

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Onpattro 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2 mg patiziránnal egyenértékű patizirán-nátriumot tartalmaz milliliterenként.

10 mg lipid nanorészecskéként formulázott patizirán-nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

Ismert hatású segédanyag

A koncentrátum 3,99 mg nátriumot tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Fehér vagy csaknem fehér színű, opálos, homogén oldat (körülbelül pH 7 értékkel).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Onpattro a hereditár, 1. vagy 2. stádiumú polineuropátiával járó, transztiretin által közvetített amyloidosis (hATTR amyloidosis) kezelésére javallott felnőtteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést az amyloidosis kezelésében gyakorlott orvos felügyeletével kell megkezdeni.

Adagolás

Az Onpattro javasolt adagja 300 mikrogramm/ttkg, amelyet intravénás (iv.) infúzióban adnak be 3 hetente egyszer.

Az adagolás kiszámítása az aktuális testtömeg alapján történik. A ≥ 100 kg súlyú betegeknél a legnagyobb ajánlott adag 30 mg.

A kezelést a betegség lefolyása során a tünetek megjelenése után a lehető leghamarabb meg kell kezdeni (lásd 5.1 pont). A kezelés folytatásáról szóló döntést azoknál a betegeknél, akiknél a betegség a 3. stádiumú polyneuropathiáig előrehalad, az orvosnak kell meghoznia az összes előny és kockázat felmérése alapján (lásd 5.1 pont).

Onpattro-val kezelt betegeknél, napi körülbelül 2500 NE A-vitamin pótlás javasolt (lásd 4.4 pont).

Szükséges premedikáció

Minden betegnek az Onpattro alkalmazása előtt premedikációban kell részesülnie az infúzióval kapcsolatos reakciók (IRR) kockázatának csökkentése céljából. (lásd 4.4 rész). Az alábbi gyógyszerek közül az összeset be kell adni minden betegnek az Onpattro infúzió adásának napján, legalább 60 perccel az infúzió beadásának megkezdése előtt:

- Intravénás kortikoszteroid (10 mg dexametazon, vagy ezzel egyenértékű gyógyszer)
- Orális paracetamol (500 mg)
- Intravénás H1-blokkoló (50 mg difenhidramin, vagy ezzel egyenértékű gyógyszer)
- Intravénás H2-blokkoló (50 mg ranitidin, vagy ezzel egyenértékű gyógyszer)

Ha a premedikáció nem áll rendelkezésre, vagy intravénásan nem tolerált, az egyenértékű gyógyszerek orálisan is alkalmazhatóak.

Ha klinikailag indokolt, a kortikoszteroid legfeljebb 2,5 mg-os lépésekben csökkenthető a minimális 5 mg-os dexametazon adagra (iv.) vagy annak ekvivalensére. A betegeknek legalább 3 egymást követő iv. Onpattro-infúziót kellett kapniuk IRR jelentkezése nélkül, mielőtt elvégzik a kortikoszteroid premedikáció csökkentésének egyes lépéseit.

Ha szükséges, az IRR kockázatának csökkentése érdekében további vagy nagyobb dózisok, vagy több premedikáció is alkalmazható (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Kihagyott dózis

Ha egy adag kimaradt, az Onpattro-t be kell adni, amint lehetséges.

- Ha az Onpattro-t a kimaradt adagtól számított 3 napon belül adják be, az adagolást a beteg eredeti ütemtervének megfelelően kell folytatni.
- Ha az Onpattro-t a kimaradt adagtól számított 3 napon túl adják be, az adagolást ettől az időponttól számítva kell beadni 3 hetente.

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 éves vagy annál idősebb betegek esetében adagmódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására (bilirubin $\leq 1 \times$ normálérték felső határa [ULN, upper limit of normal] és glutamát-oxalacetát-transzamináz [GOT] $> 1 \times$ ULN, vagy bilirubin $> 1,0-1,5 \times$ ULN és bármely GOT). Az Onpattro-t mérsékelt vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták, és az alkalmazása nem javasolt ezeknél a betegeknél, kivéve ha a várt klinikai előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására (becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR] $\geq 30 - < 90$ ml/perc/1,73 m²). Az Onpattro-t súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében nem vizsgálták és az alkalmazása nem javasolt ezeknél a betegeknél, kivéve ha a várt klinikai előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Onpattro biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében még nem állapították meg. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Onpattro intravénás infúzióként adható.

- Az Onpattro-t az intravénás alkalmazás előtt hígítani kell (lásd 6.6 pont).
- Kizárólag erre a célra használt infúziós szerelékkel kell használni 1,2 mikronos poliéter-szulfon (PES) belső infúziós szűrőt tartalmazó infúziós készlettel. Az infúziós készleteknek és szereléseknek di(2-etilhexil)ftalát (DEHP)-mentesnek kell lenniük.
- A hígított Onpattro oldatot intravénás infúzióban kell beadni körülbelül 80 percen keresztül. Az első 15 percben kb. 1 ml/perc kezdeti sebességgel, majd az infúzió hátralevő részét

kb. 3 ml/percre megemelt sebességgel kell beadni. Infúzióval kapcsolatos reakció (IRR) esetén az infúzió beadásának az időtartama meghosszabbítható (lásd 4.4 pont).

- Az Onpattro-t szabadon folyó vénás kanülön keresztül kell beadni. A beadás közben ellenőrizni kell az infúzió beadásának helyét az esetleges infiltráció észlelésére. A feltételezett extravasatiót az egyéb nem hólyagképző szerekre vonatkozó helyi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.
- A beteget meg kell figyelni az infúzió beadása során, és ha klinikailag indokolt, az infúzió beadását követően is (lásd 4.4 pont).
- A teljes gyógyszer mennyiség beadása érdekében az infúzió beadása után az intravénás kanült át kell mosni 9 mg/ml (0,9%) nátrium-kloridoldattal.

Az Onpattro-infúzió otthoni beadása megfontolható azoknál a betegeknél, akik legalább 3 Onpattro-infúziót jól toleráltak a kórházban. Az arra vonatkozó döntést, hogy az infúzió beadása a beteg otthonában történjék a kezelőorvos értékelését és javaslatát követően kell meghozni. Az otthoni infúziót egészségügyi szakembernek kell beadnia.

4.3 Ellenjavallatok

A hatóanyaggal szembeni vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos túlérzékenység (pl. anaphylaxiás vagy anaphylactoid reakció) kórtörténetével rendelkező betegeknél.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Infúzióval kapcsolatos reakciók (IRR)

Az Onpattro-val kezelt betegeknél az infúzióval kapcsolatos reakciók előfordulását figyelték meg. Az infúzióval kapcsolatos reakciókat tapasztaló betegeknél az első infúzióval kapcsolatos reakció az első 2 infúzió beadása során jelentkezett (lásd a 4.8 pontot). A klinikai vizsgálatok során az infúzióval kapcsolatos reakciók leggyakoribb tünetei (amelyeket a betegek $\geq 2\%$ -ánál jelentettek) a kipirulás, hátfájás, hányinger, hasi fájdalom, dyspnoe és a fejfájás voltak. Az IRR-ek közé tartozhat a hypotensio és a syncope is.

Az infúzióval kapcsolatos reakciók kockázatának csökkentésére, az Onpattro adásának napján, legalább 60 perccel az infúzió beadásának megkezdése előtt, minden betegnek premedikációt kell kapnia (lásd 4.2 pont). Infúzióval kapcsolatos reakció előfordulása esetén mérlegelni kell a beadási sebesség lassítását vagy az infúzió adagolás megszakítását és orvosilag indokolt teendők megkezdését kell megfontolni (pl. kortikoszteroidokkal vagy más tüneti kezeléssel), ha klinikailag indokolt. Ha az infúziót megszakítják, a tünetek megszűnését követően fontolóra lehet venni az infúzió újraindítását kisebb sebességgel. Súlyos vagy életveszélyes infúzióval kapcsolatos reakció esetén abba kell hagyni az infúzió alkalmazását.

Infúzióval kapcsolatos reakciókat tapasztaló betegek esetében az infúzióval kapcsolatos reakciók csökkentése érdekében előnyös lehet lassabb sebességgel beadni az infúziót vagy további vagy magasabb dózisban beadni egy vagy több premedikációt.

A-vitamin hiány

A szérumban TTR protein csökkentésével az Onpattro-kezelés csökkenti a szérumban mért A-vitamin (retinol) szintet (lásd 5.1 pont). A szérumban mért, normálérték alatti A-vitamin szintet helyre kell állítani és bármilyen, A-vitamin hiány okozta, szemet érintő jelet vagy tünetet a kezelés megkezdése előtt ki kell vizsgálni.

Az Onpattro-kezelésben részesülő betegeknél körülbelül napi 2500 NE orális A-vitamin pótlást kell alkalmazni az A-vitamin hiány okozta szemtoxicitás lehetséges kockázatának csökkentéséhez. Szemészeti szakrendelésbe való beutalás ajánlott, amennyiben A-vitamin hiánnyal összefüggő szemtünetek jelentkeznek, beleértve a csökkent szürkületi látást vagy szürkületi vakságot, tartós szemszárazságot, szemgyulladást, szaruhártya-gyulladást vagy -fekélyesedést, szaruhártya-elvékonyodást vagy szaruhártya-perforációt.

Az Onpattro-kezelés ideje alatt mért szérumban A-vitamin szintet nem szabad az A-vitamin pótlás alapjaként használni (lásd 4.5 pont).

A terhesség első 60 napja alatt, a túl magas és a túl alacsony A-vitamin szint is kapcsolatban állhat a magzati rendellenességek megnövekedett kockázatával. Ezért az Onpattro-kezelés megkezdése előtt ki kell zárni a terhesség lehetőségét, és a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Ha egy nőbeteg teherbe kíván esni, a fogantatás előtt az Onpattro-kezelést és az A-vitamin pótlást meg kell szakítani, a szérumban A-vitamin szintet monitorozni kell és helyre kell állítani.

Nem tervezett terhesség esetén az Onpattro-kezelést meg kell szakítani (lásd 4.6 pont). Az A-vitamin pótlást meg kell szakítani az első trimeszterben, hacsak nem mutatja a terhes nő az A-vitamin hiányának klinikai jeleit. Amennyiben ilyen jelek tapasztalhatók, az A-vitamin pótlás napi dózisa nem haladhatja meg a 2500 NE-t. Amennyiben a második és a harmadik trimeszterben az A-vitamin szint nem tér vissza a normális tartományba, napi 2500 NE A-vitamin pótlásról kell gondoskodni a harmadik trimeszterben jelentkező A-vitamin hiány megnövekedett kockázata miatt.

Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer 3,99 mg nátriumot tartalmaz milliliterenként, amely megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,2%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Hivatalos klinikai gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek. A klinikailag releváns dózisok feletti adagoknál *in vitro* a CYP2B6 indukcióját és időfüggő gátlását figyelték meg. A CYP2B6 szubsztrátokra (pl. bupropion és efavirenz) *in vivo* gyakorolt nettó hatás nem ismert.

Az Onpattro várhatóan nem okoz gyógyszerkölsönhatásokat, vagy várhatóan nem befolyásolja a citokróm P450 enzimek inhibitorai vagy induktorai.

A-vitamin tesztelése

A szérumban TTR egy retinolkötő fehérje hordozója, amely megkönnyíti az A-vitamin vérben történő szállítását. Az Onpattro-kezelés csökkenti a szérumban TTR-szinteket, amely a retinolkötő fehérje és az A-vitamin szérumszintjeinek csökkenését eredményezi. Az A-vitamin szállítása és szöveten keresztül történő felvétele azonban alternatív mechanizmusok segítségével is megvalósulhat a retinolkötő fehérje hiányában. Ez azt eredményezi, hogy az Onpattro-kezelés alatt a szérumban A-vitamin laboratóriumi vizsgálatok nem tükrözik a szervezetben jelenlévő A-vitamin teljes mennyiségét és nem használhatók mérőszámként abból a szempontból, hogy A-vitamin pótlást alkalmaznak-e (lásd 4.4 és 5.1 pont)

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Az Onpattro-kezelés csökkenti a szérumban A-vitamin szintjét. A túl magas és a túl alacsony A-vitamin szint is kapcsolatban állhat a magzati rendellenességek megnövekedett kockázatával. Ezért az Onpattro-kezelés megkezdése előtt ki kell zárni a terhesség lehetőségét, fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Ha egy nőbeteg teherbe kíván esni, a fogantatás előtt az Onpattro-kezelést és az A-vitamin pótlást meg kell szakítani, a szérumban A-vitamin szintet monitorozni kell és helyre kell állítani.

Terhesség

Az Onpattro terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatkísérletekből nem áll rendelkezésre elég információ a reprodukció toxicitása tekintetében (lásd

5.3 pont). A nem kiegyensúlyozott A-vitamin szint megnövekedett teratogén kockázattal járhat, így az Onpattro-t nem szabad terhesség alatt alkalmazni, kivéve ha a terhes beteg klinikai állapota megköveteli a kezelést. Elővigyázatossági intézkedésként az A-vitamin szintjének és a thyroideastimuláló hormon (TSH) szintjének minél hamarabbi mérése szükséges a terhesség korai szakaszában (lásd 5.3 pont). Egy nem tervezett terhesség esetén a magzat szorosan kell monitorozni, különösen az első trimeszter alatt (lásd 4.4 pont). A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmazniuk az Onpattro-kezelés alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az Onpattro kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert toxikológiai adatok a DLin-MC3-DMA and PEG₂₀₀₀-C-DMG lipidkomponensek csekély mennyiségének kiválasztódását igazolták az anyatejbe (részletesen lásd 5.3 pont).

El kell dönteni, hogy a beteg a szoptatást vagy az Onpattro-kezelést hagyja abba, figyelembe véve a szoptatás előnyeit a gyermekre nézve és a kezelés előnyeit az anyára nézve.

Termékenység

Az Onpattro termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok. Állatkísérletek során nem figyeltek meg a hím vagy nőstény fertilitásra gyakorolt nemkívánatos hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A farmakodinámiás és a farmakokinetikai profilok alapján az Onpattro nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Onpattro-val kezelt betegeknél leggyakrabban jelentett mellékhatások a perifériás ödéma (29,7%) és az infúzióval kapcsolatos reakciók (18,9%) voltak. Klinikai vizsgálatokban egy betegnél (0,7%) kellett abbahagyni a kezelést egy infúzióval kapcsolatos reakció miatt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakorisága és a MedDRA rendszer szerinti, szervrendszerenkénti csoportosításban kerülnek felsorolásra a MedDRA szerinti meghatározások alapján. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek bemutatásra. A mellékhatások gyakoriságát az alábbi kategóriák alapján kerültek kifejezésre:

- Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)
- Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)
- Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

5. táblázat: A 300 mikrogramm/kg Onpattro esetében jelentett mellékhatások

Szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Bronchitis	Gyakori
	Sinusitis	Gyakori
	Rhinitis	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Infúzióval kapcsolatos reakció	Nagyon gyakori
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Vertigo	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nehézlégzés	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Dyspepsia	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Erythema	Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Ízületi fájdalom	Gyakori
	Izomgörcsök	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Perifériás ödéma	Nagyon gyakori
	Extravasatio	Nem gyakori

Kiválasztott mellékhatások leírása

Infúzióval kapcsolatos reakciók

Az infúzióval kapcsolatos reakciók tünetei közé tartoznak, többek között az alábbiak: arthralgia vagy fájdalom (beleértve a hát-, nyak- vagy a csont- és izomrendszeri fájdalmat), bőrpír (beleértve az arc erythemáját vagy a bőr melegségét), hányinger, hasi fájdalom, dyspnoe vagy köhögés, dysphonia, mellkasi diszkomfort vagy mellkasi fájdalom, fejfájás, bőrkiütés, viszketés, hidegrázás, szédülés, fáradtság, gyors szívverés vagy palpitáció, hypotensio (ami mellett syncope is jelentkezhethet), hypertensio, arcödéma.

A klinikai vizsgálatok során minden beteg kortikoszteroid, paracetamol és H1- és H2-blokkolókból álló premedikációban részesült az infúzióval kapcsolatos reakciók kockázatának csökkentése érdekében. A kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban az Onpattro-val kezelt betegek 18,9%-a tapasztalt ilyen reakciókat a placebóval kezelt betegek 9,1%-ához viszonyítva. Az Onpattro-val kezelt betegeknél minden infúzióval kapcsolatos reakció súlyossága enyhe (95,2%) vagy közepesen súlyos volt (4,8%). Az infúzióval kapcsolatos reakciót tapasztalt, Onpattro-val kezelt betegek 78,6%-a az első 2 infúzió alkalmával tapasztalta az első infúzióval kapcsolatos reakciót. Az infúzióval kapcsolatos reakciók gyakorisága idővel csökken. Néhány betegnél a kezelés 18 hónapja után még mindig tapasztaltak IRR-t, és közülük néhány betegnél az IRR továbbra is gyakori volt. Kevés infúzióval kapcsolatos reakció vezetett az infúzió adagolásának megszakításához. Klinikai vizsgálatokban az infúzióval kapcsolatos reakciók a betegek < 1%-ánál vezettek az Onpattro végleges abbahagyásához. Az infúzióval kapcsolatos reakciók klinikai kezelését lásd 4.4 pont.

Perifériás ödéma

A placebokontrollos vizsgálatban az Onpattro-val kezelt betegek 29,7%-ánál, a placebóval kezelt betegek 22,1%-ánál számoltak be perifériás ödémáról. Súlyosságát tekintve az összes esemény enyhe vagy közepesen súlyos volt és nem vezetett a kezelés megszakításához. Az Onpattro-val kezelt betegek esetében az események gyakorisága idővel csökkent.

Extravasatio

Klinikai vizsgálatokban az infúziók < 0,5%-ánál figyeltek meg extravasatiót. A jelek és tünetek közé tartozott a phlebitis vagy a thrombophlebitis, az infúzió vagy injekció beadásának helyén kialakuló duzzanat, a dermatitis (subcutan gyulladás), cellulitis, erythema vagy az injekció beadásának helyén történő bőrvörösödés vagy az injekció beadásának helyén kialakuló fájdalom.

Egyéb különleges betegcsoport(ok)

Májtranszplantált betegek

Egy nyílt vizsgálatban, amelyet a polyneuropathia májtranszplantációt követő progresszióját mutató 23 hATTR amyloidosisos betegnél végeztek, a patizirán biztonságossági profilja összhangban volt az előző klinikai vizsgálatokban tapasztaltakkal (lásd 5.1 pont).

Immunogenitás

Az Onpattro ellen képződő gyógyszerellenes antitesteket az Onpattro felületén exponált lipidkomponensre, a PEG₂₀₀₀-C-DMG-re specifikus antitestek mérésével értékelték. Placebokontrollos és nyílt klinikai vizsgálatokban a 194 hATTR amyloidosisban szenvedő beteg közül 7-nél (3,6%-nál) fejlődtek ki gyógyszerellenes antitestek az Onpattro kezelés során. Egy további betegnél már meglévő gyógyszerellenes antitestek voltak jelen. A gyógyszerellenes antitest titerek alacsonyak és átmenetiek voltak, és nem bizonyították ezek hatását az Onpattro klinikai hatásosságára, biztonságossági profiljára vagy farmakokinetikai vagy farmakodinámiás profiljára vonatkozóan.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. Függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén a beteget a mellékhatások jeleinek vagy tüneteinek észlelése érdekében ajánlott megfigyelés alatt tartani, és szükség szerint tüneti kezelést alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Az idegrendszer egyéb gyógyszerei, ATC kód: N07XX12

Hatásmechanizmus

Az Onpattro patiziránt tartalmaz, olyan kettősszálú kis interferáló ribonukleinsavat (siRNS-t), amely specifikusan egy genetikailag konzervált szekvenciát céloz meg az összes variáns és vad típusú TTR mRNS 3' végének nem transzlálódó régiójában. A patizirán formulázása lipid nanorészecskéként történik, hogy a siRNS-t a hepatocitákhoz szállítsa, amely a TTR-fehérje elsődleges forrása a keringésben. Az RNS interferenciának (RNSi) nevezett természetes folyamattal a patizirán a TTR mRNS katalitikus lebomlását okozza a májban, amely a szérum TTR-fehérje csökkenését eredményezi.

Farmakodinámiai hatások

Az átlagos szérumszint TTR körülbelül 80%-kal csökkent az egyszeri, testsúlykilogrammonként 300 mikrogramm Onpattro dózist követő 10–14 napon belül. Háromhetente történő ismételt adagolás esetén a szérumszint TTR átlagos csökkenése a kezelés 9. és 18. hónapja után 83%, ill. 84% volt. A szérumszint TTR csökkenés fennmaradt folyamatos adagolás mellett.

A szérumszint TTR egy retinokötő fehérje hordozója, amely megkönnyíti az A-vitamin vérben történő szállítását. A szérumszint retinokötő fehérje 45%-os, és a szérumszint A-vitamin 62%-os átlagos csökkenését figyelték meg a 18 hónap alatt (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Klinikai hatásosság

Az Onpattro hatásosságát 225, TTR mutációval és szimptomatikus polyneuropáthiával járó betegen végzett, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálattal tanulmányozták. A betegeket 2:1 arányban randomizálták 300 mikrogramm/ttkg Onpattro vagy placebo adagolásra intravénás infúzió formájában háromhetente egy alkalommal 18 hónapon keresztül. Minden beteg kortikoszteroid, paracetamol és H1- és H2-blokkolókból álló premedikációban részesült.

A vizsgálat során 148 beteg kapott Onpattro-t és 77 beteg kapott placebót. Kiinduláskor a betegek átlagéletkora 62 év volt (kortartomány: 24–83 év), a betegek 74%-a férfi, 26%-a nő volt. Harminckilenc (39) különböző TTR mutáció volt jelen, leggyakrabban ($\geq 5\%$) a V30M (43%), az A97S (9%), a T60A (7%), az E89Q (6%) és az S50R (5%) fordult elő. A betegek körülbelül 10%-ára volt jellemző a V30M mutáció és a tünetek korai megjelenése (<50 éves életkor). Kiinduláskor a betegek 46%-ánál volt jelen az 1. stádiumú megbetegedés (nem romlott járóképesség, főleg enyhe fokú szenzoros, motoros és autonóm neuropathia az alsó végtagokban), 53%-nál volt jelen 2. stádiumú betegség (segítségre szorultak a járás során, leginkább a mérsékelt fok irányába előrehaladó károsodás az alsó végtagokban, a felső végtagokban és a törzs esetén). A betegek körülbelül fele (53%) részesült korábban tafamidisz-megluminnal vagy diflunizállal végzett kezelésben. A betegek negyvenkilenc százaléka (49%) tartozott a New York Heart Association (NYHA) szerinti I. stádiumba és a betegek 50%-a tartozott a NYHA szerinti II. stádiumba. A betegek körülbelül fele (56%) megfelelt az előre meghatározott szívérintettség kritériumának (amely a kiinduláskori bal kamrafali ≥ 13 mm vastagságként határozható meg, ahol az anamnézisben nem szerepel hypertonia vagy aorta billentyű betegség). A betegek demográfiai jellemzői és kiindulási jellemzői kiegyenlítettek voltak a kezelési csoportok között, kivéve azt, hogy az Onpattro-csoport betegeinek nagyobb arányban volt nem-V30M mutációja (62% szemben a 48%-kal). Az Onpattro-val kezelt betegek kilencvenhárom (93%) százaléka és a placebóval kezelt betegek hatvankét százaléka (62%) fejezte be a kijelölt 18 hónapos kezelést.

Az elsődleges hatásossági végpont a módosított Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7) pontszámában bekövetkező változás a kiindulástól kezdve a 18. hónapig. A végpont a motoros, szenzoros és autonóm polineuropátia összetett mérését jelenti, beleértve a motoros erő és a reflexek értékelését, a kvantitatív szenzoros vizsgálatot, az idegvezetési vizsgálatokat és a poszturális vérnyomást, 0 és 304 pont közötti pontszámmal, ahol a növekvő pontszám a károsodás súlyosbodását jelzi.

Onpattro-val, a placebohoz viszonyítva, az mNIS+7 pontszámában statisztikailag szignifikáns előnyt figyeltek meg a 18. hónapban (2. táblázat). A placebohoz viszonyítva az összes mNIS+7 komponens esetében is előnyt figyeltek meg. A 9. hónapnál, a vizsgálat kiindulás utáni első kiértékelésénél is változásokat figyeltek meg: az Onpattro-kezelés 16,0 pontos terápiás különbséghez vezetett, mivel az Onpattro-nál átlagosan $-2,0$ pontos változást tapasztaltak a kiinduláshoz képest, szemben a placebóval kezelt csoportnál megfigyelt 14,0 pontos emelkedéssel. Egy mNIS+7 küszöbérték-analízis során (mNIS+7 kiindulástól számított változása < 0 pont) az Onpattro-val kezelt betegek 56,1%-a tapasztalt javulást a neuropátia szempontjából szemben a placebóval kezelt betegek 3,9%-ával ($p < 0,001$).

Az Onpattro-val kezelt betegek statisztikailag szignifikáns előnyt tapasztaltak a placebóval kezelt betegekkel szemben az összes másodlagos végpont tekintetében (minden $p < 0,001$) (2. táblázat).

A fő másodlagos végpont a Norfolk Quality of Life Diabetic Neuropathy (QoL-DN) összpontszámában bekövetkező változás a kiindulástól kezdve a 18. hónapig. A (betegek beszámolóján alapuló) Norfolk QoL-DN kérdőív kiterjed a vékonyrostra és az autonóm idegi funkcióra, a tünetekre, a mindennapi élet tevékenységeire, ahol a teljes pontszám -4-től 136-ig terjed, és ahol a növekvő pontszám az életminőség romlását jelzi. A 18. hónapban a placebohoz viszonyítva az összes Norfolk QoL-DN terület esetében az Onpattro előnyét figyelték meg, és az Onpattro-val kezelték 51,4%-a tapasztalt javulást az életminőség szempontjából (Norfolk QoL-DN kiindulástól számított változása < 0 pont) szemben a placeboval kezelt betegek 10,4%-ával.

2. táblázat: A placebokontrollos vizsgálatból származó klinikai hatásossági eredmények

Végpont ^a	Kiindulás, átlag (SD)		Kiindulástól számított változás a 18. hónapban, LS átlag (SEM)		(Onpattro – Placebo) kezelési különbség, LS átlag (95%-os CI)	p-érték
	Onpattro N=148	Placebo N=77	Onpattro	Placebo		
Elsődleges						
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
Másodlagos						
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, (0,6)	-8,9 (0,9)	9,0 (7,0 – 10,9)	p < 0,001
10 méteres séta teszt (m/mp) ^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, standard deviáció; LS átlag, legkisebb négyzetek módszerével kapott átlag; SEM, az átlag standard hibája; CI, konfidencia-intervallum, NIS-W, NIS-gyengeség (mozgási erő); R-ODS, Rasch-Built Overall Disability (beteg által jelentett képesség az élethez szükséges napi tevékenységek elvégzéséhez szükséges képességről); 10 m járáspróba (járás sebessége); mBMI, módosított testtömeg index (tápláltság); COMPASS 31, Composite Autonomic Symptom Score 31 (a beteg által jelentett tünetek pontszáma)

^aValamennyi végpont a vegyes hatású modell ismételt mérések (MMRM) módszerével elemezve.

^bAz alacsonyabb pontszám kevesebb károsodást/kevesebb tünetet jelez.

^cA magasabb pontszám kevesebb károsodást/kevesebb tünetet jelez.

^dmBMI: testtömegindex (BMI; ttkg/m²) szorozva szérumalbuminnal (g/l); a magasabb szám jobb tápláltsági állapotot jelez; a tápláltsági állapot már az első 3 hónapban az Onpattro-nak kedvező eredményt jelzett.

Az Onpattro-t kapó betegek hasonló előnyt tapasztaltak a placebohoz viszonyítva az mNIS+7 és a Norfolk QoL-DN pontszámában az összes alcsoportban, ideértve az életkort, a nemet, a faji hovatartozást, a területi hovatartozást, a NIS pontszámot, a V30M mutáció státuszt, a korábbi tafamidisz-meglumin vagy diflunizál használatot, a betegség stádiumát és az előre meghatározott

szívérintettséggel rendelkező betegeket. A betegek az összes TTR mutáció és az összes vizsgált betegség súlyosság stádium esetében előnyt tapasztaltak.

Az előre meghatározott szívérintettséggel rendelkező betegek esetében a központilag értékelt echokardiogramok csökkenést mutattak a balkamrai falvastagság tekintetében (LS átlagos különbség: $-0,9$ mm [95%-os CI: $-1,7 - (-0,2)$]) és a longitudinális strain (LS átlagos különbség: $-1,37\%$ [95%-os CI: $-2,48 - (-0,27)$]) az Onpattro kezelés esetében a placebohoz viszonyítva. Az N-terminális pro-B típusú natriuretikus peptid (NT-proBNP) a kiinduláskor (geometriai átlag) 727 ng/l volt az Onpattro-val kezelt és 711 ng/l volt a placeboval kezelt betegeknél. A 18. hónapban a korrigált geometriai átlag kiinduláshoz viszonyított aránya $0,89$ volt az Onpattro, és $1,97$ volt a placebo esetén (arány, $0,45$; $p < 0,001$), ami 55% -os különbséget jelent az Onpattro javára.

Globális nyílt kiterjesztett vizsgálat

A 218 beteg közül, akik befejezték a patiziránnal végzett két alapvizsgálat egyikét (18 hónapos placebokontrollos vizsgálat [004-es vizsgálat] vagy 2 éves nyílt vizsgálat [003-as vizsgálat]), 211 beteg (25 korábban patiziránt kapó a 003-as vizsgálatból, 49 korábban placebót és 137 korábban patiziránt kapó a 004-es vizsgálatból) jelentkezett egy globális nyílt kiterjesztett vizsgálatba (006-os vizsgálat). A 006-os vizsgálatban minden beteg 300 mikrogramm/testtömegkilogramm patiziránt kapott intravénás infúzióban 3 hetente egyszer. A 006-os vizsgálat kiindulási időpontjában a korábbi (004-es vizsgálat) patizirán-csoportok $42,3\%$ -a és placebocsoportok $28,6\%$ -a 1-es stádiumú, $51,8\%$ -a, illetve $55,1\%$ -a 2-es stádiumú, $5,8\%$ -a, illetve $16,3\%$ -a pedig 3-as stádiumú betegségben szenvedett.

A 006-os vizsgálatban a patizirán-kezelés megkezdése után a korábban placebót kapó betegeknél klinikai előnyök mutatkoztak, amit a betegség manifesztációinak stabil mérőszámai mutattak. Bár ezeknél a betegeknél a betegség stabilizálódott, a betegség manifesztációjának mérőszámai rosszabbak maradtak a korábbi patizirán-csoporthoz képest, ami alátámasztja a patizirán-kezelés korai, a tünetek megjelenése utáni megkezdésének előnyét. A patizirán-kezelés folytatása a 3. évben a betegség különböző stádiumaiban folyamatos előnyöket eredményezett.

Májtranszplantált betegek

Egy nyílt vizsgálatban, amelyet a polyneuropathia májtranszplantációt követő progresszióját mutató 23 hATTR amyloidosisos betegnél végeztek, a betegek a patizirán 300 mikrogramm/ttkg-os adagját kapták intravénás infúzióban 3 hetente egy alkalommal. A transzplantációtól az első patizirán adagig eltelt medián idő $9,4$ év volt, a patizirán-kezelés medián időtartama pedig $13,1$ hónap. Mindegyik beteg egyidejűleg immunszuppresszánsokat kapott. A vizsgálat a szérum-TTR-szint statisztikailag szignifikáns 91% -os ($p < 0,001$) medián csökkenését mutatta a kiindulási értékhez képest. A betegek a hatásossági végpontok stabilitását vagy javulását is mutatták a 12. hónapban a kiinduláshoz képest. Mindez összhangban volt a placebokontrollos patizirán-vizsgálat eredményeivel.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a hATTR amyloidosis-ban szenvedő gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az Onpattro vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, „Gyermekek és serdülők” című fejezetét).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az Onpattro farmakokinetikai tulajdonságait a patizirán és a DLin-MC3-DMA és PEG₂₀₀₀-C-DMG lipidkomponensek plazmakoncentrációinak mérésével jellemezték.

Felszívódás

A keringésben a patizirán több mint 95% -a kapcsolódik a lipid nanorészecskékhez. A 3 hetente egy alkalommal végzett 300 mikrogramm/ttkg adagolási rend mellett az egyensúlyi állapot (steady-state) 24 hetes kezelés után alakult ki. A becsült patizirán átlag \pm SD egyensúlyi csúcskoncentráció (C_{max})

7,15 ± 2,14 mikrogramm/ml, a mélyponti koncentráció (C_{trough}) 021 ± 0,044 mikrogramm/ml, és görbe alatti terület (AUC_{τ}) 184 ± 159 mikrogramm·óra/ml volt. Az AUC_{τ} akkumulációja az egyensúlyi állapotban 3,2-szerese volt az első adag után mérhetőnek.

A becsült DLin-MC3-DMA átlag ± SD egyensúlyi C_{max} 40,2 ± 11,5 mikrogramm/ml, a C_{trough} 1,75 ± 0,698 mikrogramm/ml és az AUC_{τ} 1403 ± 105 mikrogramm·óra/ml volt. Az AUC_{τ} akkumulációja az egyensúlyi állapotban 1,76-szorosa volt az első adag után mérhetőnek.

A becsült PEG₂₀₀₀-C-DMG átlag ± SD egyensúlyi C_{max} 4,22 ± 1,22 mikrogramm/ml, C_{trough} 0,0236 ± 0,0093 mikrogramm/ml és az AUC_{τ} és 145 ± 64,7 mikrogramm·óra/ml volt. Az AUC_{τ} nem akkumulálódott az egyensúlyi állapotban az első adag után mérhetőhöz képest.

Eloszlás

Az Onpattro plazmafehérjékhez való kötődése alacsony. Az in vitro a humán szérum albuminhoz és humán α 1-savas glikoproteinhez ≤ 2,1% kötődést mutatott. A 3 hetente egy alkalommal végzett 300 mikrogramm/ttkg adagolási rend mellett az átlagos ± SD eloszlási térfogat (V_{ss}) egyensúlyi állapotban a patizirán esetében 0,26 ± 0,20 l/ttkg, a DLin-MC3-DMA esetén 0,47 ± 0,24 l/ttkg és PEG₂₀₀₀-C-DMG-nál 0,13 ± 0,05 l/ttkg volt.

Biotranszformáció

Patiziránt a nukleázok különböző hosszúságú nukleotidokká metabolizálják. A DLin-MC3-DMA főleg 4-dimetil-amino-vajsavvá (DMBA) metabolizálódik hidrolízis útján. A PEG₂₀₀₀-C-DMG csak nagyon kis mértékben vagy egyáltalán nem metabolizálódik.

Elimináció

A 3 hetente egy alkalommal végzett 300 mikrogramm/ttkg adagolási rend mellett a patizirán átlagos ± SD egyensúlyi plazma clearance (CL_{ss}) 3,0 ± 2,5 ml/óra/ttkg volt. A patizirán átlagos ± SD terminális eliminációs felezési ideje ($t_{1/2\beta}$) 3,2 ± 1,8 nap volt. A beadott adag patizirán kevesebb mint 1%-át találták változatlan formában a vizeletben.

A becsült DLin-MC3-DMA átlag ± SD egyensúlyi CL_{ss} 2,1 ± 0,8 ml/óra/ttkg volt. 96 óra után a DLin-MC3-DMA körülbelül 5,5%-a található meg a vizeletben annak metabolitjaként (DMBA-ként).

A becsült PEG₂₀₀₀-C-DMG átlag ± SD egyensúlyi CL_{ss} 2,1 ± 0,6 ml/óra/ttkg volt. Patkányokban és majmokban a PEG₂₀₀₀-C-DMG változatlanul ürült az epével. A PEG₂₀₀₀-C-DMG ürülése emberben nem volt mérve.

Linearitás/nonlinearitás

A patizirán, DLin-MC3-DMA és PEG₂₀₀₀-C-DMG expozíció a dózis növekedésével arányosan emelkedett a klinikai vizsgálatokban (10–500 mikrogramm/ttkg) értékelt tartományon belül. A 3 hetente egy alkalommal végzett 300 mikrogramm/ttkg adagolási rend mellett a patizirán és a lipidkomponensek lineáris és időtől független farmakokinetikát mutatnak.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

A patizirán-dózis emelése nagyobb TTR-csökkenést eredményezett, ahol a maximális csökkentés a platót a 3 hetente adagolt 300 mkg/ttkg adagolással elért patizirán expozíció mellett érte el.

Gyógyszerkölsönhatások

Az Onpattro összetevői nem inhibitorai vagy induktorai a citokróm P450 enzimeknek vagy transzportereknek, a CYP2B6-ot kivéve (lásd 4.5 pont). A patizirán nem szubsztrátja a citokróm P450 enzimeknek.

Különleges betegcsoportok

Életkor és nem

Klinikai vizsgálatok nem mutattak szignifikáns különbséget a nemi vagy a faji hovatartozás (nemkaukázusi szemben a kaukázusival) szerint az egyensúlyi farmakokinetikai paraméterek vagy a TTR-csökkenés szempontjából.

Testtömeg

A 110 kg vagy afeletti testtömegű betegekről nincs elérhető információ.

Idősek

A placebokontrollos vizsgálatban, 62 (41,9%) Onpattro-val kezelt beteg volt ≥ 65 éves és 9 (6,1%) beteg volt ≥ 75 éves. Nem volt szignifikáns különbség az egyensúlyi farmakokinetikai paraméterek vagy a TTR-csökkenés szempontjából a < 65 éves és a ≥ 65 éves betegek között.

Májkárosodás

A populációs farmakokinetikai és farmakodinámiai elemzések szerint, a normál májfunkciójú betegekhez viszonyítva az enyhe májkárosodás (bilirubin $\leq 1 \times \text{ULN}$ és SGOT $> 1 \times \text{ULN}$, vagy bilirubin $> 1,0-1,5 \times \text{ULN}$ és bármely SGOT) nem volt hatással a patizirán expozícióra vagy a TTR csökkenésére. Az Onpattro-t mérsékelt vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták.

Májtranszplantáció

Előzetesen májtranszplantáción átesett hATTR amyloidosisos betegeken végzett klinikai vizsgálatban az egyensúlyi (steady-state) farmakokinetikai paraméterek és a TTR-szintek csökkenése hasonló volt a nem májtranszplantált betegeknél megfigyelt értékekhez.

Vesekárosodás

A populációs farmakokinetikai és farmakodinámiai elemzések szerint a normál vesefunkciójú betegekhez viszonyítva az enyhe vagy mérsékelt vesekárosodás (eGFR $\geq 30 - < 90$ ml/perc/1,73m²) nem volt hatással a patizirán expozícióra vagy a TTR csökkenésére. Az Onpattro-t súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Általános toxikológiai adatok

Patkányoknál és majmokban a toxicitás fő célszervei a máj és a lép voltak. Az Onpattro intravénás alkalmazása a szérumban májmarkerek (glutamát-oxalacetát-transzamináz [GOT], alkalikus foszfatáz [ALP] és/vagy összbilirubin) és a máj kórszövettani vizsgálati eredményeinek (hepatocelluláris / egysejtes nekrozis, gyulladás, pigmentleválás és / vagy monocita infiltráció) emelkedéséhez vezetett patkányoknál 4 hetente alkalmazott 100 mikrogramm/ttkg dózis felett illetve a majmokban 3 hetente alkalmazott 1,0 mg/ttkg dózis felett. A lépben patkányoknál limfóma atrófiát/nekrozist és hisztiocitózist figyeltek meg a fehér pulpában, majmokban pedig a vörös pulpák hypocellularitását figyeltek meg.

Összességében tehát a patkányoknál és majmokban végzett toxicitási vizsgálatokban az adagolás végén megfigyelt összes eredmény a teljes felépülés volt, vagy csökkent súlyosság volt megfigyelhető 60-90 napos regenerációs időszak végén, ami reverzibilitást vagy részleges reverzibilitást jelzett.

Genotoxicitás/karcinogenitás

Az Onpattro nem mutatott genotoxicitást *in vitro* és *in vivo*, és nem volt karcinogén a transzgénikus RasH2 egerek esetében.

Reproduktív toxicitás

Patkányokban, miközben csökkent a szülői szérum TTR ($\geq 90\%$), tiroxin ($\geq 66\%$) és A-vitamin ($\geq 75\%$) szintje egy patkány-specifikus patizirán pótszerrel, sem a hím, sem a nőstény egyedek termékenységre, sem az embrió-fötális fejlődésre, sem a születés előtti vagy utáni fejlődésére gyakorolt hatást nem figyeltek meg.

Nyulaknál az anyasági toxicitással összefüggésbe hozott ≥ 1 mg/kg (ahol a humán ekvivalens dózis [HED] az ajánlott humán dózis [RHD] 3,2-szerese) adagolásnál az Onpattro spontán vetélést okozott, csökkent az embrió-fötális túlélési arány, és csökkent a magzatok testsúlya. Mivel a patizirán farmakológiailag nem aktív nyulakban, ezek a hatások nem a csökkent TTR, tiroxin vagy A-vitamin szintnek köszönhetők.

Az Onpattro intravénás beadásának nem volt hatása a hím egyedek reprodukciós képességének értékelésekor szexuálisan érett makákóknál.

Szoptató patkányoknál a patizirán nem volt jelen az anyatejben, a DLin-MC3-DMA lipidkomponens és PEG₂₀₀₀-C-DMG azonban kis mennyiségben jelen volt a tejben (az egyidejű anyai plazmakoncentrációk legfeljebb 7%-áig). Az utódokra ez nem gyakorolt mellékhatásokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraén-19-il-4-(dimetilamino) butanoát)
PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(mirisztiloxi)proponoxikarbonilamino}propil)- ω -metoxi-
polioxietilén)

DSPC (1,2-disztearoil-*sn*-glicero-3-foszfokolin)

koleszterin

dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát

vízmentes kálium-dihidrogén foszfát

nátrium-klorid

injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan állapotban

3 év.

Hígítás után

Az elkészített oldat kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-ig) 16 órán keresztül igazolt. Mikrobiológiai szempontból javasolt a termék azonnali felhasználása. Ha az azonnali felhasználás nem történik meg, az alkalmazásig a tárolás időtartama és körülménye a felhasználó felelőssége, és általában nem lehet hosszabb, mint 16 óra 2 °C – 8 °C-on vagy

szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on), amelybe az infúzió beadásának idejét is bele kell számítani.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C-on) tárolandó.
Nem fagyasztható!

Ha nem áll rendelkezésre hűtési lehetőség, az Onpattro szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolható legfeljebb 14 napig.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Klór-butil dugóval és alumínium, lehúzható zárókupakkal ellátott I-es típusú üvegből készült injekciós üveg. Csomagonként 1 injekciós üveg, amely 5 ml koncentrátumot tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ezt a gyógyszert csak egyszeri alkalmazásra szolgál.

Az Onpattro-t hígítani kell 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal mielőtt intravénás infúzióként alkalmazzák. A hígított infúziós oldatot egészségügyi szakembernek kell elkészítenie aseptikus technika alkalmazásával az alábbiak szerint:

- Vegye ki az Onpattro-t a hűtőszekrényből. Ne rázza fel, és ne használjon keverőt.
- Ha az injekciós üveg megfagyott, akkor azt meg kell semmisíteni.
- Ellenőrizze vizuális vizsgálattal, hogy az injekciós üvegben lévő oldat nem tartalmaz-e részecskéket, illetve nem színeződött-e el. Ne használja fel az oldatot, ha abban elszíneződés vagy idegen részecskék vannak. Az Onpattro fehér vagy csaknem fehér színű, opálos, homogén oldat. Előfordulhat, hogy fehér vagy csaknem fehér bevonat figyelhető meg az injekciós üveg belső felületén, jellemzően a folyadék-töltőtér közötti felületen. A készítmény minőségét nem befolyásolja a fehér vagy csaknem fehér bevonat jelenléte.
- Számolja ki a kívánt Onpattro térfogatot a javasolt testsúly alapú adagolás alapján (lásd 4.2 pont).
- Egy vagy több injekciós üveg teljes tartalmát egyetlen steril fecskendőbe kell felszívni.
- Steril 0,45 mikronos poliéter-szulfon (PES) fecskendőszűrőn át szűrje az Onpattro-t egy steril tárolóedénybe.
- A steril tárolóedényből steril fecskendővel szívja fel a szűrt Onpattro kívánt mennyiségét.
- A szűrt Onpattro szükséges mennyiségét hígítsa egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-kloridoldatot tartalmazó infúziós tasakba, amelynek teljes térfogata 200 ml lesz. Használjon di(2-etilhexil)ftalát (DEHP) mentes infúziós tasakokat.
- Óvatosan fordítsa meg az infúziós tasakot az oldat összekeveréséhez. Ne rázza fel! Nem keverhető vagy hígítható más gyógyszerekkel.
- Az Onpattro fel nem használt részét meg kell semmisíteni. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1320/001

**9. AZ ELSŐ FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. augusztus 27.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. április 04.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu> található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az Onpattro egyes tagállamokban történő bevezetése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell egyeznie az egyes nemzeti kompetens hatóságokkal az oktatóanyagok tartalmát és formáját illetően, beleértve a médiában végzett tájékoztatást, a terjesztés módját, valamint a program többi vonatkozását is.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kell gondoskodnia arról, hogy azon tagállamokban, ahol forgalmazzák az Onpattro-t, minden egészségügyi szakember és beteg kapjon oktatóanyagot, hogy a termék otthoni körülmények között is biztonságosan és tartósan alkalmazható legyen; ennek célja a fontos azonosított infúzióval kapcsolatos reakciók (IRR-ek) megelőzése és/vagy minimalizálása.

Az egészségügyi szakembereknek szóló oktatóanyagban tartalmaznia kell az alábbi információkat:

- a beteg alkalmassága otthoni infúzió adására;
- az otthoni infúziókra vonatkozó követelmények, beleértve a megfelelő premedikációk rendelkezésre állását és időben történő alkalmazását;
- a megfelelő infúziós sebesség;
- az IRR-ek jelei és tünetei;
- IRR-ek, valamint vészhelyzet esetén elvégzendő intézkedések;
- megfontolandó lépések a további IRR-ek megelőzésére;
- azon okok felsorolása, amelyek alapján az egészségügyi szakembernek meg kell fontolnia az otthoni infúziók leállítását és a beteg klinikán történő infúzióbeadását.

A betegeknek szóló oktatóanyagban (otthoni infúzióbeadási útmutató az otthoni infúziók lépéseinek részletes ismertetésével) tartalmaznia kell az alábbi információkat:

- az infúzió beadásának módja;
- az IRR-ek bekövetkezésének lehetősége;
- az IRR-ek jelei és tünetei;
- a betegnek azonnal értesítenie kell az egészségügyi szakembert, ha az IRR-ek bármelyik jelét vagy tünetét tapasztalja.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Onpattro 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
patizirán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2 mg patiziránnal egyenértékű patizirán-nátriumot tartalmaz milliliterenként.

Lipid nanorészecskékként formulázott 10 mg patiziránnak megfelelő patizirán-nátriumot tartalmazó injekciós üveg.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok:

DLin-MC3-DMA
PEG₂₀₀₀-C-DMG
DSPC
Koleszterin
Dinátrium-hidrogén-foszfát, heptahidrát
Vízmentes kálium-dihidrogén foszfát
Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

10 mg/5 ml

1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Hígítás után intravénás alkalmazásra.

Ne rázza fel, és ne keverje.

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1320/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Onpattro

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Onpattro 2 mg/ml steril koncentrátum
patizirán
Hígítás után iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Ne rázza fel, és ne keverje.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 mg/5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Onpattro 2 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz patizirán

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Onpattro és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Onpattro alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Onpattro-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Onpattro-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Onpattro és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Onpattro hatóanyaga a patizirán.

Az Onpattro olyan gyógyszer, amely egy családon belül öröklődő betegséget, az örökletes (hereditér), transztiretin által közvetített amiloidózist (hATTR amiloidózis) kezeli.

A hATTR amiloidózist a szervezetben található transztiretin (TTR) fehérjével kapcsolatos problémák okozzák.

- Ezt a fehérjét elsősorban a máj állítja elő, és A-vitamint és egyéb anyagokat szállít a szervezetben.
- Az ebben a betegségben szenvedőknél az abnormális alakú TTR-fehérjék felhalmozódnak, és az „amiloid”-nak nevezett lerakódáshoz vezetnek.
- Az amiloid az idegek, szív és a szervezet egyéb helyei köré épülhet, megakadályozva ezzel ezek normális működését. Ez okozza a betegség tüneteit.

Az Onpattro a máj által termelt TTR-fehérje mennyiségének csökkentésével fejt ki a hatását.

- Ez azt jelenti, hogy a vér kevesebb olyan TTR fehérjét tartalmaz, amelyek amiloidot tudnak képezni.
- Ez segíthet a betegség tüneteinek csökkentésében.

Az Onpattro kizárólag felnőtteknél alkalmazható.

2. Tudnivalók az Onpattro alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Onpattro-t

- Ha valaha súlyos allergiás reakció fejlődött ki Önben a patiziránra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire. Ha nem biztos ebben, az Onpattro alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Infúzióval kapcsolatos reakciók

Az Onpattro-t cseppenként adják be egy vénába (intravénás infúzió). Az Onpattro-val végzett kezelés során az infúzióval kapcsolatos reakciók fordulhatnak elő. Minden infúzió beadása előtt olyan gyógyszereket kap majd, amelyek csökkentik az infúzióval kapcsolatos reakciók kialakulásának esélyét (lásd 3. pont „Az Onpattro-val végzett kezelés során adott gyógyszerek”)

Azonnal tájékoztassa orvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az infúzióval kapcsolatos reakció bármely jele jelentkezik Önnél. Ezeket a jeleket a 4. pont elején soroljuk fel.

Ha infúzióval kapcsolatos reakciója van, orvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember lassíthatja az infúzió beadási sebességét vagy leállíthatja azt, és előfordulhat, hogy a tünetek kezeléséhez szükség lehet más gyógyszerek szedésére. Amikor ezek a reakciók megszűnnek vagy javulnak, orvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember dönthet úgy, hogy újraindítja az infúzió adását.

A-vitamin hiány

Az Onpattro-kezelés csökkenti az A-vitamin szintjét a vérben. Orvosa folyamatosan mérni fogja az A-vitamin szintjét. Amennyiben az A-vitamin szintje alacsony, az orvosa mindaddig várni fog az Onpattro-kezelés megkezdésével, amíg Önnél az A-vitamin-szint vissza nem áll a normál szintre, és amíg meg nem szűnt minden olyan tünet, amely összefüggésben állhat az A-vitamin-hiánnyal. Az A-vitamin hiány tünetei az alábbiak lehetnek:

- Csökkent szürkületi látás, száraz szemek, látásromlás, homályos látás

Amennyiben látás- vagy egyéb szemproblémája van az Onpattro alkalmazása közben, konzultáljon kezelőorvosával. Ha szükséges, kezelőorvosa beutalja egy szemész szakorvoshoz vizsgálatra.

Kezelőorvosa meg fogja kérni, hogy szedjen A-vitamin pótló készítményeket az Onpattro-kezelés alatt.

A túl magas és a túl alacsony A-vitamin szint egyaránt károsíthatja a magzat fejlődését. Ezért a fogamzóképes korú nők nem lehetnek terhesek az Onpattro-kezelés megkezdésekor, és hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (lásd alább a „Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás” részt).

Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben terhességet tervez. Az orvosa tájékoztatni fogja arról, hogy mielőtt teherbe esik, abba kell hagynia az Onpattro alkalmazását, és gondoskodik arról, hogy az A-vitamin szintje visszaálljon a normális szintre.

Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben nem tervezett terhessége van. Az orvosa leállíthatja az Onpattro-kezelést. A terhesség első 3 hónapja alatt kezelőorvosa kérheti, hogy hagyja abba az A-vitamin pótlást. A terhesség utolsó 6 hónapja alatt, amennyiben a vér A-vitamin szintje még nem normalizálódott, visszatérhet az A-vitamin pótláshoz, mivel a terhesség utolsó 3 hónapja alatt emelkedett az A-vitamin hiány kockázata.

Gyermekek és serdülők

Az Onpattro alkalmazása nem javasolt 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és az Onpattro

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Fontos, hogy elmondja kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi, mivel szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa módosítsa az adagolást:

- Bupropion, a depresszió kezelésére, valamint a dohányzásról való leszokás segítésére szolgáló gyógyszer.
- Efavirenz, a HIV-fertőzés és az AIDS kezelésére szolgáló gyógyszer.

Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Fogamzóképes korban lévő nők

Az Onpattro csökkenti a vér A-vitamin szintjét, ami szükséges a magzat normál fejlődéséhez. Amennyiben Ön fogamzóképes korban lévő nő, használjon hatékony fogamzásgátlást az Onpattro-kezelés alatt. Konzultáljon a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a megfelelő fogamzásgátlási módszerekről. Az Onpattro-kezelés megkezdése előtt a terhesség lehetőségét ki kell zárni.

Terhesség

Ne alkalmazza az Onpattro-t ha terhes, kivéve ha a kezelőorvosa ezt javasolja. Ha Ön fogamzóképes korú és Onpattro-t szeretne kapni, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia.

Szoptatás

Az Onpattro összetevői bejuthatnak az anyatejbe. Beszéljen kezelőorvosával az Onpattro-kezelés vagy a szoptatás felfüggesztéséről.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Onpattro nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Kezelőorvosa ismertetni fogja, hogy vajon az Ön betegsége lehetővé teszi-e a biztonságos gépjárművezetést vagy gépek kezelését.

Az Onpattro nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 3,99 milligramm (mg) nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz milliliterenként (ml), ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 0,2%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell alkalmazni az Onpattro-t?

Mennyi Onpattro-t adnak be?

- A kezelőorvosa számolja ki az Ön testtömege alapján, hogy mennyi Onpattro-t kell kapnia.
- Az Onpattro szokásos adagja 300 mikrogramm/ testtömeg-kilogramm (3 hetente egyszer adva).

Hogyan kell alkalmazni az Onpattro-t?

- Az Onpattro-t a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek.
- Cseppenként adják be egy vénába (intravénás infúzió) általában több mint 80 percen keresztül.

Ha a kórházban nincsenek problémái az infúzióval, kezelőorvosa esetleg beszélhet Önnel arról, hogy egy egészségügyi szakember otthon is beadhatja Önnek az infúziót.

Az Onpattro kezelés során adott gyógyszerek

Körülbelül 60 perccel az egyes Onpattro-infúziók előtt olyan gyógyszereket kap majd, amelyek csökkentik az infúzióval kapcsolatos reakciók kialakulásának kockázatát (lásd 4. pont). Ezek antihisztaminokat, kortikoszteroidokat (gyulladáscsökkentő gyógyszerek) és fájdalomcsillapítókat tartalmaznak.

Mennyi ideig kell alkalmazni az Onpattro-t?

Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, hogy mennyi ideig kell kapnia az Onpattro-t. Ne hagyja abba az Onpattro kezelést, csak ha orvosa ezt mondja Önnek.

Ha az előírtnál több Onpattro-t alkalmaztak Önnél

Ezt a gyógyszert a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek. Abban a valószínűtlen esetben, ha az előírtnál több adagot kap (túladagolás esetén), a kezelőorvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellenőrzi Önnél a mellékhatásokat.

Ha elfelejtette alkalmazni az Onpattro-t

Ha elmulasztotta az Onpattro beadására meghatározott kezelést, kérdezze meg a kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogy mikor esedékes a következő adag beadása.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Infúzióval kapcsolatos reakciók

Az infúzióval kapcsolatos reakciók nagyon gyakoriak (10 emberből több mint 1-et érinthetnek).

Azonnal tájékoztassa orvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az infúzióval kapcsolatos alábbi reakciók bármely jele jelentkezik Önnél a kezelés során. Előfordulhat, hogy le kell lassítani az infúzió beadási sebességét vagy le kell állítani azt, és előfordulhat, hogy a tünetek kezeléséhez szüksége lehet más gyógyszerek szedésére.

- Gyomorfájdalom
- Hányinger
- Testszerte jelentkező fájdalom, például hátfájás, nyaki- vagy ízületi fájdalom
- Fejfájás
- Fáradtság érzése (kimerültség)
- Hidegrázás
- Szédülés
- Köhögés, légszomj vagy más légzési problémák
- Az arc vagy a bőr elvörösödése (kipirulás), meleg bőr, bőrkürités vagy viszketés
- Kellemetlen érzés a mellkasban, vagy mellkasi fájdalom
- Gyors szívritmus
- Alacsony vagy magas vérnyomás; néhány beteg az infúzió beadása alatt elájult az alacsony vérnyomás miatt

- Az infúzió beadásának helyén vagy annak közelében kialakuló fájdalom, bőrpír, égő érzés vagy duzzanat
- Arcduzzadás
- Hangjának vagy hangszínének megváltozása (rekedtség)

Egyéb mellékhatások

Értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha bármelyiket is észleli a következő mellékhatások közül:

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1 beteget érinthet

- Karok vagy lábak duzzanata (perifériás ödéma)

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet.

- Ízületi fájdalom (artralgia)
- Izomgörcsök
- Emésztési zavar (diszpepszia)
- Nehézlégzés (légszomj)
- Bőrpír (eritéma)
- Szédülés vagy ájulás (vertigo)
- Orrdugulás vagy orrfolyás (rinitisz)
- A légutak fertőzése vagy irritációja (szinuszitisz, bronhitisz)

Nem gyakori: 100 infúzióból 1 beadásánál jelentkezhet.

- A beadás helyén a gyógyszer kiszivároghat a környező szövetek közé, ami duzzanatot vagy vörösséget okozhat

Értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha bármelyiket is észleli a fent felsorolt mellékhatások közül.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Onpattro-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható.

Ha nem áll rendelkezésre hűtési lehetőség, az Onpattro szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolható legfeljebb 14 napig.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. A már nem használt gyógyszereket az egészségügyi személyzet semmisíti meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Onpattro?

- A készítmény hatóanyaga a patizirán.
- 2 mg patiziránnal egyenértékű patizirán-nátriumot tartalmaz milliliterenként.
- 10 mg patiziránnal egyenértékű patizirán-nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők a DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraén-19-il-4-(dimetilamino) butanoát), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α-(3'-{[1,2-di(mirisztiloxi)proponoxi]karbonilamino}propil)-ω-metoxi-polioxietilén), DSPC (1,2-disztearoil-*sn*-glicero-3-foszfokolin), koleszterin, dinátrium-hidrogén-foszfát heptahidrát, vízmentes kálium-dihidrogén-foszfát, nátrium-klorid és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont, az "Onpattro nátriumot tartalmaz).

Milyen az Onpattro külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- Az Onpattro fehér vagy csaknem fehér színű, opálos, homogén koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).
- Az Onpattro kiszerelése: 1 darab injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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@genesispharmagroup.com

España

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

France

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

Hrvatska

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

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@genesispharmagroup.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Szükséges premedikáció

Az infúzióval kapcsolatos reakciók csökkentésére az Onpattro alkalmazása előtt minden betegnek premedikációt kell kapnia. Az alábbi gyógyszerek közül az összeset be kell adni az Onpattro infúzió adásának napján, legalább 60 perccel az infúzió adásának megkezdése előtt.

- Intravénás kortikoszteroid (10 mg dexametazon vagy ezzel egyenértékű gyógyszer)
- Szájon át adott paracetamol (500 mg)
- Intravénás H₁-blokkoló (50 mg difenhidramin vagy ezzel egyenértékű gyógyszer)
- Intravénás H₂-blokkoló (50 mg ranitidin vagy ezzel egyenértékű gyógyszer)

Amennyiben a premedikációk nem állnak rendelkezésre, vagy a beteg nem tolerálja azokat intravénás formában, az egyenértékű gyógyszer szájon át is adható.

Ha klinikailag indokolt, a kortikoszteroid legfeljebb 2,5 mg-os lépésekben csökkenthető a minimális 5 mg-os dexametazon adagra (intravénás) vagy annak ekvivalensére. A betegeknek már legalább 3 egymást követő Onpattro-infúziót kellett kapniuk infúzióval kapcsolatos reakciók jelentkezése nélkül, mielőtt elvégzik a kortikoszteroid premedikáció csökkentésének egyes lépéseit.

Amennyiben szükséges, az infúzióval kapcsolatos reakciók kockázatának csökkentése érdekében további vagy magasabb dózisban adható be egy vagy több premedikáció.

Oldatos infúzió elkészítése

Ez a gyógyszer csak egyszeri alkalmazásra szolgál.

Az Onpattro-t 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal kell hígítani intravénás infúzióként történő beadása előtt. A hígított infúziós oldatot egészségügyi szakembernek kell elkészítenie aszeptikus technika alkalmazásával az alábbiak szerint:

- Vegye ki az Onpattro-t a hűtőszekrényből. Ne rázza fel, és ne használjon keverőt.
- Ha az injekciós üveg megfagyott, akkor azt meg kell semmisíteni.
- Ellenőrizze vizuális vizsgálattal, hogy az injekciós üvegben lévő oldat nem tartalmaz-e részecskéket, illetve nem színeződött-e el. Ne használja fel az oldatot, ha abban elszíneződés vagy idegen részecskék vannak. Az Onpattro fehér vagy csaknem fehér színű, opálos, homogén oldat. Előfordulhat, hogy fehér vagy csaknem fehér változó színű bevonat figyelhető meg az injekciós üveg belső felületén, jellemzően a folyadék-töltőtér közötti felületen. A készítmény minőségét nem befolyásolja a fehér vagy csaknem fehér bevonat jelenléte.
- Számolja ki a kívánt Onpattro térfogatot a javasolt testsúly alapú adagolás alapján.
- Egy vagy több injekciós üveg teljes tartalmát egyetlen steril fecskendőbe kell felszívni.
- Steril 0,45 mikronos poliéterszulfon (PES) fecskendőszűrőn át szűrje az Onpattro-t egy steril tárolóedénybe.
- A steril tárolóedényből steril fecskendővel szívja fel a szűrt Onpattro kívánt mennyiségét.
- A szűrt Onpattro szükséges mennyiségét hígítsa egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot tartalmazó infúziós tasakba, amelynek teljes térfogata 200 ml lesz. Használjon di(2-ethylhexil)ftalát (DEHP)-mentes infúziós zsákokat.
- Óvatosan fordítsa meg az infúziós zsákokat az oldat keveréséhez. Ne rázza fel. Nem keverhető vagy hígítható más gyógyszerekkel.
- Az Onpattro fel nem használt részét meg kell semmisíteni. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.
- Az Onpattro nem tartalmaz tartósítószert. A hígított oldatot az elkészítés után haladéktalanul be kell adni. Ha nem használja fel azonnal, tárolja a hígított oldatot az infúziós zsákban szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-ig) vagy 2 °C – 8 °C-on legfeljebb 16 órán keresztül (beleértve az infúzió beadására alkalmazott időt is). Nem fagyasztható.

Alkalmazás

Az Onpattro intravénás infúzióként adható.

- Az Onpattro-t hígítani kell az intravénás infúzióként történő beadása előtt.
- Kizárólag erre a célra használt infúziós szereléket kell használni egy 1,2 mikronos PES belső infúziós szűrőt tartalmazó infúziós készlettel. Az infúziós készletek legyenek di(2-ethylhexil)ftalát (DEHP)-től mentesek.

- A hígított Onpattro oldatot intravénás infúzióban kell beadni körülbelül 80 percen keresztül az első 15 percen kb. 1 ml/perc kezdeti sebességgel, majd az infúzió hátralevő részének adását kb. 3 ml/perc sebességre kell emelni. Infúzióval kapcsolatos reakció előfordulása esetén az infúzió időtartama meghosszabbodhat.
- Csak biztonságos és szabadon folyó vénás kanülön keresztül adható be az Onpattro. Beadás közben ellenőrizni kell az infúzió beadásának helyét az esetleges infiltráció észlelésére. A feltételezett extravasatiót az egyéb nem hólyagképző szerekre vonatkozó helyi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.
- Az infúzió beadása során, és ha klinikailag indokolt, az infúziót követően a beteg legyen megfigyelés alatt.
- A teljes gyógyszer mennyiség beadása érdekében az infúzió beadása után az intravénás kanült át kell mosni 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldattal.

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a patiziránra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

Tekintettel a klinikai vizsgálat(ok)ból származó és a diszfóniára vonatkozóan rendelkezésre álló adatokra és spontán jelentésekre, beleértve néhány esetben a szoros időbeli összefüggést és azt, hogy a gyógyszer alkalmazásának megvonásával megszűnt a mellékhatás („positive de-challenge”), és/vagy a gyógyszer újradaadásakor („re-challenge”) pedig ismételten jelentkezett, valamint tekintettel a valószínű hatásmechanizmusra is, a PRAC eljárást vezető tagállam úgy véli, hogy a patizirán adása és a diszfónia kialakulása közötti ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőség. A PRAC eljárást vezető tagállam arra a következtetésre jutott, hogy a patiziránt tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A patiziránra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a patiziránt tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.