fjöldi skammtapoka								
		Morgun			Miður dagur			Kvöld		
		125 mg skammta- pokar	250 mg skammta- pokar	1.000 mg skammta- pokar	125 mg skammta- pokar	250 mg skammta- pokar	1.000 mg skammta- pokar	125 mg skammta- pokar	250 mg skammta- pokar	1.000 mg skammta- pokar
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

Takið Translarna um munn 3 sinnum á sólarhring, á morgnana, um miðjan dag og að kvöldi. Bil á milli skammta skal vera 6 klukkustundir milli morgunskammts og miðdegisskammts, 6 klukkustundir á milli miðdegisskammts og kvöldskammts og 12 klukkustundir á milli kvöldskammts og fyrsta skammts næsta dag. Til dæmis mætti taka Translarna kl. 07:00 að morgni með morgunverði, kl. 13:00 um miðjan dag með hádegisverði og aftur um kl. 19:00 um kvöldið með kvöldverði.

Drekið vatn eða annan vökva reglulega til að koma í veg fyrir ofþornun á meðan Translarna er tekið.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafið samband við lækinn ef tekinn er stærri skammtur af Translarna en mælt er fyrir um. Hugsanlega verður vart við vægan höfuðverk, ógleði, uppköst eða niðurgang.

Ef gleymist að taka Translarna

Ef það dregst í minna en 3 klukkustundir að taka Translarna eftir morgun- eða miðdegisskammtinn eða minna en 6 klukkustundir eftir kvöldskammtinn, skal taka skammtinn. Munið að taka næsta skammt á réttum tíma.

Ef það dregst í meira en 3 klukkustundir eftir morgun- eða miðdegisskammtinn eða meira en 6 klukkustundir eftir kvöldskammtinn, skal ekki taka skammtinn. Takið næsta skammt á réttum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Mikilvægt er að taka réttan skammt. Hugsanlega er Translarna ekki eins áhrifaríkt við sjúkdómnum ef tekinn er skammtur stærri en ráðlagður skammtur.

Ef hætt er að nota Translarna

Hættið ekki að taka Translarna án samráðs við lækinn.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Ein eða fleiri eftirtalinna aukaverkana geta komið fram eftir töku Translarna:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Uppköst

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Minnkuð matarlyst
- Aukið magn þriglýseríða í blóði
- Höfuðverkur
- Ógleði
- Þyngdartap
- Hár blóðþrýstingur
- Hósti
- Blóðnasir
- Hægðatregða
- Vindgangur
- Óþægindi í maga
- Magaverkur
- Útbrot
- Verkur í handlegg eða fótlegg
- Brjóstverkur
- Ósjálfráð þvaglát
- Blóð í þvagi
- Sótthiti

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Hækkun á þéttni lípíða í blóði
- Hækkunir á nýrnaþrófum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Translarna

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og skammtapokanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Taka skal inn hvern tilbúinn skammt tafarlaust eftir blöndun. Farga skal tilbúnum skammti ef hann er ekki notaður innan sólarhrings frá blöndun ef hann er geymdur í kæli (2-8°C) eða innan 3 klukkustunda við stofuhita (15-30°C).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Translarna inniheldur

Translarna fæst í 3 styrkleikum sem hver um sig inniheldur 125 mg, 250 mg eða 1.000 mg af virka innihaldsefninu sem nefnist atalúren. Önnur innihaldsefni eru: pólýdextrósi (E1200), makrógól, póloxamer, mannítól (E421), krosópóvídón, hýdroxýetýlsellulósi, tilbúið vanillubragðefni (maltódestrín, tilbúin bragðefni og própýlen glýkól), kísill, vatnsfrí kísilkvoða (E551), magnesíumstearat.

Lýsing á útliti Translarna og pakkningastærðir

Translarna er hvítt til beinhvítt mixtúrukyrni, dreifa í skammtapokum.

Translarna er fæst í pakkningum sem innihalda 30 skammtapoka.

Markaðsleyfishafi

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1,
52-55 Sir John Rogerson's Quay,
Dublin 2
D02 NA07
Írland

Framleiðandi

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

PTC Therapeutics International Limited
Unit 1,
52-55 Sir John Rogerson's Quay,
Dublin 2
D02 NA07

Írland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.