

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Onpattro 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži patisirannatrij u količini koja odgovara 2 mg patisirana.

Jedna bočica sadrži patisirannatrij u količini koja odgovara 10 mg patisirana, u obliku lipidnih nanočestica.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedan ml koncentrata sadrži 3,99 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bijela do bjelkasta, opalescentna, homogena otopina (pH vrijednost približno 7).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Onpattro je indiciran za liječenje nasljedne transtiretinske amiloidoze (hATTR amiloidoza) u odraslih bolesnika s 1. ili 2. stadijem polineuropatije.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju amiloidoze.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Onpattro je 300 mikrograma po kg tjelesne težine primijenjeno putem intravenske (i.v.) infuzije jednom svaka 3 tjedna.

Doziranje se određuje prema stvarnoj tjelesnoj težini. Za bolesnike težine ≥ 100 kg, maksimalna preporučena doza je 30 mg.

S liječenjem treba započeti što prije nakon pojave simptoma (vidjeti dio 5.1). Odluku o nastavku liječenja bolesnika čija bolest progredira do 3. stadija polineuropatije donosi liječnik na temelju ukupne procjene koristi i rizika (vidjeti dio 5.1).

Bolesnicima koji se liječe lijekom Onpattro savjetuje se nadomještanje vitamina A u dozi od približno 2500 IU vitamina A dnevno (vidjeti dio 4.4).

Potrebna premedikacija

Svi bolesnici trebaju primiti premedikaciju prije primjene lijeka Onpattro radi smanjenja rizika od reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dio 4.4). Na dan infuzije lijeka Onpattro potrebno je primijeniti sve sljedeće lijekove najmanje 60 minuta prije početka infuzije:

- Intravenski kortikosteroid (10 mg deksametazona ili ekvivalent)
- Oralni paracetamol (500 mg)
- Intravenski H1 blokator (50 mg difenhidramina ili ekvivalent)
- Intravenski H2 blokator (50 mg ranitidina ili ekvivalent)

U slučaju da neke od premedikacija nisu dostupne ili ih bolesnici ne podnose intravenskom primjenom, mogu se primijeniti ekvivalenti oralnim putem.

Ako je klinički indicirano, doza kortikosteroida može se postupno smanjivati u koracima ne većim od 2,5 mg do najmanje doze od 5 mg deksametazona (i.v.) ili ekvivalenta. Potrebno je da bolesnik primi najmanje 3 uzastopne i.v. infuzije lijeka Onpattro bez pojave reakcija povezanih s infuzijom prije svakog smanjenja premedikacije kortikosteroida.

Za smanjenje rizika od reakcija povezanih s infuzijom mogu se primijeniti dodatne ili veće doze jedne ili više premedikacija, ako je to potrebno (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Propuštene doze

U slučaju propuštene doze, Onpattro treba primijeniti što je prije moguće.

- Ako se Onpattro primijeni u roku od 3 dana od propuštene doze, treba nastaviti s doziranjem prema bolesnikovu početnom rasporedu.
- Ako se Onpattro primijeni više od 3 dana od propuštene doze, treba nastaviti s doziranjem svaka 3 tjedna nakon toga.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (bilirubin ≤ 1 x gornja granica normale [GGN] i aspartat aminotransferaza [AST] > 1 x GGN, ili bilirubin $> 1,0$ do $1,5$ x GGN i bilo koja vrijednost AST-a). Onpattro nije ispitan u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre i ne smije se primjenjivati u tih bolesnika osim u slučaju da očekivana klinička korist nadmašuje potencijalni rizik (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] ≥ 30 do < 90 ml/min/1,73 m²). Onpattro nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti i ne smije se primjenjivati u tih bolesnika osim u slučaju da očekivana klinička korist nadmašuje potencijalni rizik (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Onpattro u djece ili adolescenata u dobi od < 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Onpattro je namijenjen za intravensku primjenu.

- Onpattro se mora razrijediti prije intravenske infuzije (vidjeti dio 6.6).
- Mora se upotrijebiti zasebna infuzijska linija s kompletom za infuziju s ugrađenim filtrom od polietersulfona (PES) s porama od 1,2 mikrona. Moraju se upotrijebiti kompleti i cjevčice za infuziju koji ne sadrže di(2-etilheksil)ftalat (DEHP).
- Razrijeđenu otopinu lijeka Onpattro potrebno je primijeniti intravenskom infuzijom tijekom približno 80 minuta početnom brzinom infuzije od približno 1 ml/min prvih 15 minuta, nakon

čega se brzina poveća na približno 3 ml/min za ostatak infuzije. Trajanje infuzije može se produžiti u slučaju reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.4).

- Onpattro se mora primjenjivati kroz cjevčicu za venski pristup neometanog protoka. Mjesto infuzije treba nadzirati radi moguće infiltracije tijekom primjene. U slučaju sumnje na ekstravazaciju, treba postupiti u skladu sa standardnom lokalnom praksom za lijekove koji nisu vezikanti.
- Bolesnika je potrebno nadzirati tijekom i, ako je klinički indicirano, nakon infuzije (vidjeti dio 4.4).
- Nakon završetka infuzije, komplet za intravensku primjenu potrebno je isprati otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) kako bi se osiguralo da je primijenjen sav lijek.

Infuzija lijeka Onpattro kod kuće moguća je za bolesnike koji su u klinici dobro podnijeli najmanje 3 infuzije. Odluka da bolesnik prima infuziju kod kuće treba se donijeti nakon procjene i preporuke liječnika. Infuzije kod kuće treba davati zdravstveni radnik.

4.3 Kontraindikacije

Teška preosjetljivost (npr. anafilaksija) na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije povezane s infuzijom

U bolesnika liječenih lijekom Onpattro opažene su reakcije povezane s infuzijom. Većina bolesnika koja je doživjela reakciju povezanu s infuzijom doživjela je prvu takvu reakciju unutar prve 2 infuzije (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima najčešći simptomi (prijavljeni u ≥ 2 % bolesnika) reakcija povezanih s infuzijom bili su navale crvenila, bol u leđima, mučnina, bol u abdomenu, dispneja i glavobolja. Reakcije povezane s infuzijom također mogu uključivati hipotenziju i sinkopu.

Da bi se smanjio rizik od reakcija povezanih s infuzijom, bolesnici trebaju primiti premedikacije na dan infuzije lijeka Onpattro, najmanje 60 minuta prije početka infuzije (vidjeti dio 4.2). Ako se pojavi reakcija povezana s infuzijom, treba razmotriti mogućnost usporavanja ili prekida infuzije i medicinskog zbrinjavanja (npr. kortikosteroidima ili drugim simptomatskim liječenjem) prema kliničkim indikacijama. Ako se infuzija prekine, može se razmotriti mogućnost nastavka primjene infuzije manjom brzinom nakon zbrinjavanja simptoma. U slučaju ozbiljne ili po život opasne reakcije povezane s infuzijom, potrebno je prekinuti primjenu infuzije.

Za neke od bolesnika koji dožive reakcije povezane s infuzijom može biti pogodna manja brzina infuzije ili dodatne ili veće doze jedne ili više premedikacija uz kasnije infuzije radi smanjenja rizika od reakcija povezanih s infuzijom.

Nedostatak vitamina A

Zbog smanjenja proteina TTR u serumu, liječenje lijekom Onpattro uzrokuje smanjenje razine vitamina A (retinola) u serumu (vidjeti dio 5.1). Prije početka liječenja potrebno je korigirati razinu vitamina A ako je ispod donje granice normalnih vrijednosti i procijeniti bilo kakve očne simptome ili znakove nastale zbog nedostatka vitamina A.

Bolesnici koji se liječe lijekom Onpattro moraju uzimati peroralni nadomjestak vitamina A u dozi od približno 2500 IU dnevno kako bi smanjili potencijalni rizik od očne toksičnosti zbog nedostatka vitamina A. Preporučuje se oftalmološki pregled ako se u bolesnika razviju očni simptomi koji upućuju na nedostatak vitamina A, uključujući smanjen noćni vid ili noćno sljepilo, perzistirajuću suhoću očiju, upalu očiju, upalu ili ulceraciju rožnice, zadebljanje rožnice ili perforaciju rožnice.

Tijekom liječenja lijekom Onpattro nadomještanje vitamina A ne smije se određivati na temelju razine vitamina A u serumu (vidjeti dio 4.5).

Tijekom prvih 60 dana trudnoće previsoka ili preniska razina vitamina A može biti povezana s povećanim rizikom od fetalne malformacije. Stoga je potrebno isključiti mogućnost trudnoće prije započinjanja liječenja lijekom Onpattro te žene reproduktivnog potencijala moraju koristiti učinkovitu kontracepciju. Ako žena planira zatrudnjeti, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Onpattro i nadomještanje vitamina A te pratiti razinu vitamina A u serumu koja se mora vratiti u okvire normalnih vrijednosti prije pokušaja začeća.

U slučaju neplanirane trudnoće potrebno je prekinuti primjenu lijeka Onpattro (vidjeti dio 4.6). Nadomještanje vitamina A treba prekinuti tijekom prvog tromjesečja trudnoće, osim ako trudnica ima kliničke znakove nedostatka vitamina A. Ako su takvi znakovi prisutni, nadomještanje vitamina A ne smije premašiti 2500 IU dnevno. Ako se razina vitamina A u serumu nije vratila na normalne vrijednosti, potrebno je nastaviti s nadomještanjem vitamina A u dozi od 2500 IU dnevno u drugom i trećem tromjesečju zbog povećanog rizika od nedostatka vitamina A u trećem tromjesečju.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 3,99 mg natrija po ml, što je jednako 0,2 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO) za odrasle osobe.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena službena klinička ispitivanja interakcija lijekova. Indukcija i inhibicija CYP2B6 ovisna o vremenu opažena je *in vitro* pri dozama većima od klinički relevantne doze. Nije poznat neto učinak na supstrate CYP2B6 (npr. bupropion i efavirenz) *in vivo*.

Ne očekuje se da će Onpattro izazvati interakcije ili da će na njega utjecati inhibitori ili induktori enzima citokroma P450.

Testiranje vitamina A

Serumski TTR nositelj je retinol-vezujućeg proteina koji omogućuje prijenos vitamina A u krvi. Liječenje lijekom Onpattro smanjuje razine proteina TTR u serumu, što za posljedicu ima smanjenje razine retinol-vezujućeg proteina i vitamina A u serumu. Međutim, prijenos i unos vitamina A u tkivo može nastupiti putem drugih mehanizama u nedostatku retinol-vezujućeg proteina. Zbog toga, tijekom liječenja lijekom Onpattro, laboratorijske pretrage vitamina A u serumu ne odražavaju ukupnu količinu vitamina A u tijelu pa se njima ne bi smjelo voditi u određivanju nadomjestka vitamina A (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivnog potencijala

Liječenje lijekom Onpattro smanjuje razinu vitamina A u serumu. I previsoka i preniska razina vitamina A može biti povezana s povećanim rizikom od fetalne malformacije. Zbog toga je potrebno isključiti mogućnost trudnoće prije započinjanja liječenja, a žene reproduktivnog potencijala moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju. Ako žena planira zatrudnjeti, liječenje lijekom Onpattro i nadomještanja vitamina A treba prekinuti te pratiti razinu vitamina A u serumu koja se mora vratiti u okvire normalnih vrijednosti prije pokušaja začeća.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Onpattro u trudnica. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Zbog potencijalnog teratogenog rizika koji proizlazi iz neuravnotežene razine vitamina A, Onpattro se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim u slučaju da kliničko stanje trudnice zahtijeva liječenje. Kao mjeru opreza, razinu vitamina A i razinu stimulirajućeg hormona štitnjače (engl. *thyroid stimulating*

hormone, TSH) potrebno je izmjeriti u ranoj trudnoći (vidjeti dio 5.3). Potrebno je pažljivo pratiti fetus u slučaju neplanirane trudnoće, osobito tijekom prvog tromjesečja (vidjeti dio 4.4). Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Onpattro.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Onpattro u majčino mlijeko. Rizik za dojeno novorođenče/dojenče ne može se isključiti. Dostupni toksikološki podaci u životinja pokazuju da dolazi do izlučivanja manjih količina lipidnih komponenti DLin-MC3-DMA i PEG₂₀₀₀-C-DMG u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Onpattro uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju lijeka Onpattro na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama nije zabilježen utjecaj na plodnost u mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

S obzirom na farmakodinamički i farmakokinetički profil lijeka, smatra se da Onpattro nema nikakav ili da ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene u bolesnika liječenih lijekom Onpattro bile su periferni edem (29,7 %) i reakcije povezane s infuzijom (18,9 %). Jedan bolesnik (0,7 %) prekinuo je liječenje tijekom kliničkih ispitivanja zbog reakcije povezane s infuzijom.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave se navode prema preporučenim pojmovima terminologije MedDRA u skladu s klasifikacijom organskih sustava (engl. *System Organ Class*, SOC) po učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redosljedom padajuće ozbiljnosti. Učestalost nuspojava iskazana je u skladu sa sljedećim kategorijama:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Tablica 1: Nuspojave prijavljene za Onpattro 300 mikrograma po kg

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	Bronhitis	Često
	Sinusitis	Često
	Rinitis	Često
Poremećaji imunološkog sustava	Reakcije povezane s infuzijom	Vrlo često
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	Dispneja	Često
Poremećaji probavnog sustava	Dispepsija	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Eritem	Često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija	Često
	Mišićni spazmi	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Periferni edem	Vrlo često
	Ekstravazacija	Manje često

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom

Simptomi reakcije povezane s infuzijom uključuju, između ostalog: artralgiju ili bol (uključujući bol u leđima, vratu ili mišićno-koštanom sustavu), navale crvenila (uključujući eritem lica ili toplu kožu), mučninu, bol u abdomenu, dispneju ili kašalj, disfoniju, nelagodu ili bol u prsištu, glavobolju, osip, pruritus, zimicu, omaglicu, umor, povećanu srčanu frekvenciju ili palpitacije, hipotenziju koja može uključivati sinkopu, hipertenziju, edem lica.

U kliničkim ispitivanjima svi su bolesnici primili premedikaciju kortikosteroida, paracetamola, te H1 i H2 blokatora radi smanjenja rizika od reakcija povezanih s infuzijom. U dvostruko slijepom placebom kontroliranom ispitivanju 18,9 % bolesnika liječenih lijekom Onpattro imalo je reakcije povezane s infuzijom, u usporedbi s 9,1 % bolesnika koji su primali placebo. U bolesnika liječenih lijekom Onpattro, sve su reakcije povezane s infuzijom bile ili blage (95,2 %) ili umjerene (4,8 %) težine. Među bolesnicima liječenim lijekom Onpattro koji su doživjeli reakciju povezanu s infuzijom, 78,6 % njih je prvu reakciju povezanu s infuzijom imalo unutar prve 2 infuzije. Učestalost reakcija povezanih s infuzijom smanjila se s vremenom. Neki su bolesnici nakon 18 mjeseci liječenja još imali reakcije povezane s infuzijom, te su, u malog broja bolesnika, takve reakcije i dalje bile učestale. Mali broj reakcija povezanih s infuzijom zahtijevao je prekid infuzije. Reakcije povezane s infuzijom rezultirale su trajnim prekidom liječenja lijekom Onpattro kod < 1 % bolesnika u kliničkim ispitivanjima. Za kliničko zbrinjavanje reakcija povezanih s infuzijom vidjeti dio 4.4.

Periferni edem

U placebom kontroliranom ispitivanju, periferni edem prijavljen je u 29,7 % bolesnika liječenih lijekom Onpattro i 22,1 % bolesnika koji su primali placebo. Svi događaji bili su blage do umjerene težine i nisu zahtijevali prekid liječenja. U bolesnika liječenih lijekom Onpattro, događaji su se s vremenom smanjili po učestalosti.

Ekstravazacija

Ekstravazacija je opažena kod < 0,5 % infuzija u kliničkim ispitivanjima. Znakovi i simptomi uključivali su flebitis ili tromboflebitis, oticanje na mjestu primjene infuzije ili injekcije, dermatitis (potkožna upala), celulitis, eritem ili crvenilo na mjestu primjene injekcije, osjećaj žarenja ili bol na mjestu primjene injekcije.

Ostale posebne populacije

Primatelji presatka jetre

U otvorenom ispitivanju u 23 bolesnika s hATTR amiloidozom s progresijom polineuropatije nakon presađivanja jetre, sigurnosni profil patisirana bio je u skladu s prethodnim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1).

Imunogenost

Protutijela na lijek Onpattro ocijenjena su mjerenjem protutijela specifičnih za PEG₂₀₀₀-C-DMG, lipidnu komponentu izloženu na površini lijeka Onpattro. U placebo kontroliranim i otvorenim kliničkim ispitivanjima, 7 od 194 (3,6 %) bolesnika s hATTR amiloidozom razvilo je protutijela na lijek tijekom liječenja lijekom Onpattro. Jedan je dodatni bolesnik prethodno imao protutijela na lijek. Titri protutijela na lijek bili su niski i prolazni, bez dokaza o utjecaju na kliničku djelotvornost, sigurnosni profil, ili na farmakokinetički ili farmakodinamički profil lijeka Onpattro.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja preporučuje se pratiti bolesnika za znakove ili simptome nuspojava i osigurati mu odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi koji djeluju na živčani sustav; ATK oznaka: N07XX12

Mehanizam djelovanja

Onpattro sadrži patisiran, dvolančanu malu interferirajuću ribonukleinsku kiselinu (engl. *small interfering ribonucleic acid*, siRNA) koja specifično cilja genetički očuvanu sekvencu u 3' netranslatiranoj regiji TTR mRNA za sve varijante i divlji tip. Patisiran je formuliran u obliku lipidnih nanočestica radi dopremanja siRNA do hepatocita, primarnog izvora proteina TTR u krvotoku. Putem prirodnog procesa koji se naziva RNA interferencija (RNAi) patisiran uzrokuje katalitičku razgradnju TTR mRNA u jetri, što dovodi do smanjenja proteina TTR u serumu.

Farmakodinamički učinci

Srednja vrijednost proteina TTR u serumu smanjena je za približno 80 % unutar 10 do 14 dana nakon jednokratne doze lijeka Onpattro od 300 mikrograma po kg. Uz ponovljeno doziranje svaka 3 tjedna, vrijednost proteina TTR u serumu nakon 9 i 18 mjeseci liječenja u prosjeku se smanjila za 83 % odnosno 84 %. Smanjenje proteina TTR u serumu održano je uz nastavak doziranja.

Serumski TTR nositelj je retinol-vezujućeg proteina koji omogućuje prijenos vitamina A u krvi. Prosječna smanjenja retinol-vezujućeg proteina u serumu od 45 % i vitamina A u serumu od 62 % zabilježena su kroz razdoblje od 18 mjeseci (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Klinička djelotvornost

Djelotvornost lijeka Onpattro ispitivana je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju na 225 bolesnika s hATTR amiloidozom s mutacijom TTR-a i simptomatskom polineuropatijom. Bolesnici su randomizirani u omjeru 2 : 1 za primanje 300 mikrograma po kg lijeka Onpattro ili placebo intravenskom infuzijom jednom svaka 3 tjedna tijekom 18 mjeseci. Svi su bolesnici primili premedikaciju kortikosteroida, paracetamola, te H1 i H2 blokatora.

U ispitivanju, 148 bolesnika primalo je Onpattro, a 77 bolesnika primalo je placebo. Medijan dobi bolesnika na početnom pregledu bio je 62 (raspon od 24 do 83) godine, 74 % bolesnika bili su muškarci, a 26 % žene. Bilo je zastupljeno trideset i devet (39) različitih mutacija TTR-a; najčešće (≥ 5 %) su bile V30M (43 %), A97S (9 %), T60A (7 %), E89Q (6 %) i S50R (5 %). Približno 10 % bolesnika imalo je mutaciju V30M i ranu pojavu simptoma (< 50 godina). Na početnom pregledu, 46 % bolesnika imalo je bolest 1. stadija (nenarušeni hod; uglavnom blaga senzorna, motorička i autonomna neuropatija u donjim ekstremitetima), a 53 % imalo je bolest 2. stadija (potrebna pomoć pri hodu; uglavnom umjerena progresija oštećenja na donje ekstremitete, gornje ekstremitete i trup). Približno polovica (53 %) bolesnika prethodno je liječena tafamidismegluminom ili diflunisalom. Četrdeset i devet posto (49 %) i 50 % bolesnika imalo je poteškoće razreda I. odnosno II. prema klasifikaciji NYHA (engl. *New York Heart Association*). Otprilike polovica bolesnika (56 %) zadovoljila je prethodno utvrđene kriterije zahvaćenosti srca (definirane kao početna debljina stijenke lijeve klijetke [engl. *left ventricular, LV*] ≥ 13 mm bez prethodno poznate hipertenzije ili bolesti aortnog zaliska). Demografske i početne karakteristike bolesnika bile su ujednačene među terapijskim skupinama, s time da je udio bolesnika u skupini koja je primala Onpattro s mutacijom koja nije V30M bio veći (62 % u odnosu na 48 %). Devedeset i tri posto (93 %) bolesnika liječenih lijekom Onpattro i 62 % bolesnika koji su primali placebo završilo je 18 mjeseci dodijeljenog liječenja.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je promjena od početnih vrijednosti do 18 mjeseci u modificiranoj ocjeni neuropatološkog oštećenja +7 (engl. *modified Neuropathy Impairment Score, mNIS+7*). Ta je mjera ishoda kompozitna mjera motoričke, senzorne i autonomne polineuropatije, koja uključuje procjene motoričke snage i refleksa, kvantitativnog senzornog testiranja, ispitivanja provodljivosti živaca i posturalnog krvnog tlaka, s rezultatom u rasponu od 0 do 304 boda, s time da rastući rezultat upućuje na pogoršavanje oštećenja.

Statistički značajna korist u rezultatu mNIS+7 zabilježena je u 18. mjesecu uz primjenu lijeka Onpattro, u odnosu na placebo (tablica 2). Koristi u odnosu na placebo zabilježene su također u svim komponentama mNIS+7. Promjene su također zabilježene u 9. mjesecu, kod prve procjene nakon početne u ispitivanju, kada je primjena lijeka Onpattro dovela do razlike u liječenju od 16,0 bodova, uz srednju vrijednost promjene u odnosu na početnu vrijednost od -2,0 boda, u usporedbi s povećanjem od 14,0 bodova zabilježenim s placebom. U analizi graničnih vrijednosti za rezultat mNIS+7 (promjena u odnosu na početnu vrijednost od < 0 bodova) u 56,1 % bolesnika liječenih lijekom Onpattro došlo je do poboljšanja u rezultatu mNIS+7 ($p < 0,001$) u usporedbi s 3,9 % bolesnika liječenih placebom.

Bolesnici koji su primali Onpattro doživjeli su statistički značajne koristi u svim sekundarnim mjerama ishoda u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (svi $p < 0,001$) (Tablica 2).

Ključna sekundarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti do 18 mjeseci u ukupnom rezultatu upitnika Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL DN). Upitnik Norfolk QoL DN (vlastita procjena bolesnika) sadrži domene koje se odnose na funkciju tankih i debelih živčanih vlakana te autonomnu živčanu funkciju, simptome i aktivnosti svakodnevnog života, s ukupnim rezultatom u rasponu od -4 do 136, pri čemu rastući rezultat upućuje na pogoršanje kvalitete života. U 18. mjesecu, zabilježena je korist uz lijek Onpattro u odnosu na placebo u svim domenama upitnika Norfolk QoL DN, a 51,4 % bolesnika liječenih lijekom Onpattro osjetilo je poboljšanje kvalitete života (Norfolk QoL-DN promjena od početne vrijednosti < 0 bodova), u usporedbi s 10,4 % bolesnika liječenih placebom. Poboljšanje je zabilježeno u 9. mjesecu, kod prve procjene nakon početne u ispitivanju.

Tablica 2: Rezultati kliničke djelotvornosti iz placebo kontroliranog ispitivanja

Mjera ishoda ^a	Početni pregled, srednja vrijednost (SD)		Promjena od početne vrijednosti do 18. mjeseca, srednja vrijednost LS (SEM)		(Onpattro – Placebo) Razlika u liječenju, srednja vrijednost LS (95 %-tni CI)	p-vrijednost
	Onpattro N=148	Placebo N=77	Onpattro	Placebo		
Primarna						
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
Sekundarna						
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
Test hoda na 10 metara (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
mBMI ^d	970 (210)	990 (214)	-3,7 (9,6)	-119 (14,5)	116 (82, 149)	p < 0,001
COMPASS 31 ^b	30,6 (17,6)	30,3 (16,4)	-5,3 (1,3)	2,2 (1,9)	-7,5 (-11,9, -3,2)	p < 0,001

SD, standardno odstupanje; srednja vrijednost LS, srednja vrijednost najmanjih kvadrata; SEM, standardna pogreška srednje vrijednosti; CI, interval pouzdanosti, NIS-W, engl. *NIS-weakness* (motorička snaga); R-ODS, Opća onesposobljenost po Rasch Built-u (sposobnost za obavljanje svakodnevnih aktivnosti prema procjeni bolesnika); test hoda na 10 metara (brzina hoda); mBMI, modificirani indeks tjelesne mase (status uhranjenosti); COMPASS 31, engl. *Composite Autonomic Symptom Score 31* (rezultat simptoma prema procjeni bolesnika)

^aSve mjere ishoda analizirane metodom miješanog modela s ponovljenim mjerenjima (engl. *mixed-effect model repeated measures*, MMRM).

^bManji broj znači manje oštećenje / manje simptoma.

^cVeći broj znači manju onesposobljenost / manje oštećenje.

^dmBMI: indeks tjelesne mase (BMI; kg/m²) umnožen s albuminom u serumu (g/l); veći broj znači bolje stanje uhranjenosti; stanje uhranjenosti pokazalo je prednosti lijeka Onpattro već nakon 3 mjeseca.

Bolesnici koji su primali Onpattro doživjeli su slične koristi u odnosu na placebo u rezultatima mNIS+7 i Norfolk QoL-DN u svim podskupinama, uključujući dob, spol, rasu, područje, rezultat NIS, status mutacije V30M, prethodnu primjenu tafamidismeglumina ili diflunisala, stadij bolesti i bolesnike s prethodno utvrđenom zahvaćenošću srca. Kod bolesnika su opažene koristi u svim mutacijama proteina TTR i u cjelokupnom rasponu ispitanih stupnjeva težine bolesti.

U bolesnika s prethodno utvrđenom zahvaćenošću srca, na temelju centralno procijenjenih ehokardiograma utvrđena su smanjenja u debljini stijenke lijeve klijetke (razlika srednje vrijednosti LS: -0,9 mm [95 %-tni CI -1,7, -0,2]) i uzdužnom naprežanju (razlika srednje vrijednosti LS: -1,37 % [95 %-tni CI -2,48, -0,27]) uz Onpattro u usporedbi s placebo. N-terminalni natrijuretički peptid pro-B tipa (NT-proBNP) bio je 727 ng/l i 711 ng/l na početnom pregledu (geometrijska sredina) bolesnika liječenih lijekom Onpattro odnosno bolesnika koji su primali placebo. U 18. mjesecu prilagođeni omjer geometrijskih sredina u odnosu na početne vrijednosti iznosio je 0,89 uz Onpattro i 1,97 u onih koji su primali placebo (omjer 0,45; p < 0,001), što čini razliku od 55 % u prilog lijeku Onpattro.

Sveobuhvatni produžetak ispitivanja otvorenog tipa

Od 218 bolesnika koji su dovršili jedno od dva prethodna ispitivanja patisirana (18-mjesečno placebo kontrolirano ispitivanje [ispitivanje 004] ili dvogodišnje otvoreno ispitivanje [ispitivanje 003]), njih 211 (25 prethodno primalo patisirano u ispitivanju 003, 49 prethodno primalo placebo i 137 prethodno primalo patisirano u ispitivanju 004) bilo je uključeno u sveobuhvatni produžetak ispitivanja otvorenog tipa (ispitivanje 006). Svi su bolesnici u ispitivanju 006 primali 300 mikrograma patisirana po kg i.v. infuzijom jednom svaka 3 tjedna. Na početku ispitivanja 006, u skupinama koje su prethodno primale patisirano i placebo (ispitivanje 004), 42,3 % odnosno 28,6 % imalo je bolest 1. stadija, 51,8 % odnosno 55,1 % imalo je bolest 2. stadija, a 5,8 % odnosno 16,3 % imalo je bolest 3. stadija.

Nakon početka primjene patisirana u ispitivanju 006 opažena je klinička korist u bolesnika koji su prethodno primali placebo, što se pokazalo stabilnim mjerama manifestacija bolesti. Iako se u tih bolesnika postigla stabilizacija bolesti, mjere manifestacija bolesti i dalje su bile lošije od onih u skupini koja je prethodno primala patisirano, što govori u prilog ranom započinjanju liječenja patisiranom nakon pojave simptoma. S nastavkom liječenja patisiranom tijekom cijele 3. godine, u svim stadijima bolesti, nastavila se i korist od liječenja.

Primatelji presatka jetre

U otvorenom ispitivanju, 23 bolesnika s hATTR amiloidozom i progresijom polineuropatije nakon presađivanja jetre liječena su patisiranom u dozi od 300 mikrograma po kg tjelesne težine, primijenjenim intravenskom (i.v.) infuzijom jednom svaka 3 tjedna. Medijan vremena od presađivanja do prve doze patisirana bio je 9,4 godine, a medijan trajanja liječenja patisiranom bio je 13,1 mjesec. Svi bolesnici istodobno su primali terapiju imunosupresivima. Ispitivanje je pokazalo statistički značajan medijan smanjenja razine TTR-a u serumu od 91 % ($p < 0,001$) u odnosu na početne vrijednosti. Bolesnici su također pokazali stabilne ili poboljšane mjere ishoda za djelotvornost u 12. mjesecu u odnosu na početnu vrijednost. To je bilo u skladu s nalazima u placebo kontroliranom ispitivanju patisirana.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Onpattro u svim podskupinama pedijatrijske populacije s hATTR amiloidozom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lijeka Onpattro okarakterizirana su mjerenjem koncentracija patisirana u plazmi te lipidnih komponenti DLin-MC3-DMA i PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Apsorpcija

Više od 95 % patisirana u krvotoku povezano je s lipidnim nanočesticama. Uz režim doziranja od 300 mikrograma po kg svaka 3 tjedna, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je nakon 24 tjedna liječenja. Procijenjena srednja vrijednost \pm SD vršne koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže (C_{max}), najniže koncentracije (C_{trough}) i površine ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC_{τ}) za patisirano bile su $7,15 \pm 2,14$ $\mu\text{g/ml}$, $0,021 \pm 0,044$ $\mu\text{g/ml}$ odnosno 184 ± 159 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Akumulacija AUC_{τ} u stanju dinamičke ravnoteže u odnosu na prvu dozu iznosila je 3,2 puta.

Procijenjene srednje vrijednosti \pm SD za C_{max} , C_{trough} i AUC_{τ} za DLin-MC3-DMA u stanju dinamičke ravnoteže bile su $40,2 \pm 11,5$ $\mu\text{g/ml}$, $1,75 \pm 0,698$ $\mu\text{g/ml}$ odnosno 1403 ± 105 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Akumulacija AUC_{τ} u stanju dinamičke ravnoteže u odnosu na prvu dozu iznosila je 1,76 puta.

Procijenjene srednje vrijednosti \pm SD za C_{max} , C_{trough} i AUC_{τ} za PEG₂₀₀₀-C-DMG u stanju dinamičke ravnoteže bile su $4,22 \pm 1,22$ $\mu\text{g/ml}$, $0,0236 \pm 0,0093$ $\mu\text{g/ml}$ odnosno $145 \pm 64,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Nije bilo akumulacije AUC_{τ} u stanju dinamičke ravnoteže u odnosu na prvu dozu.

Distribucija

Vezanje lijeka Onpattro za proteine u plazmi je nisko, s time da je zabilježeno $\leq 2,1$ % vezanja *in vitro* za humani serumski albumin i humani $\alpha 1$ -kiseli glikoprotein. Uz režim doziranja od 300 mikrograma po kg svaka 3 tjedna, srednja vrijednost \pm SD volumena distribucije (V_{ss}) patisirana, DLin-MC3-DMA i PEG₂₀₀₀-C-DMG u stanju dinamičke ravnoteže bila je $0,26 \pm 0,20$ l/kg, $0,47 \pm 0,24$ l/kg odnosno $0,13 \pm 0,05$ l/kg.

Biotransformacija

Patisiran se metabolizira posredstvom nukleaza u nukleotide različitih duljina. DLin-MC3-DMA se primarno metabolizira hidrolizom u 4-dimetilaminobutiratnu kiselinu (DMBA). PEG₂₀₀₀-C-DMG se gotovo nimalo ne metabolizira.

Eliminacija

Uz režim doziranja od 300 mikrograma po kg svaka 3 tjedna, srednja vrijednost \pm SD klirensa patisirana iz plazme u stanju dinamičke ravnoteže (CL_{ss}) bila je $3,0 \pm 2,5$ ml/h/kg. Srednja vrijednost \pm SD terminalnog poluvremena eliminacije ($t_{1/2\beta}$) patisirana bila je $3,2 \pm 1,8$ dana. Manje od 1 % patisirana iz primijenjene doze izlučeno je u urinu u nepromijenjenom obliku.

Procijenjena srednja vrijednost \pm SD klirensa DLin-MC3-DMA u stanju dinamičke ravnoteže bila je $2,1 \pm 0,8$ ml/h/kg. Nakon 96 sati u urinu je bilo izlučeno približno 5,5 % DLin-MC3-DMA u obliku metabolita (DMBA).

Procijenjena srednja vrijednost \pm SD klirensa PEG₂₀₀₀-C-DMG u stanju dinamičke ravnoteže bila je $2,1 \pm 0,6$ ml/h/kg. U štakora i majmuna PEG₂₀₀₀-C-DMG izlučuje se nepromijenjen putem žuči. Izlučivanje PEG₂₀₀₀-C-DMG u ljudi nije izmjereno.

Linearnost/nelinearnost

Izloženost patisirana i lipidnim komponentama (DLin-MC3-DMA i PEG₂₀₀₀-C-DMG) povećavala se razmjerno povećanju doze kroz raspon procijenjen u kliničkim ispitivanjima (10 do 500 mikrograma po kg). Patisiran i lipidne komponente pokazuju linearnu i vremenski neovisnu farmakokinetiku kod kronične primjene uz režim doziranja od 300 mikrograma po kg svaka 3 tjedna.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Povećanje doze patisirana rezultiralo je većim smanjenjem proteina TTR, s time da su najveća smanjenja dostigla plato pri izlaganju patisirana postignutom uz doziranje od 300 mikrograma po kg svaka 3 tjedna.

Interakcije

Komponente lijeka Onpattro nisu inhibitori ni induktori enzima citokroma P450 ni transporteri, osim za CYP2B6 (vidjeti dio 4.5). Patisiran nije supstrat enzima citokroma P450.

Posebne populacije

Spol i rasa

Na temelju kliničkih ispitivanja nisu utvrđene značajne razlike u farmakokinetičkim parametrima u stanju dinamičke ravnoteže ili smanjenju proteina TTR prema spolu ili rasi (ne-bijela u odnosu na bijelu rasu).

Težina

Nema dostupnih podataka za bolesnike s tjelesnom težinom ≥ 110 kg.

Stariji bolesnici

U placebom kontroliranom ispitivanju, 62 (41,9 %) bolesnika liječena lijekom Onpattro bila su u dobi od ≥ 65 godina, a 9 (6,1 %) bolesnika bilo je u dobi od ≥ 75 godina. Nije bilo značajnih razlika u farmakokinetičkim parametrima u stanju dinamičke ravnoteže ili smanjenju proteina TTR među bolesnicima u dobi < 65 godina i onih ≥ 65 godina.

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih analiza utvrđeno je da blago oštećenje funkcije jetre (bilirubin ≤ 1 x GGN i AST > 1 x GGN, ili bilirubin $> 1,0$ do $1,5$ x GGN i bilo koja vrijednost AST-a) nema utjecaja na izloženost patisiranu ili smanjenje proteina TTR u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre. Onpattro nije ispitan u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Presadivanje jetre

U kliničkom ispitivanju u bolesnika s hATTR amiloidozom koji su prethodno bili podvrgnuti presađivanju jetre, farmakokinetički parametri u stanju dinamičke ravnoteže i smanjenje TTR-a bili su usporedivi s onima uočenim u bolesnika kod kojih nije presađena jetra.

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju populacijskih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih analiza utvrđeno je da blago ili umjereno oštećenje funkcije bubrega (eGFR ≥ 30 do < 90 ml/min/1,73 m²) nema utjecaja na izloženost patisiranu ili smanjenje proteina TTR u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Onpattro nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ni završnim stadijem bubrežne bolesti.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksikologija

Jetra i slezena bile su primarni ciljni organi toksičnosti i kod štakora i kod majmuna. Intravenska primjena lijeka Onpattro dovela je do povećanja jetrenih proba u serumu (alanin aminotransferaza [ALT], AST, alkalna fosfataza [ALP] i/ili ukupni bilirubin) i histopatoloških nalaza jetre (nekroza jetrenih/pojedinačnih stanica, upala, odlaganje pigmenta i/ili infiltracija monocita) pri dozama > 100 mikrograma po kg svaka 4 tjedna i $> 1,0$ mg/kg svaka 3 tjedna kod štakora odnosno majmuna. U slezeni štakora zabilježena je limfoidna atrofija/nekroza i histiocitoza u bijeloj pulpi, a u slezeni majmuna zabilježena je hipocelularnost crvene pulpe.

Općenito, svi nalazi opaženi na kraju doziranja u ispitivanjima toksičnosti na štakorima i majmunima pokazali su ili potpuni oporavak ili manju težinu na kraju razdoblja oporavka od 60-90 dana, što znači da su toksičnosti bile barem djelomično reverzibilne.

Genotoksičnost/kancerogenost

Onpattro nije pokazao genotoksični potencijal *in vitro* i *in vivo* i nije bio kancerogen kod transgeničnih miševa RasH2.

Reproduktivna toksičnost

Iako je u štakora, primjenom zamjenskog lijeka za štakore, u roditelja opaženo smanjenje razina TTR-a ($\geq 90\%$), tiroksina ($\geq 66\%$) i vitamina A ($\geq 75\%$) u serumu, nije zabilježen učinak na plodnost u mužjaka ili ženki, na embrio-fetalni razvoj, ili prenatalni i postnatalni razvoj.

U kunića je Onpattro doveo do spontanih pobačaja, smanjenog embrio-fetalnog preživljenja i smanjenja tjelesne težine fetusa pri dozama toksičnim za majku ≥ 1 mg/kg (ekvivalent doze za ljude [engl. *human equivalent dose*, HED] je 3,2 puta preporučena doza za ljude [engl. *recommended human dose*, RHD]). Budući da patisiran nije farmakološki aktivan u kunića, ti učinci nisu posljedica smanjenja TTR-a, tiroksina ili vitamina A.

Intravenska primjena lijeka Onpattro nije imala učinka na procjene reproduktivne sposobnosti mužjaka u spolno zrelih makaki majmuna.

Kod ženki štakora u laktaciji, patisiran nije bio prisutan u mlijeku, iako su male količine lipidnih komponenata Dlin-MC3-DMA i PEG₂₀₀₀-C-DMG bile prisutne u mlijeku (do 7 % istodobnih koncentracija u majčinoj plazmi). U mladunaca nije bilo nuspojava.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Dlin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraen-19-il-4-(dimetilamino) butanoat)
PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(miristoloksi)propanoksi]karbonilamin}propil)- ω -metoksi,
polioksietilen)

DSPC (1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin)

Kolesterol

Natrijev hidrogenfosfat, heptahidrat

Kalijev dihidrogenfosfat, bezvodni

Natrijev klorid

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

3 godine.

Nakon razrjeđivanja

Dokazana kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni je 16 sati na sobnoj temperaturi (do 30 °C). S mikrobiološkog stajališta, preporučuje se odmah primijeniti lijek. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 16 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili na sobnoj temperaturi (do 30 °C), uključujući trajanje infuzije.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Ako Onpattro nije moguće čuvati u hladnjaku, može se čuvati na sobnoj temperaturi do 25 °C do 14 dana.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa I s čepom od klorobutyla i aluminijskim prstenastim zatvaračem.
Veličina pakiranja od 1 bočice sadržava 5 ml koncentrata.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu uporabu.

Onpattro se mora razrijediti otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) prije intravenske infuzije. Razrijeđenu otopinu za infuziju treba pripremiti zdravstveni radnik koristeći se aseptičnom tehnikom kako slijedi:

- Izvadite Onpattro iz hladnjaka. Nemojte tresti ili vrtjeti.
- Ako se bočica zamrznuła, zbrinite je.
- Vizualno provjerite lijek za prisutnost čestica i promjenu boje. Nemojte upotrijebiti lijek ako je promijenio boju ili ako sadrži vidljive čestice. Onpattro je bijela do bjelkasta, opalescentna, homogena otopina. Na unutarnjoj stijenci bočice može se primijetiti bijela do bjelkasta obloga, najčešće na mjestu dodira tekućine i praznog prostora. Bijela do bjelkasta obloga ne utječe na kvalitetu lijeka.
- Izračunajte potrebni volumen lijeka Onpattro na temelju preporučene doze temeljene na težini (vidjeti dio 4.2).
- Izvucite cjelokupni sadržaj jedne ili više bočica u jednu sterilnu štrcaljku.
- Filtrirajte Onpattro kroz sterilni filtar za štrcaljke veličine 0,45 mikrona od polietersulfona (PES) u sterilni spremnik.
- Izvucite potrebni volumen filtriranog lijeka Onpattro iz sterilnog spremnika pomoću sterilne štrcaljke.
- Razrijedite potrebni volumen filtriranog lijeka Onpattro u vrećici za infuziju koja sadrži otopinu natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) do ukupnog volumena od 200 ml. Koristite se vrećicama za infuziju koje ne sadrže di(2-etilheksil)ftalat (DEHP).
- Nježno preokrenite vrećicu da biste izmiješali otopinu. Nemojte tresti. Nemojte miješati ili razrjeđivati s drugim lijekovima.
- Zbrinite neiskorištenu količinu lijeka Onpattro. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1320/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. kolovoza 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 04 travnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Onpattro u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja (MAH) mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskih materijala uključujući načine priopćavanja, modalitete distribucije i druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj će lijek Onpattro biti stavljen u promet, svi zdravstveni radnici i bolesnici dobiju edukacijske materijale kako bi se zajamčila sigurna i održiva primjena lijeka kod kuće, čime se želi spriječiti i/ili minimizirati važan identificirani rizik od reakcija povezanih s infuzijom.

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike treba uključivati informacije o:

- prikladnosti bolesnika za primjenu infuzije kod kuće

- zahtjevima prilikom davanja infuzije kod kuće, uključujući dostupnost i pravovremenu primjenu odgovarajuće premedikacije
- odgovarajućoj brzini infuzije
- znakovima i simptomima reakcija povezanih s infuzijom
- što poduzeti u slučaju reakcije povezane s infuzijom te u hitnom slučaju
- koracima koje treba uzeti u obzir kako bi se spriječile daljnje reakcije povezane s infuzijom
- razlozima koji će liječnike potaknuti na procjenu mora li bolesnik prestati primati infuzije kod kuće i nastaviti s infuzijama u bolnici.

Edukacijski materijal za bolesnike (vodič za davanje infuzije kod kuće s detaljnim opisom koraka koje treba provesti tijekom davanja infuzije kod kuće) treba uključiti informacije o:

- tome kako se daje infuzija
- mogućnosti da se pojave reakcije povezane s infuzijom
- znakovima i simptomima reakcija povezanih s infuzijom
- potrebi da se bolesnici odmah obrate liječniku ako opaze bilo kakve znakove i simptome reakcija povezanih s infuzijom.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Onpattro 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju patisiran

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži patisirannatrij u količini koja odgovara 2 mg patisirana.

Jedna bočica sadrži patisirannatrij u količini koja odgovara 10 mg patisirana, u obliku lipidnih nanočestica.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

DLin-MC3-DMA

PEG₂₀₀₀-C-DMG

DSPC

Kolesterol

Natrijev hidrogenfosfat, heptahidrat

Kalijev dihidrogenfosfat, bezvodni

Natrijev klorid

Voda za injekcije

Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

10 mg/5 ml

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

i.v. primjena nakon razrjeđivanja.

Nemojte tresti ili vrtjeti.

Samo za jednokratnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1320/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Onpattro

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
BOČICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Onpattro 2 mg/ml sterilni koncentrat
patisiran
i.v. primjena nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Nemojte tresti ili vrtjeti.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

10 mg/5 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Onpattro 2 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju patisiran

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svojem liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Onpattro i za što se koristi
2. Što trebate znati prije primanja lijeka Onpattro
3. Kako se Onpattro daje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Onpattro
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Onpattro i za što se koristi

Djelatna tvar u lijeku Onpattro je patisiran.

Onpattro je lijek za liječenje nasljedne bolesti koja se naziva nasljedna amiloidoza posredovana transtiretinom (hATTR amiloidoza).

hATTR amiloidozu uzrokuju problemi s proteinom u tijelu koji se naziva „transtiretin” (TTR).

- Taj protein uglavnom nastaje u jetri te u tijelu prenosi vitamin A i druge tvari.
- U ljudi koji boluju od ove bolesti, pogrešno oblikovani proteini TTR spajaju se u nakupine i stvaraju naslage koje se nazivaju „amiloid”.
- Amiloid se može nakupiti oko živaca, srca i na drugim mjestima u tijelu, sprečavajući njihov normalan rad. Na taj način nastaju simptomi bolesti.

Onpattro djeluje tako što smanjuje količinu proteina TTR koje stvara jetra.

- To znači da u krvi ima manje proteina TTR koji mogu stvoriti amiloid.
- Na taj način pomaže se ublažavanju učinaka ove bolesti.

Onpattro se primjenjuje samo u odraslih.

2. Što trebate znati prije primanja lijeka Onpattro

Ne smijete primiti Onpattro

- ako ste ikad imali tešku alergijsku reakciju na patisiran ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako niste sigurni, obratite se svojem liječniku ili medicinskoj sestri prije nego što primite Onpattro.

Upozorenja i mjere opreza

Reakcije povezane s infuzijom

Onpattro se daje kapanjem u venu (što se naziva „intravenska infuzija“). Tijekom liječenja lijekom Onpattro može doći do reakcija na ovu infuziju. Prije svake infuzije primit ćete lijekove koji pomažu smanjiti vjerojatnost reakcija povezanih s infuzijom (pogledajte „Lijekovi koji se daju tijekom liječenja lijekom Onpattro“ u dijelu 3).

Odmah se obratite svojem liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite znakove reakcije povezane s infuzijom. Ti su znakovi navedeni na početku dijela 4.

Ako imate reakciju povezanu s infuzijom, Vaš liječnik ili medicinska sestra možda će usporiti ili prekinuti Vašu infuziju, ili ćete možda morati uzeti druge lijekove radi kontrole simptoma. Kad te reakcije prestanu ili se ublaže, Vaš liječnik ili medicinska sestra može odlučiti ponovno pokrenuti infuziju.

Nedostatak vitamina A

Liječenje lijekom Onpattro smanjuje količinu vitamina A u Vašoj krvi. Vaš će Vam liječnik izmjeriti razinu vitamina A. Ako su Vam razine vitamina A niske, Vaš će liječnik pričekati da Vam se razine vitamina A vrate na normalne vrijednosti te da se svi simptomi nastali zbog nedostatka vitamina A povuku prije nego što započnete liječenje lijekom Onpattro. Simptomi nedostatka vitamina A mogu uključivati:

- slabljenje noćnog vida, suhoću očiju, slab vid, nejasan ili zamagljen vid.

Ako imate problema s vidom ili bilo kakve druge probleme s očima dok uzimate lijek Onpattro, morate se obratiti svojem liječniku. Liječnik Vas može poslati na pregled specijalistu za oči ako je to potrebno.

Liječnik će Vas zamoliti da svakodnevno uzimate nadomjestak vitamina A tijekom liječenja lijekom Onpattro.

I previsoke i preniske razine vitamina A mogu štetno djelovati na razvoj Vašeg nerođenog djeteta. Stoga žene reproduktivne dobi ne smiju biti trudne kada započinju liječenje lijekom Onpattro i moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju (pogledajte dio „Trudnoća, dojenje i kontracepcija“ u nastavku).

Obratite se svojem liječniku ako planirate trudnoću. Liječnik će Vam možda savjetovati da prestanete uzimati lijek Onpattro. Liječnik će poduzeti što je potrebno da Vam se razina vitamina A vrati na normalne vrijednosti prije nego što pokušate zatrudnjeti.

Obratite se svojem liječniku ako ste neplanirano zatrudnjeli. Liječnik će Vam možda savjetovati da prestanete uzimati lijek Onpattro. Tijekom prva 3 mjeseca trudnoće liječnik će Vam možda reći da prestanete uzimati nadomjestak vitamina A. Tijekom posljednjih 6 mjeseci trudnoće, ako Vam se razina vitamina A u krvi još nije vratila na normalne vrijednosti, morate nastaviti uzimati nadomjestak vitamina A zbog povećanog rizika od nedostatka vitamina A u posljednja 3 mjeseca trudnoće.

Djeca i adolescenti

Onpattro se ne preporučuje djeci i adolescentima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i Onpattro

Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Važno je da se obratite liječniku ili medicinskoj sestri ako uzimate neki od sljedećih lijekova, jer će Vam liječnik možda trebati promijeniti dozu:

- bupropion, lijek koji se primjenjuje za liječenje depresije ili kao pomoć pri prestanku pušenja
- efavirenz, lijek koji se primjenjuje za liječenje infekcije HIV-om i AIDS-a.

Trudnoća, dojenje i kontracepcija

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

Žene u reproduktivnoj dobi

Onpattro će Vam smanjiti razinu vitamina A u krvi, što je važno za normalan razvoj Vašeg nerođenog djeteta. Ako ste žena u reproduktivnoj dobi, trebate primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Onpattro. O odgovarajućim metodama kontracepcije savjetujte se sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom. Potrebno je isključiti mogućnost trudnoće prije početka liječenja lijekom Onpattro.

Trudnoća

Nemojte uzimati Onpattro ako ste trudni, osim ako Vam je to savjetovao liječnik. Ako ste u reproduktivnoj dobi i namjeravate se liječiti lijekom Onpattro, morate primjenjivati učinkovitu kontracepciju.

Dojenje

Sastojci lijeka Onpattro mogu se izlučiti u majčino mlijeko. Savjetujte se sa svojim liječnikom o prekidu dojenja ili liječenja lijekom Onpattro.

Upravljanje vozilima i strojevima

Smatra se da Onpattro ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Vaš će Vam liječnik objasniti možete li sigurno upravljati vozilima i strojevima s obzirom na Vaše stanje.

Onpattro sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 3,99 miligrama (mg) natrija (glavni sastojak kuhinjske/stolne soli) po mililitru (ml). To je 0,2 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija u prehrani odrasle osobe.

3. Kako se Onpattro daje

Koliko se lijeka Onpattro daje

- Vaš liječnik će odrediti koliko ćete lijeka Onpattro primiti – to će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini.
- Uobičajena doza lijeka Onpattro je 300 mikrograma po kilogramu (kg) tjelesne težine koja se daje jednom svaka 3 tjedna.

Kako se Onpattro daje

- Onpattro će Vam dati liječnik ili medicinska sestra.
- Daje se kapanjem u venu (u obliku „intravenske infuzije”), obično tijekom približno 80 minuta.

Ako nemate problema s infuzijama u klinici, Vaš liječnik će s Vama razgovarati o mogućnosti da Vam zdravstveni radnik daje infuzije kod kuće.

Lijekovi koje ćete primiti tijekom liječenja lijekom Onpattro

Približno 60 minuta prije svake infuzije lijeka Onpattro primit ćete lijekove koji pomažu smanjiti rizik od reakcija povezanih s infuzijom (vidjeti dio 4). Ti lijekovi uključuju antihistaminike, kortikosteroid (lijek koji suzbija upalu) i lijek za ublažavanje boli.

Koliko dugo treba uzimati Onpattro

Vaš će Vam liječnik objasniti koliko dugo trebate primiti Onpattro. Nemojte prekidati liječenje lijekom Onpattro bez prethodne upute svojeg liječnika.

Ako primite previše lijeka Onpattro

Ovaj lijek dat će Vam Vaš liječnik ili medicinska sestra. Iako to nije vjerojatno, ako primite previše lijeka (prekomjernu dozu), Vaš će liječnik ili medicinska sestra provjeriti imate li nuspojava.

Ako propustite dozu lijeka Onpattro

Ako propustite zakazani termin za primanje lijeka Onpattro, pitajte svojeg liječnika ili medicinsku sestru o zakazivanju sljedećeg termina.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom vrlo su česte (mogu se javiti kod više od 1 od 10 osoba).

Odmah se obratite svojem liječniku ili medicinskoj sestri ako tijekom liječenja primijetite bilo koji od sljedećih znakova reakcije povezane s infuzijom. Infuziju će možda trebati usporiti ili prekinuti i možda ćete morati uzimati druge lijekove radi liječenja reakcije.

- bol u trbuhu
- mučnina
- bolovi u tijelu, uključujući bol u leđima, vratu ili zgobovima
- glavobolja
- umor
- zimica
- omaglica
- kašalj, nedostatak zraka i ostale poteškoće s disanjem
- crvenilo lica ili tijela (navale crvenila), topla koža, osip ili svrbež
- nelagoda ili bol u prsnom košu
- ubrzan puls
- sniženi ili povišeni krvni tlak; neki bolesnici su tijekom primanja infuzije izgubili svijest zbog niskog tlaka
- bol, crvenilo, osjećaj žarenja ili oticanje na ili u blizini mjesta primjene infuzije
- oticanje lica
- promjene u boji ili tonu glasa (promuklost)

Ostale nuspojave

Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- oticanje ruku ili nogu (periferni edem)

Česte: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- bol u zglobovima (artralgija)
- grčevi u mišićima
- probavne tegobe (dispepsija)
- nedostatak zraka (dispneja)
- crvenilo kože (eritem)
- omaglica ili vrtoglavica (vertigo)
- začepljen nos ili curenje nosa (rinitis)
- nadražnost ili infekcija dišnih puteva (sinusitis, bronhitis)

Manje česte: mogu se javiti u manje od 1 na 100 infuzija

- curenje lijeka u okolno tkivo na mjestu primjene infuzije što može prouzročiti oticanje ili crvenilo

Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od prethodno navedenih nuspojava.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Onpattro

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.

Ako Onpattro nije moguće čuvati u hladnjaku, može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) do 14 dana.

Lijekovi se ne smiju baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Vaš će zdravstveni radnik baciti lijekove koji se više ne koriste. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što sadrži Onpattro

- Djelatna tvar je patisiran.
- Jedan ml sadrži patisirannatrij u količini koja odgovara 2 mg patisirana.
- Jedna bočica sadrži patisirannatrij u količini koja odgovara 10 mg patisirana.
- Drugi sastojci su Dlin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraen-19-il-4-(dimetilamino) butanoat), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α-(3'-{[1,2-di(miristiloksi)propanoksi]karbonilamin}propil)-ω-metoksi, polioksietilen), DSPC (1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfokolin), kolesterol, natrijev

hidrogenfosfat heptahidrat, bezvodni kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid i voda za injekcije (pogledajte „Onpattro sadrži natrij” u dijelu 2).

Kako Onpattro izgleda i sadržaj pakiranja

- Onpattro je bijeli do bjelkasti, opalescentni, homogeni koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).
- Onpattro se isporučuje u kutijama u kojima se nalazi po jedna bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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@genesishpharmagroup.com

България

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

Nederland

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

Česká republika

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

Norge

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

Danmark

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

Österreich

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

Deutschland

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

Polska

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

Ελλάδα

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

Slovenija

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Potrebna premedikacija

Svi bolesnici trebaju primiti premedikaciju prije primjene lijeka Onpattro radi smanjenja rizika od reakcija povezanih s infuzijom. Na dan infuzije lijeka Onpattro potrebno je primijeniti sve sljedeće lijekove najmanje 60 minuta prije početka infuzije:

- Intravenski kortikosteroid (10 mg deksametazona ili ekvivalent)
- Oralni paracetamol (500 mg)
- Intravenski H1 blokator (50 mg difenhidramina ili ekvivalent)
- Intravenski H2 blokator (50 mg ranitidina ili ekvivalent)

U slučaju da neke od premedikacija nisu dostupne ili ih bolesnici ne podnose intravenskom primjenom, mogu se primijeniti ekvivalenti oralnim putem.

Ako je klinički indicirano, doza kortikosteroida može se postepeno smanjivati u koracima ne većim od 2,5 mg do najmanje doze od 5 mg deksametazona (intravenski, i.v.) ili ekvivalenta. Potrebno je da

bolesnik primi najmanje 3 uzastopne infuzije lijeka Onpattro bez pojave reakcija povezanih s infuzijom prije svakog smanjenja premedikacije kortikosteroida.

Za smanjenje rizika od reakcija povezanih s infuzijom mogu se primijeniti dodatne ili veće doze jedne ili više premedikacija, ako je to potrebno.

Priprema otopine za infuziju

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu uporabu.

Onpattro se mora razrijediti otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) prije intravenske infuzije. Razrijeđenu otopinu za infuziju treba pripremiti zdravstveni radnik koristeći se aseptičnom tehnikom kako slijedi:

- Izvadite Onpattro iz hladnjaka. Nemojte tresti ili vrtjeti.
- Ako se bočica zamrzнула, zbrinite je.
- Vizualno provjerite lijek za prisutnost čestica i promjenu boje. Nemojte upotrijebiti lijek ako je promijenio boju ili ako sadrži vidljive čestice. Onpattro je bijela do bjelkasta, opalescentna, homogena otopina. Na unutarnjoj stijenci bočice može se primijetiti bijela do bjelkasta obloga, najčešće na mjestu dodira tekućine i praznog prostora. Bijela do bjelkasta obloga ne utječe na kvalitetu lijeka.
- Izračunajte potrebni volumen lijeka Onpattro na temelju preporučene doze temeljene na težini.
- Izvucite cjelokupni sadržaj jedne ili više bočica u jednu sterilnu štrcaljku.
- Filtrirajte Onpattro kroz sterilni filter za štrcaljke veličine 0,45 mikrona od polietersulfona (PES) u sterilni spremnik.
- Izvucite potrebni volumen filtriranog lijeka Onpattro iz sterilnog spremnika pomoću sterilne štrcaljke.
- Razrijedite potrebni volumen filtriranog lijeka Onpattro u vrećici za infuziju koja sadrži otopinu natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) do ukupnog volumena od 200 ml. Koristite se vrećicama za infuziju koje ne sadrže di(2-etilheksil)ftalat (DEHP).
- Nježno preokrenite vrećicu da biste izmiješali otopinu. Nemojte tresti. Nemojte miješati ili razrjeđivati s drugim lijekovima.
- Zbrinite neiskorištenu količinu lijeka Onpattro. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.
- Onpattro ne sadrži konzervanse. Razrijeđenu otopinu potrebno je primijeniti odmah nakon pripreme. Ako se ne primijeni odmah, otopinu razrijeđenu u vrećici za infuziju čuvajte na sobnoj temperaturi (do 30 °C) ili na temperaturi od 2 °C do 8 °C do 16 sati (uključujući trajanje infuzije). Ne zamrzavati.

Primjena

Onpattro je namijenjen za intravensku primjenu.

- Onpattro se mora razrijediti prije intravenske infuzije.
- Mora se upotrijebiti zasebna infuzijska linija s kompletom za infuziju s ugrađenim filtrom od PES-a s porama od 1,2 mikrona. Moraju se koristiti kompleti za infuziju koji ne sadrže di(2-etilheksil)ftalat (DEHP).
- Razrijeđenu otopinu lijeka Onpattro treba primjenjivati putem intravenske infuzije približno 80 minuta početnom brzinom infuzije od približno 1 ml/min prvih 15 minuta, a zatim povećati brzinu na približno 3 ml/min za ostatak infuzije. Trajanje infuzije može se produžiti u slučaju reakcije povezane s infuzijom.
- Onpattro se mora primjenjivati kroz cjevčicu za venski pristup sigurnog i neometanog protoka. Mjesto infuzije treba pratiti radi moguće infiltracije tijekom primjene. U slučaju sumnje na ekstrasvazaciju, treba postupiti u skladu sa standardnom lokalnom praksom za lijekove koji nisu vezikanti.
- Bolesnika treba nadzirati tijekom i, ako je klinički indicirano, nakon infuzije.
- Nakon završetka infuzije, komplet za intravensku primjenu treba isprati otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9 %) kako biste bili sigurni da je primijenjen sav lijek.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za patisiran, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o disfoniji dobivene iz kliničkog(ih) ispitivanja i spontanijih prijava koji, u nekim slučajevima, uključuju blisku vremensku povezanost između primjene lijeka i nuspojava, pozitivan *dechallenge* i/ili *rechallenge*, te uzimajući u obzir vjerojatan mehanizam djelovanja, glavni izvjestitelj PRAC-a smatra da je uzročno-posljedična veza između patisirana i disfonije barem razumna mogućnost. Glavni izvjestitelj PRAC-a zaključio je da je shodno tome potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže patisiran.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za patisiran, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) patisiran nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.