

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onpattro 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab naatriumpatisiraani koguses, mis vastab 2 mg patisiraanile.

Üks vial sisaldab naatriumpatisiraani lipiidsete nanoosakestena koguses, mis vastab 10 mg patisiraanile.

Teadaolevat toimet omavad abiained

1 ml kontsentraati sisaldab 3,99 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Valge kuni valkjask veiklev, homogeenne lahus (pH ligikaudu 7).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Onpattro on näidustatud transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosi (hATTR-amüloidoos) raviks 1. või 2. staadiumi polüneuropaatiaga täiskasvanud patsientidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada amüloidoosi ravi tundva arsti järelevalve all.

Annustamine

Onpattro soovitatav annus on 300 mikrogrammi kehakaalu kg kohta, mis manustatakse intravenoosse (i.v.) infusioonina üks kord iga 3 nädala järel.

Annustamine põhineb tegelikul kehakaalul. Maksimaalne soovitatav annus patsientidele kehakaaluga ≥ 100 kg on 30 mg.

Ravi tuleb alustada pärast sümptomite ilmnemist esimesel võimalusel (vt lõik 5.1). Otsuse jätkata ravi nendel patsientidel, kelle haigus progresseerub 3. staadiumi polüneuropaatiaks, peab tegema arst omal äranägemisel, lähtuvalt üldisest kasu ja riski hindamisest (vt lõik 5.1).

Onpattroga ravitavatel patsientidel soovitatakse ööpäevas lisaks võtta ligikaudu 2500 RÜ A-vitamiini (vt lõik 4.4).

Vajalik premedikatsioon

Kõikidele patsientidele tuleb teha enne Onpattro manustamist premedikatsioon infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimise riski vähendamiseks (vt lõik 4.4). Kõiki alljärgnevaid ravimeid tuleb manustada Onpattro infusiooni päeval vähemalt 60 minutit enne infusiooni algust:

- intravenoosne kortikosteroid (deksametasoon 10 mg või samaväärne)
- suukaudne paratsetamool (500 mg)
- intravenoosne H1 blokaator (difenhüdramiin 50 mg või samaväärne)
- intravenoosne H2 blokaator (ranitidiin 50 mg või samaväärne)

Kui intravenoosne premedikatsioon ei ole saadaval või seda ei taluta, võib samaväärset ravimit manustada suukaudselt.

Kliinilise näidustuse korral võib kortikosteroidi annust vähendada järk-järgult maksimaalselt 2,5 mg kaupa minimaalse annuseni 5 mg deksametasooni (i.v.) või teist toimeainet samaväärses annuses. Enne premedikatsiooniks kasutatava kortikosteroidi annuse vähendamist peab patsient olema saanud vähemalt kolm järjestikust Onpattro i.v. infusiooni, mille käigus pole esinenud infusiooniga seotud reaktsioone.

Mõnele patsiendile võib olla vajalik manustada infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimise riski vähendamiseks ühe või mitme premedikatsioonitüüpi täiendavaid või suuremaid annuseid (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Vahelejäänud annus

Kui annus on vahele jäänud, tuleb Onpattro manustada niipea kui võimalik.

- Kui Onpattro manustatakse 3 päeva jooksul pärast annuse vahelejäämist, tuleb annustamist jätkata patsiendi algse ajakava järgi.
- Kui Onpattro manustatakse rohkem kui 3 päeva pärast annuse vahelejäämist, tuleb annustamist jätkata sellest alates iga 3 nädala järel.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (bilirubiin ≤ 1 x normi ülempiirist ja aspartaadi aminotransferaasi [ASAT] > 1 x normi ülempiirist või bilirubiin $> 1,0$ kuni $1,5$ x normi ülempiirist ja mis tahes ASAT väärtus) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Onpattro kasutamist mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud ja seda ei tohi nendel patsientidel kasutada, välja arvatud juhul, kui eeldatav kliiniline kasu ületab potentsiaalse riski (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] ≥ 30 kuni < 90 ml/min/1,73 m²) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Onpattro kasutamist raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud ja seda ei tohi nendel patsientidel kasutada, välja arvatud juhul, kui eeldatav kliiniline kasu ületab potentsiaalse riski (vt lõik 5.2).

Lapsed

Onpattro ohutus ja efektiivsus lastel või alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Onpattro on intravenoosseks kasutamiseks.

- Onpattro tuleb enne intravenooset infusiooni lahjendada (vt lõik 6.6).
- Infusioonikomplektiga tuleb kasutada eraldi liini, mis sisaldab 1,2-mikronilist polüetersulfoonist (PES) voolikusisest infusioonifiltrit. Infusioonikomplektid ja –liinid ei tohi sisaldada di(2-etiülheksüül)ftalaati (DEHP).
- Onpattro lahjendatud lahust tuleb infundeerida intravenoosselt ligikaudu 80 minuti jooksul, esimese 15 minuti jooksul algse infusioonikiirusega ligikaudu 1 ml/min ja seejärel suurendada kiirust ülejäänud infusiooniks ligikaudu 3 ml-ni/min. Infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel võib infusiooni kestust pikendada (vt lõik 4.4).
- Onpattro peab manustama ainult vaba vooluga veenitee kaudu. Manustamise ajal tuleb jälgida infusioonikohta võimaliku infiltratsiooni suhtes. Ekstravasatsiooni kahtluse korral tuleb seda raviga vastavalt mittevillistavate ainete suhtes kohaldatavale kohalikule tavapärasele praktikale.
- Patsienti tuleb jälgida infusiooni ajal ja kliinilise näidustuse korral ka pärast infusiooni (vt lõik 4.4).
- Pärast infusiooni lõppu tuleb intravenooset manustamiskomplekti loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega, et kogu ravim saaks manustatud.

Patsientide puhul, kes on talunud kliinikus hästi vähemalt 3 infusiooni, võib kaaluda Onpattro infundeerimist kodus. Otsus teha patsiendile infusioone kodus tuleb teha pärast hindamist ja raviarstilt saadud soovitusi. Kodus peab infusioone tegema tervishoiuspetsialist.

4.3 Vastunäidustused

Raske ülitundlikkus (nt anafülaksia) toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Onpattroga ravitud patsientidel on esinenud infusiooniga seotud reaktsioone. Enamikul patsientidest, kellel esines infusiooniga seotud reaktsioone, tekkisid esimesed infusiooniga seotud reaktsioonid esimese kahe infusiooni ajal (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamad infusiooniga seotud reaktsioonide sümptomid (teatatud $\geq 2\%$ -l patsientidest) nahaõhetus, seljavalu, iiveldus, kõhuvalu, õhupuudus ja peavalu. Infusioonireaktsiooniga seoses võib tekkida ka hüpotensioon ja minestus.

Infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimise riski vähendamiseks tuleb patsientidele teha Onpattro infusiooni päeval, vähemalt 60 minutit enne infusiooni algust, premedikatsioon (vt lõik 4.2). Infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel tuleb kaaluda vastavalt kliinilisele näidustusele infusiooni aeglustamist või katkestamist ja ravi alustamist (nt kortikosteroidid või muu sümptomaatiline ravi). Infusiooni katkestamisel võib kaaluda infusiooni jätkamist pärast sümptomite kadumist aeglasema infusioonikiirusega. Tõsise või eluohtliku infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel tuleb infusioon lõpetada.

Mõnel patsiendil, kellel tekivad infusiooniga seotud reaktsioonid, võib olla edasiste infusioonide puhul infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimise riski vähendamiseks kasu infusioonikiiruse aeglustamisest või ühe või mitme premedikatsiooni täiendava või suurema annuse kasutamisest.

A-vitamiini vaegus

Vähendades seerumi TTR-valgu sisaldust kutsub ravi Onpattroga esile seerumi A-vitamiini (retinool) sisalduse languse (vt lõik 5.1). Normist väiksemat A-vitamiini sisaldust seerumis tuleb korrigeerida ja enne ravi alustamist peab patsienti hindama kõigi võimalike A-vitamiini vaegusest tingitud silmasümptomite või -nähtude suhtes.

Potentsiaalse A-vitamiini vaegusest tingitud silmatoksilisuse riski vähendamiseks peavad Onpattro saavad patsiendid suu kaudu võtma lisaks ligikaudu 2500 RÜ A-vitamiini ööpäevas. Kui patsiendil tekivad silmades A-vitamiini vaegusele viitavad sümptomid, sealhulgas pimedas nägemise võime

vähenedmine või kanapimedus, püsiv silmade kuivus, silmapõletik, sarvkesta põletik või haavandumine, sarvkesta paksenemine või sarvkesta perforatsioon, on soovitatav suunata patsient silmaarsti konsultatsioonile.

Onpattro-ravi ajal ei tohi A-vitamiini sisaldust seerumis kasutada suunisena A-vitamiini täiendava manustamise otsustamisel (vt lõik 4.5).

Raseduse esimese 60 päeva jooksul võib nii liiga suur kui ka liiga väike A-vitamiini sisaldus olla seotud loote väärarendite tekkeriski suurenemisega. Seega peab enne ravi alustamist Onpattroga vältima raseduse ja fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui naine kavatseb rasestuda, tuleb katkestada ravi Onpattroga ja A-vitamiini täiendav manustamine ja jälgida A-vitamiini sisaldust. Enne rasestuda proovimist peab A-vitamiini sisaldus olema normaliseerunud.

Planeerimata rasestumise korral tuleb ravi Onpattroga katkestada (vt lõik 4.6). A-vitamiini ei tohi täiendavalt manustada raseduse esimesel trimestril, välja arvatud juhul, kui rasedal esinevad A-vitamiini vaeguse kliinilised nähud. Vaegusnähtude esinemisel ei tohi A-vitamiini täiendava manustamise annus ületada 2500 RÜ ööpäevas. Kui A-vitamiini sisaldus seerumis ei ole selleks ajaks normaliseerunud, tuleb teise ja kolmanda trimestri ajal jätkata A-vitamiini täiendavat manustamist 2500 RÜ ööpäevas, sest kolmandal trimestril esineb suurem risk A-vitamiini vaeguse esinemiseks.

Teadaolevat toimet omavad abiained

See ravim sisaldab 3,99 mg naatriumi 1 ml-s, mis on võrdne 0,2%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vormikohaseid kliinilisi ravimite koostoime uuringuid ei ole läbi viidud. Kliiniliselt asjakohasest annusest suuremate annuste korral täheldati *in vitro* CYP2B6 indutseerimist ja ajast sõltuvat inhibeerimist. CYP2B6 substraatidele (nt bupropioon ja efavirens) avalduv summaarne toime *in vivo* ei ole teada.

Onpattrol eeldatavalt ei esine koostoimeid tsütokroom P450 ensüümide inhibiitorite ega indutseerijatega ning need eeldatavalt Onpattrot ei mõjuta.

A-vitamiini määramine

Seerumi TTR on kandja retinooliga seonduvale valgule, mis hõlbustab A-vitamiini transporti veres. Ravi Onpattroga vähendab seerumi TTR-i sisaldusi, mille tulemusena väheneb retinooliga seonduva valgu ja A-vitamiini sisaldus seerumis. Kuid A-vitamiini transport ja omastamine kudede poolt võib retinooliga seonduva valgu puudumisel toimuda ka alternatiivsete mehhanismide kaudu. Seega ei kajasta seerumi A-vitamiini sisalduse laboratoorsed analüüsid Onpattro-ravi ajal keha üldist A-vitamiini sisaldust ning seetõttu ei tohi laboratoorsete analüüside tulemusi kasutada suunisena A-vitamiini täiendaval manustamisel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Ravi Onpattroga vähendab A-vitamiini sisaldust seerumis. Nii liiga suuri kui ka liiga väikeseid A-vitamiini sisaldusi on seostatud loote väärarendite tekkeriski suurenemisega. Seega peab enne ravi alustamist vältima raseduse ja fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui naine kavatseb rasestuda, tuleb katkestada ravi Onpattroga ja A-vitamiini täiendav manustamine ja jälgida A-vitamiini sisaldust. Enne rasestuda proovimist peab A-vitamiini sisaldus seerumis olema normaliseerunud.

Rasedus

Onpattro kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei ole reproduktiivse toksilisuse aspektist piisavad (vt lõik 5.3). Arvestades A-vitamiini tasakaalustamata sisaldusega seotud potentsiaalset teratogeensuse riski, ei tohi Onpattro raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi. Ettevaatusabinõuna peab raseduse varases staadiumis määrama A-vitamiini ja türeotropiini (*thyroid stimulating hormone*, TSH) sisalduse (vt lõik 5.3). Planeerimata raseduse korral peab loodet hoolikalt jälgima, eriti esimese trimestri jooksul (vt lõik 4.4). Fertiilses eas naised peavad kasutama Onpattro-ravi ajal efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas Onpattro eritub rinnapiima. Riski imetatavale vastsündinule/imikule ei saa välistada. Loomade kohta kättesaadavad toksikoloogilised andmed on näidanud lipiidide komponentide DLin-MC3-DMA ja PEG₂₀₀₀-C-DMG eritumist piima väheses koguses (vt lõik 5.3).

Rinnaga toitmise katkestamine või Onpattroga ravi katkestamine / ravist loobumine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Onpattro toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsetes mõju isas- ega emasloomade fertiilsusele ei täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Farmakodünaamiliste ja farmakokineetiliste profiilide põhjal Onpattro ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Onpattroga ravitud patsientidel olid kõige sagedamad kõrvaltoimed perifeerne turse (29,7%) ja infusiooniga seotud reaktsioonid (18,9%). Üks patsient (0,7%) katkestas kliinilistes uuringutes ravi infusiooniga seotud reaktsiooni tõttu.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA eelistatavate terminitena MedDRA organsüsteemi klasside kaupa, liigitatuna esinemissageduse järgi. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimete esinemissagedus on väljendatud järgmiste rühmadena:

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Tabel 1: Onpattro 300 mikrogrammi/kg kasutamisel teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	bronhiit	Sage
	sinusiit	Sage
	riniit	Sage
Immuunsüsteemi häired	infusiooniga seotud reaktsioon	Väga sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	vertiigo	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	düsnoe	Sage
Seedetrakti häired	düspepsia	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	erütem	Sage
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	liigesvalu	Sage
	lihasspasmid	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	perifeerne turse	Väga sage
	ekstravasatsioon	Aeg-ajalt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldusInfusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioonide sümptomite hulka kuuluvad muu hulgas artralgia või valu (sealhulgas selja-, kaela- või lihas-skeleti valu), nahaõhetus (sealhulgas näopunetus või naha kuumatunne), iiveldus, kõhuvalu, õhupuudus või kõha, düspnoe, ebamugavustunne rinnus või rindkerevalu, peavalu, lööve, sügelus, külmavärinad, pearinglus, väsimus, südamegevuse kiirenemine või südamepekslemine, hüpotensioon, millega võib kaasneda minestus, hüpertensioon, näoturse.

Kliinilistes uuringutes tehti kõikidele patsientidele premedikatsiooni kortikosteroidi, paratsetamooli ja H1 ja H2 blokaatoritega infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimise riski vähendamiseks. Topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus tekkis infusiooniga seotud reaktsioone 18,9%-l Onpattroga ravitud patsientidest võrreldes 9,1% platseeboga ravitud patsientidega. Onpattroga ravitud patsientidel olid kõik infusiooniga seotud kõrvaltoimed raskusastmelt kas kerged (95,2%) või mõõdukad (4,8%). 78,6%-l Onpattroga ravitud patsientidest, kellel tekkis infusiooniga seotud reaktsioon, tekkis esimene infusiooniga seotud reaktsioon esimese 2 infusiooni korral. Infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus vähenes aja jooksul. Mõnel patsiendil esines infusiooniga seotud reaktsioone ka pärast 18-kuulist ravi ja mõnel patsiendil olid infusiooniga seotud reaktsioonid sagedased. Infusioon tuli katkestada vaid väheste infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu. Infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu lõpetati kliinilistes uuringutes ravi Onpattroga alatiseks < 1%-l patsientidest. Infusiooniga seotud reaktsioonide kliinilise ravi kohta vt lõik 4.4.

Perifeerne turse

Platseebokontrolliga uuringus esines perifeerset turset 29,7%-l Onpattroga ravitud patsientidest ja 22,1%-l platseeboga ravitud patsientidest. Kõik nähud olid raskusastmelt kerged või mõõdukad ega põhjustanud ravi katkestamist. Onpattroga ravitud patsientidel vähenes nende nähtude esinemissagedus aja jooksul.

Ekstravasatsioon

Ekstravasatsiooni täheldati kliinilistes uuringutes < 0,5%-l infusioonidest. Tunnusteks ja sümptomiteks olid flebiit või tromboflebiit, turse infusiooni- või süstekohal, dermatiit (nahaalune põletik), tselluliit, erütem või punetus süstekohal, kõrvetustunne või valu süstekohal.

Teised erirühmad

Maksasiirdamise patsiendid

Avatud uuringus, milles osales 23 hATTR-amüloidoosiga patsienti, kellel maksa siirdamise järel progresseerus polüneuropaatia, oli patisiraani ohutusprofiil kooskõlas eelnevate kliiniliste uuringutega (vt lõik 5.1).

Immunogeensus

Ravimivastaseid antikehi Onpattro suhtes hinnati PEG2000-C-DMG (kui Onpattro pinnal oleva lipiidi komponendi) vastaste spetsiifiliste antikehade mõõtmise teel. Platseebokontrolliga ja avatud kliinilistes uuringutes tekkisid ravi ajal Onpattroga ravimivastased antikehad hATTR-amüloidoosiga 7 patsiendil 194-st (3,6%). Veel ühel patsiendil olid juba varem ravimivastased antikehad. Ravimivastaste antikehade tiitrid olid madalad ja mööduvad ning puudusid tõendid nende mõjust kliinilisele efektiivsusele, ohutusprofiilile või Onpattro farmakokineetilisele või farmakodünaamilisele profiilile.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida patsienti võimalike kõrvaltoimete tunnuste ja sümptomite suhtes ja anda vajaduse korral sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Muud närvisüsteemi ravimid, ATC-kood: N07XX12

Toimemehhanism

Onpattro sisaldab patisiraani, mis on väike kaksikahelaline sekkuv ribonukleiinhape (siRNA), mis on spetsiifiliselt suunatud igasuguse variantse ja metsikut tüüpi TTR-i mRNA 3' mittekodeeriva ala ühele geneetiliselt määratud järjestusele. Patisiraan on lipiidide nanoosakeste vormis, et viia siRNA hepatotsüütidesse, mis on TTR-valgu põhiallikas vereringes. Patisiraan kutsub loodusliku protsessi kaudu, mida nimetatakse RNA interferentsiks (RNAi), maksas esile TTR-i mRNA katalüütilise lagunemise, mille tulemusena väheneb seerumi TTR-valgu sisaldus.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast Onpattro ühekordset annust 300 mikrogrammi/kg vähenes keskmine seerumi TTR-i sisaldus 10 kuni 14 päeva jooksul ligikaudu 80%. Korduva annustamisega iga 3 nädala järel vähenes seerumi TTR-i sisaldus pärast 9 ja 18 kuud kestnud ravi vastavalt 83% ja 84%. Seerumi TTR vähenemine säilis jätkuval annustamisel.

Seerumi TTR on kandja retinooliga seonduvale valgule, mis hõlbustab A-vitamiini transporti veres. 18 kuu jooksul täheldati seerumi retinooliga seonduva valgu sisalduse vähenemist keskmiselt 45% ja seerumi A-vitamiini sisalduse vähenemist keskmiselt 62% (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kliiniline efektiivsus

Onpattro efektiivsust uuriti randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus 225 hATTR-amüloidoosiga patsiendil, kellel oli TTR-mutatsioon ja sümptomaatiline polüneuropaatia. Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 rühmadesse, kellele manustati 300 mikrogrammi/kg Onpattrot või platseebot intravenoosse infusiooni teel üks kord iga 3 nädala järel 18 kuu jooksul. Kõik patsiendid said eelravi kortikosteroidi, paratsetamooli ja H1 ja H2 blokaatoritega.

Uuringus manustati 148 patsiendile Onpattrot ja 77 patsiendile platseebot. Patsientide vanuse mediaan ravi algul oli 62 (vahemikus 24 kuni 83) aastat ja 74% patsientidest olid mehed, 26% naised. Esindatud oli 39 erinevat TTR-mutatsiooni; kõige sagedamad ($\geq 5\%$) olid V30M (43%), A97S (9%), T60A (7%), E89Q (6%) ja S50R (5%). Ligikaudu 10%-l patsientidest oli V30M-mutatsioon ja sümptomid algasid varakult (< 50 -aastaselt). Ravi algul oli 46%-l patsientidest haiguse 1. staadium (liikumisvõime kahjustuseta; enamasti alajäsemete kerge sensoorne, motoorne ja autonoomne neuropaatia) ja 53%-l haiguse 2. staadium (vajas liikumisel abi; kahjustuse enamasti mõõdukas progresseerumine ala- ja ülajäsemetele ja kehatüvele). Ligikaudu pool (53%) patsientidest oli varem saanud ravi tafamidismeglumiini või diflunisaaliga. 49%-l ja 50%-l patsientidest oli vastavalt New Yorgi Südameliidu (*New York Heart Association*, NYHA) I või II klass. Ligikaudu pooled patsientidest (56%) vastasid varem kindlaksmääratud kardiaalse kaasatuse kriteeriumitele (määratletud ravigeelse vasaku vatsakese seina paksusena ≥ 13 mm ilma hüpertensiooni või aordiklapi rikketa anamneesis). Patsientide demograafilised andmed ja ravieelsed iseärasused olid ravirühmade vahel tasakaalus, välja arvatud mitte-V30M mutatsiooniga (62% vs 48%) patsientide suurem osakaal Onpattro rühmas. 93% Onpattroga ravitud patsientidest ja 62% platseeboga ravitud patsientidest sai 18 kuud neile määratud ravi.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli modifitseeritud neuropaatilise häire skoori +7 (*modified Neuropathy Impairment Score +7*, mNIS+7) muutus 18 kuuga ravieelsega võrreldes. See tulemusnäitaja on motoorse, sensoorse ja autonoomse polüneuropaatia liitskoor, mis hõlmab motoorse tugevuse ja reflekside hindamist, kvantitatiivseid sensoorseid teste, närvide juhteteede uuringuid ja posturaalse vererõhu mõõtmist ja mille tulemus on 0 kuni 304 punkti, kusjuures kahjustuse süvenemisel skoor suureneb.

18 kuu täitumisel täheldati Onpattro kasutajatel mNIS+7 statistiliselt olulist kasu platseeboga võrreldes (tabel 2). Platseeboga võrreldes täheldati samuti kasu mNIS+7 kõigi komponentide osas. Muutuseid täheldati ka pärast 9-kuulist ravi, mil toimus uuringu esimene algtaseme järgne võrdlemine, kus Onpattroga saadi 16,0-punktiline erinevus: algtasemega võrreldes esines -2,0-punktiline langus, samas kui platseeborühmas esines 14,0-punktiline tõus. mNIS+7 läve analüüsi (muutus algtasemega võrreldes < 0 punkti) järgi esines mNIS+7 paranemine 56,1%-l Onpattroga ravitud patsientidest võrreldes 3,9%-ga platseeboga ravitud patsientidest ($p < 0,001$).

Onpattroga ravitud patsientidel esines statistiliselt oluline kasu kõigi teiseste tulemusnäitajate osas võrreldes platseebot kasutanud patsientidega (kõik $p < 0,001$) (tabel 2).

Oluline teisene tulemusnäitaja oli Norfolki elukvaliteedi diabeetilise neuropaatia (*Quality of Life-Diabetic Neuropathy*, QoL-DN) üldskoori muutus 18 kuuga ravieelsega võrreldes. Norfolki küsimustik QoL-DN (patsiendi hinnangul) hõlmab väikeste ja suurte närvikiudude ja autonoomsete närvifunktsioonide, sümptomite ja igapäevaelu tegevustega seotud domeene ja selle tulemus on -4 kuni 136 punkti, kusjuures skoori suurenemine näitab elukvaliteedi halvenemist. 18 kuu möödumisel täheldati Onpattro kasulikkust platseeboga võrreldes Norfolki QoL-DN skoori kõigis domeenides ning elukvaliteet paranes 51,4%-l Onpattroga ravitud patsientidest (Norfolki QoL-DN skoori muutus ravieelsega võrreldes < 0 punkti) võrreldes 10,4% platseeboga ravitud patsientidega. Paranemist täheldati ka pärast 9-kuulist ravi, mil toimus uuringu esimene algtasemejärgne hindamine.

Tabel 2: Kliinilise efektiivsusega seotud tulemused platseebokontrolliga uuringus

Tulemusnäitaja ^a	Ravieelne, keskmine (standardhälve)		Muutus 18. kuuks ravieellega võrreldes, vähimruutude keskmine (keskmise standardhälve)		(Onpattro – platseebo) raviviiside erinevus, vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	p-väärtus
	Onpattro N = 148	Platseebo N = 77	Onpattro	Platseebo		
Esmane						
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
Teisene						
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 m käimistest (m/s) ^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
mKMI ^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

NIS-W – NIS-nõrkus (motoorne tugevus); R-ODS – Rasch-Builti üldine puude skaala (patsiendi hinnatud võime sooritada igapäevategevusi); 10 m käimistest (kõnnikiirus); mKMI – muudetud kehamassiindeks (toitumus); COMPASS 31 – autonoomsete sümptomite liitskoor 31 (patsiendi hinnatud sümptomite skoor)

^aKõiki tulemusnäitajaid analüüsiti keskmise muutuse metaanalüüsi (*mixed-effect model repeated measures*, MMRM) meetodil.

^bVäiksem tulemus näitab väiksemat kahjustust / vähem sümptomeid

^cSuurem tulemus näitab väiksemat puuet/kahjustust

^dmKMI: kehamassiindeks (KMI; kg/m²) korrutatuna seerumi albumiinisaldusega (g/l); suurem tulemus näitab paremat toitumust, toitumuse osas saavutati Onpattro kasutamisel paremad tulemused juba pärast 3-kuulist ravi.

Onpattrot kasutanud patsientidel saavutati mNIS+7 ja Norfolki QoL-DN skoori osas platseeboga võrreldes sarnane kasu kõigis alarühmades, sealhulgas vanuse, soo, rassi, piirkonna, NIS-skoori, V30M mutatsiooni staatuse, varasema tafamidismeglumiini või diflunisaali kasutamise, haiguse staadiumi järgi, ja varem kindlaksmääratud südame haaratusega patsientidel. Ravi oli patsientidele kasulik kõigi TTR-mutatsioonide ja haiguse kõigi raskusastmete korral.

Eelnevalt kindlaksmääratud kardialse kaasatusega patsientidel näitasid keskselt hinnatud ehokardiogrammid Onpattro ravirühmas platseeboga võrreldes vasaku vatsakese seina õhenemist (vähimruutude keskmiste vahe: -0,9 mm [95% usaldusvahemik -1,7, -0,2]) ja pikisuunalise koormuse (vähimruutude keskmiste vahe: -1,37% [95% usaldusvahemik -2,48, -0,27]) vähenemist. Ravieelselt oli Onpattro ja platseeboga ravitud patsientidel B-tüüpi natriureetilise propeptiidi N-fragment (NT-proBNP) vastavalt 727 ng/l ja 711 ng/l (geomeetriline keskmine). 18 kuu möödumisel oli kohandatud geomeetriline keskmine suhe algväärtusega võrreldes Onpattro rühmas 0,89 ja platseeborühmas 1,97 (suhe 0,45; p < 0,001), mis näitab 55% erinevust Onpattro kasuks.

Ülemaailmne avatud jätku-uuring

218-st patsiendist, kes osalesid ühes kahest patisiraaniga läbi viidud uuringust (18-kuune platseebokontrolliga uuring [004] või 2-aastane avatud uuring [003]), liitus 211 patsienti ülemaailmse avatud jätku-uuringuga (uuring 006) (25 said varem uuringus 003 patisiraani, 49 said platseebot ja 137 said varem patisiraani uuringus 004). Kõik uuringus 006 osalenud patsiendid said patisiraani annuses 300 mikrogrammi/kg intravenoosse infusioonina iga 3 nädala järel. Uuringu 006 eelselt oli varem ravi patisiraaniga ja platseebot saanud rühmades vastavalt 42,3%-l ja 28,6%-l patsientidest 1. staadiumi haigus, 51,8%-l ja 55,1%-l patsientidest 2. staadiumi haigus ja 5,8%-l patsientidest 3. staadiumi haigus.

Pärast patisiraaniga ravi alustamist uuringus 006 oli täheldatav kliiniline kasu varem platseebot saanud patsientidel, nagu nähtus haigusilmingute stabiilsetest näitajatest. Kuigi need patsiendid saavutasid haiguse stabiliseerumise, jäid haigusilmingute näitajad võrreldes varem patisiraaniga ravitud rühmaga halvemaks, kinnitades vajadust alustada sümptomite ilmnemisel varakult patisiraaniga ravi. Patisiraaniga ravi jätkamine 3 aastal haiguse erinevates staadiumites andis tulemuseks jätkuva kasu.

Maksasiirdamise patsiendid

Avatud uuringus raviti hATTR-amüloidoosiga ja maksa siirdamise järel progresseerunud polüneuropaatiaga 23 patsienti patisiraaniga annuses 300 mikrogrammi/kg intravenoosse infusiooni teel iga 3 nädala järel. Mediaanaeg siirdamisest kuni esimese patisiraani annuseni oli 9,4 aastat ja patisiraaniga ravi mediaanne kestus oli 13,1 kuud. Kõik patsiendid said samaaegselt immunosupressante. Uuring näitas statistiliselt olulist seerumi TTR tasemete mediaanset langust algtasemest 91% ($p < 0,001$). Patsientide efektiivsuse tulemusnäitajad olid 12. kuul samuti stabiilsed või paranenud võrreldes algtasemega. See oli kooskõlas platseebokontrolliga patisiraani uuringu tulemustega.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Onpattroga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hATTR-amüloidoosi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Onpattro farmakokineetiliste omaduste iseloomustamiseks mõõdeti patisiraani plasmakontsentratsioone ning lipiidi komponente DLin-MC3-DMA ja PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Imendumine

Üle 95% vereringes sisalduvast patisiraanist on seotud lipiidide nanoosakestega. Annustamisskeemiga 300 mikrogrammi/kg iga 3 nädala järel saavutati stabiilne olek 24 ravinädalaga. Patisiraani hinnangulised keskmised ± standardhälve stabiilse oleku maksimaalsed kontsentratsioonid (C_{max}), minimaalsed kontsentratsioonid (C_{min}), ja kõveraalune pindala (AUC_{τ}) olid vastavalt $7,15 \pm 2,14$ µg/ml, $0,021 \pm 0,044$ µg/ml ja 184 ± 159 µg h/ml. AUC_{τ} akumulatsioon oli stabiilses olekus 3,2-kordne võrreldes esimese annusega.

DLin-MC3-DMA hinnangulised keskmised ± standardhälve stabiilse oleku C_{max} , $C_{through}$ ja AUC_{τ} olid vastavalt $40,2 \pm 11,5$ µg/ml, $1,75 \pm 0,698$ µg/ml ja 1403 ± 105 µg·h/ml. AUC_{τ} akumulatsioon oli stabiilses olekus 1,76-kordne võrreldes esimese annusega.

PEG₂₀₀₀-C-DMG hinnangulised keskmised ± standardhälve stabiilse oleku C_{max} , $C_{through}$ ja AUC_{τ} olid vastavalt $4,22 \pm 1,22$ µg/ml, $0,0236 \pm 0,0093$ µg/ml ja $145 \pm 64,7$ µg·h/ml. Stabiilses olekus puudus AUC_{τ} akumulatsioon võrreldes esimese annusega.

Jaotumine

Onpattro seondub vähe plasmavalkudega, *in vitro* täheldati $\leq 2,1\%$ seondumist inimese seerumi albumiiniga ja inimese $\alpha 1$ -happe glükoproteiiniga. Annustamisskeemiga 300 mikrogrammi/kg iga 3 nädala järel olid patisiraani, DLin-MC3-DMA ja PEG₂₀₀₀-C-DMG keskmised \pm standardhälve stabiilse oleku jaotusruumalad (V_{ss}) vastavalt $0,26 \pm 0,20$ l/kg, $0,47 \pm 0,24$ l/kg ja $0,13 \pm 0,05$ l/kg.

Biotransformatsioon

Nukleasid metaboliseerivad patisiraani erineva pikkusega nukleotiidideks. DLin-MC3-DMA metaboliseeritakse hüdrolyüsi teel peamiselt 4-dimetüülaminovõihappeks (DMBA). PEG₂₀₀₀-C-DMG metabolism on vähene või puudub.

Eritumine

Annustamisskeemiga 300 mikrogrammi/kg iga 3 nädala järel oli patisiraani keskmine \pm standardhälve plasmakliirens tasakaaluolekus (CL_{ss}) $3,0 \pm 2,5$ ml/h/kg. Patisiraani keskmine \pm standardhälve eritumise lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2\beta}$) oli $3,2 \pm 1,8$ päeva. Vähem kui 1% manustatud annuses sisaldunud patisiraanist tuvastati uriinis muutumatul kujul.

DLin-MC3-DMA hinnanguline keskmine \pm standardhälve stabiilse oleku CL_{ss} oli $2,1 \pm 0,8$ ml/h/kg. Ligikaudu 5,5% DLin-MC3-DMA-st eritus 96 tunni pärast uriiniga oma metaboliidina (DMBA-na).

PEG₂₀₀₀-C-DMG hinnanguline keskmine \pm standardhälve stabiilse oleku CL_{ss} oli $2,1 \pm 0,6$ ml/h/kg. Rottidel ja ahvidel eritub PEG₂₀₀₀-C-DMG muutumatul kujul sapiga. PEG₂₀₀₀-C-DMG eritumist inimestel ei mõõdetud.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Patisiraani ja lipiidi komponentide (DLin-MC3-DMA ja PEG₂₀₀₀-C-DMG) ekspositsioon suurenes proportsionaalselt annuse suurenemisega kliinilistes uuringutes hinnatud vahemikus (10 kuni 500 mikrogrammi/kg). Annustamisskeemi 300 mikrogrammi/kg iga 3 nädala järel kasutamisel on patisiraanil ja lipiidi komponentidel korduvannuste manustamisel lineaarne ja ajast sõltumatu farmakokineetika.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Patisiraani annuse suurendamisel vähenes TTR-i sisaldus rohkem ning vähenemised püsisid maksimaalsed patisiraani kontsentratsioonidega, mis saavutati annusega 300 mikrogrammi/kg iga 3 nädala järel.

Koostoimed

Onpattro koostisained ei ole tsütokroom P450 ensüümide, välja arvatud CYP2B6, ega transporterite inhibiitorid ega indutseerijad (vt lõik 4.5). Patisiraan ei ole tsütokroom P450 ensüümide substraat.

Patsientide erirühmad

Sugu ja rass

Kliinilistes uuringutes ei leitud olulisi soost või rassist (mitteeuroopiidne vs europiidne) tulenevaid erinevusi stabiilse oleku farmakokineetilistes parameetrites ega TTR-i sisalduse vähenemises.

Kehakaal

≥ 110 kg kaaluvate patsientide kohta andmed puuduvad.

Eakad patsiendid

Platseebokontrolliga uuringus olid 62 (41,9%) Onpattroga ravitud patsienti ≥ 65 -aastased ja 9 (6,1%) patsienti ≥ 75 -aastased. Alla < 65 aastaste patsientide võrdlemisel üle ≥ 65 aastaste patsientidega ei leitud erinevusi stabiilse oleku farmakokineetilistes parameetrites ega TTR-i sisalduse vähenemises.

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetilised ja farmakodünaamilised analüüsid ei näidanud kerge maksakahjustuse (bilirubiin ≤ 1 x normi ülempiirist ja ASAT > 1 x normi ülempiirist või bilirubiin $> 1,0$ kuni $1,5$ x normi ülempiirist ja mis tahes ASAT) mõju patisiraani kontsentratsioonile või TTR-i sisalduse vähenemisele võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Onpattro kasutamist mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Maksa siirdamine

Kliinilises uuringus olid maksa siirdamise läbinud hATTR-amüloidoosiga patsientidel stabiilse oleku farmakokineetilised parameetrid ja TTR-i vähenemine võrreldavad maksasiirdamist mitteläbinud patsientidega.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetilised ja farmakodünaamilised analüüsid ei näidanud kerge või mõõduka neerukahjustuse (eGFR ≥ 30 kuni < 90 ml/min/1,73 m²) mõju patisiraani kontsentratsioonile või TTR-i sisalduse vähenemisele võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Onpattro kasutamist raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksikoloogia

Rottidel ja ahvidel olid toksilisuse esmased sihtorganid maks ja põrn. Onpattro intravenoosse manustamise tulemusena suurenesid rottidel ja ahvidel seerumis maksa markerite (alaniini aminotransferaas [ALAT], ASAT, aluseline fosfataas [ALP] ja/või üldbilirubiin) sisaldus ja histopatoloogilised leiud maksas (maksarakkude/üksikrakkude nekroos, põletik, pigmendi ladestused ja/või monotsüütide infiltratsioon) vastavalt annuste > 100 mikrogrammi/kg iga 4 nädala järel ja $> 1,0$ mg/kg iga 3 nädala järel kasutamisel. Rottidel täheldati põrnas lümfoïdkoe atroofiat/nekroosi ja valge pulbi histiotsütoosi ning ahvidel punase pulbi hüpotsellulaarsust.

Üldiselt olid kõik rottide ja ahvide toksilisuse uuringus annustamise lõpetamisel täheldatud leiud 60–90-päevase taastumisperioodi lõpuks kas paranenud või väiksema raskusastmega, mis näitas vähemalt osalist pöördumist.

Genotoksilisus/kantserogeensus

Onpattro ei omanud *in vitro* ega *in vivo* genotoksilist potentsiaali ega olnud TgRasH2-hiirtele kantserogeenne.

Reproduktiivtoksilisus

Kuigi rottidel esines patisiraani näriliste-spetsiifilise surrogaadi kasutamisel isas- ja emasloomadel TTR-i ($\geq 90\%$), türoksiini ($\geq 66\%$) ja A-vitamiini ($\geq 75\%$) sisalduse langust, toimeid isas- või emasloomade fertiilsusele, embrüofetaalsele arengule või pre-/postnataalsele arengule ei täheldatud.

Küülikutel tekitas Onpattro emasloomale toksilistes annustes ≥ 1 mg/kg (inimese annusega samaväärne [*human equivalent dose*, HED] 3,2-kordne inimesele soovitatav annus [*recommended human dose*, RHD]) spontaanseid aborte, embrüofetaalse elulemuse vähenemist ning loote vähenenud

kehakaalu. Patisiraan ei ole küülikutel farmakoloogiliselt aktiivne, seega nende toimete põhjuseks ei ole TTR-i, türoksiini ega A-vitamiini sisalduse vähenemine.

Onpattro intravenoosne manustamine ei mõjutanud suguküpsete Jaava makaakide isasloomade reproduktsioonivõime hinnanguid.

Lakteerivatel rottidel patisiraani piimas ei sisaldunud, kuigi lipiidi komponendid DLin-MC3-DMA ja PEG₂₀₀₀-C-DMG olid piimas olemas (kuni 7% emaslooma samaaegsest plasmakontsentratsioonist). Järglastel kõrvaltoimeid ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraeen-19-üül-4-(dimetüülamino)butanoaat)

PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(müristüüloksü)propanoksü]karbonüülamino}propüül)- ω -metoksüpolüoksüetüleen)

DSPC (1,2-distearoüül-*sn*-glütsero-3-fosfokoliin)

Kolesterool

Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat

Veevaba kaaliumdivesinikfosfaat

Naatriumkloriid

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, v.a nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaalid

3 aastat.

Pärast lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 16 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 30 °C). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada 16 tundi kas temperatuuril 2 °C...8 °C või toatemperatuuril (kuni 30 °C), kaasa arvatud infusiooni aeg.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Kui külmkapis ei saa hoida, võib Onpattrot hoida toatemperatuuril kuni 25 °C kuni 14 päeva.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasviaal, millel on klorobutüülid punnkork ja alumiiniumist eemaldatav kaas. Pakendis on 1 viaal, mis sisaldab 5 ml kontsentraati.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Onpattro tuleb enne intravenoosset infusiooni lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega. Tervishoiuspetsialist valmistab lahjendatud infusioonilahuse aseptilist meetodit kasutades järgmiselt:

- Võtke Onpattro külmkapist välja. Mitte loksutada ega segada vorteksmikseris.
- Kui viaal on külmunud, siis visake see ära.
- Kontrollige visuaalselt osakeste sisalduse ja värvimuutuste suhtes. Värvimuutuste või osakeste sisaldumise korral mitte kasutada. Onpattro on valge kuni valkjas veiklev, homogeenne lahus. Viaali sisepinnal võib täheldada valget kuni valkjat kihti, tavaliselt vedeliku kokkupuute pinnal. Valge kuni valkjas kattekiht ravimi kvaliteeti ei mõjuta.
- Arvutage vajalik Onpattro kogus kehakaalul põhineva soovitatava annuse järgi (vt lõik 4.2).
- Vastavalt vajadusele tõmmake ühe või mitme viaali sisu ühte steriilsesse süstlasse.
- Filtreerige Onpattro läbi steriilse 0,45-mikronilise polüetersulfoonist (PES) süstlafiltri steriilsesse mahutisse.
- Tõmmake steriilselt mahutist steriilse süstlaga vajalik kogus filtreeritud Onpattrot.
- Lahjendage vajalik kogus filtreeritud Onpattrot infusioonikotti, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust kogumahuga 200 ml. Kasutage di(2-etüülheksüül)ftalaadivabu (DEHP-vabu) infusioonikotte.
- Lahuse segamiseks pöörake kott ettevaatlikult alaspidi. Mitte loksutada. Mitte segada ega lahjendada teiste ravimitega.
- Kasutamata jäänud Onpattro lahus visake ära. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1320/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27. august 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04. aprill 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Holland

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Onpattro turule toomist peab müügiloa hoidja igas liikmesriigis kooskõlastama teabematerjalide sisu ja formaadi, sealhulgas suhtlusvahendid, levitamiskiisid ja programmi muud aspektid, riikliku pädeva asutusega.

Müügiloa hoidja tagab, et nende riikide, kus Onpattro turustatakse, kõik tervishoiutöötajad ja patsiendid saavad ravimi ohutu ja jätkusuutliku kodus kasutamise tagamiseks teabematerjali, mis on suunatud infusiooniga seotud reaktsioonide kui olulise identifitseeritud riski ennetamisele ja/või minimeerimisele.

Tervishoiutöötajate teabematerjalid peavad sisaldama järgnevat infot:

- patsiendi sobivus ravimi koduseks infusiooniks;
- koduse infusiooni tegemise nõuded, sh asjakohase premedikatsiooni olemasolu ja õigeaegne manustamine;
- sobiv infusioonikiirus;
- infusiooniga seotud reaktsioonide nähud ja sümptomid;

- infusiooniga seotud reaktsioonide ja erakorralise olukorra puhul rakendatavad abinõud;
- sammud täiendavate infusiooniga seotud reaktsioonide ennetamiseks;
- põhjused, mille korral tervishoiutöötajad peavad kaaluma, kas patsient peaks lõpetama infusioonide tegemise kodus ja jätkama infusioonide saamist tervishoiuasutuses.

Patsientide teabematerjal (koduse infusiooni tegemise juhised, milles on üksikasjalikult kirjeldatud kõiki koduse infusiooni tegemiseks vajalikke etappe) peab hõlmama järgmist infot:

- kuidas infusiooni tehakse;
- teave infusiooniga seotud reaktsioonide tekke võimaluse kohta;
- infusiooniga seotud reaktsioonide nähud ja sümptomid.

Infusiooniga seotud reaktsiooni mis tahes nähtude ja sümptomite ilmnemisel peavad patsiendid sellest kohe teavitama tervishoiutöötajat.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Onpattro 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat
Patisiraan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab naatriumpatisiraani koguses, mis vastab 2 mg patisiraanile.

Üks viaal sisaldab naatriumpatisiraani lipiidsete nanoosakestena koguses, mis vastab 10 mg patisiraanile.

3. ABIAINED

Abiained:

DLin-MC3-DMA
PEG₂₀₀₀-C-DMG
DSPC
Kolesterool
Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat
Veevaba kaaliumdivesinikfosfaat
Naatriumkloriid
Süstevesi

Lisateavet vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat

10 mg/5 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne pärast lahjendamist.
Mitte loksutada ega segada vorteksmikseris.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1320/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Onpattro

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Onpattro 2 mg/ml steriilne kontsentraat
Patisiraan
i.v. pärast lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

Mitte loksutada ega segada vorteksmikseris.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10 mg/5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Onpattro 2 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat Patisiraan

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Onpattro ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne kui teile manustatakse Onpattrot
3. Kuidas Onpattrot manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Onpattrot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Onpattro ja milleks seda kasutatakse

Onpattros sisalduv toimeaine on patisiraan.

Onpattro on ravim, millega ravitakse perekondlikku transtüretiini vahendatud pärilikku amüloidoosi (hATTR-amüloidoos).

hATTR-amüloidoosi põhjustavad kehas oleva valgu transtüretiiniga (TTR) seotud häired.

- Seda valku toodab põhiliselt maks ja see kannab kehas edasi A-vitamiini ja teisi aineid.
- Selle haigusega inimestel võivad ebanormaalse kujuga TTR-valgud moodustada klompe, mis võivad kogunedes ladestuda nn amüloididena.
- Amüloide võib moodustuda närvide või südame ümber ja muudes kehapiirkondades, häirides nende normaalset toimimist. See põhjustab haiguse sümptomeid.

Onpattro toimel väheneb maksas toodetava TTR-valgu hulk.

- See tähendab, et veres on vähem TTR-valku, mis võib amüloide moodustada.
- See võib aidata selle haiguse mõjusid vähendada.

Onpattrot kasutatakse ainult täiskasvanutel.

2. Mida on vaja teada enne kui teile manustatakse Onpattrot

Onpattrot ei tohi teile manustada

- kui olete patisiraani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne teile Onpattro manustamist nõu arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Onpattro manustatakse tilkinfusioonina (intravenoosse infusioonina) veeni. Ravi ajal Onpattroga võib tekkida selle infusiooniga seotud reaktsioone. Enne iga infusiooni manustatakse teile ravimeid, mis aitavad infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimise tõenäosust vähendada (vt „Ravi ajal Onpattroga manustatavad ravimid“ lõigus 3).

Infusiooniga seotud reaktsiooni tunnuste tekkimisel öelge seda kohe oma arstile või meditsiiniõele. Need tunnused on loetletud lõigu 4 alguses.

Infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel võib teie arst või meditsiiniõde teie infusiooni aeglustada või peatada ja võite sümptomite ohjamiseks vajada lisaks teisi ravimeid. Nende reaktsioonide kadumisel või leevenemisel võib teie arst või meditsiiniõde otsustada infusiooni uuesti alustada.

A-vitamiini vaegus

Ravi Onpattroga langetab teie vere A-vitamiini sisaldust. Arst mõõdab teie A-vitamiini sisaldust. Kui teil on A-vitamiini sisaldus liiga väike, ootab arst enne ravi alustamist Onpattroga, kuni teie A-vitamiini tase on normaliseerunud ja võimalikud A-vitamiini vaegusest põhjustatud sümptomid kadunud. A-vitamiini vaeguse sümptomite hulka võivad kuuluda:

- öise nägemise vähenemine, silmade kuivus, halb nägemine, hägune nägemine.

Kui teil tekivad Onpattro kasutamise ajal nägemishäireid või mis tahes muud silmaprobleemid, teatage sellest oma arstile. Vajadusel võib arst teid suunata silmaarsti juurde kontrolli.

Teie arst palub teil Onpattro-ravi ajal iga päev võtta lisaks A-vitamiini.

Nii liiga suur kui ka liiga väike A-vitamiini sisaldus võivad kahjustada loote arengut. Fertiilses eas naised ei tohi Onpattro-ravi alustamisel olla rasedad ja peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt allpool lõik „Rasedus, imetamine ja rasestumisvastased vahendid“).

Teatage oma arstile, kui kavatsete rasestuda. Teie arst võib paluda teil lõpetada Onpattro kasutamine. Enne rasestuda proovimist peab arst veenduma, et teie A-vitamiini sisaldus on normaliseerunud.

Teatage oma arstile, kui olete planeerimata rasestunud. Teie arst võib paluda teil lõpetada Onpattro kasutamise. Raseduse esimese 3 kuu jooksul võib arst paluda teil lõpetada A-vitamiini täiendava kasutamise. Kui A-vitamiini sisaldus veres ei ole selleks ajaks normaliseerunud, peate raseduse viimase 6 kuu jooksul jätkama A-vitamiini täiendavat võtmist, sest raseduse viimase 3 kuu jooksul esineb suurenenud risk A-vitamiini vaeguse tekkeks.

Lapsed ja noorukid

Onpattro ei ole soovitatav kasutada lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel.

Muud ravimid ja Onpattro

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Oluline on arstile või meditsiiniõele öelda, kui kasutate mis tahes alljärgnevat ravimit, sest võib-olla peab arst selle annust muutma:

- bupropioon – ravim, mida kasutatakse depressiooni raviks või suitsetamisest loobumise abistamiseks;
- efavirens – ravim, mida kasutatakse HIV-nakkuse ja AIDSi raviks.

Rasedus, imetamine ja rasestumisvastased vahendid

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Fertiilses eas naised

Onpattro vähendab teie veres A-vitamiini sisaldust, mis on oluline loote normaalseks arenguks. Kui te olete fertiilses eas naine, peate ravi ajal Onpattroga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Sobivate rasestumisvastaste meetodite osas pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Enne ravi alustamist Onpattroga peab rasedus olema välistatud.

Rasedus

Onpattro ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud siis, kui arst seda soovib. Kui olete fertiilses eas naine ja kavatsete Onpattro kasutada, peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Onpattro koostisained võivad erituda rinnapiima. Pidage arstiga nõu, kas lõpetada imetamine või Onpattro-ravi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Onpattro ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Arst ütleb teile, kas teie seisund võimaldab teil ohutult autot juhtida ja masinaid kasutada.

Onpattro sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 3,99 milligrammi (mg) naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes milliliitris (ml). See on võrdne 0,2%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Onpattro manustatakse

Kui palju Onpattro manustatakse

- Teie arst arvutab, kui palju Onpattro teile manustada – see sõltub teie kehakaalust.
- Onpattro tavaline annus on 300 mikrogrammi kehakaalu kilogrammi (kg) kohta üks kord iga 3 nädala järel.

Kuidas Onpattro manustatakse

- Onpattro manustab teile arst või meditsiiniõde.
- Seda manustatakse teile tilkinfusioonina (intravenoosse infusioonina) veeni, tavaliselt ligikaudu 80 minuti jooksul.

Kui teil ei teki kliinikus tehtud infusioonidega probleeme, võib teie arst arutada teiega võimalust, et tervishoiutöötaja võiks teile infusioone kodus manustada.

Ravi ajal Onpattroga manustatavad ravimid

Teile antakse ligikaudu 60 minutit enne iga Onpattro infusiooni ravimeid, mis aitavad vähendada infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimise ohtu (vt lõik 4). Nendeks on antihistamiinid, kortikosteroid (põletikku alla suruv ravim) ja valuvaigisti.

Kui kaua Onpattrot kasutada

Teie arst ütleb teile, kui kaua teil on vaja Onpattrot saada. Ravi Onpattroga võite lõpetada ainult sel juhul, kui olete saanud arstilt sellekohase juhise.

Kui teile manustatakse Onpattrot rohkem, kui ette nähtud

Seda ravimit manustab teile teie arst või meditsiiniõde. Kui teile manustatakse liiga palju (üleannus), mis on küll ebatõenäoline, kontrollib arst või meditsiiniõde teid kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

Kui jätate oma Onpattro annuse vahele

Kui jätate Onpattro manustamiseks kohale tulemata, paluge oma arstil või meditsiiniõel määrata teile uus raviaeg.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Infusiooniga seotud reaktsioonid on väga sagedad (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st).

Mõne järgmise infusiooniga seotud reaktsiooni tunnuse tekkimisel ravi ajal öelge seda kohe oma arstile või meditsiiniõele. Võib olla vajalik infusiooni aeglustada või see peatada ja võite reaktsiooni ohjamiseks vajada lisaks teisi ravimeid.

- kõhuvalu
- iiveldus
- nõrgemad või tugevamad valud kehas, sealhulgas selja-, kaela- või liigesevalu
- Peavalu
- väsimustunne (kurnatus)
- värinad
- pearinglus
- köha, õhupuuduse tunne või muud hingamishäired
- näo või keha punetus (nahaõhetus), soe nahk, lööve või sügelus
- ebamugavustunne või valu rinnus
- südametegevuse kiirenemine
- madal või kõrge vererõhk; mõned patsiendid on infusiooni ajal madala vererõhu tõttu minestanud
- valu, punetus, kõrvetustunne või turse infusioonikohal või selle ümber
- näoturse
- häälekõla või -tooni muutused (kähedus)

Muud kõrvaltoimed

Öelge kohe arstile või meditsiiniõele, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet:

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- käte või jalgade turse (perifeerne turse)

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- liigesevalu (artralgia)
- lihasspasmid

- seedehäire (düspepsia)
- õhupuudus (hingeldus)
- nahapunetus (erüteem)
- pearingluse või minestamise tunne (vertiigo)
- ninakinnisus või tilkuv nina (riniit)
- hingamisteede ärritus või infektsioon (sinusiit, bronhiit)

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimese 100-st

- ravimi leke infusioonikohas ümbritsevasse kudedesse, mis võib põhjustada turset või punetust

Öelge kohe arstile või meditsiiniõele, kui märkate ükskõik millist eespool loetletud kõrvaltoimet.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Onpattrot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Kui külmkapis ei saa hoida, võib Onpattrot hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 14 päeva.

Ravimeid ei tohi visata kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Onpattro sisaldab

- Toimeaine on patisiraan.
- Üks ml sisaldab naatriumpatisiraani koguses, mis vastab 2 mg patisiraanile.
- Üks viaal sisaldab naatriumpatisiraani koguses, mis vastab 10 mg patisiraanile.
- Teised koostisosad on DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraeen-19-üül-4-(dimetüülamino) butanoaat), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(müristüüloksü)proponoksü]karbonüülamino}propüül)- ω -metoksü, polüoksüetüleen), DSPC (1,2-distearoüül-*sn*-glütsero-3-fosfokoliin), kolesterool, dinaatriumvesinikfosfaat heptahüdraat, veevaba kaaliumdivesinikfosfaat, naatriumkloriid ja süstevesi (vt „Onpattro sisaldab naatriumi“ lõigus 2).

Kuidas Onpattro välja näeb ja pakendi sisu

- Onpattro on valge kuni valkjast veiklev, homogeenne infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).
- Onpattro on saadaval karpides, iga karp sisaldab üht viaali.

Müügiloa hoidja ja tootja

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Alnylam Netherlands B.V.
Tél/Tel: 0800 81 443 (+32 234 208 71)
medinfo@alnylam.com

България

Genesis Pharma Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 969 3227
medinfo@genesispharmagroup.com

Česká republika

Alnylam Czech s.r.o.
Tel: 800 050 450 (+420 234 092 195)
medinfo@alnylam.com

Danmark

Alnylam Sweden AB
Tlf: 433 105 15 (+45 787 453 01)
medinfo@alnylam.com

Deutschland

Alnylam Germany GmbH
Tel: 08002569526 (+49 8920190112)
medinfo@alnylam.com

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε
Τηλ: +30 210 87 71 500
medinfo@genesispharmagroup.com

España

Alnylam Pharmaceuticals Spain SL
Tel: 900810212 (+34 910603753)
medinfo@alnylam.com

France

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

Hrvatska

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

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715
medinfo@genesispharmagroup.com

Nederland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 08002820025 (+31 203697861)
medinfo@alnylam.com

Norge

Alnylam Sweden AB
Tlf: 800 544 00 (+472 1405 657)
medinfo@alnylam.com

Österreich

Alnylam Austria GmbH
Tel: 0800070339 (+43 720 778 072)
medinfo@alnylam.com

Polska

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 0800 000 218
medinfo@alnylam.com

Portugal

Alnylam Portugal
Tel: 707201512 (+351 707502642)
medinfo@alnylam.com

România

Genesis Biopharma Romania SRL
Tel: +40 21 403 4074
medinfo@genesispharmagroup.com

Slovenija

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

Slovenská republika

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 0800 601 253
medinfo@alnylam.com

Ireland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 1800 924260 (+353818 882213)
medinfo@alnylam.com

Italia

Alnylam Italy S.r.l.
Tel: 800 90 25 37 (+39 02 89 73 22 91)
medinfo@alnylam.com

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22765715
medinfo@genesispharmagroup.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország

Alnylam Netherlands B.V.
Tel/Sími: +31 20 369 7861
medinfo@alnylam.com

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Vajalik premedikatsioon

Kõikidele patsientidele tuleb teha enne Onpattro manustamist premedikatsioon infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimise riski vähendamiseks. Kõiki alljärgnevat ravimeid tuleb manustada Onpattro infusiooni päeval vähemalt 60 minutit enne infusiooni algust:

- intravenoosne kortikosteroid (deksametasoon 10 mg või samaväärne)
- suukaudne paratsetamool (500 mg)
- intravenoosne H1 blokaator (difenhüdramiin 50 mg või samaväärne)
- intravenoosne H2 blokaator (ranitidiin 50 mg või samaväärne)

Kui intravenoosne premedikatsioon ei ole saadaval või seda ei taluta, võib samaväärset ravimit manustada suukaudselt.

Kliinilise näidustuse korral võib kortikosteroidi annust järk-järgult maksimaalselt 2,5 mg kaupa vähendada minimaalse annuseni 5 mg deksametasooni (intravenoosselt, i.v.) või teist toimeainet samaväärses annuses. Enne premedikatsiooniks kasutatava kortikosteroidi annuse vähendamist peab patsient olema saanud vähemalt kolm järjestikust Onpattro i.v. infusiooni, mille käigus pole esinenud infusiooniga seotud reaktsioone.

Mõnele patsiendile võib vajadusel manustada infusiooniga seotud reaktsioonide tekkimise riski vähendamiseks ühe või mitme premedikatsiooni täiendavaid või suuremaid annuseid.

Infusioonilahuse valmistamine

Ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Onpattro tuleb enne intravenoosset infusiooni lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega. Tervishoiuspetsialist valmistab lahjendatud infusioonilahuse aseptilist meetodit kasutades järgmiselt:

- Võtke Onpattro külmkapist välja. Mitte loksutada ega segada vorteksmikseris.
- Kui viaal on külmunud, siis visake see ära.
- Kontrollige visuaalselt osakeste sisalduse ja värvimuutuste suhtes. Värvimuutuste või osakeste sisaldumise korral mitte kasutada. Onpattro on valge kuni valkjas veiklev, homogeenne lahus. Viaali sisepinnal võib täheldada valget kuni valkjat kihti, tavaliselt vedeliku kokkupuute pinnal. Valge kuni valkjas kattekiht ravimi kvaliteeti ei mõjuta.
- Arvutage vajalik Onpattro kogus kehakaalul põhineva soovitatava annuse järgi.
- Vastavalt vajadusele tõmmake ühe või mitme viaali sisu ühte steriilsesse süstlasse.
- Filtreerige Onpattro läbi steriilse 0,45-mikronilise polüeetersulfoonist (PES) süstlafiltri steriilsesse mahutisse.
- Tõmmake steriilselt mahutist steriilse süstlaga vajalik kogus filtreeritud Onpattrot.
- Lahjendage vajalik kogus filtreeritud Onpattrot infusioonikotti, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust kogumahuga 200 ml. Kasutage di(2-etiülheksüül)ftalaati (DEHP) mittesisaldavaid infusioonikotte.
- Lahuse segamiseks pöörake kott ettevaatlikult alaspidi. Mitte loksutada. Mitte segada ega lahjendada teiste ravimitega.
- Kasutamata jäänud Onpattro lahus visake ära. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.
- Onpattro ei sisalda säilitusaineid. Lahjendatud lahus tuleb manustada kohe pärast valmistamist. Kui seda kohe ei manustata, säilitage lahjendatud lahust infusioonikotis toatemperatuuril (kuni 30 °C) või temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 16 tundi (kaasa arvatud infusiooni aeg). Mitte lasta külmuda.

Manustamine

Onpattro on intravenoosseks kasutamiseks.

- Onpattrot peab enne intravenoosset infusiooni lahjendama.
- Tuleb kasutada infusioonikomplektiga eraldi liini, mis sisaldab 1,2-mikronilist PES-ist voolikusisest infusioonifiltrit. Peab kasutama di(2-etiülheksüül)ftalaadivabu (DEHP-vabu) infusioonikomplekte.
- Onpattro lahjendatud lahust tuleb infundeerida intravenooselt ligikaudu 80 minuti jooksul, esimese 15 minuti jooksul algse infusiooniirusega ligikaudu 1 ml/min ja seejärel suurendada kiirust ülejäänud infusiooniks ligikaudu 3 ml-ni/min. Infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel võib infusiooni kestust pikendada.
- Onpattrot peab manustama ainult turvalise ja vaba vooluga veenitee kaudu. Manustamise ajal tuleb jälgida infusioonikohta võimaliku infiltratsiooni suhtes. Ekstravasatsiooni kahtluse korral tuleb seda ravida mittevillistavate ainete suhtes kohaldatavate kohalike standardsete juhiste järgi.
- Patsienti tuleb jälgida infusiooni ajal ja kliinilise näidustuse korral ka pärast infusiooni.
- Pärast infusiooni lõppu tuleb loputada intravenoosset manustamiskomplekti naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega, et kogu ravim saaks manustatud.
-

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet patisiraani perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Võttes arvesse kliinilis(t)est uuringu(te)st ja spontaansetest teatistest düsfoonia kohta saadaval olevaid andmeid, sealhulgas mõnel juhul lähedast ajalist seost, kõrvaltoime kadumist ravimi ärajätmisel ja/või uuesti tekkimist ravi uuesti alustamisel ning pidades silmas tõenäolist toimemehhanismi, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee raportöör patisiraani põhjuslikku seost düsfoonia tekkimisega vähemalt piisavalt võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee raportöör järeldas, et patisiraani sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Patisiraani kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et patisiraani sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.