

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Onpattro 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi ml sisältää patisiraaninatriumia määrän, joka vastaa 2 mg patisiraania.

Yksi injektioampulli sisältää patisiraaninatriumia määrän, joka vastaa 10 mg patisiraania lipidi-nanopartikkeleiden muodossa.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 3,99 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, opaalinhohtoinen, homogeeninen liuos (pH noin 7).

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Onpattro on tarkoitettu perinnöllisen transtyretiinivälitteisen amyloidoosin (hATTR-amyloidoosi) hoitoon aikuispotilaille, joilla on vaiheen 1 tai vaiheen 2 polyneuropatia.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Hoito on aloitettava sellaisen lääkärin valvonnassa, joka on perehtynyt amyloidoosin hoitoon.

#### Annostus

Onpattro-valmisteen suositeltu annos on 300 mikrogrammaa/painokg kerran kolmessa viikossa laskimoinfuusiona (i.v.) annettuna.

Annostus perustuu todelliseen ruumiinpainoon. Vähintään 100 kg painavien potilaiden osalta suurin suositeltu annos on 30 mg.

Hoito on aloitettava mahdollisimman varhain oireiden alkamisen jälkeen (ks. kohta 5.1). Päätös hoidon jatkamisesta taudin edetessä vaiheen 3 polyneuropatiaksi on tehtävä lääkärin harkinnan mukaan yleisen hyöty-riskiarvioinnin perusteella (ks. kohta 5.1).

Onpattro-hoitoa saaville potilaille kehoitetaan antamaan lisäksi noin 2 500 IU A-vitamiinia päivässä (ks. kohta 4.4).

### Vaadittava esilääkitys

Kaikkien potilaiden on saatava esilääkitys ennen Onpattro-valmisteen antoa infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi (ks. kohta 4.4). Kaikki seuraavat lääkevalmisteet on annettava Onpattro-infuusiopäivänä vähintään 60 minuuttia ennen infuusion aloitusta:

- laskimoon annettava kortikosteroidi (deksametasoni 10 mg tai vastaava)
- suun kautta otettava parasetamoli (500 mg)
- laskimoon annettava H1-salpaaja (difenhydramiini 50 mg tai vastaava)
- laskimoon annettava H2-salpaaja (ranitidiini 50 mg tai vastaava).

Niiden esilääkitysten osalta, jotka eivät ole saatavilla tai eivät ole siedettyjä laskimoon annettuina, voidaan käyttää niitä vastaavia suun kautta otettavia valmisteita.

Jos kliinisesti tarpeen, kortikosteroidiannosta voidaan vähentää asteittain enintään 2,5 mg:n kerta-annoksin 5 mg:n (i.v.) deksametasonin minimiannokseen, tai vastaavaan. Potilaan on saatava Onpattro-valmistetta vähintään 3 perättäisenä i.v.-infuusiona ilman infuusioon liittyviä reaktioita ennen kutakin kortikosteroidi-esilääkityksen vähentämiskertaa.

Yhden tai useamman esilääkityksen osalta voidaan antaa lisäannoksia tai suurempia annoksia infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### Väliinjäänyt annos

Jos annos jää väliin, Onpattro on annettava mahdollisimman pian.

- Jos Onpattro annetaan kolmen vuorokauden sisällä annoksen väliinjäämisestä, annostelua jatketaan potilaan alkuperäisen aikataulun mukaisesti.
- Jos Onpattro annetaan yli kolme vuorokautta annoksen väliinjäämisen jälkeen, annostelua on jatkettava sen jälkeen kolmen viikon välein.

### Erityiset potilasryhmät

#### *Iäkkäät potilaat*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen 65-vuotiailla ja sitä iäkkäämmillä potilailla (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (bilirubiini  $\leq 1$  x viitealueen yläraja [ULN] ja aspartaattiaminotransferaasi [ASAT]  $> 1$  x viitealueen yläraja, tai bilirubiini  $> 1,0$ – $1,5$  x viitealueen yläraja ja mikä tahansa ASAT-arvo). Onpattro-valmistetta ei ole tutkittu kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, eikä sitä saa käyttää näiden potilaiden hoitoon, paitsi jos oletettavat kliiniset hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR]  $\geq 30$  –  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Onpattro-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa eikä loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoidossa, eikä sitä saa käyttää näiden potilaiden hoitoon, paitsi jos oletettavat kliiniset hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Onpattro-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoa ei ole saatavilla.

### Antotapa

Onpattro annetaan laskimoon.

- Onpattro on laimennettava ennen laskimoinfuusiota (ks. kohta 6.6).

- Lääke on annettava omaa letkua pitkin infuusiolaitteella, jossa on 1,2 mikronin polyeetterisulfonista (PES) valmistettu kiinteä infuusiosuodatin. Infuusiolaite ja letkut eivät saa sisältää di(2-etyyliheksyyli)ftalaattia (DEHP).
- Laimennettu Onpattro-liuos on infusoitava laskimoon noin 80 minuutin aikana, ja infuusionopeuden on oltava ensimmäisten 15 minuutin aikana noin 1 ml/min. Sen jälkeen nopeus on lisättävä noin 3 ml:aan/min infuusion loppuajaksi. Infuusion kestoa voidaan pidentää, jos havaitaan infuusioon liittyvä reaktio (ks. kohta 4.4).
- Onpattro on annettava vapaasti virtaavan laskimolinjan kautta. Infuusiokohtaa on tarkkailtava mahdollisen infiltraation varalta lääkkeenannon aikana. Epäilty ekstravasaatio on hoidettava ei-ärsyttäviä aineita koskevan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti.
- Potilasta on tarkkailtava infuusion aikana ja, jos kliinisesti tarpeen, infuusion jälkeen (ks. kohta 4.4).
- Infuusion loppuun suorittamisen jälkeen laskimonsisäiseen antoon tarkoitettu laite on huuhdeltava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella sen varmistamiseksi, että lääkevalmiste on annettu kokonaan.

Onpattro-infuusion antamista kotona voidaan harkita niiden potilaiden kohdalla, jotka ovat sietäneet vähintään 3 infuusiota hyvin klinikassa. Päätös siitä, että potilas saa infuusiota kotona, on tehtävä hoitavan lääkärin arvion ja suosituksen jälkeen. Terveystieteiden ammattilaisen on toteutettava kotona annettavat infuusiota.

### 4.3 Vasta-aiheet

Vaikea-asteinen yliherkkyys (esim. anafylaksi) vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita on havaittu Onpattro-valmisteella hoidetuilla potilailla. Suurimmalla osalla potilaista, joille tuli infuusioon liittyvä reaktio, ensimmäinen infuusioon liittyvä reaktio ilmeni kahden ensimmäisen infuusion aikana (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät infuusioon liittyvien reaktioiden oireet (ilmoitettu vähintään 2 %:lla potilaista) olivat punastuminen, selkäkipu, pahoinvointi, vatsakipu, hengenahdistus ja päänsärky. Infuusioon liittyviä reaktioita voivat olla myös hypotensio ja pyörtyminen.

Infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi potilaiden on saatava esilääkitykset Onpattro-infuusiopäivänä, vähintään 60 minuuttia ennen infuusion aloittamista (ks. kohta 4.2). Jos infuusioon liittyvä reaktio ilmenee, infuusion hidastamista tai keskeyttämistä sekä lääketieteellisen hoidon (esim. kortikosteroidit tai muu oireenmukainen hoito) aloittamista on harkittava kliinisen tarpeen mukaisesti. Jos infuusio keskeytetään, sen jatkamista hitaammalla infuusionopeudella voidaan harkita sen jälkeen, kun oireet ovat hävinneet. Infuusio on lopetettava vakavan tai hengenvaarallisen infuusioon liittyvän reaktion ilmetessä.

Jotkut potilaat, joille tulee infuusioon liittyviä reaktioita, voivat hyötyä hitaammasta infuusionopeudesta tai yhden tai useamman esilääkityksen lisäämisestä tai niiden annosten suurentamisesta myöhempien infuusioiden yhteydessä infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi.

#### A-vitamiinipuutos

Vähentämällä seerumin TTR-proteiinia Onpattro-hoito johtaa seerumin A-vitamiinipitoisuuksien (retinolin) vähentymiseen (ks. kohta 5.1). Viitevälin alarajaa pienemmät seerumin A-vitamiinipitoisuudet pitää korjata, ja A-vitamiinipuutoksesta johtuvat mahdolliset silmäoireet ja -löydökset pitää tutkia ennen hoidon aloittamista.

Onpattro-hoitoa saavien potilaiden pitää ottaa suun kautta noin 2 500 IU A-vitamiinilisää päivässä A-vitamiinipuutoksesta aiheutuvan silmätoksisuuden mahdollisen riskin vähentämiseksi. Jos potilaalle kehittyy A-vitamiinipuutokseen viittaavia silmäoireita, mukaan lukien hämäränäön heikkenemistä tai hämäräsokeutta, pitkittyvää kuivasilmäisyyttä, silmätulehdus, sarveiskalvon tulehdus tai haavauma, sarveiskalvon paksuuntumista tai sarveiskalvon puhkeama, potilas suositellaan lähettämään silmälääkärin tutkimuksiin.

Seerumin A-vitamiinipitoisuuksia ei pidä käyttää ohjaamaan A-vitamiinilisän käyttöä Onpattro-hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Sekä liian suureen että liian pieneen A-vitamiinipitoisuuteen voi liittyä ensimmäisten 60 raskausvuorokauden aikana lisääntynyt sikiön epämuodostumariski. Raskaus pitää siksi sulkea pois ennen Onpattro-hoidon aloittamista. Lisäksi naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä. Jos nainen aikoo tulla raskaaksi, Onpattro-hoito ja A-vitamiinilisä pitää lopettaa, ja seerumin A-vitamiinipitoisuutta pitää seurata ja sen pitää olla normalisoitunut ennen kuin hedelmöitymistä yritetään.

Jos todetaan suunnittelematon raskaus, Onpattro-hoito pitää lopettaa (ks. kohta 4.6). A-vitamiinilisä on lopetettava ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, jollei raskaana olevalla naisella ole A-vitamiinivajeen kliinisiä merkkejä. Jos tällaisia merkkejä on, A-vitamiinilisän annos ei saa ylittää 2 500 IU:ta vuorokaudessa. Jos seerumin A-vitamiinipitoisuus ei ole tämän jälkeen normalisoitunut, A-vitamiinilisän käyttö aloitetaan uudestaan toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella annoksina 2 500 IU vuorokaudessa, sillä A-vitamiinipuutoksen riski on suurentunut kolmannella raskauskolmanneksella.

#### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,99 mg natriumia per millilitra, mikä vastaa 0,2 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Virallisia kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kliinisesti merkityksellistä annosta suuremmilla annoksilla [CYP2B6:n induktiota ja ajasta riippuvaa estoa havaittiin \*in vitro\*](#). CYP2B6-substraattien (esim. bupropionin ja efavirensin) kokonaisvaikutusta *in vivo* ei tunneta. Sytokromi P450-entsyymien induktorit tai estäjät eivät odotettavasti vaikuta Onpattro-valmisteeseen eikä Onpattro-valmiste odotettavasti aiheuta yhteisvaikutuksia.

#### A-vitamiinin määrittäminen

Seerumissa oleva TTR-proteiini on retinolia sitovan proteiinin kantaja. Retinolia sitova proteiini edesauttaa A-vitamiinin kuljetusta veressä. Onpattro-hoito vähentää seerumin TTR-pitoisuuksia, mikä johtaa retinolia sitovan proteiinin ja A-vitamiinipitoisuuksien vähentymiseen seerumissa. A-vitamiinin kuljetus ja kudoksiin otto voi kuitenkin tapahtua vaihtoehtoisilla mekanismeilla retinolia sitovan proteiinin puuttuessa. Tämän vuoksi seerumin A-vitamiinin laboratoriomääritykset Onpattro-hoidon aikana eivät kuvasta A-vitamiinin kokonaismäärää kehossa eikä näitä määrittämiä ei pidä käyttää ohjaamaan A-vitamiinilisän käyttöä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Onpattro-hoito pienentää seerumin A-vitamiinipitoisuutta. Sekä liian suureen että liian pieneen A-vitamiinipitoisuuteen voi liittyä lisääntynyt sikiön epämuodostumariski. Siksi raskaus pitää sulkea pois ennen hoidon aloittamista, ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä. Jos nainen aikoo tulla raskaaksi, Onpattro-hoito ja A-vitamiinilisä on lopetettava ja seerumin

A-vitamiinipitoisuus on määritettävä ja pitoisuuden pitää normalisoitua ennen kuin hedelmöittymistä yritetään.

### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Onpattro-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). A-vitamiinipitoisuuden häiriöistä johtuvan mahdollisen teratogeenisuuden riskin vuoksi Onpattro-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos naisen kliininen tila edellyttää hoitoa. Varotoimena A-vitamiinipitoisuus ja tyreotropiinipitoisuus (TSH) pitää määrittää raskauden varhaisvaiheessa (ks. kohta 5.3). Suunnittelemattoman raskauden yhteydessä sikiötä pitää seurata tarkoin, etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.4). Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Onpattro-hoidon aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö Onpattro ihmisen rintamaitoon. Rintaruokittuun vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Saatavilla olevat toksikologiset tiedot eläimistä ovat osoittaneet lipidikomponenttien DLin-MC3-DMA ja PEG<sub>2000</sub>-C-DMG pienten määrien erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Onpattro-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Onpattro-valmisteen vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Eläinkokeissa ei havaittu vaikutusta koiraiden ja naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Farmakodynaamisten ja farmakokineettisten profiilien perusteella Onpattro-valmisteella ei katsota olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset, joita on raportoitu Onpattro-hoitoa saaneilla potilailla, olivat perifeerinen turvotus (29,7 %) ja infuusioon liittyvät reaktiot (18,9 %). Yksi potilas (0,7 %) lopetti hoidon kliinisten tutkimusten aikana infuusioon liittyvän reaktion takia.

### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokissa suositeltuina termeinä esiintymistiheysittäin. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten esiintymistiheys on ilmaistu seuraavien luokkien mukaan:

- Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
- Yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

**Taulukko 1: Onpattro 300 mikrogrammaa/kg -annokselle ilmoitetut haittavaikutukset**

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	Bronkiitti	Yleinen
	Sinuiitti	Yleinen
	Nuha	Yleinen
Immuunijärjestelmä	Infuusioon liittyvä reaktio	Hyvin yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	Kiertohuimaus	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Dyspepsia	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Eryteema	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Yleinen
	Lihasspasmit	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Perifeerinen turvotus	Hyvin yleinen
	Ekstravasaatio	Melko harvinainen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvauksetInfuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyvän reaktion oireita ovat mm.: nivelkipu tai kipu (mukaan lukien selkä, niska- tai tuki- ja liikuntaelinperäinen kipu), punastuminen (mukaan lukien kasvojen punoitus tai ihon kuumotus), pahoinvointi, vatsakipu, hengenahdistus tai yskä, dysfonia, epämielinen tunne rinnassa tai rintakipu, päänsärky, ihottuma, kutina, vilunväristykset, heitehuimaus, väsymys, sydämensykkeen nopeutuminen tai sydämentykytykset, hypotensio (johon voi liittyä pyörtyminen), hypertensio, kasvojen turvotus.

Kliinisissä tutkimuksissa kaikki potilaat saivat esilääkityksenä kortikosteroidia, parasetamolia sekä H1- ja H2-salpaajia infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi. Kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa 18,9 %:lle Onpattro-hoitoa saaneista potilaista tuli infuusioon liittyviä reaktioita. Lumelääkehoitoa saaneilla osuus oli 9,1 %. Onpattro-hoitoa saaneilla potilailla kaikki infuusioon liittyvät reaktiot olivat vaikeusasteeltaan joko lieviä (95,2 %) tai kohtalaisia (4,8 %). Onpattro-hoitoa saaneista potilaista, joille tuli infuusioon liittyvä reaktio, 78,6 %:lle ensimmäinen infuusioon liittyvä reaktio tuli kahden ensimmäisen infuusion aikana. Infuusioon liittyvien reaktioiden esiintymistiheys väheni ajan myötä. Joillakin potilailla esiintyi edelleen infuusioon liittyviä reaktioita 18 kuukauden hoidon jälkeen, ja muutamilla potilailla esiintyi edelleen infuusioon liittyviä reaktioita yleisesti. Vain harvat infuusioon liittyvät reaktiot johtivat infuusion keskeyttämiseen. Infuusioon liittyvät reaktiot aiheuttivat Onpattro-hoidon pysyvän lopettamisen alle 1 %:lle potilaista kliinisissä tutkimuksissa. Katso infuusioon liittyvien reaktioiden hoitotoimenpiteet kohdasta 4.4.

Perifeerinen turvotus

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa 29,7 %:lla Onpattro-hoitoa saaneista potilaista ja 22,1 %:lla lumelääkehoitoa saaneista potilaista ilmoitettiin perifeeristä turvotusta. Kaikki tapahtumat olivat vaikeusasteeltaan joko lieviä tai kohtalaisia, eivätkä ne johtaneet hoidon lopettamiseen. Onpattro-hoitoa saaneilla potilailla tapahtumien esiintymistiheys väheni ajan myötä.

Ekstravasaatio

Ekstravasaatiota havaittiin alle 0,5 %:ssa infuusioista kliinisissä tutkimuksissa. Oireita ja merkkejä olivat flebiitti tai tromboflebiitti, infuusio- tai injektiokohdan turvotus, dermatiitti (ihonalainen tulehdus), selluliitti, punoitus tai injektiokohdan punoitus, polttava tunne tai injektiokohdan kipu.

## Muut erityiset potilasryhmät

### Maksansiirtopotilaat

Avoimessa tutkimuksessa 23 hATTR-amyloidoosipotilailla, joilla oli maksanasiirron etenemisen jälkeinen polyneuropatia, patisiraanin turvallisuusprofiili oli aikaisempien kliinisten tutkimusten mukainen (ks. kohta 5.1).

### Immunogeenisuus

Onpattro-valmisteen lääkevasta-aineita arvioitiin mittaamalla vasta-aineet, jotka olivat spesifisiä PEG<sub>2000</sub>-C-DMG:n suhteen. PEG<sub>2000</sub>-C-DMG on Onpattro-valmisteen pinnalla paljaana oleva lipidikomponentti. Lumekontrolloiduissa ja avoimissa kliinisissä tutkimuksissa 7/194 (3,6 %) potilaalle, jotka sairastivat hATTR-amyloidoosia, kehittyi lääkevasta-aineita Onpattro-hoidon aikana. Yhdellä muulla potilaalla oli entuudestaan lääkevasta-aineita. Lääkevasta-ainetitterit olivat matalia ja ohimeneviä. Kliiniseen tehoon, turvallisuusprofiiliin tai Onpattro-valmisteen farmakokineettiseen tai farmakodynaamiseen profiiliin kohdistuvasta vaikutuksesta ei saatu näyttöä.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksen sattuessa on suositeltavaa, että potilasta seurataan haitallisten reaktioiden merkkien ja oireiden varalta ja että hänelle annetaan tarvittaessa oireenmukaista hoitoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut hermostoon vaikuttavat lääkeaineet ATC-koodi:N07XX12

#### Vaikutusmekanismi

Onpattro sisältää patisiraania, kaksijuosteista pientä häiritsevää ribonukleiinihappoa (small interfering RNA, siRNA), joka kohdentuu spesifisesti geneettisesti säilyneeseen sekvenssiin kaikkien varianttien ja villin tyypin TTR-proteiinien mRNA:n 3' kääntämättömällä alueella. Patisiraani on lipidi-nanopartikkeleiden muodossa. Se kuljettaa siRNA:n hepatosyytteihin, jotka ovat verenkierrossa olevan TTR-proteiinin ensisijainen lähde. Luonnollisen prosessin myötä, jota kutsutaan RNA-interferenssiksi (RNAi), patisiraani aiheuttaa TTR-proteiinin mRNA:n katalyyttisen hajoamisen maksassa. Tämä saa aikaan seerumissa olevan TTR-proteiinin vähentymisen.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Seerumin keskimääräinen TTR-proteiini vähentyi noin 80 % 10–14 vuorokauden sisällä Onpattro-kerta-annoksen 300 mikrogrammaa/kg jälkeen. Toistuvalla kolmen viikon välein toteutetulla annostelulla seerumin keskimääräinen TTR-proteiini vähentyi yhdeksän kuukauden hoidon jälkeen 83 % ja 18 kuukauden hoidon jälkeen 84 %. Seerumin TTR-proteiinin vähentyminen säilyi jatkuvassa annostelussa.

Seerumissa oleva TTR-proteiini on retinolia sitovan proteiinin kantaja. Retinolia sitova proteiini edesauttaa A-vitamiinin kuljetusta veressä. 18 kuukauden aikana havaittiin seerumin retinolia sitovan



proteiiniin vähentyneen keskimäärin 45 % ja seerumin A-vitamiinin vähentyneen keskimäärin 62 % (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### Kliininen teho

Onpattro-valmisteen tehoa selvitetiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa oli 225 hATTR-amyloidoosia sairastanutta potilasta, joilla oli TTR-mutaatio ja oireinen polyneuropatia. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko Onpattro-valmistetta 300 mikrogrammaa/kg tai lumelääkettä laskimoinfuusiona kerran kolmessa viikossa 18 kuukauden ajan. Kaikki potilaat saivat esilääkityksenä kortikosteroidia, parasetamolia sekä H1- ja H2-salpaajia.

Kyseisessä tutkimuksessa 148 potilasta sai Onpattro-valmistetta ja 77 potilasta sai lumelääkettä. Potilaiden mediaani-ikä lähtötilanteessa oli 62 (vaihteluväli 24–83) vuotta. 74 % potilaista oli miehiä ja 26 % naisia. 39 erilaista TTR-mutaatiota oli edustettuna; yleisimmät ( $\geq 5$  %) olivat V30M (43 %), A97S (9 %), T60A (7 %), E89Q (6 %) ja S50R (5 %). Noin 10 %:lla potilaista oli V30M-mutaatio ja varhain (alle 50 vuoden iässä) alkaneita oireita. Lähtötilanteessa 46 %:lla potilaista oli vaiheen 1 tauti (heikentymätön kävelykyky; enimmäkseen lievä sensorinen, motorinen ja autonominen neuropatia alaraajoissa) ja 53 %:lla oli vaiheen 2 tauti (kävelyn osalta avuntarve; enimmäkseen kohtalaista toiminnanvajausten etenemistä alaraajoihin, yläraajoihin ja vartaloon). Noin puolet (53 %) potilaista oli aiemmin saanut tafamidiisimeglumiini- tai diflunisaalihoitoa. 49 %:lla potilaista oli New York Heart Associationin (NYHA) luokka I ja 50 %:lla luokka II. Noin puolet potilaista (56 %) täytti ennalta määritellyt sydänoireiden kriteerit (määritelmänä lähtötilanteessa vasemman kammion [LV] seinämän paksuus vähintään 13 mm, anamneesissa ei hypertensiota eikä aorttaläppätautia). Hoitoryhmien potilaiden demografiset ja lähtötilanteen ominaisuudet olivat muutoin toisiinsa verrattavat, mutta Onpattro-ryhmässä oli suurempi osuus potilaita, joilla oli jokin muu kuin V30M-mutaatio (62 % vs 48 %). 93 % Onpattro-hoitoa saaneista ja 62 % lumelääkehoitoa saaneista potilaista pysyi mukana itselleen osoitetun 18 kuukauden hoidon loppuun asti.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli modifioidun Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7) -pistemäärän muutos lähtötilanteesta 18 kuukauden kohdalla. Tämä päätetapahtuma on motorisen, sensorisen ja autonomisen polyneuropatian yhdistetty mittari. Se sisältää motorisen voiman ja refleksien arvioinnit, kvantitatiivisen sensorisen testauksen, hermojohtumistutkimukset ja asentoverenpaineen. Pistemäärän vaihteluväli on 0–304 pistettä; nouseva pistemäärä merkitsee pahenevaa toiminnanvajausta.

Onpattro-hoidossa havaittiin 18 kuukauden kohdalla tilastollisesti merkitsevä hyöty mNIS+7-pistemäärän suhteen lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 2). Hyötyjä lumelääkkeeseen verrattuna havaittiin myös kaikissa mNIS+7-komponenteissa. Muutoksia havaittiin myös 9 kuukauden kohdalla tutkimuksen ensimmäisessä lähtötilanteen jälkeisessä arvioinnissa, jossa Onpattro-hoidossa todettiin 16,0 pisteen ero ja –2,0 pisteen keskimuutos lähtötilanteesta verrattuna lumelääkkeen yhteydessä todettuun 14,0 pisteen lisäykseen. mNIS+7-pistemäärän raja-arvoanalyysissä (muutos lähtötilanteesta  $< 0$  pistettä) mNIS+7-pistemäärä koheni 56,1 %:lla Onpattro-hoitoa saaneista potilaista verrattuna 3,9 %:iin lumelääkettä saaneista potilaista ( $p < 0,001$ ).

Onpattro-hoitoa saaneilla potilailla ilmeni tilastollisesti merkitseviä hyötyjä kaikissa toissijaisissa päätetapahtumissa lumelääkettä saaneisiin potilaisiin verrattuna (kaikkien osalta  $p < 0,001$ ) (taulukko 2).

Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN)-kyselyn kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta 18 kuukauden kohdalla. Norfolk QoL-DN-kysely (potilaan raportoima) sisältää osa-alueet, jotka liittyvät pienten säikeiden, suurten säikeiden ja autonomisten hermojen toimintaan, oireisiin ja päivittäisiin toimintoihin. Kokonaispistemäärän vaihteluväli on –4 – 136; nouseva pistemäärä merkitsee heikentyvää elämänlaatua. 18 kuukauden kohdalla Onpattro-hoidon hyöty lumelääkkeeseen verrattuna havaittiin kaikissa Norfolk QoL-DN-kyselyn osa-alueissa. 51,4 % Onpattro-hoitoa saaneista potilaista koki elämänlaatunsa parantuneen (Norfolk QoL-DN-kyselyn muutos lähtötilanteesta  $< 0$  pistettä).

Lumelääkettä saaneilla potilailla vastaava osuus oli 10,4 %. Kohentuminen havaittiin 9 kuukauden kohdalla eli ensimmäisellä tutkimuksen lähtötilanteen jälkeisellä arviointikerralla.

**Taulukko 2: Kliinistä tehoa koskevat tulokset lumekontrolloidusta tutkimuksesta**

Päätetapahtuma <sup>a</sup>	Lähtötilanne, keskiarvo (SD)		Muutos lähtötilanteesta 18 kuukauden kohdalla, LS-keskiarvo (SEM)		(Onpattro – lumelääke) hoitojen ero, LS-keskiarvo (95 %:n CI)	p-arvo
	Onpattro N = 148	Lumelääke N = 77	Onpattro	Lumelääke		
<b>Ensisijainen</b>						
mNIS+7 <sup>b</sup>	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
<b>Toissijaiset</b>						
Norfolk QoL-DN <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	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 metrin kävelytesti (m/s) <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	970 (210)	990 (214)	-3,7 (9,6)	-119 (14,5)	116 (82–149)	p < 0,001
COMPASS 31 <sup>b</sup>	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 = keskihajonta; LS-keskiarvo = pienimpien neliösummien keskiarvo; SEM = keskiarvon keskivirhe; CI = luottamusväli, NIS-W, NIS-weakness (motorinen voima); R-ODS, Rasch-Built Overall Disability (potilaan raportoima kyky suoriutua päivittäisistä toiminnoista); 10 metrin kävelytesti (kävelynopeus); mBMI, muokattu painoindeksi (ravitsemustilanne); COMPASS 31, Composite Autonomic Symptom Score 31 (potilaan raportoima oirepistemäärä)

<sup>a</sup>Kaikki päätetapahtumat analysoitiin käyttämällä sekamallia (MMRM).

<sup>b</sup>Pienempi luku merkitsee vähäisempää toiminnanvajausta / vähemmän oireita.

<sup>c</sup>Suurempi luku merkitsee vähäisempää haitta-astetta / vähäisempää toiminnanvajausta.

<sup>d</sup>mBMI: painoindeksi (BMI; kg/m<sup>2</sup>) kerrottuna seerumin albumiinilla (g/l); suurempi luku merkitsee parempaa ravitsemustilannetta; Onpattro-hoitoa saaneilla oli parempi ravitsemustilanne jo 3 kuukauden kuluttua.

Onpattro-hoitoa saaneilla potilailla ilmeni samanlaisia hyötyjä lumelääkkeeseen verrattuna mNIS+7-pistemäärässä ja Norfolk QoL-DN-pistemäärässä kaikissa alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli, rotu, alue, NIS-pistemäärä, V30M-mutaatiostatus, aiempi tafamidiisimeglumiinin tai diflunisaalin käyttö, taudin vaihe ja potilaat, joilla oli ennalta määriteltyjä sydänoireita. Potilaat hyötyivät hoidosta kauttaaltaan kaikkien tutkittujen TTR-mutaatioiden ja taudin kaikkien tutkittujen vaikeusasteiden osalta.

Potilailla, joilla oli ennalta määriteltyjä sydänoireita, keskitetysti arvioidut sydämen kaikukuvat osoittivat vasemman kammion seinämän ohenemista (LS-keskiarvon ero: -0,9 mm [95 %:n CI: -1,7 – -0,2]) ja sydänlihaksen pitkittäisessä muovautumisessa (strain) (LS-keskiarvon ero: -1,37 % [95 %:n CI: -2,48 – -0,27]) Onpattro-hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna. B-tyypin N-terminaalinen propeptidi (NT-proBNP) (geometrisen keskiarvo) oli lähtötilanteessa 727 ng/l Onpattro-hoitoa saaneilla ja 711 ng/l lumelääkehoitoa saaneilla potilailla. 18 kuukauden kohdalla korjatun geometrisen keskiarvon suhdeluku lähtötilanteeseen nähden oli 0,89 Onpattro-hoidossa ja 1,97 lumelääkehoidossa (suhdeluku 0,45; p < 0,001), mikä tarkoittaa 55 %:n eroa Onpattro-hoidon eduksi.

### Maaailmanlaajuinen avoin jatkotutkimus

Niistä 218 potilaasta, jotka suorittivat loppuun toisen patisiraanin kahdesta alkuperäistutkimuksesta (18 kuukautta kestäneen lumekontrolloidun tutkimuksen [tutkimuksen 004] tai kaksi vuotta kestäneen avoimen tutkimuksen [tutkimuksen 003]), 211 potilasta (25 aiemmin patisiraania saanutta tutkimuksesta 003 sekä 49 aiemmin lumelääkettä saanutta ja 137 aiemmin patisiraania saanutta tutkimuksesta 004) osallistui mailmanlaajuiseen avoimeen jatkotutkimukseen (tutkimukseen 006). Kaikki tutkimuksen 006 potilaat saivat patisiraania 300 mikrogrammaa/kg laskimonsisäisenä infuusiona kolmen viikon välein. Tutkimuksen 006 lähtötilanteessa aiemmin (tutkimuksessa 004) patisiraania saaneiden ryhmässä 42,3 %:lla oli vaiheen 1 tauti, 51,8 %:lla oli vaiheen 2 tauti ja 5,8 %:lla oli vaiheen 3 tauti, kun taas lumelääkettä saaneiden ryhmässä 28,6 %:lla oli vaiheen 1 tauti, 55,1 %:lla oli vaiheen 2 tauti ja 16,3 %:lla oli vaiheen 3 tauti.

Tutkimuksessa 006 patisiraanihoidon aloittaneiden, aiemmin lumelääkettä saaneiden potilaiden todettiin saaneen kliinistä hyötyä hoidosta, minkä osoitti taudin oireiden stabiloituminen. Vaikka näiden potilaiden tauti stabiloitui, heidän oireensa pysyivät kuitenkin pahempina kuin aiemmin patisiraania saaneen ryhmän, mikä tukee patisiraanihoidon aloittamista varhain oireiden alkamisen jälkeen. Patisiraanihoidon jatkaminen taudin kaikissa vaiheissa vuoden 3 loppuun asti johti jatkuvaan hyötyyn.

### Maksansiirtopotilaat

Avoimessa tutkimuksessa 23 potilasta, joilla oli hATTR-amyloidoosi ja polyneuropatian eteneminen maksansiirron jälkeen, hoidettiin patisiraanilla annoksella 300 mikrogrammaa/kg laskimonsisäisenä infuusiona kolmen viikon välein. Mediaaniaika siirrosta ensimmäiseen patisiraaniannokseen oli 9,4 vuotta ja patisiraanihoidon keston mediaani oli 13,1 kuukautta. Kaikki potilaat saivat samanaikaisesti immunosuppressantteja. Tutkimus osoitti, että seerumin TTR-tasojen mediaani pieneni tilastollisesti merkitsevästi 91 %:n lähtötasosta ( $p < 0,001$ ). Potilaiden tehon päätepiisteet olivat myös vakaat tai parantuneet 12 kuukauden kohdalla lähtötasoon verrattuna. Tämä oli lumelääkekontrolloidun patisiraan-tutkimuksen löydösten mukaista.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Onpattro-valmisteen käytöstä hATTR-amyloidoosin hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Onpattro-valmisteen farmakokineettiset ominaisuudet määritettiin mittaamalla patisiraanin sekä lipidikomponenttien DLin-MC3-DMA ja PEG<sub>2000</sub>-C-DMG pitoisuudet plasmassa.

### Imeytyminen

Yli 95 % verenkierrosta olevasta patisiraanista on liittyneenä lipidi-nanopartikkeleihin. Käytettäessä annosta 300 mikrogrammaa/kg kolmen viikon välein vakaa tila saavutettiin 24. hoitoviikkoon mennessä. Vakaassa tilassa patisiraanin arvioidut keskiarvot  $\pm$  keskihajonta olivat seuraavat: huippupitoisuus ( $C_{max}$ )  $7,15 \pm 2,14$  mikrog/ml, pienin pitoisuus ( $C_{trough}$ )  $0,021 \pm 0,044$  mikrog/ml ja aika-pitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala ( $AUC_{\tau}$ )  $184 \pm 159$  mikrog·h/ml.  $AUC_{\tau}$ -kertymä oli 3,2-kertainen vakaassa tilassa ensimmäiseen annokseen verrattuna.

Vakaassa tilassa DLin-MC3-DMA:n arvioidut keskiarvot  $\pm$  keskihajonta olivat seuraavat: huippupitoisuus ( $C_{max}$ )  $40,2 \pm 11,5$  mikrog/ml, pienin pitoisuus ( $C_{trough}$ )  $1,75 \pm 0,698$  mikrog/ml ja aika-pitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala ( $AUC_{\tau}$ )  $1403 \pm 105$  mikrog·h/ml.  $AUC_{\tau}$ -kertymä oli 1,76-kertainen vakaassa tilassa ensimmäiseen annokseen verrattuna.

Vakaassa tilassa PEG<sub>2000</sub>-C-DMG:n arvioidut keskiarvot ± keskihajonta olivat seuraavat: huippupitoisuus ( $C_{max}$ )  $4,22 \pm 1,22$  mikrog/ml, pienin pitoisuus ( $C_{trough}$ )  $0,0236 \pm 0,0093$  mikrog/ml ja aika-pitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala ( $AUC_t$ )  $145 \pm 64,7$  mikrog·h/ml.  $AUC_t$ -kertymää vakaassa tilassa ensimmäiseen annokseen verrattuna ei todettu.

### Jakautuminen

Onpattro sitoutuu vähäisessä määrin plasman proteiineihin, *in vitro* enintään 2,1-prosenttisesti ihmisen seerumin albumiiniin ja ihmisen hapan  $\alpha$ 1-glykoproteiiniin (orosomukoidiin). Annostuksella 300 mikrogrammaa/kg kolmen viikon välein vakaan tilan jakautumistilavuuden ( $V_{ss}$ ) keskiarvot ± keskihajonta olivat seuraavat: patisiraani  $0,26 \pm 0,20$  l/kg; DLin-MC3-DMA  $0,47 \pm 0,24$  l/kg; ja PEG<sub>2000</sub>-C-DMG  $0,13 \pm 0,05$  l/kg.

### Biotransformaatio

Patisiraani metaboloituu nukleasien kautta eripituisiksi nukleotideiksi. DLin-MC3-DMA metaboloituu pääasiassa hydrolysoitumalla 4-dimetyyliaminovoihapoksi (DMBA). PEG<sub>2000</sub>-C-DMG metaboloituu vähän tai ei lainkaan.

### Eliminaatio

Annostuksella 300 mikrogrammaa/kg kolmen viikon välein plasmassa olevan patisiraanin vakaan tilan puhdistuman ( $CL_{ss}$ ) keskiarvo ± keskihajonta oli  $3,0 \pm 2,5$  ml/h/kg. Patisiraanin eliminaation terminaalisen puoliintumisajan ( $t_{1/2\beta}$ ) keskiarvo ± keskihajonta oli  $3,2 \pm 1,8$  vuorokautta. Alle 1 % annetussa annoksessa olleesta patisiraanista mitattiin muuttumattomana virtsasta.

DLin-MC3-DMA:n arvioitu vakaan tilan puhdistuman ( $CL_{ss}$ ) keskiarvo ± keskihajonta oli  $2,1 \pm 0,8$  ml/h/kg. 96 tunnin kuluttua noin 5,5 % DLin-MC3-DMA:sta mitattiin sen metaboliittina (DMBA) virtsasta.

PEG<sub>2000</sub>-C-DMG:n arvioitu vakaan tilan puhdistuman ( $CL_{ss}$ ) keskiarvo ± keskihajonta oli  $2,1 \pm 0,6$  ml/h/kg. PEG<sub>2000</sub>-C-DMG eliminoitui rotilla ja apinoilla muuttumattomana sappeen. PEG<sub>2000</sub>-C-DMG:n erittymistä ei mitattu ihmisillä.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Altistus patisiraanille ja lipidikomponenteille (DLin-MC3-DMA ja PEG<sub>2000</sub>-C-DMG) lisääntyi suhteessa annoksen lisääntymiseen kliinisissä tutkimuksissa arvioidulla annosalueella (10–500 mikrogrammaa/kg). Patisiraanilla ja lipidikomponenteilla on lineaarinen ja ajasta riippumaton farmakokinetiikka pitkäaikaisessa annostelussa annostuksella 300 mikrogrammaa/kg kolmen viikon välein.

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Patisiraaniannoksen nostaminen sai aikaan suuremman TTR-proteiinin vähentymisen. Vähentymisen maksimitaso saavutettiin patisiraanialtistuksella 300 mikrogrammaa/kg kolmen viikon välein.

### Yhteisvaikutukset

Onpattro-valmisteen aineosat eivät ole sytokromi P450 -entsyymien tai -kuljettajaproteiinien estäjiä eivätkä induktoreita, lukuun ottamatta CYP2B6:ta (ks. kohta 4.5). Patisiraani ei ole sytokromi P450 -entsyymien substraatti.

## Erityisryhmät

### Sukupuoli ja rotu

Kliinisissä tutkimuksissa ei tunnistettu merkitseviä eroja vakaan tilan farmakokineettisissä parametreissa eikä TTR-proteiinin vähentymisessä sukupuolen tai rodun (ei-valkoihoinen vs. valkoihoinen) perusteella.

### Paino

Potilaista, joiden paino on  $\geq 110$  kg, ei ole tietoja saatavissa.

### Iäkkäät potilaat

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa 62 (41,9 %) Onpattro-hoitoa saaneista potilaista oli vähintään 65-vuotiaita ja 9 (6,1 %) vähintään 75-vuotiaita. Vakaan tilan farmakokineettisissä parametreissa ja TTR-proteiinin vähentymisessä ei ollut merkitseviä eroja alle 65-vuotiaiden ja vähintään 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

### Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisissä ja -farmakodynaamisissa analyyseissä lievällä maksan vajaatoiminnalla (bilirubiini  $\leq 1$  x viitealueen yläraja [ULN] ja ASAT  $> 1$  x viitealueen yläraja, tai bilirubiini  $> 1,0$ – $1,5$  x viitealueen yläraja ja mikä tahansa ASAT) ei osoitettu vaikutusta patisiraanialtistukseen eikä TTR-proteiinin vähentymiseen verrattuna potilaisiin, joilla maksan toiminta oli normaalia. Onpattro-valmistetta ei ole tutkittu kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

### Maksansiirto

Kliinisessä tutkimuksessa hATTR-amyloidoosipotilailla, joille oli tehty maksansiirto, vakaan tilan farmakokineettiset parametrit ja TRR:n lasku olivat verrattavissa parametreihin ja TTR-laskuun niillä potilailla, joille ei ollut tehty maksansiirtoa.

### Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisissä ja -farmakodynaamisissa analyyseissä lievällä tai kohtalaisella munuaisten vajaatoiminnalla (eGFR-arvo  $\geq 30$  –  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei osoitettu vaikutusta patisiraanialtistukseen eikä TTR-proteiinin vähentymiseen verrattuna tutkittaviin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Onpattro-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa eikä loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoidossa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Yleinen toksisuus

Maksa ja perna olivat ensisijaisia toksisuuden kohde-elimiä sekä rotilla että apinoilla. Onpattro-valmiste laskimoon annosteltuna annoksilla, jotka olivat yli 100 mikrogrammaa/kg neljän viikon välein rotilla ja yli 1,0 mg/kg kolmen viikon välein apinoilla, aiheutti maksan toimintaa kuvaavien merkkiaineiden (alaniiniaminotransferaasi [ALAT], ASAT, alkalifosfataasi [AFOS] ja/tai kokonaisbilirubiini) nousua seerumissa ja histopatologisia löydöksiä maksassa (hepatosellulaarinen/yksittäisten solujen nekroosi, tulehdus, pigmenttikertymä ja/tai monosyytti-infiltraatio). Rotilla pernassa havaittiin valkean ytimen lymfoidista atrofiaa/nekroosia sekä histiosytoosia ja apinoilla punaisen ytimen hyposellulaarisuutta.

Yleisesti ottaen kaikki rotilla ja apinoilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa annostelun lopussa havaitut löydökset olivat joko korjaantuneet täysin tai lievittyneet 0–90 vuorokauden toipumisvaiheen jälkeen. Tämä viittaa siihen, että toksisuudet olivat vähintään osittain korjaantuvia.

### Genotoksisuus/karsinogeenisuus

Onpattro-valmisteella ei osoitettu genotoksisuutta *in vitro* eikä *in vivo*, eikä se ollut karsinogeeninen siirtogeenisillä rasH2-hiirillä.

### Lisääntymistoksisuus

Vaikka aikuisilla rotilla, joille annosteltiin rotalle spesifistä patisiraani-surrogaattia, seerumin TTR- ( $\geq 90\%$ ), tyroksiini- ( $\geq 66\%$ ) ja A-vitamiinipitoisuudet ( $\geq 75\%$ ) laskivat, ei vaikutuksia koiraan tai naaraan hedelmällisyyteen, alkion ja sikiön kehitykseen tai pre-/postnataaliseen kehitykseen todettu.

Kaneissa Onpattro aiheutti spontaaneja keskenmenoja, alkioiden ja sikiöiden eloonjäämisen alenemista sekä sikiöpainon laskua emotoksisilla annoksilla  $\geq 1$  mg/kg (ihmisen vastaava annos [HED] 3,2 kertaa suurempi kuin ihmiselle suositeltu annos [RHD]). Koska patisiraani ei ole farmakologisesti aktiivinen kaneilla, nämä vaikutukset eivät johdu TTR-proteiinin, tyroksiinin tai A-vitamiinin vähenemisestä.

Onpattro-valmisteen laskimo-annostelulla ei ollut vaikutusta urosten lisääntymisparametreihin sukukypsillä cynomolgus-apinoilla.

Patisiraania ei esiintynyt imettävien rottien maidossa, vaikka maidossa esiintyi pieniä määriä lipidikomponentteja DLin-MC3-DMA ja PEG<sub>2000</sub>-C-DMG (enintään 7 % samanaikaisista pitoisuuksista emon plasmassa). Poikasiin kohdistuneita haittavaikutuksia ei esiintynyt.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraeni-19-yyli-4-(dimetyyliamino)butanaatti)

PEG<sub>2000</sub>-C-DMG ( $\alpha$ -(3'-{[1,2-di(myristyloksi)propanoksi]karbonyyliamino}propyyli)- $\omega$ -metoksi, polyoksietyleeni)

DSPC (1,2-distearoyyli-*sn*-glysero-3-fosfokoliini)

Kolesteroli

Dinatriumvetyfosfaatti, heptahydraatti

Kaliumdivetyfosfaatti, vedetön

Natriumkloridi

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kestoaika**

#### Avaamattomat injektiopullot

3 vuotta.

## Laimentamisen jälkeen

Kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen säilyvyys on 16 tuntia huoneenlämmössä (korkeintaan 30 °C). Mikrobiologiselta kannalta valmiste suositellaan käytettäväksi heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eikä niiden tule ylittää 16 tuntia joko 2–8 °C:ssa tai huoneenlämmössä (korkeintaan 30 °C), mukaan lukien infuusion kuluva aika.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).  
Ei saa jäätyä.

Jos jääkaappisäilytystä ei ole käytettävissä, Onpattro-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan 25 °C:ssa korkeintaan 14 vuorokautta.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa on klorobutyylitulppa ja alumiininen repäisykorkki. Pakkauskoko 1 injektiopullo, joka sisältää 5 ml konsentraattia.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Onpattro on laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella ennen laskimoinfuusiota. Terveystieteiden ammattilaisen on valmistettava laimennettu infuusioliuos aseptista tekniikkaa käyttäen seuraavalla tavalla:

- Ota Onpattro pois jääkaapista. Älä ravista äläkä käytä vortex-sekoittajaa.
- Jos injektiopullo on jäänyt, hävitä se.
- Tutki silmämääräisesti partikkelien ja värimuutosten varalta. Älä käytä, jos värimuutoksia tai vieraita partikkeleja näkyy. Onpattro on valkoinen tai luonnonvalkoinen, opaalinhohtoinen, homogeeninen liuos. Valkoinen tai luonnonvalkoinen kerros voi olla havaittavissa injektiopullon sisäpinnalla, tyyppillisesti nesteen rajapinnassa. Valkoisen tai luonnonvalkoisen kerroksen esiintyminen ei vaikuta valmisteen laatuun.
- Laske tarvittava Onpattro-valmisteen tilavuus suositellun painoperusteisen annostuksen avulla (ks. kohta 4.2).
- Vedä kaikki sisältö yhdestä tai useammasta injektiopullosta yhteen steriiliin ruiskuun.
- Suodata Onpattro steriiliin 0,45 mikronin polyeetterisulfoni (PES) -ruiskusuodattimen läpi steriiliin astiaan.
- Ota tarvittava tilavuus suodatettua Onpattro-valmistetta steriilistä astiasta steriilillä ruiskulla.
- Laimenna tarvittava tilavuus suodatettua Onpattro-valmistetta infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta, siten että kokonaistilavuudeksi tulee 200 ml. Käytä infuusiopusseja, jotka eivät sisällä di(2-etyyliheksyyli)ftalaattia (DEHP).
- Käännä pussi varovaisesti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi. Älä ravista. Älä sekoita äläkä laimenna muiden lääkevalmisteiden kanssa.
- Hävitä käyttämättä jäänyt Onpattro-valmiste. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1320/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. elokuuta 2018  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04 huhtikuuta 2023

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.



## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite (osoitteet)

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

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

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

Ennen Onpattro-valmisteen markkinoille tuloa kussakin jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan on sovittava koulutusmateriaalien, mukaan lukien viestintävälineiden, jakelutapojen sekä ohjelman muiden mahdollisten seikkojen sisällöstä ja muodosta toimivaltaisten kansallisten viranomaisten kanssa.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikki terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat kaikissa Onpattro-valmistetta markkinoivissa jäsenmaissa saavat koulutusmateriaalit, jotta voidaan varmistaa valmisteen turvallinen ja vakaa annostelu kotioloissa ja näin estää ja/tai minimoida infuusioon liittyvien reaktioiden merkittävä tunnistettu riski.

Terveydenhuollon ammattilaisille suunnatun koulutusmateriaalin on sisällettävä tietoa seuraavista:

- Potilaan sopivuus kotona annettavaan infuusionhoitoon
- Kotona annettavan infuusion vaatimukset, mukaan lukien asianmukaisen esilääkityksen saatavuus ja oikea-aikainen anto
- Asianmukainen infuusionopeus
- Infuusion liittyvien reaktioiden merkit ja oireet
- Toiminta infuusion liittyvien reaktioiden ilmetessä ja hätätilanteessa
- Harkittavat toimet uusien infuusion liittyvien reaktioiden estämiseksi
- Syyt, joiden ilmetessä terveydenhuollon ammattilaisen on arvioitava, pitäisikö potilaan lopettaa kotona annettava infuusionhoito ja siirtyä takaisin klinikassa annettavaan infuusionhoitoon.

Potilaille suunnatun koulutusmateriaalin (kotona annettavan infuusionhoidon opas, jossa on yksityiskohtaiset ohjeet infuusionhoitoon kotona) on sisällettävä tietoa seuraavista:

- Miten infuusio annetaan
- Infuusion liittyvien reaktioiden ilmenemisen todennäköisyys
- Infuusion liittyvien reaktioiden merkit ja oireet
- Potilaan on kerrottava terveydenhuollon ammattilaiselle heti, jos infuusion liittyviä merkkejä ja oireita ilmenee.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **ULKOPAKKAUS**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Onpattro 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
patisiraani

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi millilitra sisältää patisiraaninatriumia määrän, joka vastaa 2 mg patisiraania.

Yksi injektiopullo sisältää patisiraaninatriumia määrän, joka vastaa 10 mg patisiraania lipidi-nanopartikkeleiden muodossa.

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet:

DLin-MC3-DMA  
PEG<sub>2000</sub>-C-DMG  
DSPC  
Kolesteroli  
Dinatriumvetyfosfaatti, heptahydraatti  
Kaliumdivetyfosfaatti, vedetön  
Natriumkloridi  
Injektioihin käytettävä vesi

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
10 mg/5 ml  
1 injektiopullo

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon laimentamisen jälkeen.  
Älä ravista äläkä käytä vortex-sekoittajaa.  
Vain kertakäyttöön.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Ei saa jäätyä.

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1320/001

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Onpattro

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Onpattro 2 mg/ml steriili konsentraatti  
patisiraani  
i.v. laimentamisen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

Älä ravista äläkä käytä vortex-sekoittajaa.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

10 mg/5 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Onpattro 2 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten patisiraani**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Onpattro on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Onpattro-valmistetta
3. Miten Onpattro annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Onpattro-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Onpattro on ja mihin sitä käytetään**

Onpattro-valmisteen vaikuttava aine on patisiraani.

Onpattro on lääke, jolla hoidetaan suvuissa kulkevaa sairautta, jonka nimi on perinnöllinen transtyretiinivälitteinen amyloidoosi (hATTR-amyloidoosi).

hATTR-amyloidoosin aiheuttavat kehossa olevan ns. transtyretiini (TTR) -proteiinin ongelmat.

- Tätä proteiinia muodostuu pääasiassa maksassa, ja se kuljettaa elimistössä A-vitamiinia ja muita aineita.
- Tätä sairastavilla henkilöillä TTR-proteiinit, jotka ovat muodoltaan poikkeavia, kertyvät yhteen ja muodostavat kertymiä, joita kutsutaan amyloideiksi.
- Amyloidi voi kertyä hermojen, sydämen ja muiden kehonosien ympärille ja estää niiden normaalin toiminnan. Sairauden oireet johtuvat tästä.

Onpattro vaikuttaa vähentämällä maksassa muodostuvan TTR-proteiinin määrää.

- Tällöin veressä on vähemmän TTR-proteiinia, joka voi muodostaa amyloidia.
- Tämä voi auttaa vähentämään sairauden vaikutuksia.

Onpattro-valmistetta käytetään vain aikuisten hoidossa.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Onpattro-valmistetta**

##### **Sinulle ei saa antaa Onpattro-valmistetta**

- jos olet joskus saanut vaikean allergisen reaktion patisiraanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Onpattro-valmistetta, jos olet epävarma asiasta.

## **Varoitukset ja varotoimet**

### Infuusioon liittyvät reaktiot

Onpattro annetaan tippana laskimoon (ns. laskimoinfuusiona). Infuusiosta aiheutuvia reaktioita voi ilmetä Onpattro-hoidon aikana. Ennen jokaista infuusiota sinulle annetaan lääkkeitä, jotka auttavat vähentämään infuusioon liittyvien reaktioiden todennäköisyyttä (ks. ”Läkkeet, joita annetaan Onpattro-hoidon aikana” kohdassa 3).

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle tulee mitä tahansa infuusioon liittyvän reaktion merkkejä. Nämä merkit on lueteltu kohdan 4 alussa.

Jos sinulle tulee infuusioon liittyvä reaktio, lääkäri tai sairaanhoitaja voi hidastaa infuusiota tai keskeyttää sen, ja sinun voi olla tarpeen ottaa muita lääkkeitä oireiden hoitamiseksi. Kun nämä reaktiot loppuvat tai lievittyvät, lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa aloittaa infuusion uudelleen.

### A-vitamiinipuutos

Onpattro-hoito vähentää veressäsi olevan A-vitamiinin määrää. Lääkäri määrittää A-vitamiinipitoisuuden. Jos A-vitamiinipitoisuudet ovat matalat, lääkäri odottaa, kunnes A-vitamiinipitoisuudet ovat palanneet normaaleiksi ja A-vitamiinipuutoksen mahdolliset oireet ovat hävinneet, ennen kuin aloitat Onpattro-hoidon. A-vitamiinipuutoksen oireita voivat olla:

- hämäränäön heikentyminen, kuivat silmät, näkökyvyn heikkeneminen, näön hämärtyminen tai sumeneminen.

Jos sinulla on Onpattro-hoidon aikana näkökykyyn liittyviä ongelmia tai muita silmäongelmia, käänny lääkärin puoleen. Lääkäri lähettää sinut tarvittaessa silmälääkärin tutkimuksiin.

Lääkäri kehottaa sinua ottamaan Onpattro-hoidon aikana päivittäin A-vitamiinilisää.

Sekä liian suuri että liian pieni A-vitamiinipitoisuus voi haitata sikiön kehitystä. Siksi hedelmällisessä iässä oleva nainen ei saa olla raskaana Onpattro-hoitoa aloitettaessa ja hänen on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä (ks. jäljempänä oleva kohta ”Raskaus, imetys ja ehkäisy”).

Kerro lääkärille, jos suunnittelet raskautta. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Onpattro-hoidon. Lääkäri varmistaa, että A-vitamiinipitoisuutesi on korjautunut normaaliksi ennen kuin yrität raskaaksi tulemistä.

Kerro lääkärille, jos tulet suunnittele mattomasti raskaaksi. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Onpattro-hoidon. Ensimmäisten kolmen raskauskuukauden aikana lääkäri voi kehottaa sinua lopettamaan A-vitamiinilisän käytön. Viimeisten 6 raskauskuukaudesi aikana aloita A-vitamiinilisän käyttö uudestaan, jos A-vitamiinipitoisuus ei ole vielä korjautunut normaaliksi, koska A-vitamiinipuutoksen riski on suurentunut kolmen viimeisen raskauskuukauden aikana.

## **Lapset ja nuoret**

Onpattro-valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

## **Muut lääkevalmisteet ja Onpattro**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. On tärkeää kertoa lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos käytät parhaillaan jotakin seuraavista lääkkeistä, koska lääkärin on ehkä muutettava annostasi:

- Bupropioni, lääke masennuksen hoitoon tai avuksi tupakoinnin lopettamiseen
- Efavirensi, lääke HIV-infektion ja AIDSin hoitoon.

## **Raskaus, imetys ja ehkäisy**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Onpattro pienentää veren A-vitamiinipitoisuutta. A-vitamiini on tärkeää sikiön normaalin kehityksen kannalta. Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä Onpattro-hoidon aikana. Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa sopivista ehkäisymenetelmistä. Raskaus pitää sulkea pois ennen Onpattro-hoidon aloittamista.

### Raskaus

Sinun ei pidä käyttää Onpattro-valmistetta, jos olet raskaana, paitsi jos lääkäri niin kehottaa. Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen ja aiot käyttää Onpattro-valmistetta, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä.

### Imetys

Onpattro-valmisteen aineosat saattavat erittyä rintamaitoon. Kysy lääkäriltä imetyksen tai Onpattro-hoidon lopettamisesta.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Onpattro-valmisteella ei uskota olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Lääkäri kertoo sinulle, mahdollistaako voitisi ajoneuvojen kuljettamisen ja koneiden käyttämisen turvallisesti.

## **Onpattro sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,99 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per millilitra. Tämä vastaa 0,2 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

## **3. Miten Onpattro annetaan**

### **Miten paljon Onpattro-valmistetta annetaan**

- Lääkäri selvittää, miten paljon sinulle annetaan Onpattro-valmistetta. Se riippuu ruumiinpainostasi.
- Tavallinen Onpattro-annos on 300 mikrogrammaa yhtä painokiloa (kg) kohti kerran kolmessa viikossa.

### **Miten Onpattro annetaan**

- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle Onpattro-valmisteen.
- Se annetaan tippana laskimoon (ns. laskimoinfuusiona) yleensä noin 80 minuutin aikana.

Jos sinulla ei ole klinikassa annettujen infuusioiden yhteydessä ongelmia, lääkäri saattaa keskustella kanssasi siitä, että terveydenhuollon ammattilainen voi antaa infuusiot sinulle kotona.

### **Lääkkeet, joita annetaan Onpattro-hoidon aikana**

Noin 60 minuuttia ennen jokaista Onpattro-infuusiota sinulle annetaan lääkkeitä, jotka auttavat vähentämään infuusioon liittyvien reaktioiden riskiä (ks. kohta 4). Näitä ovat antihistamiinit, kortikosteroidi (tulehdusta vähentävä lääke) ja kipulääke.

## **Miten pitkään Onpattro-valmistetta käytetään**

Lääkäri kertoo, miten pitkään sinun on saatava Onpattro-valmistetta. Älä lopeta Onpattro-hoitoa, ellei lääkäri niin määrää.

## **Jos sinulle annetaan enemmän Onpattro-valmistetta kuin pitäisi**

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa tämän lääkkeen sinulle. Siinä epätodennäköisessä tapauksessa, että sinulle annetaan liian paljon (yliannostus) lääkettä, lääkäri tai sairaanhoitaja tutkii sinut haittavaikutusten varalta.

## **Jos Onpattro-annos jää sinulta välistä**

Jos sinulta jää välistä käynti, jolloin saisit Onpattro-valmistetta, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta, milloin sinulle varataan seuraava hoitokerta.

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

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Infuusioon liittyvät reaktiot**

Infuusioon liittyvät reaktiot ovat hyvin yleisiä (niitä voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä).

Kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulle tulee jokin seuraavista infuusioon liittyvän reaktion merkeistä hoidon aikana. Tällöin voi olla tarpeen hidastaa infuusiota tai keskeyttää se, ja sinun voi olla tarpeen ottaa muita lääkkeitä reaktion hoitamiseksi.

- mahakipu
- pahoinvointi
- kehon säryt tai kipu, mukaan lukien selkä-, niska- tai nivelkipu
- päänsärky
- väsymyksen tunne
- vilunväristykset
- heitehuimaus
- yskä, hengenahdistus tai muut hengitysongelmat
- kasvojen tai kehon punehtuminen, ihon kuumotus, ihottuma tai kutina
- epämukava tunne rinnassa tai rintakipu
- nopea sydämensyke
- matala tai korkea verenpaine; jotkut potilaat ovat pyörtyneet infuusion aikana matalan verenpaineen takia
- kipu, punoitus, polttava tunne tai turvotus infuusiokohdassa tai sen lähellä
- kasvojen turvotus
- äänen muutokset (kähäys).

### **Muut haittavaikutukset**

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

**Hyvin yleiset:** voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä

- käsien tai jalkojen turvotus (perifeerinen turvotus)

**Yleiset:** voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä

- nivelkipu (artalgia)
- lihaskrampit
- ruuansulatushäiriö (dyspepsia)
- hengenahdistus (dyspnea)
- ihon punoitus (eryteema)
- pyörrytyksen tai pyörtymisen tunne (kiertohuimaus)
- tukkoinen tai vuotava nenä (nuha)
- hengitysteiden ärsytys tai infektio (sivuontelotulehdus eli sinuiitti, keuhkoputkentulehdus eli bronkiitti).

**Melko harvinaiset:** voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta

- lääkkeen vuotaminen infuusiokohtaa ympäröiviin kudoksiin, mistä saattaa aiheutua turpoamista ja punoitusta.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin yllä luetelluista haittavaikutuksista.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Onpattro-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C). Ei saa jäätyä.

Jos jääkaappia ei ole käytettävissä, Onpattro-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C) enintään 14 vuorokauden ajan.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Sinua hoitava terveydenhuollon ammattilainen hävittää kaikki lääkkeet, joita ei enää käytetä. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Onpattro sisältää**

- Vaikuttava aine on patisiraani.
- Yksi ml sisältää patisiraaninatriumia määrän, joka vastaa 2 mg patisiraania.
- Yksi injektiopullo sisältää patisiraaninatriumia määrän, joka vastaa 10 mg patisiraania.
- Muut aineet ovat DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraeni-19-yyli-4-(dimetyyliamino) butanoaatti); PEG<sub>2000</sub>-C-DMG (α-(3'-{[1,2-di(myristyloksi)propanoksi]karbonyyliamino}propyyli)-ω-metoksi, polyoksietyleni); DSPC (1,2-distearoyyli-*sn*-glysero-3-fosfokoliini); kolesteroli;

dinatriumvetyfosfaatti, heptahydraatti; kaliumdivetyfosfaatti, vedetön; natriumkloridi ja injektioneesteisiin käytettävä vesi (ks. ”Onpattro sisältää natriumia” kohdassa 2).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

- Onpattro on valkoinen tai luonnonvalkoinen, opaalinhohtoinen, homogeeninen infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).
- Onpattro toimitetaan koteloidessa, jotka sisältävät yhden injektiopullon.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **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 22765715  
medinfo@genesispharmagroup.com

#### **България**

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

#### **Polska**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Portugal**

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

#### **España**

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

#### **România**

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

#### **France**

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

#### **Slovenija**

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



**Hrvatska**

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

**Ireland**

Alnylam Netherlands B.V.  
Tel: 1800 924260 (+353 818 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@genesishpharmagroup.com

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Slovenská republika**

Alnylam Netherlands B.V.  
Tel: 0800 601 253  
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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV.**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Vaadittava esilääkitys

Kaikkien potilaiden on saatava esilääkitys ennen Onpattro-valmisteeseen antoa infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi. Kaikki seuraavat lääkevalmisteet on annettava Onpattro-infusiopäivänä vähintään 60 minuuttia ennen infuusion aloitusta:

- laskimoon annettava kortikosteroidi (deksametasoni 10 mg tai vastaava)
- suun kautta otettava parasetamoli (500 mg)
- laskimoon annettava H1-salpaaja (difenhydramiini 50 mg tai vastaava)
- laskimoon annettava H2-salpaaja (ranitidiini 50 mg tai vastaava).

Niiden esilääkitysten osalta, jotka eivät ole saatavilla tai eivät ole siedettyjä laskimoon annettuna, voidaan käyttää niitä vastaavia suun kautta otettavia valmisteita.

Jos kliinisesti tarpeen, kortikosteroidiannosta voidaan vähentää asteittain enintään 2,5 mg:n kerta-annoksin 5 mg:n (i.v.) deksametasonin minimiannokseen, tai vastaavaan. Potilaan on saatava Onpattro-valmistetta vähintään 3 perättäisenä i.v.-infuusiona ilman infuusioon liittyviä reaktioita ennen kutakin kortikosteroidi-esilääkityksen vähentämiskertaa.

Yhden tai useamman esilääkityksen osalta voidaan tarvittaessa antaa lisäannoksia tai suurempia annoksia infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi.

## Infuusioliuoksen valmistaminen

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Onpattro on laimennettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella ennen laskimoinfuusiota. Terveystieteiden ammattilaisen on valmistettava laimennettu infuusioliuos aseptista tekniikkaa käyttäen seuraavalla tavalla:

- Ota Onpattro pois jääkaapista. Älä ravista äläkä käytä vortex-sekoittajaa.
- Jos injektiopullo on jäänyt, hävitä se.
- Tutki silmämääräisesti partikkelien ja värimuutosten varalta. Älä käytä, jos värimuutoksia tai vieraita partikkeleja näkyy. Onpattro on valkoinen tai luonnonvalkoinen, opaalinhohtoinen, homogeeninen liuos. Valkoinen tai luonnonvalkoinen kerros voi olla havaittavissa injektiopullon sisäpinnalla, tyyppillisesti nesteen rajapinnassa. Valkoisen tai luonnonvalkoisen kerroksen esiintyminen ei vaikuta valmisteen laatuun.
- Laske tarvittava Onpattro-valmisteen tilavuus suositellun painoperusteisen annostuksen avulla.
- Vedä kaikki sisältö yhdestä tai useammasta injektiopullosta yhteen steriiliin ruiskuun.
- Suodata Onpattro steriiliin 0,45 mikronin polyeetterisulfoni (PES) -ruiskusuodattimen läpi steriiliin astiaan.
- Ota tarvittava tilavuus suodatettua Onpattro-valmistetta steriilistä astiasta steriilillä ruiskulla.
- Laimenna tarvittava tilavuus suodatettua Onpattro-valmistetta infuusiopussiin, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta, siten että kokonaistilavuudeksi tulee 200 ml. Käytä infuusiopusseja, jotka eivät sisällä di(2-etyyliheksyyli)ftalaattia (DEHP).
- Käännä pussi varovaisesti ylösalaisin liuoksen sekoittamiseksi. Älä ravista. Älä sekoita äläkä laimenna muiden lääkevalmisteiden kanssa.
- Hävitä käyttämättä jäänyt Onpattro-valmiste. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.
- Onpattro ei sisällä säilöntäaineita. Laimennettu liuos on annettava välittömästi valmistamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä heti, säilytä laimennettua liuosta infuusiopussissa huoneenlämmössä (korkeintaan 30 °C) tai 2–8 °C:ssa korkeintaan 16 tunnin ajan (mukaan lukien infuusion kuluva aika). Ei saa jäätyä.

## Anto

Onpattro annetaan laskimoon.

- Onpattro on laimennettava ennen laskimoinfuusiota.
- Lääke on annettava omaa letkua pitkin infuusiolaitteella, jossa on 1,2 mikronin kiinteä PES-suodatin. Infuusiolaite ja letkut eivät saa sisältää di(2-etyyliheksyyli)ftalaattia (DEHP).
- Laimennettu Onpattro-liuos on infusoitava laskimoon noin 80 minuutin aikana, ja infuusionopeuden on oltava ensimmäisten 15 minuutin aikana noin 1 ml/min. Sen jälkeen nopeus on lisättävä noin 3 ml:aan/min infuusion loppuajaksi. Infuusion kestoa voidaan pidentää, jos havaitaan infuusion liittyvä reaktio.
- Onpattro on annettava tiukasti kiinnitetyn ja vapaasti virtaavan laskimolinjan kautta. Infuusiokohtaa on tarkkailtava mahdollisen infiltraation varalta lääkkeenannon aikana. Epäilty ekstrasvasaatio on hoidettava ei-ärsyttäviä aineita koskevan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti.
- Potilasta on tarkkailtava infuusion aikana ja, jos kliinisesti tarpeen, infuusion jälkeen.
- Infuusion loppuun suorittamisen jälkeen laskimonsisäiseen antoon tarkoitettu laite on huuhdeltava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella sen varmistamiseksi, että lääkevalmiste on annettu kokonaan.

**LIITE IV**

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN  
MUUTTAMISELLE**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt patisiraania koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon kliinisistä tutkimuksista ja spontaaneista raporteista saadut dysfoniaa koskevat tiedot, mukaan lukien joissakin tapauksissa läheinen ajallinen suhde sekä oireen häviäminen, kun lääkkeen käyttö lopetettiin, ja/tai oireen palaaminen, kun käyttö aloitettiin uudelleen, sekä uskottava vaikutusmekanismi, PRAC:n esittelijä katsoo, että patisiraanin ja dysfonian väliseen syy-yhteyteen on vähintäänkin kohtuullinen mahdollisuus. PRAC:n esittelijä katsoi, että patisiraania sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Patisiraania koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että patisiraania sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.