

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вж. точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opattro 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа патисиран натрий, еквивалентен на 2 mg патисиран (patisiran).

Всеки флакон съдържа патисиран натрий, еквивалентен на 10 mg патисиран, включен в липидни наночастици.

Помощни вещества с известно действие

Всеки ml концентрат съдържа 3,99 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бял до почти бял, опалесцентен, хомогенен разтвор (pH: 6,3 – 7,5).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Opattro е показан за лечението на наследствена транстиретин-свързана амилоидоза (hATTR амилоидоза) при възрастни пациенти с полиневропатия стадий 1 или стадий 2.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, който е запознат с овладяването на амилоидоза.

Дозировка

Препоръчителната доза Opattro е 300 µg/kg телесно тегло, прилаган чрез интравенозна (i.v.) инфузия веднъж на всеки 3 седмици.

Дозировката е базирана на действителното телесно тегло. За пациенти с тегло \geq 100 kg, максималната препоръчителна доза е 30 mg.

При пациентите, лекувани с Opattro, се препоръчва добавяне на витамин А приблизително 2 500 IU на ден (вж. точка 4.4).

Необходима премедикация

Всички пациенти трябва да получат премедикация преди прилагането на Onpattro за намаляване на риска от реакции, свързани с инфузията (РСИ) (вж. точка 4.4). Всеки от посочените лекарствени продукти трябва да се приложи в деня на инфузията Onpattro, най-малко 60 минути преди началото на инфузията:

- интравенозен кортикостероид (дексаметазон 10 mg или негов еквивалент)
- парацетамол перорално (500 mg)
- интравенозен H1 блокер (дифенхидрамин 50 mg или негов еквивалент)
- интравенозен H2 блокер (ранитидин 50 mg или негов еквивалент)

В случай че лекарствените продукти за премедикация не са налични във форма за интравенозно приложение или при непоносимост, може да се приложат техни еквиваленти перорално.

Ако е клинично показано, дозата кортикостероид може да бъде намалена на стъпки не по-високи от 2,5 mg до минимална доза от 5 mg дексаметазон (i.v.) или негов еквивалент. Пациентът трябва да получи поне 3 последователни i.v. инфузии Onpattro, без да получи РСИ, преди всяко намаляване на премедикацията с кортикостероид.

Може да се приложат допълнителни или по-високи дози за премедикации за намаляване на риска от РСИ, ако е необходимо (вж. точки 4.4 и 4.8).

Пропусната доза

Ако е пропусната доза, Onpattro трябва да се приложи при първа възможност.

- Ако Onpattro бъде приложен в рамките на 3 дни от пропуснатата доза, приложението трябва да продължи според първоначалната схема на пациента.
- Ако Onpattro бъде приложен повече от 3 дни след пропуснатата доза, приложението трябва да продължи на всеки 3 седмици оттогава нататък.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане (билирубин $\leq 1 \times \text{ULN}$ и АСАТ $> 1 \times \text{ULN}$, или билирубин $> 1,0$ до $1,5 \times \text{ULN}$ и всяка стойност на АСАТ). Onpattro не е проучен при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане и не трябва да се използва при тези пациенти, освен ако очакваната клинична полза превишава потенциалния риск (вж. точка 5.2).

Чернодробна трансплантация

Onpattro не е проучен при пациенти с чернодробна трансплантация, но се счита, че не е необходимо коригиране на дозата.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] ≥ 30 до $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Onpattro не е проучен при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност и не трябва да се използва при тези пациенти, освен ако очакваната клинична полза превишава потенциалния риск (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Onpattro при деца или юноши < 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Опраттро е предназначен за интравенозно приложение.

- Опраттро трябва да се разрежда преди интравенозна инфузия (вж. указанията в точка 6.6).
- Трябва да се използва отделна инфузионна система с вграден 1,2 микрона инфузионен филтър от полиетерсулфон (PES). Инфузионните системи не трябва да съдържат ди(2-етилхексил)фталат (DEHP).
- Разреженият разтвор на Опраттро трябва да се влива интравенозно в продължение на приблизително 80 минути при първоначална скорост на инфузията около 1 ml/min през първите 15 минути, последвано от повишаване на скоростта до около 3 ml/min до края на инфузията. Продължителността на инфузията може да бъде удължена в случай на РСИ (вж. точка 4.4).
- Опраттро трябва да се прилага чрез свободно течаща система с венозен достъп. Мястото за инфузия трябва да се наблюдава за възможна инфилтрация по време на прилагането. Всяка предполагаема екстравазация трябва да се купира според местна стандартната практика за невезиканти.
- Пациентът трябва да се наблюдава по време на инфузията и ако е клинично показано, след инфузията (вж. точка 4.4).
- След завършване на инфузията системата за интравенозно приложение се промива с 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид, за да се гарантира, че е приложено цялото количество лекарствен продукт.

Може да се обмисли инфузия на Опраттро в домашни условия за пациенти, които са понесли добре поне 3 инфузии в клиниката. Решението дали даден пациент да получава инфузии в домашни условия трябва да бъде взето след оценка и препоръка на лекуващия лекар. Инфузиите в домашни условия трябва да се извършват от медицински специалист.

4.3 Противопоказания

Тежка свръхчувствителност (напр. анафилаксия) към активното вещество или някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции, свързани с инфузията

При пациенти, лекувани с Опраттро, са наблюдавани РСИ. При пациентите, при които са възникнали РСИ, в повечето случаи първите РСИ са наблюдавани по време на първите 2 инфузии (вж. точка 4.8). Най-често срещаните симптоми на РСИ в клинични изпитвания (съобщени при $\geq 2\%$ от пациентите) са енхимоза, болка в гърба, гадене, коремна болка, диспнея и главоболие. РСИ могат също така да включват хипотония и синкоп.

За намаляване на риска от РСИ, пациентите трябва да получават премедикация в деня на инфузията на Опраттро, най-малко 60 минути преди началото на инфузията (вж. точка 4.2). При възникване на РСИ, трябва да се обмисли забавяне или прекъсване на инфузията и започване на медицинско лечение (напр. кортикостероиди или друго симптоматично лечение), както е клинично показано. Ако инфузията се прекъсне, може да се обмисли възобновяване на инфузията с по-бавна скорост след преминаване на симптомите. Инфузията на Опраттро трябва да бъде прекратена в случай на сериозни или животозастрашаващи РСИ.

При някои пациенти, при които възникват РСИ, може да бъде от полза по-бавна скорост на инфузията или допълнителни или по-високи дози на едно или повече от лекарствата, прилагани за премедикация при последващи инфузии, за намаляване на риска от РСИ.

Дефицит на витамин А

Чрез намаляване на серумния ТТР лечението с Onpattro води до понижаване на серумните нива на витамин А (ретинол) (вж. точка 5.1). Серумните нива на витамин А под долната граница на нормата трябва да се коригират и всички очни симптоми или признаци, дължащи се на дефицит на витамин А, трябва да бъдат оценени преди започване на лечението с Onpattro.

Пациентите, получаващи Onpattro, трябва да приемат допълнително перорално приблизително 2 500 IU витамин А на ден с цел намаляване на потенциалния риск от очна токсичност, дължаща се на дефицит на витамин А. Препоръчва се насочване за офталмологична оценка, ако пациентите развият очни симптоми, предполагащи дефицит на витамин А, включително намалено нощно виждане или нощна слепота, персистиращо „сухо око“, възпаление на окото, възпаление или улцерация на роговицата, удебеляване на роговицата или перфорация на роговицата.

Серумните нива на витамин А не трябва да се използват за определяне на добавката витамин А по време на лечението с Onpattro (вж. точка 4.5).

През първите 60 дни на бременността както твърде високите, така и твърде ниските нива на витамин А може да са свързани с повишен риск от малформация на плода. Поради това трябва да се изключи бременност преди започване на Onpattro и жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция. Ако жената възнамерява да забременее, приложението на Onpattro и добавянето на витамин А трябва да се прекратят и серумните нива на витамин А трябва да се проследяват, и е необходимо да са се нормализирали, преди да се направи опит за забременяване.

В случай на непланирана бременност приложението на Onpattro трябва да се прекрати (вж. точка 4.6). Добавянето на витамин А трябва да се прекрати по време на първия триместър, освен ако бременната жена има клинични признаци на дефицит на витамин А. При наличие на такива признаци, добавянето на витамин А не трябва да превишава 2 500 IU на ден. След това трябва да се възобнови добавянето на витамин А 2 500 IU на ден през втория и третия триместър, ако серумните нива на витамин А не са се нормализирали поради повишения риск от дефицит на витамин А през третия триместър.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 3,99 mg натрий на ml, които са еквивалентни на 0,2% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са проведени официални клинични проучвания за лекарствени взаимодействия. Не се очаква Onpattro да бъде повлиян от инхибитори или индуктори на цитохром Р450 изоензимите или да предизвика взаимодействия от типа "лекарство-лекарство", с изключение на индукция и зависимо от времето инхибиране на CYP2B6 *in vitro*. Нетният ефект върху CYP2B6 субстратите (напр. бупропион и ефавиренц) *in vivo* не е известен.

Изследване за витамин А

Серумният ТТР е носител на ретинол-свързващ протеин, който улеснява транспорта на витамин А в кръвта. Лечението с Onpattro намалява нивата на серумен ТТР, което води до намалени серумни нива на ретинол-свързващ протеин и витамин А. Въпреки това, в отсъствието на ретинол-свързващ протеин, транспортирането и поемането от тъканите на витамин А може да се извърши чрез алтернативни механизми. В резултат на това, по време на лечението с Onpattro лабораторните изследвания за серумен витамин А не отразяват общото количество на витамин А в организма и не трябва да бъдат насочващи за добавянето на витамин А (вж. точка 4.4 и 5.1).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Лечението с Onpatro понижава серумните нива на витамин А. Както твърде високите, така и твърде ниските нива на витамин А може да са свързани с повишен риск за малформация на плода. Следователно трябва да се изключи бременност преди започване на лечение и жените с детероден потенциал трябва да използват ефикасен контрацептивен метод. Ако жената възнамерява да забременее, приложението на Onpatro и добавянето на витамин А трябва да се прекратят и серумните нива на витамин А трябва да се проследяват като е необходимо да са се върнали на нормалните, преди да се направи опит за забременяване.

Бременност

Няма данни относно употребата на Onpatro при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Поради потенциален тератогенен риск, произтичащ от небалансирани нива на витамин А, Onpatro не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не го изисква. Като предпазна мярка трябва да се извърши измерване на нивата на витамин А и тиреоид-стимулиращия хормон (TSH) през ранните етапи на бременността (вж. точка 5.3). Трябва да извърши внимателно проследяване на плода в случай на непланирана бременност, особено по време на първия триместър (вж. точка 4.4). Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Onpatro.

Кърмене

Не е известно дали Onpatro се екскретира в кърмата. Налични токсикологични данни при животни показват екскретиране на малки количества от липидните компоненти DLin-МСЗ-DMA и PEG₂₀₀₀-С-DMG в млякото (вж. точка 5.3).

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Onpatro, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Onpatro върху фертилитета при хора. Не е наблюдаван ефект върху фертилитета в проучвания при мъжки и женски животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичния и фармакокинетичния профил се счита, че Onpatro не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често възникващите нежелани реакции, съобщавани при пациенти, лекувани с Onpatro, са периферен оток (29,7%) и реакции, свързани с инфузията (18,9%). Единствената нежелана реакция, която е довела до прекратяване на приложението на Onpatro е реакция, свързана с инфузията (0,7%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са представени като предпочитани термини по MedDRA според системно-органен клас (СОК) по честота, по MedDRA. При на всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотата на нежелани реакции е представена според следните категории:

- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени за Opattro 300 µg/kg

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Бронхит	Чести
	Синузит	Чести
	Ринит	Чести
Нарушения на имунната система	Реакция, свързана с инфузия	Много чести
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диспепсия	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Еритем	Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Чести
	Мускулни спазми	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Периферен оток	Много чести
	Екстравазация	Нечести

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Реакции, свързани с инфузията

Симптомите на РСИ включват, но не се ограничават до: артралгия или болка (включително болка в гърба, шията или мускулно-скелетна болка), енхимоза (включително зачервяване на лицето или затопляне на кожата), гадене, коремна болка, диспнея или кашлица, дискомфорт в гръдния кош или болка в гръдния кош, главоболие, обрив, втрисане, замаяност, умора, ускорена сърдечна честота или палпитации, хипотония, която може да включва синкоп, хипертония, оток на лицето.

Всички пациенти в клинични проучвания са получавали премедикация с кортикостероид, парацетамол и H1 и H2 блокери за намаляване на риска от РСИ. В двойнослепото плацебо-контролирано проучване, при 18,9% от пациентите, лекувани с Opattro, възникват РСИ в сравнение с 9,1% от пациентите, лекувани с плацебо. Всички РСИ при пациентите, лекувани с Opattro, са леки (95,2%) или умерени (4,8%) по тежест. При 78,6% от пациентите, лекувани с Opattro, първите РСИ възникват по време на първите 2 инфузии. Честотата на РСИ намалява с времето. Няколко РСИ довеждат до прекъсване на инфузията. При $< 1\%$ от пациентите в клиничните проучвания, РСИ водят до окончателно прекратяване на приложението на Opattro. За клинично овладяване на РСИ вижте точка 4.4.

Периферен оток

В плацебо-контролираното проучване периферен оток е съобщен при 29,7% от пациентите, лекувани с Opattro, и при 22,1% от пациентите, лекувани с плацебо. Всички събития са леки или умерени по тежест и не водят до прекратяване на лечението. Честотата на събитията намалява с времето при пациентите, лекувани с Opattro.

Екстравазация

Екстравазация се наблюдава при < 0,5% от инфузиите в клинични проучвания. Признаците и симптомите включват флебит или тромбофлебит, подуване на мястото на инфузията или инжекцията, дерматит (подкожно възпаление), целулит, еритем или зачервяване на мястото на инжекцията, усещане за парене или болка на мястото на инжекцията.

Имуногенност

Антилекарствените антитела срещу Onpattro са оценени чрез измерване на антителата, специфични за PEG₂₀₀₀-C-DMG, липиден компонент, изложен на повърхността на Onpattro. В плацебо-контролирани и открити клинични проучвания, при 7 от 194 (3,6%) пациенти с hATTR амилоидоза се образуват антилекарствени антитела по време на лечението с Onpattro. При един допълнителен пациент се наблюдават предшествващи антилекарствени антитела. Титърът на антилекарствените антитела е нисък и преходен и няма данни за ефект върху клиничната ефикасност, профила на безопасност или фармакокинетичния или фармакодинамичния профил на Onpattro.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В случай на предозиране е препоръчително пациентът да се наблюдава за признаци или симптоми на нежелани реакции и да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други лекарства за нервната система, АТС код: N07XX12

Механизъм на действие

Onpattro съдържа патисиран, двойноверижна малка интерферираща рибонуклеинова киселина (siRNA), която е специфично насочена към генетично запазена секвенция в 3' нетранслирания участък на всички TTR mRNA – мутантни и от „див“ тип. Патисиран е включен в липидни наночастици за доставяне на siRNA до хепатоцитите, главният източник на TTR в кръвообращението. Чрез естествен процес, наречен РНК интерференция (RNAi), патисиран причинява каталитично разграждане на TTR mRNA в черния дроб, което води до намаляване на серумния TTR.

Фармакодинамични ефекти

Средният серумен TTR се понижава с около 80% за 10 до 14 дни след единична доза от 300 µg/kg Onpattro. След многократно прилагане на всеки 3 седмици в продължение на 9 и 18 месеца лечение серумният TTR се понижава средно с 83% и 84%. Понижаването на серумния TTR се поддържа чрез непрекъснато приложение.

Серумният TTR е носител на ретинол-свързващ протеин, който улеснява транспортирането на витамин А в кръвта. Наблюдава се средно намаление на серумния ретинол-свързващ протеин с 45% и на серумния витамин А с 62% след 18 месеца (вж. точки 4.4 и 4.5).

Клинична ефикасност

Ефикасността на Onpattro е проучена в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 225 пациенти с hATTR амилоидоза с TTR мутация и симптоматична полиневропатия. Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават 300 µg/kg Onpattro или плацебо чрез интравенозна инфузия веднъж на всеки 3 седмици в продължение на 18 месеца. Всички пациенти получават премедикация с кортикостероид, парацетамол и H1 и H2 блокери.

В проучването 148 пациенти получават Onpattro и 77 пациенти получават плацебо. Средната възраст на пациентите на изходно ниво е 62 години (диапазон от 24 до 83), като 74% от пациентите са мъже, а 26% жени. Представени са тридесет и девет (39) различни TTR мутации; най-често срещаните ($\geq 5\%$) са V30M (43%), A97S (9%), T60A (7%), E89Q (6%) и S50R (5%). Около 10% от пациентите имат V30M мутация и ранно отключване на симптомите (< 50 годишна възраст). На изходно ниво 46% от пациентите са със заболяване стадий 1 (без нарушение на ходенето; предимно лека сензорна, двигателна и автономна невропатия на долните крайници) и 53% имат заболяване стадий 2 (необходима помощ при ходене; предимно умерена прогресия на нарушението на долните крайници, горните крайници и тялото). Около половината (53%) от пациентите са третирани предходно с тафамидис меглумин или дифлунизал. Четиридесет и девет процента (49%) и 50% от пациентите имат съответно Клас I или Клас II според Ню Йоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA). Приблизително половината от пациентите (56%) отговарят на предварително дефинираните критерии за сърдечно засягане (дефинирано като дебелина на стената на лявата камера на изходно ниво ≥ 13 mm без анамнеза за хипертония или заболяване на аортната клапа). Демографските данни на пациентите и характеристиките на изходно ниво са балансирани между третираните групи, с изключение на това, че по-висок дял пациенти в групата на Onpattro са с не-V30M мутация (62% спрямо 48%). Деветдесет и три процента (93%) от пациентите, лекувани с Onpattro, и 62% от пациентите, лекувани с плацебо, завършват 18-те месеца на назначеното лечение.

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната от изходното ниво до 18 месеца в скората по модифицираната Скала за оценка на невропатно нарушение +7 (Neuropathy Impairment Score +7, mNIS+7). Тази крайна точка е съставен измерител за двигателна, сензорна и автономна полиневропатия, включително оценки на двигателната сила и рефлексите, количествено сензорно изследване, проучвания на нервната проводимост и постурална хипотония със скор от 0 до 304 точки, където по-висок скор означава влошено увреждане.

Наблюдавана е статистически значима полза в mNIS+7 с Onpattro в сравнение с плацебо след 18 месеца (таблица 2). Ползите в сравнение с плацебо са наблюдавани и при всички mNIS+7 компоненти. Наблюдавани са промени и след 9 месеца, първата оценка след определянето на изходните нива в проучването, където лечението с Onpattro води до разлика в лечението от 16,0 точки, като средната промяна от изходното ниво е -2,0 точки в сравнение с повишение от 14,0 точки при плацебо. При анализ на прага на mNIS+7 (промяна спрямо изходното ниво < 0 точки), 56,1% от лекуваните с Onpattro пациенти в сравнение с 3,9% от лекуваните с плацебо пациенти изпитват подобрение в mNIS+7 ($p < 0,001$).

Пациентите, лекувани с Onpattro, изпитват статистически значими ползи във всички вторични крайни точки в сравнение с пациенти, които получават плацебо (всички $p < 0,001$) (Таблица 2).

Основната вторична крайна точка е промяната от изходното ниво до 18 месеца в общия скор на въпросника Norfolk за качество на живот – диабетна невропатия (Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy, QoL-DN). Въпросникът Norfolk QoL-DN (докладван от пациента) включва области, свързани с малки влакна, големи влакна и автономна функция на нервите, симптоми и дейности от ежедневиия живот с общ скор вариращ от -4 до 136, където по-висок скор показва влошено качество на живот. След 18 месеца е наблюдавана полза с Onpattro спрямо плацебо във всички области на Norfolk QoL-DN и 51,4% от лекуваните с Onpattro

пациенти изпитват подобрение в качеството на живот (промяна на Norfolk QoL-DN спрямо изходната стойност < 0 точки) в сравнение с 10,4% от лекуваните с плацебо пациенти. Наблюдава се подобрение след 9 месеца – първата оценка след изходното ниво в проучването.

Таблица 2: Резултати за клинична ефикасност от плацебо-контролираното проучване

Крайна точка ^a	Изходно ниво, средно (SD)		Промяна спрямо изходното ниво след 18 месеца, LS mean (SEM)		(Onpattro – плацебо) Разлика в лечението, LS mean (95% CI)	p-стойност
	Onpattro N=148	Плацебо N=77	Onpattro	Плацебо		
Първична						
mNIS+7 ^b	80,9 (41,5)	74,6 (37,0)	-6,0 (1,7)	28,0 (2,6)	-34,0 (-39,9, -28,1)	p < 0,001
Вторична						
Norfolk QoL-DN ^b	59,6 (28,2)	55,5 (24,3)	-6,7 (1,8)	14,4 (2,7)	-21,1 (-27,2, -15,0)	p < 0,001
NIS-W ^b	32,7 (25,2)	29,0 (23,0)	0,05 (1,3)	17,9 (2,0)	-17,9 (-22,3, -13,4)	p < 0,001
R-ODS ^c	29,7 (11,5)	29,8 (10,8)	0,0 (0,6)	-8,9 (0,9)	9,0 (7,0, 10,9)	p < 0,001
10-метров тест с ходене (m/sec) ^c	0,80 (0,40)	0,79 (0,32)	0,08 (0,02)	-0,24 (0,04)	0,31 (0,23, 0,39)	p < 0,001
mBMI ^d	970 (210)	990 (214)	-3,7 (9,6)	-119 (14,5)	116 (82, 149)	p < 0,001
COMPASS 31 ^b	30,6 (17,6)	30,3 (16,4)	-5,3 (1,3)	2,2 (1,9)	-7,5 (-11,9, -3,2)	p < 0,001

SD, стандартно отклонение; LS mean, средна стойност на най-малките квадрати; SEM, стандартна грешка от средната стойност; CI, доверителен интервал; NIS-W (Neuropathy Impairment Score – Weakness), Скор за невропатно нарушение– Слабост (двигателна сила); R-ODS (Rasch-Built Overall Disability Scale), Обща скала на Rasch за инвалидност (докладвана от пациента способност за извършване на дейности от ежедневието); 10-метров тест с ходене (скорост на ходене); mBMI (modified body mass index), модифициран индекс на телесна маса (хранителен статус); COMPASS 31 (Composite Autonomic Symptom Score 31), Общ скор за автономните симптоми (докладван от пациента скор за симптоми)

^aВсички крайни точки, анализирани чрез модела със смесени ефекти за повторени във времето измервания (MMRM).

^bПо-ниското число показва по-малко нарушение/по-малко симптоми.

^cПо-високото число показва по-малка инвалидност/по-малко нарушение.

^dmBMI: индекс на телесна маса (BMI; kg/m²) умножен по серумен албумин (g/L); по-високото число показва по-добър хранителен статус; хранителният статус е в полза на Onpattro още на 3-тия месец.

Пациентите, получаващи Onpattro, изпитват подобни ползи, спрямо плацебо, в mNIS+7 и Norfolk QoL-DN скората във всички подгрупи, включително възраст, пол, раса, регион, NIS скор, V30M мутационен статус, предишна употреба на тафамидис меглумин или дифлунизал, стадий на болестта и пациенти с предварително установено засягане на сърцето. Пациентите изпитват полза при всички TTR мутации и в целия диапазон на проучваната тежест на заболяването.

При пациенти с предварително установено засягане на сърцето, централно оценените ехокардиограми показват намаления в дебелината на стената на лявата камера (LS средна разлика: -0,9 mm [95% CI -1,7, -0,2]) и лонгитудиналния стрейн (LS средна разлика: -1,37% [95% CI -2,48, -0,27]) при лечението с Onpattro спрямо плацебо. N-терминалният про-B тип натриуретичен пептид (N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP) е 727 ng/l и 711 ng/l на изходно ниво (средно геометрично) при пациенти, лекувани съответно с Onpattro и плацебо. На 18-тия месец коригираното средно геометрично съотношение спрямо изходното ниво е 0,89 с Onpattro и 1,97 при плацебо (съотношение, 0,45; p < 0,001), което представлява 55% разлика в полза на Onpattro.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Oprattro във всички подгрупи на педиатричната популация при hATTR амилоидоза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на Oprattro са характеризирани чрез измерване на плазмените концентрации на патисиран и липидните компоненти DLin-MC3-DMA и PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Абсорбция

Повече от 95% от патисиран в кръвообращението е свързан с липидни наночастици. При схемата на прилагане 300 µg/kg на всеки 3 седмици, стационарно състояние се достига след 24 седмици лечение. Изчислената средна ± SD пикова концентрация (C_{max}) в стационарно състояние, най-ниска концентрация (C_{trough}) и площ под кривата (AUC_{τ}) на патисиран са съответно $7,15 \pm 2,14$ µg/ml, $0,021 \pm 0,044$ µg/ml и 184 ± 159 µg·h/ml. Кумулирането (AUC_{τ}) е 3,2 пъти в стационарно състояние в сравнение с първата доза.

Изчислената средна ± SD C_{max} , в стационарно състояние, C_{trough} и AUC на DLin-MC3-DMA са съответно $40,2 \pm 11,5$ µg/ml, $1,75 \pm 0,698$ µg/ml и 1403 ± 105 µg·h/ml. Кумулирането на AUC_{τ} е 1,76 пъти в стационарно състояние в сравнение с първата доза.

Изчислената средна ± SD C_{max} в стационарно състояние, C_{trough} и AUC_{τ} , на PEG₂₀₀₀-C-DMG са съответно $4,22 \pm 1,22$ µg/ml, $0,0236 \pm 0,0093$ µg/ml и $145 \pm 64,7$ µg·h/ml. Не се наблюдава кумулиране (AUC_{τ}) в стационарно състояние в сравнение с първата доза.

Разпределение

Oprattro се свързва в ниска степен с плазмените протеини, като свързване $\leq 2,1\%$ се наблюдава *in vitro* с човешки серумен албумин и човешки $\alpha 1$ -кисел гликопротеин. При схемата на прилагане 300 µg/kg на всеки 3 седмици, средният ± SD обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) на патисиран, DLin-MC3-DMA и PEG₂₀₀₀-C-DMG е съответно $0,26 \pm 0,20$ l/kg, $0,47 \pm 0,24$ l/kg и $0,13 \pm 0,05$ l/kg.

Биотрансформация

Патисиран се метаболизира чрез нуклеази до нуклеотиди с различна дължина. DLin-MC3-DMA се метаболизира главно до 4- диметиламинобутирова киселина (DMBA) чрез хидролиза. PEG₂₀₀₀-C-DMG се метаболизира в ниска степен или не се метаболизира.

Елиминиране

При схемата на прилагане 300 µg/kg на всеки 3 седмици, средният ± SD плазмен клирънс на патисиран в стационарно състояние (CL_{ss}) е $3,0 \pm 2,5$ ml/h/kg. Средният ± SD терминален полуживот ($t_{1/2\beta}$) на патисиран е $3,2 \pm 1,8$ дни. По-малко от 1% от приложената доза патисиран се открива непроменен в урината.

Изчисленият среден ± SD CL_{ss} на DLin-MC3-DMA в стационарно състояние е $2,1 \pm 0,8$ ml/h/kg. Приблизително 5,5% от DLin-MC3-DMA се открива след 96 часа като неговия метаболит (DMBA) в урината.

Изчисленият среден ± SD CL_{ss} на PEG₂₀₀₀-C-DMG в стационарно състояние е $2,1 \pm 0,6$ ml/h/kg. При плъхове и маймуни PEG₂₀₀₀-C-DMG се елиминира непроменен чрез жлъчката. Екскрецията на PEG₂₀₀₀-C-DMG при хора не е измервана.

Линейност/нелинейност

Експозицията на патисиран и липидните компоненти (DLin-МС3-DМА и PEG₂₀₀₀-С-DMG) се повишава пропорционално с повишаването на дозата в диапазона, оценен в клинични проучвания (10 до 500 µg/kg). Патисиран и липидните компоненти показват линейна и независима от времето фармакокинетика при многократно приложение по схемата на прилагане 300 µg/kg на всеки 3 седмици.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

Повишаването на дозата на патисиран води до по-голямо понижаване на TTR, с плато на максималните понижения при експозиции на патисиран, получени при приложение на 300 µg/kg на всеки 3 седмици.

Взаимодействия

Компонентите на Onpattro не са инхибитори или индуктори на цитохром Р450 изоензимите или транспортерите, с изключение на СYP2В6 (вж. точка 4.5). Патисиран не е субстрат на цитохром Р450 изоензимите.

Специални популации

Пол и раса

Клиничните проучвания не са установили значителни различия във фармакокинетичните параметри в стационарно състояние или понижението на TTR според пол или раса (неевропейци спрямо европейска раса).

Тегло

Няма налични данни за пациенти с тегло ≥ 110 kg.

Пациенти в старческа възраст

В плацебо-контролираното проучване 62 (41,9%) пациенти, лекувани с Onpattro, са на възраст ≥ 65 години и 9 (6,1%) пациенти са на възраст ≥ 75 години. Няма значителни различия във фармакокинетичните параметри в стационарно състояние или понижението на TTR при пациенти < 65 години спрямо тези ≥ 65 години.

Чернодробно увреждане

Популационният фармакокинетичен и фармакодинамичен анализ не показват въздействие на леко чернодробно увреждане (билирубин ≤ 1 x ULN и АСАТ > 1 x ULN, или билирубин $> 1,0$ до $1,5$ x ULN и всяка стойност на АСАТ) върху експозицията на патисиран или понижението на TTR в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. Onpattro не е проучван при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Популационният фармакокинетичен и фармакодинамичен анализ не показват въздействие на леко или умерено бъбречно увреждане (eGFR ≥ 30 до < 90 ml/min/1,73 m²) върху експозицията на патисиран или понижението на TTR в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Onpattro не е проучван при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсикология

Черният дроб и далакът са основните таргетни органи за токсичност при плъхове и маймуни. Интравенозното приложение на Onpattro води до повишения в серумните чернодробни маркери

(АЛАТ, АСАТ, АФ и/или общ билирубин) и хистопатологични находки в черния дроб (хепатоцелуларна некроза/некроза на единични клетки, възпаление, пигментно отлагане и/или моноцитна инфилтрация) при дози > 100 µg/kg на всеки 4 седмици и > 1,0 mg/kg на всеки 3 седмици съответно при плъхове и мишки. В слезката се наблюдава лимфоидна атрофия/некроза и хистоцитоза в бялата пулпа при плъхове и хипоцелуларитет в червената пулпа при маймуни.

Като цяло всички находки, наблюдавани в края на приложението в проучванията за токсичност при плъхове и маймуни, или претърпяват пълно възстановяване, или се наблюдават с по-малка тежест в края на 60-90 дневния период на възстановяване, показвайки най-малко частична обратимост.

Генотоксичност/канцерогенност

Opattro не показва генотоксичен потенциал *in vitro* и *in vivo* и не е канцерогенен при трансгенни *gasH2* мишки.

Репродуктивна токсичност

При плъхове, въпреки че при родителите има потенциално намаление на серумните нива на TTR ($\geq 90\%$), тироксин ($\geq 66\%$) и витамин А ($\geq 75\%$) при използването на специфичен за плъхове сурогат на патисиран, не са установени ефекти върху фертилитета при мъжките или женските, нито върху ембриофеталното развитие или пре-/постнаталното развитие.

При зайци Opattro предизвиква спонтанни аборти, понижена ембриофетална преживяемост и намалено тегло на фетуса при токсични за майката дози ≥ 1 mg/kg (HED 3,2 пъти RHD). Тъй като патисиран не е фармакологично активен при зайци, тези ефекти не се дължат на намаления на TTR, тироксин или витамин А.

Интравенозното приложение на Opattro не оказва въздействие върху оценките на репродукцията при мъжки, сексуално зрели дългопашати макаци.

При плъхове в лактация патисиран не се открива в млякото, въпреки че се установяват малки количества от липидните компоненти DLin-МС3-DMA и PEG₂₀₀₀-С-DMG (до 7% от съпътстващите плазмени концентрации при майката). Няма нежелани ефекти върху малките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

DLin-МС3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-хептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-yl-4-(диметиламино) бутаноат)
PEG₂₀₀₀-С-DMG (α -(3'-{[1,2-ди(миристилокси)пропанокси]карбониламино}пропил)- ω -метокси, полиоксиетилен)
DSPC (1,2-дистеароил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин)
Холестерол
Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат
Калиев дихидрогенфосфат, безводен
Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворени флакони

36 месеца

След разреждане

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 16 часа при стайна температура (до 30°C). От микробиологична гледна точка е препоръчително продуктът да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да превишават 16 часа при 2°C до 8°C или на стайна температура (до 30°C), включително времето за инфузия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Ако няма хладилник, Опраттро може да се съхранява на стайна температура до 25°C за период до 14 дни.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

5 ml концентрат в флакон от стъкло Тип I с хлоробутилова запушалка и алуминиева отчупваща се капачка. Опаковка с 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт е предназначен само за еднократна употреба.

Опраттро трябва да се разреди с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) преди интравенозна инфузия. Разределеният разтвор трябва да се приготви от медицински специалист, при използване на асептична техника, както следва:

- Извадете Опраттро от хладилника. Да не се разклаща или разтръсква.
- Изхвърлете флакона, ако е бил замразен.
- Проверете визуално за видими частици и промяна в цвета. Да не се използва, ако има промяна в цвета или наличие на видими частици. Опраттро е бял до почти бял, опалесцентен, хомогенен разтвор. По вътрешната повърхност на флакона може да се наблюдава бяло до почти бяло отлагане, обикновено по допирния ръб на течността. Качеството на продукта не е засегнато от наличието на такова отлагане.
- Изчислете необходимия обем Опраттро въз основа на препоръчаната според теглото дозировка (вж. точка 4.2).
- Изтеглете цялото съдържание на един или повече флакони в една стерилна спринцовка.
- Филтрирайте Опраттро през 0,45 микрона стерилен полиетерсулфонов (PES) филтър за спринцовка в стерилен контейнер.
- Изтеглете необходимия обем филтриран Опраттро от стерилния контейнер със стерилна спринцовка.
- Разрежете необходимия обем филтриран Опраттро в инфузионен сак, съдържащ разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за получаване на общ обем 200 ml. Използвайте инфузионни сакове, които не съдържат ди(2-етилхексил)фталат (DEHP).
- Внимателно обърнете сака, за да се смеси разтворът. Не разклащайте. Не смесвайте и не разреждайте с други лекарствени продукти.

- Изхвърлете всяка неизползвана част от Oprattro. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alnylam Netherlands B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1320/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 Август 2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Alnylam Netherlands B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускане на пазара на Opattro във всяка държава членка (ДЧ), притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали с националния компетентен орган (НКО), включително комуникационните средства, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка ДЧ, в която Opattro се предлага на пазара, всички медицински специалисти (МС) и пациенти разполагат с обучителните материали, за да се гарантира безопасното и правилно приложение на продукта в домашни условия, с което се цели

предотвратяване и/или свеждане до минимум на важния идентифициран риск от реакции, свързани с инфузията (РСИ).

Обучителните материали за МС трябва да включват информация за:

- това дали пациентът е подходящ за инфузия в домашни условия;
- изискванията за инфузия в домашни условия, включително наличието и навременното приложение на подходяща премедикация;
- подходящата скорост на инфузията;
- признаците и симптомите на РСИ;
- действията, които да се предприемат при поява на РСИ и в спешен медицински случай;
- стъпките, които да се имат предвид, с цел предотвратяване на допълнителни РСИ;
- причините, които могат да накарат МС да обмислят дали пациентът трябва да спре инфузиите в домашни условия и да се върне в клиниката, за прилагане на инфузиите.

Обучителните материали за пациентите (ръководство за вливане в домашни условия с подробна информация за стъпките, които да се извършват по време на вливането в домашни условия) трябва да включват информация за:

- това как се прилага инфузията;
- потенциала за поява на РСИ;
- признаците и симптомите на РСИ;
- това, че пациентите трябва да информират незабавно МС, ако получат признаци и симптоми на РСИ.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opattro 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
патисиран

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml съдържа 2 mg патисиран.

Всеки флакон съдържа 10 mg патисиран натрий, еквивалентен на 10 mg патисиран, включен в липидни наночастици.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества:

DLin-MC3-DMA

PEG₂₀₀₀-C-DMG

DSPC

Холестерол

Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат

Калиев дихидрогенфосфат, безводен

Натриев хлорид

Вода за инжекции

За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

10 mg/5 ml

1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след разреждане.

Да не се разклаща или разтръсква.

Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alnylam Netherlands B.V.

Strawinskylaan 3051

1077 ZX Amsterdam

Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1320/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Onpattro

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Opattro 2 mg/ml стерилен концентрат
патисиран
i.v. приложение след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да не се разклаща или разтръсква.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 mg/5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Opattro 2 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор патисиран (patisiran)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Opattro и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Opattro
3. Как се прилага Opattro
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Opattro
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Opattro и за какво се използва

Активното вещество в Opattro е патисиран.

Opattro е лекарство, което лекува семейно заболяване, наречено наследствена транстиретин-свързана амилоидоза.

Наследствената транстиретин-свързана амилоидоза се причинява от проблеми с един белтък в организма, наречен „транстиретин“

- Този белтък се произвежда предимно в черния дроб и пренася витамин А и други вещества в организма.
- При хора с това заболяване тези белтъци, с променена форма, се слепват и образуват отлагания, наречени „амилоид“.
- Амилоид може да се натрупа около нервите, сърцето и на други места в тялото, което не им позволява да функционират правилно. Това причинява симптомите на заболяването.

Opattro действа като понижава количеството на транстиретин, образуван от черния дроб.

- Това означава, че в кръвта има по-малко транстиретин, който може да образува амилоид.
- Това може да помогне за намаляване на ефектите от това заболяване.

Opattro се използва само при възрастни.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Опраттро

Не трябва да Ви се дава Опраттро

- ако някога сте имали тежка алергична реакция към патисиран или някоя от съставките на това лекарство (изброени в точка 6). Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или с Вашата медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Опраттро.

Предупреждения и предпазни мерки

Реакции, свързани с инфузията

Опраттро се прилага чрез вливане във вена (наречено „интравенозна инфузия“). Могат да възникнат реакции към инфузията по време на лечението с Опраттро. Преди всяка инфузия ще Ви бъдат дадени лекарства, които помагат за намаляване на риска от реакции, свързани с инфузията (вижте „Лекарства, давани по време на лечението с Опраттро“ в точка 3).

Кажете веднага на Вашия лекар или Вашата медицинска сестра, ако получите признаци на реакция, свързана с инфузията. Тези признаци са изброени в началото на точка 4.

Ако имате реакция, свързана с инфузията, Вашият лекар или Вашата медицинска сестра може да забавят или да спрат инфузията и може да е необходимо да приемете други лекарства за лечение на симптомите. Когато тези реакции спрат или състоянието Ви се подобри, Вашият лекар или Вашата медицинска сестра може да реши да възобнови инфузията.

Дефицит на витамин А

Лечението с Опраттро понижава количеството на витамин А в кръвта Ви. Вашият лекар ще измери нивата на витамин А и ако са твърде ниски, те трябва да се върнат до нормалните нива, и всички симптоми, дължащи се на дефицит на витамин А, трябва да са отзвучали, преди да започнете лечение с Опраттро. Симптомите на дефицит на витамин А може да включват:

- намаляване на нощното виждане, „сухо око“, слабо зрение, замъглено или неясно зрение

Ако имате проблеми със зрението или каквито и да е други проблеми с очите, докато използвате Опраттро, трябва да разговаряте с Вашия лекар. Вашият лекар може да Ви насочи към учен специалист за преглед, ако е необходимо.

Вашият лекар ще Ви помоли ежедневно да приемате допълнително витамин А по време на лечението с Опраттро.

Твърде високите и твърде ниските нива на витамин А могат да навредят на развитието на плода. Поради това жените с детероден потенциал не трябва да са бременни при започване на лечението с Опраттро и трябва да използват ефективна контрацепция (вижте точка „Бременност, кърмене и контрацепция“ по-долу).

Кажете на Вашия лекар, ако планирате да забременеете. Вашият лекар може да Ви каже да спрете лечението с Опраттро. Вашият лекар ще се увери, че нивата на витамин А са се върнали до нормалните, преди да се опитате да забременеете.

Уведомете Вашия лекар в случай на непланирана бременност. Вашият лекар може да Ви каже да спрете лечението с Опраттро. През първите 3 месеца на бременността Вашият лекар може да Ви каже да спрете да приемате допълнително витамин А. През последните 6 месеца на бременността трябва да възобновите допълнителния прием на витамин А, ако нивата на витамин А в кръвта Ви все още не са се върнали до нормалните, поради повишения риск от дефицит на витамин А през последните 3 месеца на Вашата бременност.

Деца и юноши

Опраттро не се препоръчва за деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Опраттро

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Важно е да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате някое от следните лекарства, тъй може да е необходимо Вашият лекар да промени дозата:

- бупропион – лекарство, използвано за лечение на депресия или подпомагане на спиране на тютюнопушенето
- ефавиренц – лекарство, използвано за лечение ХИВ инфекция и СПИН

Бременност, кърмене и контрацепция

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да започнете да използвате това лекарство.

Жени в детеродна възраст

Опраттро ще понижи нивото на витамин А в кръвта Ви, което е важно за нормалното развитие на плода. Ако сте жена в детеродна възраст, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на лечението с Опраттро. Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра относно подходящите методи на контрацепция. Преди започване на лечение с Опраттро трябва да се изключи бременност.

Бременност

Не трябва да използвате Опраттро, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви препоръча. Ако сте в детеродна възраст и възнамерявате да използвате Опраттро, трябва да използвате ефективна контрацепция.

Кърмене

Съставките на Опраттро могат да преминат в кърмата. Разговаряйте с Вашия лекар за спиране на кърменето или лечението с Опраттро.

Шофиране и работа с машини

Счита се, че Опраттро не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Вашият лекар ще Ви каже дали състоянието Ви позволява да шофирате превозни средства и да работите безопасно с машини.

Опраттро съдържа натрий

Това лекарство съдържа 3,99 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) на милилитър (ml). Това количество е еквивалентно на 0,2% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

3. Как се прилага Опраттро

Колко Опраттро трябва да се прилага

- Вашият лекар ще прецени колко Опраттро да Ви прилага - това ще зависи от Вашето телесно тегло.
- Обичайната доза Опраттро е 300 микрограма на килограм от телесното тегло, прилагани веднъж на всеки 3 седмици.

Как се прилага Опраттро

- Опраттро ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра.
- Той се прилага чрез вливане във вена („интравенозна инфузия“) обикновено в продължение на около 80 минути.

Ако имате проблеми с понасянето на инфузиите в клиниката, Вашият лекар може да говори с Вас за медицински специалист, който да Ви прилага инфузиите вкъщи.

Лекарства, които се прилагат по време на лечението с Опаттро

Преди всяка инфузия Опаттро ще получавате лекарства, които помагат за намаляване на риска от реакции, свързани с инфузията. Те включват антихистамини, кортикостероид (лекарство, което потиска възпалението) и болкоуспокоително лекарство.

Колко дълго да се използва Опаттро

Вашият лекар ще Ви каже колко дълго трябва да получавате Опаттро. Не спирайте лечението с Опаттро, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Ако Ви е приложена повече от необходимата доза Опаттро

Това лекарство ще Ви бъде прилагано от Вашия лекар или Вашата медицинска сестра. В малко вероятния случай да Ви бъде приложено прекалено много (предозиране) Вашият лекар или Вашата медицинска сестра ще Ви прегледа за нежелани реакции.

Ако пропуснете Вашата доза Опаттро

Ако пропуснете назначен час за прилагане на Опаттро, попитайте Вашия лекар или Вашата медицинска сестра кога да запишете следващ час.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или Вашата медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Реакции, свързани с инфузията

Реакциите, свързани с инфузията, са много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души).

Кажете веднага на Вашия лекар или Вашата медицинска сестра, ако имате някои от следните признаци на реакция, свързана с инфузията, по време на лечението. Може да е необходимо инфузията да бъде забавена или спряна и може да се наложи да вземете други лекарства за лечение на реакцията.

- стомашна болка
- гадене
- болки в тялото, включително болка в гърба, врата или ставите
- главоболие
- умора (изтощение)
- втрисане
- замаяност
- кашлица, задъхване или други проблеми с дишането
- зачервяване на лицето или тялото (енхимоза), затопляне на кожата или обрив
- дискомфорт или болка в гърдите
- учестен сърдечен ритъм
- ниско или високо кръвно налягане; някои пациенти са припадали по време на инфузията заради ниско кръвно налягане
- болка, зачервяване, усещане за парене или подуване на или около мястото на инфузията
- оток на лицето

Други нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар или на Вашата медицинска сестра, ако забележите някои от следните нежелани реакции:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- подуване на ръцете или краката (периферен оток)

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- болка в ставите (артралгия)
- мускулни спазми
- лошо храносмилане (диспепсия)
- задух (диспнея)
- зачервяване на кожата (еритем)
- замаяност или прималяване (вертиго)
- запушен нос или хрема (ринит)
- дразнение или инфекция на въздушните пътища (синусит, бронхит)

Нечести: може да възникнат при до 1 на 100 инфузии

- изтичане на лекарството в околните тъкани на мястото на инфузията, което може да предизвика подуване или зачервяване

Кажете на Вашия лекар или Вашата медицинска сестра, ако забележите някои от изброените по-горе нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Onpattro

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява.

Ако няма хладилник, Onpattro може да се съхранява на стайна температура (до 25°C) за период до 14 дни.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Вашият медицински специалист ще изхвърли всички лекарства, които вече не се използват. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Onpattro

- Активно(и) вещество(а): патисиран.
- Всеки ml съдържа патисиран натрий, еквивалентен на 2 mg патисиран.
- Всеки флакон от 5 ml съдържа патисиран натрий, еквивалентен на 10 mg патисиран.

- Други съставки: DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-хептатриаконта-6,9,28,31-тетраен-19-yl-4-(диметиламино) бутаноат), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α-(3'-{[1,2-ди(миристилокси)пропанокси]карбониламино}пропил)-ω-метокси, полиоксиетилен), DSPC (1,2-дистеароил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин), холестерол, натриев хидрогенфосфат хептахидрат, безводен калиев дихидрогенфосфат, натриев хлорид и вода за инжекции (вижте „Opattro съдържа натрий“ в точка 2).

Как изглежда Opattro и какво съдържа опаковката

- Opattro е бял до почти бял, опалесцентен, хомогенен концентрат за инфузионен разтвор.
- Opattro се доставя в картонени опаковки, всяка от които съдържа по един флакон.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Alnylam Netherlands B.V.

Strawinskylaan 3051

1077 ZX Amsterdam

Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Alnylam Netherlands B.V.

Tél/Tel: 0800 81 443 (+32 234 208 71)

medinfo@alnylam.com

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd

Tel: +357 22769946

medinfo@genesishpharmagroup.com

България

Genesis Pharma Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 969 3227

medinfo@genesishpharmagroup.com

Nederland

Alnylam Netherlands B.V.

Tel: 08002820025 (+31 203697861)

medinfo@alnylam.com

Česká republika

Alnylam Czech s.r.o.

Tel: 800 050 450 (+420 234 092 195)

medinfo@alnylam.com

Norge

Alnylam Sweden AB

Tlf: 800 544 00 (+472 1405 657)

medinfo@alnylam.com

Danmark

Alnylam Sweden AB

Tlf: 433 105 15 (+45 787 453 01)

medinfo@alnylam.com

Österreich

Alnylam Austria GmbH

Tel: 0800070339 (+43 720 778 072)

medinfo@alnylam.com

Deutschland

Alnylam Germany GmbH

Tel: 08002569526 (+49 8920190112)

medinfo@alnylam.com

Portugal

Alnylam Portugal

Tel: 707201512 (+351 707502642)

medinfo@alnylam.com

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε

Τηλ: +30 210 87 71 500

medinfo@genesishpharmagroup.com

România

Genesis Biopharma Romania SRL

Tel: +40 21 403 4074

medinfo@genesishpharmagroup.com

España

Alnylam Pharmaceuticals Spain SL

Tel: 900810212 (+34 910603753)

medinfo@alnylam.com

Slovenija

Genesis Pharma Adriatic d.o.o

Tel: +385 1 5813 652

medinfo@genesishpharmagroup.com

France

Alnylam France SAS

Suomi/Finland

Alnylam Sweden AB

Tél: 0805542656 (+33 187650921)
medinfo@alnylam.com

Puh/Tel: 0800 417 452 (+358 942 727 020)
medinfo@alnylam.com

Hrvatska

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5813 652
medinfo@genesishpharmagroup.com

Sverige

Alnylam Sweden AB
Tel: 020109162 (+46 842002641)
medinfo@alnylam.com

Italia

Alnylam Italy S.r.l.
Tel: 800902537 (+39 02 89 73 22 91)
medinfo@alnylam.com

United Kingdom

Alnylam UK Ltd.
Tel: 08001412569 (+44 1628 878592)
medinfo@alnylam.com

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22769946
medinfo@genesishpharmagroup.com

Eesti, Ireland, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország, Polska, Slovenská republika

Alnylam Netherlands B.V.
Tel/Simi: +31 203697861
medinfo@alnylam.com

Luxembourg/Luxemburg

Alnylam Netherlands B.V.
Tél/Tel: 80085235 (+352 203 014 48)
medinfo@alnylam.com

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Необходима премедикация

Всички пациенти трябва да получат премедикация преди прилагането на Onpattro за намаляване на риска от реакции, свързани с инфузията (РСИ). Всеки от посочените лекарствени продукти трябва да се приложи в деня на инфузията Onpattro най-малко 60 минути преди началото на инфузията:

- интравенозен кортикостероид (дексаметазон 10 mg или негов еквивалент)
- парацетамол перорално (500 mg)
- интравенозен H1 блокер (дифенхидрамин 50 mg или негов еквивалент)
- интравенозен H2 блокер (ранитидин 50 mg или негов еквивалент)

В случай че лекарствените продукти за премедикация не са налични във форма за интравенозно приложение или при непоносимост, може да се приложат техни еквиваленти перорално.

Ако е клинично показано, дозата кортикостероид може да бъде намалена на стъпки не по-високи от 2,5 mg до минимална доза от 5 mg на дексаметазон (i.v.) или негов еквивалент. Пациентът трябва да получи поне 3 последователни инфузии Onpattro, без да получи РСИ, преди всяко намаляване на премедикацията с кортикостероид.

Може да се приложат допълнителни или по-високи дози за премедикация за намаляване на риска от РСИ, ако е необходимо.

Приготвяне на разтвора за инфузия

Този лекарствен продукт е предназначен само за еднократна употреба.

Opattro трябва да се разрежда с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) преди интравенозна инфузия. Разрежденият разтвор трябва да се приготви от медицински специалист, при използване на асептична техника, както следва:

- Извадете Opattro от хладилника. Да не се разклаща или разтръсква.
- Изхвърлете флакона, ако е бил замразен.
- Проверете визуално за видими частици и промяна в цвета. Да не се използва, ако има промяна в цвета или наличие на видими частици. Opattro е бял до почти бял, опалесцентен, хомогенен разтвор. По вътрешната повърхност на флакона може да се наблюдава бяло до почти бяло отлагане, обикновено по допирния ръб на течността. Качеството на продукта не е засегнато от наличието на такова отлагане.
- Изчислете необходимия обем Opattro въз основа на препоръчаната според теглото дозировка.
- Изтеглете цялото съдържание на един или повече флакони в една стерилна спринцовка.
- Филтрирайте Opattro през 0,45 микрона стерилен полиетерсулфонов (PES) филтър за спринцовка в стерилен контейнер.
- Изтеглете необходимия обем филтриран Opattro от стерилния контейнер със стерилна спринцовка.
- Разрежете необходимия обем филтриран Opattro в инфузионен сак, съдържащ разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за получаване на общ обем от 200 ml. Използвайте инфузионни сакове, които не съдържат ди(2-етилхексил)фталат (DEHP).
- Внимателно обърнете сака, за да се смеси разтвора. Не разклащайте. Не смесвайте и не разреждайте с други лекарствени продукти.
- Изхвърлете всяка неизползвана част от Opattro. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.
- Opattro не съдържа консерванти. Разрежденият разтвор трябва да се прилага непосредствено след приготвяне. Ако не се използва веднага, съхранявайте разреждения разтвор в инфузионния сак на стайна температура (до 30°C) или при 2°C до 8°C за период до 16 часа (включително времето за инфузия). Да не се замразява.

Приложение

Opattro е предназначен за интравенозно приложение.

Opattro трябва да се разрежда преди интравенозна инфузия.

- Трябва да се използва отделна инфузионна система, с вграден 1,2 микрона инфузионен филтър от полиетерсулфон (PES). Инфузионните системи не трябва да съдържат ди(2-етилхексил)фталат (DEHP).
- Разрежденият разтвор на Opattro трябва да се влива интравенозно в продължение на приблизително 80 минути при първоначална скорост на инфузия около 1 ml/min през първите 15 минути, последвано от повишаване на скоростта до около 3 ml/min до края на инфузията. Продължителността на инфузията може да бъде удължена в случай на РСИ.
- Opattro трябва да се прилага чрез свободно течаща система с венозен достъп. Мястото за инфузия трябва да се наблюдава за възможна инфилтрация по време на прилагането. Всяка предполагаема екстравазация трябва да се купирира според местна стандартната практика за невезиканти.
- Пациентът трябва да се наблюдава по време на инфузията и ако е клинично показано, след инфузията.
- След завършване на инфузията системата за интравенозно приложение се промива с 9 mg/ml (0,9%) разтвор на натриев хлорид, за да се гарантира, че е приложено цялото количество лекарствен продукт.