

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Onpattro 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur natríum patísiran sem jafngildir 2 mg af patísiran.

Hvert hettuglas inniheldur natríum patísiran sem jafngildir 10 mg af patísiran í formi fitu nanóagna.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver ml af þykkni inniheldur 3,99 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Hvít til beinhvít, ópallýsandi, einsleit lausn (pH u.þ.b. 7).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Onpattro er ætlað til meðferðar við arfgengum transthýretín mýlildissjúkdómi (hATTR amyloidosis) hjá fullorðnum einstaklingum með fjöltaugakvilla af stigi 1 eða 2..

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal aðeins hefjast undir umsjón læknis sem hefur þekkingu á eftirliti og meðferð mýlildissjúkdóms.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Onpattro er 300 míkrogrömm fyrir hvert kíló líkamsþyngdar og er lyfið gefið með innrennslis í bláæð (i.v.) á þriggja vikna fresti.

Skammtur byggist á raunverulegri líkamsþyngd. Ráðlagður hámarksskammtur hjá sjúklingum sem vega ≥ 100 kg er 30 mg.

Hefja skal meðferð eins fljótt og hægt er eftir að einkenni koma fram (sjá kafla 5.1). Ákvörðun um að halda meðferð áfram hjá sjúklingum með versnandi fjöltaugakvilla sem nær stigi 3 á að vera tekin af læknum samkvæmt heildarmati á ávinningi og áhættu (sjá kafla 5.1).

Mælt er með að sjúklingar sem fá lyfjameðferð með Onpattro taki inn u.þ.b. 2.500 alþjóðlegar einingar (a.e.) af A-vítamínuppbót á dag (sjá kafla 4.4).

Nauðsynleg lyfjaforgjöf

Allir sjúklingar ættu að fá lyfjaforgjöf áður en þeim er gefið Onpattro til að minnka áhættuna á innrennslisþykkni viðbrögðum (IRR) (sjá kafla 4.4). Sjúklingar eiga að fá sérhverja af eftirfarandi

lyfjagjöfum daginn sem þeim er gefið Onpattro með innrennsli a.m.k. 60 mínútum áður en innrennsli hefst:

- Barkstera í æð (dexametasón 10 mg eða sambærilegt)
- Parasetamól til inntöku (500 mg)
- H1-blokki í æð (50 mg af dífenhýdramíni eða jafngildi þess)
- H2-blokki í æð (ranítídín 50 mg eða sambærilegt)

Fyrir lyf sem ekki eru fáanleg eða ef bláæðagjöf þolist illa má gefa sambærileg lyf um munn.

Hægt er að minnka barksteraskammtinn smám saman í skrefum sem nema ekki meira en 2,5 mg í að lágmarki 5 mg skammt af dexametasóni (í bláæð) eða sambærilegt, ef klínískt á við. Sjúklingurinn skal fá a.m.k. 3 innrennsli í bláæð í röð af Onpattro án þess að fá innrennslistengd viðbrögð fyrir hverja minnkun lyfjaforgjafar með barksterum.

Gefa má aukaskammt eða stærri skammt af einu lyfi eða fleiri sem gefið er sem lyfjaformeðferð til að draga úr hættunni á innrennslistengdum viðbrögðum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Gleymdir skammtar

Ef skammtur gleymist skal gefa Onpattro eins fljótt og auðið er.

- Ef Onpattro er gefið innan 3 daga eftir að skammtur gleymdist skal halda lyfjagjöf áfram samkvæmt upprunalegri áætlun sjúklingsins.
- Ef Onpattro er gefið meira en 3 dögum eftir að skammtur gleymdist skal gefa lyfið á þriggja vikna fresti eftir það.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammtinn hjá sjúklingum sem þjást af vægri lifrarskerðingu (bílírúbín ≤ 1 x efri mörk eðlilegra gilda [ULN] og aspartat aminótransferasi [AST] > 1 x ULN eða bílírúbín $> 1,0$ til $1,5$ x ULN og hvaða AST sem er). Onpattro hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með meðalmikla til alvarlega lifrarskerðingu og má ekki nota handa þessum sjúklingahópi nema að væntanlegur klínískur ávinningur sé meiri en hugsanleg áhætta (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin aðlögun á skammti er nauðsynleg fyrir sjúklinga með væga eða meðalmikla nýrnaskerðingu (áætlaður gaukulsíunarhraði [eGFR] ≥ 30 til < 90 ml/mín./ $1,73$ m²). Onpattro hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega nýrnaskerðingu eða nýrnasjúkdóm á lokastigi og má ekki nota handa þessum sjúklingahópi nema að væntanlegur klínískur ávinningur sé meiri en hugsanleg áhætta (sjá kafla 5.2).

Börn

Öryggi og verkun Onpattro fyrir börn eða unglunga yngri en 18 ára hefur ekki verið staðfest. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Onpattro er til notkunar í bláæð.

- Þynna þarf Onpattro áður en það er gefið í bláæð (sjá kafla 6.6).
- Nota skal sér slöngu ásamt innrennslissetti sem inniheldur 1,2 míkróna pólýetrasúlfón (PES) slöngusíu fyrir innrennsli. Inndælingarsettin og -slöngurnar þurfa að vera án dí(2-etylhexýl)þalats (DEHP).
- Gefa á þynntu Onpattro lausnina með innrennsli í bláæð á u.þ.b. 80 mínútum með upphaflegum innrennslisraðanum u.þ.b. 1 ml/mín. fyrstu 15 mínúturnar, síðan skal auka hraðann í um

3 ml/mín. það sem eftir er innrennslisins. Hægt er að lengja innrennslitímamann ef innrennslitengd viðbrögð koma fram hjá sjúklingi (sjá kafla 4.4).

- Onpattro skal gefa í gegnum innrennslisslöngu í bláæð með óhindruðu rennsli (free-flowing). Fylgjast þarf með innrennslisstaðnum með tilliti til hugsanlegs leka meðan á lyfjagjöf stendur. Bregðast skal við grunuðum utanæðaleka í samræmi við hefðbundnar aðferðir vegna lyfja sem ekki eru blöðrumyndandi (non-vesicant).
- Fylgjast skal með sjúklingnum meðan á innrennsli stendur og eftir að innrennsli lýkur, ef klínískt á við (sjá kafla 4.4).
- Þegar innrennslinu er lokið, skal skola innrennslissettið með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til að tryggja að allt lyfið hafi verið gefið.

Íhuga má innrennsli Onpattro heima við hjá sjúklingum sem hafa þolað a.m.k. 3 innrennsli á sjúkrahúsi vel. Taka skal ákvörðun um hvort að sjúklingur fái innrennsli heima við eftir að meðferðarlæknir hefur metið og mælt fyrir um slíkt. Aðeins heilbrigðisstarfsmaður má sjá um innrennsli heima við.

4.3 Frábendingar

Verulegt ofnæmi (t.d. bráðaofnæmi) fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Innrennslitengd viðbrögð

Innrennslitengd viðbrögð (IRR) hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Onpattro. Flestir sjúklingar sem fengu innrennslitengd viðbrögð fundu fyrir fyrstu innrennslitengdu viðbrögðunum í fyrstu 2 skiptum innrennslis (sjá kafla 4.8). Klínískar rannsóknir hafa leitt í ljós að algengustu einkenni innrennslitengdra viðbragða (sem tilkynnt voru hjá $\geq 2\%$ sjúklinga) voru roði, bakverkur, ógleði, kvíðverkur, andnauð og höfuðverkur. Innrennslitengd viðbrögð geta einnig verið lágþrýstingur og yfirlið.

Til að minnka hættuna á innrennslitengdum viðbrögðum ættu sjúklingar að fá lyfjaforgjöf þann dag sem innrennsli Onpattro á sér stað, og a.m.k. 60 mínútum áður en innrennsli hefst (sjá kafla 4.2). Ef innrennslitengd viðbrögð koma fram skal íhuga að hægja á eða gera hlé á innrennsli og gefa sjúklingnum lyfjameðferð (t.d. barkstera eða aðra meðferð við einkennum) samkvæmt því sem klínískt við á. Ef gert er hlé á innrennsli má íhuga að hefja það aftur með lægri innrennslishraða eftir að einkennin hafa gengið til baka. Hætta skal innrennsli ef alvarlegar eða lífshættulegar innrennslitengd viðbrögð koma fram.

Sumir sjúklingar sem fá innrennslitengd viðbrögð gætu notið góðs af hægari innrennslishraða eða viðbótar eða stærri skömmtum af einu eða fleiri af forgjafarlyfjunum fyrir síðari innrennsli til að minnka áhættuna á innrennslitengdum viðbrögðum.

A-vítamínskortur

Með því að lækka transtýretínprótein í sermi veldur Onpattro meðferð lægri sermisgildum A-vítamíns (retínóls) (sjá kafla 5.1). Leiðréttá skal sermisgildi A-vítamíns sem eru undir eðlilegum neðri mörkum og hvers kyns augneinkenni eða teikn um A-vítamínskort á að meta áður en meðferðin hefst.

Sjúklingar sem fá Onpattro ættu að taka inn A-vítamínuppbót sem nemur u.þ.b. 2.500 a.e. á dag til að draga úr hugsanlegri hættu á eitruverkun á augu vegna A-vítamínskorts. Mælt er með að vísa sjúklingi í mat hjá augnlækni ef hann sýnir einkenni í augum sem benda til A-vítamínskorts, m.a. minnkuð nætursjón eða næturblinda, þrálátur augnþurrkur, bólga í augum, bólga eða sáramyndun í tárú, þykkun tárú eða götun tárú.

Ekki skal nota sermisgildi A-vítamíns til að leiðbeina um A-vítamínuppbót meðan á meðferð með Onpattro stendur (sjá kafla 4.5).

Á fyrstu 60 dögum meðgöngu geta bæði of há og of lág A-vítamín gildi valdið aukinni hættu á vansköpun fósturs. Þess vegna skal útiloka þungun áður en meðferð með Onpattro hefst og konur á barneignaraldri skulu nota öruggar getnaðarvarnir. Ef þungun er fyrirhuguð skal hætta notkun Onpattro og A-vítamínuppbótar og viðhafa eftirlit með sermisgildum A-vítamíns og gæta þess að gildin séu orðin eðlileg á ný áður en gerð er tilraun til getnaðar.

Ef þungun verður án þess að vera fyrirhuguð skal hætta notkun Onpattro (sjá kafla 4.6). Hætta skal uppbót með A-vítamíni á fyrsta þriðjungi meðgöngu nema að þungaða konan sé með klínísk teikn um A-vítamínskort. Ef slík teikn eru til staðar skal uppbót með A-vítamíni ekki vera umfram 2.500 a.e. á dag. Þaðan í frá skal halda áfram með uppbót með 2.500 a.e. af A-vítamíni á dag á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu ef sermisgildi A-vítamíns eru enn ekki orðin eðlileg á ný vegna aukinnar hættu á A-vítamínskorti á síðasta þriðjungi meðgöngu.

Hjálparefni með þekkta verkun

Þetta lyf inniheldur 3,99 mg af natríum í hverjum ml sem jafngildir 0,2% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 gr skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar, klínískar rannsóknir á milliverkunum. Við skammta sem eru stærri en klínískir skammtar kom örvun og tímaháð hömlun CYP2B6 fram *in vitro*. Endanleg áhrif á hvarfefni CYP2B6 (t.d. búprópion og efavírenz) *in vivo* eru ekki þekkt.

Ekki er búist við að Onpattro valdi milliverkunum eða verði fyrir áhrifum hemla eða virkja cýtókrom P450 ensíma.

A-vítamínmælingar

Transtýretín (TTR) í sermi er ferja fyrir retínólbíndiprótein sem auðveldar flutning á A-vítamíni í blóðinu. Meðferð með Onpattro lækkar sermisgildi transtýretíns sem leiðir til lægri gilda retínólbíndiprótein og A-vítamíns. Samt sem áður getur flutningur og vefjauptaka A-vítamíns gerst með öðrum hætti ef retínólbíndiprótein er ekki til staðar. Þetta leiddi í ljós, meðan á meðferð með Onpattro stóð, að mælingar á A-vítamíni í sermi endurspegluðu ekki heildarmagn A-vítamíns í líkamanum og ætti ekki að nota til leiðbeina um A-vítamínuppbót (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Meðferð með Onpattro lækkar sermisgildi A-vítamíns. Bæði of há og of lág A-vítamín gildi geta valdið aukinni hættu á vansköpun fósturs. Því skal útiloka þungun áður en meðferðin er hafin og mælt er með að konur á barneignaraldri noti örugga getnaðarvörn. Ef þungun er fyrirhuguð skal hætta notkun Onpattro og A-vítamínuppbótar og viðhafa eftirlit með sermisgildum A-vítamíns og gæta þess að gildin séu orðin eðlileg á ný áður en gerð er tilraun til getnaðar.

Meðgangi

Engin gögn liggja fyrir um notkun Onpattro hjá þunguðum konum. Upplýsingar úr dýrarannsóknnum eru ekki nægilegar til að segja til um eituverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Vegna hugsanlegra vansköpunarvaldandi áhrifa vegna ójafnvægis á A-vítamín gildum, skal ekki nota Onpattro á meðgöngu nema þegar klínískt ástand konunnar krefst meðferðar. Sem varúðarráðstöfun skal fá mælingu A-vítamíns og á stýrihormóni skjaldkirtils (TSH) snemma á meðgöngunni (sjá kafla 5.3). Hafa skal náði eftirlit með fósturinu ef um er að ræða ófyrirhugaða þungun, einkum á fyrsta þriðjungi

meðgöngunnar (sjá kafla 4.4). Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Onpattro stendur.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort Onpattro skilst út í brjóstamjólk hjá konum. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Fyrirliggjandi eiturefnafræðilegar upplýsingar hjá dýrum hafa sýnt fram á losun lítils magns fituefna Dlin-MC3-DMA og PEG₂₀₀₀-C-DMG í móðurmjólk (sjá kafla 5.3).

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Onpattro.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif Onpattro á frjósemi í mönnum. Dýrarannsóknir bentu ekki til neinna merkjanlegra áhrifa á frjósemi karldýra eða kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Onpattro er talið hafa engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla, byggt á upplýsingum um lyfhrif og lyfjahvörf.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu Onpattro voru bjúgur í útlimum (29,7%) og innrennslistengd viðbrögð (18,9%). Einn sjúklingur (0,7%) hætti meðferð í klínískum rannsóknnum vegna innrennslistengdra viðbragða.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp eftir MedDRA kjörheitum samkvæmt MedDRA líffæraflokkum eftir tíðni. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Eftirtaldir flokkar eru notaðir til að túlka tíðni aukaverkana:

- Mjög algengar ($\geq 1/10$)
- Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Tafla 1: Aukaverkanir sem voru tilkynntar fyrir 300 míkrógrömm af Onpattro fyrir hvert kíló líkamspýngdar

Líffæraflokkur	Aukaverkanir	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Berkjubólga	Algengar
	Skútabólga	Algengar
	Nefslímubólga	Algengar
Ónæmiskerfi	Innrennslistengd viðbrögð	Mjög algengar
Eyru og völungarhús	Svimi	Algengar
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti	Andnauð	Algengar
Meltingarfæri	Meltingartruflun	Algengar
Húð og undirhúð	Roðaprot	Algengar
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir	Algengar
	Vöðvakrampar	Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á	Bjúgur í útlimum	Mjög algengar

Líffæraflokkur	Aukaverkanir	Tíðni
íkomustað	Lyfjaleki utan æðar	Sjaldgæfar

Lýsing á völdum aukaverkunum

Innrennslistengd viðbrögð

Einkenni um innrennslistengd viðbrögð eru meðal annars, en ekki takmörkuð við: liðverk eða verk (þ.m.t. bak-, háls- eða vöðva- og beinverk), roða (þ.m.t. roðaþrota í andliti eða aukinn hita í húð), ógleði, kviðverk, mæði eða hósta, raddtruflun, óþægindi í brjósti eða brjóstverk, höfuðverk, útbrot, kláða, kuldahroll, svima, þreytu, aukna hjartsláttartíðni eða hjartsláttarflökt, lágþrýsting sem getur valdið yfirliði, háþrýsting, andlitsbjúg.

Í klínískum rannsóknum fengu allir sjúklingar lyfjaforgjöf með barksterum, parasetamóli og H1 og H2-blokkum til að minnka áhættuna á innrennslistengdum viðbrögðum. Í tvíblindu lyfleysustýrðu rannsókninni greindust innrennslistengd viðbrögð hjá 18,9% sjúklinga samanborið við 9,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Onpattro voru innrennslistengd viðbrögð annað hvort vægar (95,2%) eða meðalalvarlegar (4,8%). Meðal þeirra sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Onpattro og fengu innrennslistengd viðbrögð komu aukaverkanirnar fram í fyrstu 2 innrennslistengjum hjá 78,6% þeirra. Tíðni innrennslistengdra viðbrögða minnkaði eftir því sem á leið. Sumir sjúklingar fengu áfram innrennslistengd viðbrögð eftir 18 mánaða meðferð og hjá nokkrum sjúklingum voru innrennslistengd viðbrögð áfram algeng. Fáar innrennslistengd viðbrögð leiddu til þess að innrennslistengjafir voru stöðvaðar. Innrennslistengd viðbrögð leiddu til endanlegrar stöðvunar á meðferð með Onpattro hjá > 1% sjúklinga í klínískum rannsóknum. Klíníska meðferð við innrennslistengdum viðbrögðum má finna í kafla 4.4.

Bjúgur í útlimum

Í lyfleysustýrðu rannsókninni var tilkynnt um bjúg í kringum stungustað hjá 29,7% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Onpattro og hjá 22,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Öll tilfelli voru væg eða í meðallagi alvarleg og leiddu ekki til þess að meðferð væri stöðvuð. Hjá þeim sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Onpattro þá minnkaði tíðni þessarar aukaverkunar eftir því sem á leið.

Lyfjaleki utan æðar (extravasation)

Lyfjaleki utan æðar kom upp í < 0,5% innrennslistengjafa í klínískum rannsóknum. Meðal einkenna má nefna bláæða- eða blóðsegabólgu, bólgu í kringum innrennslist- eða inndælingarstaðinn, húðbólgu (bólgu undir húð), húðbeðsbólgu, roðaþrot eða roða í kringum inndælingarstaðinn, bruna eða verk í kringum inndælingarstaðinn.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Lifrabegar

Í opinni rannsókn hjá 23 sjúklingum með arfgengan mýlildissjúkdóm (hATTR amyloidosis) með versnandi fjöltaugakvilla eftir lifrabegaræðslu var öryggi patísirans í samræmi við fyrri klínískar rannsóknir (sjá kafla 5.1).

Mótefnamyndun

Mótefni gegn Onpattro voru metin með mælingum á mótefni sértæk fyrir PEG₂₀₀₀-C-DMG sem er fituefnið sem finnst á yfirborði Onpattro. Í lyfleysustýrðum og opnum rannsóknum mynduðu 7 af 194 (3,6%) sjúklingum með arfgengan TTR mýlildissjúkdóm mótefni gegn lyfjum meðan á meðferð með Onpattro stóð yfir. Einn sjúklingur hafði mótefni gegn lyfinu áður en rannsóknir hófust. Mótefnatítrar gegn lyfinu voru lágir og skammvinnir og gáfu ekki vísbendingu um áhrif á klíníska verkun, öryggi eða lyfjahvörf eða lyfhrif Onpattro.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Viðauki V](#).

4.9 Ofskömmun

Ef ofskömmun á sér stað er mælt með að haft sé eftirlit með sjúklingnum og að fylgst sé með einkennum um aukaverkanir til að hægt sé að veita einkenameðferð, eins og við á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur lyf sem verka á taugakerfið ATC-flokkur: N07XX12

Verkunarháttur

Onpattro inniheldur patísiran sem er tvístrengja stutt inngríps (interfering) ríbósakjarnsýra (siRNA) sem hefur sérstaka sækni í erfðafræðilega varðveitta röð á 3' UTR (untranslated region [UTR]) allra afbrigða og villigerða TTR mRNA. Patísiran er í formi fitu-nanóagna til að flytja siRNA til lifrarfruma sem eru aðaluppruni TTR próteins í blóðrásinni. Náttúrulegt ferli sem kallað er RNA inngríp (RNAi), veldur því að patísiran orsakar hvörfunarniðurbrot TTR mRNA í lifur og leiðir til lækkunar á TTR próteini í sermi.

Lyfhrif

Eftir stakan skammt af Onpattro 300 míkrogrömmum á hvert kg lækkaði TTR í sermi að meðaltali um u.þ.b. 80% á innan við 10 til 14 dögum. Með endurtekinni skömmun á þriggja vikna fresti var meðallækkun TTR í sermi 83% eftir 9 mánaða meðferð og 84% eftir 18 mánaða meðferð. Lækkað TTR í sermi hélst með áframhaldandi skömmun.

TTR í sermi er ferja fyrir retínólbíndiprótein sem auðveldar flutning A-vítamíns í blóðinu. Á 18 mánaða tímabili sást að meðaltali 45% lækkun retínólbíndipróteins í sermi og 62% lækkun á A-vítamíni í sermi (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Verkun

Verkun Onpattro var rannsökuð í slembaðri, tvíblindri lyfleysustýrðri rannsókn hjá 225 sjúklingum með arfgengan TTR mýlildissjúkdóm með stökkbreytt TTR og fjöltaugakvilla með einkennum. Sjúklingum var slembiraðað í 2:1 til að gangast undir meðferð með 300 míkrogrömmum af Onpattro fyrir hvert kíló líkamsþyngdar eða lyfleysu með innrennsli í æð á þriggja vikna fresti í 18 mánuði. Allir sjúklingar fengu lyfjaforgjöf með barksterum, parasetamóli og H1- og H2-blokkum.

Í rannsókninni fengu 148 sjúklingar Onpattro og 77 sjúklingar fengu lyfleysu. Aldur sjúklinga í byrjun rannsóknarinnar var að miðgildi 62 ár (frá 24 til 83 ára), 74% sjúklinganna voru karlar, 26% voru konur. Þrjátíu og níu (39) mismunandi stökkbreytingar á TTR voru teknar fyrir. Þær algengustu ($\geq 5\%$) voru V30M (43%), A97S (9%), T60A (7%), E89Q (6%) og S50R (5%). Um 10% sjúklinga voru með V30M stökkbreytinguna og snemmbær einkenni (< 50 ára að aldri). Í upphafi voru 46% sjúklinga með sjúkdóm á stigi 1 (óskerta hreyfingu, yfirleitt vægan skynrænan, hreyfitengdan og ósjálfráðan taugakvilla í neðri útlimum), og 53% voru með sjúkdóm á stigi 2 (aðstoð við hreyfingar nauðsynleg, yfirleitt meðalmikil þróun á skerðingu í neðri útlimum, efri útlimum og bók). Um helmingur sjúklinganna (53%) höfðu þegar fengið meðferð með tafamídís meglúmín eða diflúnísal. 49% sjúklinga voru í flokki I og 50% sjúklinga voru í flokki II samkvæmt New York Heart

Association (NYHA). Um helmingur sjúklinganna (56%) uppfyllti fyrirfram skilgreind skilyrði fyrir hjartakvilla (skilgreindir sem ≥ 13 mm veggþykkt vinstri slegils í upphafi án háþrýstings eða sjúkdóms í ósæðarloku). Lýðfræðiupplýsingar og eiginleikar sjúklinga í upphafi voru svipaðir milli meðferðarhópanna, fyrir utan það að stærra hlutfall sjúklinga í hópnum sem fékk Onpattro var með stökkbreytingu sem ekki var V30M (62% sbr. við 48%). Níutíu og þrjú prósent (93%) sjúklinga sem fengu meðferð með Onpattro og 62% sjúklinga sem fengu lyfleysu luku 18 mánaða meðferðinni.

Aðalendapunktur verkunar var breytingin frá upphafi rannsóknarinnar og þar til 18 mánuðir voru liðnir á mNIS+7 (modified Neuropathy Impairment Score+7). Þessi endapunktur er samsett mæling fjöltaugakvilla í hreyfikerfi, skynfærum og ósjálfráðu taugakerfi, þar með talið mat á hreyfistyrk og viðbrögðum, megindeleg prófun á skynfærum, rannsóknir á taugaleiðni og blóðþrýstingi í réttstöðu. Stigin voru á bilinu 0 til 304 og hærri stig benda til versnandi skerðingar.

Tölfræðilega marktækur ávinningur hvað varðar mNIS+7 með Onpattro kom í ljós miðað við lyfleysu eftir 18 mánuði (tafla 2). Ávinningur í samanburði við lyfleysu kom einnig í ljós hvað varðar alla þætti mNIS+7. Breytingar komu einnig í ljós eftir 9 mánuði, fyrsta matinu frá upphafi rannsóknarinnar, þar sem meðferð með Onpattro leiddi til 16,0 stiga meðferðarmuns og meðalbreytingar frá upphafi um -2,0 stig samanborið við aukningu um 14,0 stig með lyfleysu. Í greiningu á þröskuldi með mNIS+7 (breyting frá upphafi um < 0 stig) fengu 56,1% sjúklinga sem fengu Onpattro á móti 3,9% sjúklingum sem fengu lyfleysu framfarir hvað varðar mNIS+7 ($p < 0,001$).

Sjúklingar sem fengu meðferð með Onpattro fundu fyrir tölfræðilega marktækum ávinningi á öllum aukaendapunktum í samanburði við sjúklinga sem fengu lyfleysu (allir $p < 0,001$) (Tafla 2).

Lýkilaukaendapunkturinn var breytingin sem varð á heildarstigafjölda Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN) frá upphafi rannsóknarinnar og þar til 18 mánuðir voru liðnir. Spurningalistinn Norfolk QoL-DN (svör sjúklinganna) nær yfir þætti sem tengjast litlum og stórum taugaþráðum og starfsemi ósjálfráða taugakerfisins, einkennum og athafnasemi í daglegu lífi. Heildarstigafjöldi var á bilinu -4 til 136 og hærri stig standa fyrir versnandi lífsgæði. Eftir 18 mánuði kom í ljós ávinningur með Onpattro í samanburði við lyfleysu á öllum sviðum Norfolk QoL-DN og 51,4% sjúklinga sem fengu Onpattro fundu fyrir bættum lífsgæðum (Norfolk QoL-DN breyting frá upphafi < 0 stig) samanborið við 10,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Framfarir komu í ljós eftir 9 mánuði, við fyrsta matið frá upphafi rannsóknarinnar.

Tafla 2: Klínískar verkunarniðurstöður lyfleysustýrðu rannsóknarinnar

Endapunktur ^a	Upphaf, meðaltal (SD)		Breyting eftir 18 mánuði frá því að meðferðin hófst, LS meðalgildi (SEM)		(Onpattro-lyfleysa) meðferðarmunur, meðalgildi minnsta kvaðrata (95% CI)	p-gildi
	Onpattro N=148	Lyfleysa N=77	Onpattro	Lyfleysa		
Aðal						
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
Auka						
Norfolk QoL-DN ^b	59,6 (28,2)	55,5 (24,3)	-6,7 (1,8)	14,4 (2,7)	-21,1 (-27,2; -15,0)	p < 0,001
NIS-W ^b	32,7 (25,2)	29,0 (23,0)	0,05 (1,3)	17,9 (2,0)	-17,9 (-22,3; -13,4)	p < 0,001
R-ODS ^c	29,7 (11,5)	29,8 (10,8)	0,0 (0,6)	-8,9 (0,9)	9,0 (7,0; 10,9)	p < 0,001
10-metra gönguþróf	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

Endapunktur ^a	Upphaf, meðaltal (SD)		Breyting eftir 18 mánuði frá því að meðferðin hófst, LS meðalgildi (SEM)		(Onpattro-lyfleysa) meðferðarmunur, meðalgildi minnsta kvaðrata (95% CI)	p-gildi
	Onpattro N=148	Lyfleysa N=77	Onpattro	Lyfleysa		
(m/sek) ^c						
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

Staðalfrávik (SD); meðalgildi minnsta kvaðrata (LS mean); staðalskekkja meðalgildis (SEM); öryggisbil (CI), NIS-W, NIS-slappleiki (hreyfistyrkur); R-ODS, Rasch-Built Overall Disability (geta til athafna daglegs lífs sem sjúklingar sögðu sjálfir frá.); 10 metra göngupróf (gönguhraði); mBMI, aðlagður líkamsþyngdarstuðull (næringarstaða); COMPASS 31, Composite Autonomic Symptom Score 31 (einkennastig sem sjúklingar sögðu sjálfir frá)

^aAllir endapunktur voru greindir með blönduðu líkani með endurteknum mælingum (MMRM).

^bLægri tala gefur til kynna vægari skerðingu/færri einkenni.

^cHærri tala gefur til kynna minni örorku/minni skerðingu.

^dmBMI: líkamsþyngdarstuðull (BMI; kg/m²) margfaldaður með þéttni albúmins í sermi (g/l) þar sem hærri tala gefur til kynna betri næringu; næringarstaða var Onpattro í hag allt frá 3. mánuði.

Sjúklingar sem fengu meðferð með Onpattro urðu varir við svipaðan ávinning á mNIS+7 og Norfolk QoL-DN samanborið við lyfleysu, burtséð frá aldri, kyni, kynþætti, landi, NIS-stigi, stökkbreytingarstigi V30M, fyrri notkun meglúmíns eða diflúnísals, sjúkdómsstigi, þ.m.t. sjúklingar sem höfðu þekkt hjartakvilla. Ávinningur kom fram hjá sjúklingum með hvaða TTR stökkbreytingu sem var og á öllu bili alvarleika sjúkdómsins sem rannsakað var.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Onpattro og voru með fyrirfram greindan hjartakvilla, sýndu hjartalínurit, sem metin voru á miðlægan hátt, lækkun á gildum fyrir veggþykkt vinstra slegils (meðalmismunur minnsta kvaðrata: -0,9 mm [95% CI -1,7; -0,2]) og langlæg vöðvahnit (longitudinal strain) (meðalmismunur minnsta kvaðrata: -1,37% [95%CI -2,48; -0,27]) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. N-terminal pro-B type natriuretic peptíð (NT-proBNP) í upphafi var 727 ng/l (margfeldismeðaltal) hjá sjúklingum sem fengu Onpattro og 711 ng/l hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Eftir 18 mánuði var hlutfall aðlagðs margfeldismeðaltal borið saman við upphafsgildi 0,89 með Onpattro og 1,97 með lyfleysu (hlutfall 0,45; p < 0,001), sem felur í sér 55% mun Onpattro í hag.

Hnatræn opin framhaldsrannsókn

Af 218 sjúklingum sem luku einni af tveimur frumrannsóknum með patísirani (18 mánaða samanburðarrannsókn með lyfleysu [rannsókn 004] eða 2 ára opin rannsókn [rannsókn 003]), voru 211 sjúklingar (25 sem fengu patísiran í rannsókn 003, 49 sem fengu lyfleysu og 137 sem fengu patísiran í rannsókn 004) skráðir í hnatræna opna framhaldsrannsókn (rannsókn 006). Allir sjúklingarnir í rannsókn 006 fengu 300 mikrógrömm af patísirani fyrir hvert kíló líkamsþyngdar með innrennsli í bláæð á þriggja vikna fresti. Við upphaf rannsóknar 006 voru 42,3% þeirra sem höfðu fengið patísiran áður (rannsókn 004) með sjúkdóm á stigi 1, 51,8% með sjúkdóm á stig 2 og 5,8% með sjúkdóm á stigi 3 og hjá þeim sem fengu lyfleysu voru 28,6% með sjúkdóm á stigi 1, 55,1% með sjúkdóm á stigi 2 og 16,3% með sjúkdóm á stigi 3.

Þegar gjöf patísirans í rannsókn 006 var hafin kom klínískur ávinningur fram hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið lyfleysu sem sýndi sig með stöðugleika sjúkdómsmyndar. Þótt sjúkdómsástand hjá þessum sjúklingum væri stöðugt var sjúkdómsmynd samkvæmt mælingum áfram lélegri miðað við hjá hópnum sem hafði fengið patísiran áður sem styður það að hefja meðferð með patísirani snemma eftir

að einkenni koma fram. Áframhaldandi meðferð með patísirani út ár 3, á ýmsum sjúkdómsstigum leiddi til áframhaldandi ávinnings.

Lifrabegar

Í opinni rannsókn fengu 23 sjúklingar með arfgengan mýlildissjúkdóm (hATTR amyloidosis) og versnandi fjöltaugakvilla eftir lifrabegar 300 míkrogrömm af patísirani fyrir hvert kíló líkamsþyngdar með innrennsli í bláæð á þriggja vikna fresti. Miðgildi tíma frá ígræðslu fram að fyrsta patísiran skammti var 9,4 ár og miðgildi meðferðarlengdar með patísirani var 13,1 mánuður. Allir sjúklingarnir fengu ónæmisbælandi lyf samhliða. Með rannsókninni var sýnt fram á tölfræðilega marktæka miðgildislækkun á TTR í sermi eða 91% ($p < 0,001$) samanborið við upphafsgildi. Sjúklingarnir sýndu einnig stöðuga eða bætta verkunarendapunkta í mánuði 12 samanborið við upphafsgildi. Þetta var í samræmi við niðurstöður í rannsókninni á patísirani sem gerð var með samanburði við lyfleysu.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknnum á Onpattro í undirhópum sjúklinga sem eru börn með arfgengan mýlildissjúkdóm (hATTR amyloidosis) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf Onpattro voru skilgreind með mælingum á plasmabéttni patísirans og fituþáttunum Dlin-MC3-DMA og PEG₂₀₀₀-C-DMG .

Frásög

Meira en 95% patísirans í blóðrásinni er tengt við fitu-nanóagnir. Við skammtaáætlun á 300 míkrogrömmum fyrir hvert kíló líkamsþyngdar á þriggja vikna fresti næst jafnvægi eftir 24 vikna meðferð. Hámarksþéttni metins meðaltals \pm staðalfráviks patísiran við jafnvægi (C_{max}), lægsta þéttni (C_{trough}), og flatarmál undir kúrfunni (AUC_{τ}) voru $7,15 \pm 2,14$ $\mu\text{g/ml}$, $0,021 \pm 0,044$ $\mu\text{g/ml}$ og 184 ± 159 $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$, talið í sömu röð. Uppsöfnun ATC_{τ} var 3,2-föld við jafnvægi samanborið við fyrsta skammtinn.

Áætlað miðgildi Dlin-MC3-DMA \pm SD við jafnvægi C_{max} , C_{trough} og AUC_{τ} var $40,2 \pm 11,5$ $\mu\text{g/ml}$, $1,75 \pm 0,698$ $\mu\text{g/ml}$ og 1.403 ± 105 $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$, talið í sömu röð. Uppsöfnun AUC_{τ} var 1,76-föld við jafnvægi samanborið við fyrsta skammtinn.

Áætlað miðgildi PEG₂₀₀₀-C-DMG \pm SD við jafnvægi C_{max} , C_{trough} og AUC_{τ} var $4,22 \pm 1,22$ $\mu\text{g/ml}$, $0,0236 \pm 0,0093$ $\mu\text{g/ml}$ og $145 \pm 64,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{klst./ml}$, talið í sömu röð. Engin uppsöfnun AUC_{τ} var við jafnvægi samanborið við fyrsta skammtinn.

Dreifing

Binding Onpattro við plasmaprótein er lág og reyndist vera $\leq 2,1\%$ *in vitro* með albúmín í mannasermi og $\alpha 1$ -sýru glýkóprótein í mönnum. Við skammtaáætlun á 300 míkrogrömmum fyrir hvert kíló líkamsþyngdar á þriggja vikna fresti var meðalgildi staðalfráviks dreifirúmmál (V_{ss}) patísirans við jafnvægi Dlin-MC3-DMA og PEG₂₀₀₀-C-DMG, $0,26 \pm 0,20$ L/kg, $0,47 \pm 0,24$ l/kg og $0,13 \pm 0,05$ l/kg, talið í sömu röð.

Umbrot

Patísiran umbrotnar af völdum nukleasa niður í mislöng nukleotíð. Dlin-MC3-DMA umbrotnar aðallega í 4-dímetýlamínósmjörnsýru (DMBA) með vatnsrofi. Lítið eða ekkert umbrot PEG₂₀₀₀-C-DMG á sér stað.

Brotthvarf

Við skammtaáætlun á 300 míkrogrömmum fyrir hvert kíló líkamsþyngdar á þriggja vikna fresti var meðalgildi±staðalfrávik plasmaúthreinsunar patisirans við jafnvægi (CL_{ss}) $3,0 \pm 2,5$ ml/klst./kg. Meðalgildi±staðalfrávik lokahelmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2\beta}$) patisiran var $3,2 \pm 1,8$ dagar. Innan við 1% patisirans í gefnum skammti skilaðist út óbreytt í þvagi.

Áætlaða CL_{ss} meðalgildi±staðalfrávik við jafnvægi var $2,1 \pm 0,8$ ml/klst./kg fyrir DLin-MC3-DMA. U.þ.b. 5,5% af DLin-MC3-DMA skilaði sér eftir 96 klst. sem umbrotsefni þess (DMBA) í þvagi.

Áætlaða CL_{ss} meðalgildi± staðalfrávik við jafnvægi var $2,1 \pm 0,6$ ml/klst./kg fyrir PEG₂₀₀₀-C-DMG. Í rottum og öpum skilst PEG₂₀₀₀-C-DMG óbreytt út í galli. Útskilnaður PEG₂₀₀₀-C-DMG í mönnum var ekki mældur.

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir patisiran og fituþáttum þess (DLin-MC3-DMA og PEG₂₀₀₀-C-DMG) jókst í hlutfalli við stærri skammt á því bili sem var metið í klínísku rannsóknunum (10 til 500 míkrogrömm fyrir hvert kíló líkamsþyngdar). Patisiran og fituþættir þess sýndu línuleg, tíma óháð lyfjahvörf eftir langvarandi lyfjagjöf 300 míkrogramma skammta fyrir hvert kíló líkamsþyngdar á þriggja vikna fresti.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Stækkun patisiranskammts leiddi til meiri lækkunar á TTR, en hámarkslækkun vegna útsetningar patisirans náðist með 300 míkrogramma skammti fyrir hvert kíló líkamsþyngdar á þriggja vikna fresti.

Milliverkanir

Efnisþættir Onpattro eru ekki hemlar eða hvatar cýtókróms P450 ensíma eða ferja, nema CYP2B6 (sjá kafla 4.5). Patisiran er ekki hvarfefni cýtókróms P450 ensíma.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn og kynþáttur

Klínískar rannsóknir leiddu ekki í ljós marktækan mun á mæligildum lyfjahvarfa eða TTR lækkun við jafnvægi hvað varðar kyn eða kynþátt (sjúklingar af öðrum kynþáttum borið saman við sjúklinga af hvítum kynþætti).

Þyngd

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga sem vega ≥ 110 kg.

Aldraðir sjúklingar

Í lyfleysustýrðu rannsókninni voru 62 sjúklingar (41,9%) sem fengu meðferð með Onpattro ≥ 65 ára og 9 sjúklingar (6,1%) voru ≥ 75 ára. Enginn marktækur munur var á mæligildum lyfjahvarfa við jafnvægi eða TTR lækkun milli sjúklingum sem voru yngri en 65 ára og eldri en 65 ára.

Skert lifrarstarfsemi

Greining á lyfjahvörfum og lyfhrifum hjá rannsóknarþýði leiddi ekki í ljós nein áhrif vægrar skerðingar á lifrarstarfsemi (bilírúbín $\leq 1 \times$ ULN og AST $> 1 \times$ ULN, eða bilírúbín $> 1,0$ til $1,5 \times$ ULN og hvaða gildi AST sem er) á útsetningu fyrir patisiran eða TTR lækkun samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Onpattro hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með meðalmikla til verulega skerta lifrarstarfsemi.

Lifrarígræðsla

Í klínískri rannsókn á sjúklingum með arfgengan mýlildissjúkdóm (hATTR amyloidosis) sem höfðu gengist undir lifrarígræðslu voru lyfjahvarfabreytur við jafnvægi og TTR lækun sambærileg því sem kom fram hjá sjúklingum sem höfðu ekki gengist undir lifrarígræðslu.

Skert nýrnastarfsemi

Greining á lyfjahvörfum og lyfhrifum hjá rannsóknarþýði leiddi ekki í ljós nein áhrif vægrar eða meðalmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 30 til < 90 ml/mín./1,73m²) á útsetningu fyrir patísiran eða TTR lækun samanborið við sjúklinga sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi. Onpattro hefur ekki verið rannsakað í sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almenn eiturefnafræði

Lifur og milta voru aðalmarkliffæri eiturrifa í bæði rottum og öpum. Gjöf Onpattro í æð olli aukningu á lifrarmælgildum í sermi (alanín aminótransferasi [ALT], AST, alkalískur fosfatasi [ALP] og/eða heildarbilírúbíns) og vefjameinafræðilegum niðurstöðum í lifur (lifrarfrumu/stak frumu drep, bólg, útfellingu litarefnis og/eða einkjörnungaíferð) með skömmtunum > 100 míkrogrömm fyrir hvert kíló líkamsþyngdar á fjögurra vikna fresti hjá rottum og $> 1,0$ mg/kg á þriggja vikna fresti í öpum. Í milta kom fram eitlarýrnun/-drep og trafrumnager í grákviku hjá rottum og of lítið frumumagn í rauðkviku hjá öpum.

Almennt séð voru niðurstöður í lok skammtagjafa í rannsóknunum á eiturrifum hjá rottum og öpum annað hvort fullkominn afturbati eða komu fram með minni alvarleika í lok 60-90 daga afturbata, sem gefur til kynna að þau voru að minnsta kosti að hluta til afturkræf.

Eiturverkanir á erfðafni/krabbameinsvaldandi áhrif

Onpattro sýndi ekki eiturverkanir á erfðafni *in vitro* og *in vivo* og var ekki krabbameinsvaldandi í víxlgenam rasH2 músunum.

Eiturverkanir á æxlun

Þó fram hafi komið lækun á TTR ($\geq 90\%$), týroxíni ($\geq 66\%$) og A-vítamín ($\geq 75\%$) gildum með notkun rottusérhæfðs staðgengils patísirans, fundust engin áhrif á frjósemi karl- eða kvendýra, þroska fósturs eða fósturvísis eða þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum.

Hjá kaninum olli Onpattro sjálfkrafaþinglæti, minnkaða lifun fósturs og fósturvísis og minni líkamsþyngd fósturs við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móðurdýrinu ≥ 1 mg/kg (skammtur sem jafngildir skammti hjá mönnum [HED] 3,2 sinnum ráðlagður skammtur hjá mönnum [RHD]). Þar sem patísiran er ekki lyfjafræðilega virkt hjá kaninum, eru þessi áhrif ekki vegna lækkunar TTR, týroxíns eða A-vítamíns.

Gjöf Onpattro í bláæð hafði engin áhrif á karlkyns æxlunarmat í kynþroska krabbaloðöpum.

Hjá mjólkandi rottum var patísiran ekki til staðar í móðurmjólk, þó var lítið magn af fituþáttunum DLin-MC3-DMA og PEG₂₀₀₀-C-DMG til staðar í móðurmjólk (upp að 7% af sambærilegri þéttni í blóðvökva móður). Engar aukaverkanir komu fram hjá ungunum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Dlin-MC3-DMA
((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatríakonta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dímetýlamínó) bútanoate
PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-tví(myristyloxy)propanoxy]karbonýlamíno}própýl)- ω -metoxý,
pólýoxyetýlene)
DSPC (1,2-distearoyl-*sn*-glýseró-3-fosfokólín)
Kólesteról
Tvínatríumvetnisfosfat, heptahýdrat
Kalíumtvívetnisfosfat, vatnsfrítt
Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

Hettuglös órofin

3 ár.

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við stofuhita í 16 klukkustundir (allt að 30°C). Af örverufræðilegum ástæðum skal nota lyfið tafarlaust eftir blöndun. Ef það er ekki notað tafarlaust eru sá tími sem það er geymt og þær aðstæður sem það er geymt í á ábyrgð notenda og ætti ekki að vara lengur en 16 klukkustundir við annað hvort 2°C til 8°C eða við stofuhita (allt að 30°C), að meðtöldum innrennslistíma.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Ef ekki er hægt að geyma í kæli, má geyma Onpattro við stofuhita við allt að 25°C gráður í allt að 14 daga

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas af gerð I með klóróbútýl tappa og ál loki sem hægt er að smella af.
Hver pakkning er með 1 hettuglasi sem inniheldur 5 ml af þykkni.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Lyfið er eingöngu einnota.

Onpattro verður að þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir innrennsli í æð.
Heilbrigðisstarfsmaður ætti að þynna innrennsllausnina samkvæmt eftirfarandi smitgátaraðferð:

- Takið Onpattro úr ísskápnum. Ekki hrista eða hringsnúa.
- Fargið hettuglasinu ef það hefur verið fryst.

- Skoða á hvort einhverjar agnir eru eða upplitun hefur átt sér stað. Ekki skal nota lausnina ef agnir eða upplitun er til staðar. Onpattro er hvít eða beinhvít, ópallýsandi einsleit lausn. Hægt er að sjá hvítt eða beinhvítt lag innan á hettuglasinu sérstaklega á snertifleti vökvans og lofttæmis (liquid-headspace interface). Hvíta eða beinhvíta lagið hefur ekki áhrif á gæði lyfsins.
- Reiknið það magn Onpattro sem þarf eftir skömmtum sem byggja á líkamspunga (sjá kafla 4.2).
- Dragðið upp í eina sæfða sprautu allt innihald eins eða fleiri hettuglása.
- Siið Onpattro í gegnum sæfða 0,45 míkrón pólíttersúlfónsprautusíu (PES) í sæft ílát.
- Dragið upp það magn sem þarf af síuðu Onpattro úr sæfða ílátinu með sæfðri sprautu.
- Þynnið það magn sem þarf af síuðu Onpattro í innrennslispoka sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir heildarmagn upp á 200 ml. Notið innrennslispoka sem eru lausir við dí(2-etylhexýl)þalat (DEHP).
- Snúið pokanum varlega á hvolf til að blanda lausnina. Ekki hrista. Blandið hvorki né þynnið með öðrum lyfjum.
- Fargið þeim hluta Onpattro sem ekki er notaður. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað fyrir sig.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1320/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. ágúst 2018.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 04. apríl 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegra virkra efna

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en Onpattro er markaðssett í hverju aðildarríki skal markaðsleyfishafi ná samkomulagi við lyfjafyrirvöld viðkomandi ríkis um innihald og framsetningu fræðsluefnis, m.a. kynningarefni, dreifingarleiðir og aðrir þættir fræðsluáætlunar.

Í hverju aðildarríki þar sem Onpattro er markaðssett skal markaðsleyfishafi tryggja að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar fái fræðsluefnið til að tryggja örugga og varanlega lyfjagjöf heima við, í því skyni að koma í veg fyrir og/eða lágmarka mikla hættu sem fram hefur komið á innrennslistengdum viðbrögðum.

Fræðsluefni handa heilbrigðisstarfsfólki á að innihalda upplýsingar um:

- Hæfi sjúklings til að fá innrennsli heima við,
- Hvað er nauðsynlegt fyrir innrennsli heima við, þ.m.t. hvort viðeigandi forlyf eru tiltæk og gefin tímanlega,
- Viðeigandi innrennslishraða,
- Teikn og einkenni um innrennslistengd viðbrögð,

- Hvað gera skal ef fram koma innrennslistengd viðbrögð og í neyðartilvikum,
- Hvaða skref skal íhuga til að koma í veg fyrir frekari innrennslistengd viðbrögð,
- Hvaða ástæður valda því að heilbrigðisstarfsfólk íhugi hvort sjúklingurinn eigi að hætta lyfjagjöf heima við og fara aftur á sjúkrastofnunina til að fá innrennslistgjafir.

Fræðslufni handa sjúklingum (leiðbeiningar um innrennslistgjöf heima við sem skýrir hvaða skrefum skuli fylgja við gjöf innrennslist heima við) á að innihalda upplýsingar um:

- Hvernig innrennslið er gefið,
- Hugsanlegar innrennslistengd viðbrögð,
- Teikn og einkenni innrennslistengdra viðbragða,
- Að sjúklingar láti heilbrigðisstarfsfólk tafarlaust vita ef þeir finna fyrir teiknum og einkennum innrennslistengdra viðbragða.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Onpattro 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn patisiran

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur natríum patisiran sem jafngildir 2 mg patisiran.

Hvert hettuglas inniheldur natríum patisiran sem jafngildir 10 mg patisiran í formi fitu-nanóagna.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:

DLin-MC3-DMA

PEG₂₀₀₀-C-DMG

DSPC

Kólesteról

Tvínatríumvetnisfosfat, heptahýdrat

Kalíumtvívetnisfosfat, vatnsfrítt

Natríumklóríð

Vatn til inndælingar

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

10 mg/5 ml

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar sem innrennsli í bláæð eftir þynningu.

Ekki hrista eða hringsnúa.

Aðeins einnota.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1320/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Onpattro

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Onpattro 2 mg/ml dauðhreinsað þykkni
patisiran
Til notkunar í æð eftir þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Ekki hrista eða hringsnúa.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10 mg/5 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Onpattro 2 mg/ml innrennslisþykkni, lausn patisiran

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en lyfið er gefið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Onpattro og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Onpattro
3. Hvernig nota á Onpattro
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Onpattro
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Onpattro og við hverju það er notað

Virka efnið í Onpattro er patisiran.

Onpattro er lyf sem meðhöndlar sjúkdóm sem gengur í fjölskyldum og er kallaður arfgengur transthýretín mýlildissjúkdómur (hATTR amyloidosis).

hATTR mýlildissjúkdómur stafar af kvilla vegna próteins í líkamanum sem heitir „transthýretín“ (TTR).

- Þetta prótein er aðallega framleitt í lifrinni og flytur A-vítamín og önnur efni um líkamann.
- Hjá fólki með þennan sjúkdóm kekkjast óeðlilega löguð TTR-prótein saman og mynda kekki sem kallast „mýlildi (amýlóíð)“.
- Mýlildi getur safnast fyrir í kringum taugar, hjarta og á öðrum stöðum í líkamanum og komið í veg fyrir eðlilega starfsemi. Þetta veldur einkennum sjúkdómsins.

Onpattro virkar þannig að það lækkar það magn af TTR-próteinum sem lifrin framleiðir.

- Þetta þýðir að það er minna af TTR-próteinum í blóðinu geta myndað amýlóíð.
- Þetta getur hjálpað til við að minnka áhrif þessa sjúkdóms.

Onpattro er aðeins notað í fullorðnum.

2. Áður en byrjað er að nota Onpattro

Ekki má nota Onpattro

- ef þú ert með eða hefur fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð vegna patisirans eða annarra innihaldsefna þessa lyfs (talin upp í kafla 6). Ef þú ert ekki viss þá skaltu leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi áður en Onpattro er notað.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Innrennslistengd viðbrögð

Onpattro er gefið með dreypi í æð (kallað „innrennsli í æð“). Viðbrögð tengd innrennslinu geta átt sér stað meðan á meðferð með Onpattro stendur. Á undan hverju innrennsli verða þér gefin lyf sem hjálpa til við að minnka líkurnar á innrennslistengdum viðbrögðum (sjá „Lyf gefin meðan á meðferð með Onpattro stendur“ í kafla 3).

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing tafarlaust vita ef þú verður vör/var við innrennslistengd viðbrögð. Merki um þessi viðbrögð eru talin upp í upphafi kafla 4.

Ef þú ert með einhver innrennslistengd viðbrögð gæti verið að lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn hægi á eða stöðvi innrennsli og þú gætir þurft að taka önnur lyf til að hafa stjórn á einkennunum. Þegar viðbrögðin hverfa eða batna, gæti lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn ákveðið að hefja innrennsli að nýju.

A-vítamínskortur

Meðferð með Onpattro lækkar magn A-vítamíns í blóðinu. Lækinn mun mæla A-vítamíngildi í blóðinu. Ef gildi A-vítamíns í blóði eru of lág þá bíður lækinn eftir því að þau verði aftur eðlileg og að öll einkenni sem benda til A-vítamínskorts hafi gengið til baka áður en þú byrjar á meðferð með Onpattro. Einkenni A-vítamínskorts geta verið m.a.:

- Minnkuð nætursjón, augnþurrkur, léleg sjón, óskýr eða skýjuð sjón.

Ef þú ert með sjónkvilla eða einhverja aðra augnkvilla á meðan þú notar Onpattro skaltu ræða við lækinn. Lækinn getur vísað þér til augnlæknis til skoðunar ef þarf.

Lækinn mun biðja þig að taka A-vítamín uppbót daglega á meðan þú færð meðferð með Onpattro.

Bæði of há og of lág gildi A-vítamíns geta verið skaðleg þroska ófæddra barna. Þess vegna ættu konur á barneignaraldri ekki að verða þungaðar þegar meðferð með Onpattro hefst og þær ættu að nota öruggar getnaðarvarnir (sjá kaflann „Meðganga, brjóstgjöf og getnaðarvarnir“ hér fyrir neðan).

Láttu lækinn vita ef þú hefur í hyggju að verða þunguð. Verið getur að lækinn segi þér að hætta að taka Onpattro. Lækinn mun gæta þess að A-vítamín gildin séu aftur kominn í eðlilegt horf áður en þú reynir að verða þunguð.

Segðu læknum frá því ef þú verður þunguð án þess að það sé fyrirhugað. Verið getur að lækinn segi þér að hætta að taka Onpattro. Á fyrstu 3 mánuðum meðgöngunnar getur verið að lækinn segi þér að hætta að taka A-vítamínuppbót. Á síðustu 6 mánuðum meðgöngunnar skaltu byrja að taka A-vítamínuppbót aftur ef A-vítamíngildin í blóðinu er ekki kominn aftur í eðlilegt horf vegna aukinnar hættu á A-vítamínskorti á síðasta þriðjungi meðgöngunnar.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með að gefa Onpattro börnum og unglingum undir 18 ára aldri.

Önnur lyf og Onpattro

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er mikilvægt að láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú notar einhver af eftirtöldum lyfjum þar sem lækinn gæti þurft að breyta skammtinum:

- Búprópion, lyf sem er notað til að meðhöndla þunglyndi eða til að hjálpa þér að hætta að reykja
- Efavírenz, lyf sem er notað til að meðhöndla HIV-sýkingu og alnæmi

Meðganga, brjóstgjöf og getnaðarvarnir

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Konur á barneignaraldri

Onpattro lækkar A-vítamíngildi í blóðinu, en það er mikilvægt fyrir eðlilegan þroska ófæddra barna. Ef þú ert kona á barneignaraldri skaltu nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með Onpattro stendur. Talaðu við læknum eða hjúkrunarfræðing um hentugar aðferðir til getnaðarvarnar. Útiloka skal meðgöngu áður en meðferð með Onpattro er hafin.

Meðganga

Þú skalt ekki nota Onpattro á meðgöngu nema lækningin hafi ráðlagt það. Ef þú ert á barneignaraldri og ætlar að nota Onpattro skaltu nota öruggar getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Innihaldsefni Onpattro geta borist í brjóstamjólk. Talaðu við læknum um að hætta brjóstgjöf eða meðferðinni með Onpattro.

Akstur og notkun véla

Gert er ráð fyrir að Onpattro hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Læknirinn mun segja þér hvort ástand þitt geri þér kleift að aka eða nota vélar á öruggan hátt.

Onpattro inniheldur natríum

Þetta lyf inniheldur 3,99 milligrömm (mg) af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum millilíttra (ml). Þetta jafngildir 0,2% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

3. Hvernig nota á Onpattro

Hversu mikið er notað af Onpattro

- Læknirinn mun ákveða hversu mikið Onpattro þér verður gefið - skammturinn fer eftir líkamsþyngd þinni.
- Ráðlagður skammtur af Onpattro er 300 míkrogrömm fyrir hvert kílógramm (kg) af líkamsþyngd einu sinni á þriggja vikna fresti.

Hvernig Onpattro er gefið

- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér Onpattro.
- Onpattro er gefið með dreypi í æð (kallað „innrennsli í bláæð“) yfirleitt á um það bil 80 mínútum.

Ef þú átt ekki í erfiðleikum með innrennsli á heilbrigðisstofnuninni, getur verið að læknirinn muni tala við þig um að heilbrigðisstarfsmaður gefi þér innrennsli á heimili þínu.

Lyf sem notuð eru meðan á meðferð með Onpattro stendur.

Um það bil 60 mínútum fyrir hvert innrennsli af Onpattro verða þér gefin lyf sem hjálpa til við að minnka hættuna á innrennslistengdum viðbrögðum (sjá kafla 4). Lyfin eru m.a. andhistamín, barksterar (lyf sem dregur úr bólgu) og verkjastillandi lyf.

Hversu lengi á að nota Onpattro

Læknirinn þinn mun segja þér hversu lengi þú þarf að nota Onpattro. Ekki má hætta meðferð með Onpattro nema samkvæmt læknisráði.

Ef þér er gefið meira Onpattro en þú ættir að fá

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér þetta lyf. Ef svo ólíklega fer að þér sé gefið of mikið (ofskömmun) mun læknir eða hjúkrunarfræðingur fylgjast með aukaverkunum.

Ef gleymist að fá Onpattro innrennslisskammt

Ef þú missir af heimsókn til að fá Onpattro gjöf, skal spyrja lækni eða hjúkrunarfræðing hvenær bóka skal næsta tíma.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

Innrennslitengd viðbrögð

Innrennslitengd viðbrögð eru mjög algeng (geta haft áhrif á meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum).

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú sýnir einhver merki um innrennslitengd viðbrögð meðan á meðferðinni stendur. Hægja gæti þurft á innrennslinu eða hætta gjöf og þú gætir þurft að taka önnur lyf til að hafa stjórn á viðbrögðunum.

- Kviðverkur
- Velgja (ógleði)
- Eymsli eða verkir, þar með talið verkir í baki, hálsi eða liðum
- Höfuðverkur
- Þreytutilfinning (þreyta)
- Kuldahrollur
- Sundl
- Hósti, andnað og önnur öndunartengd vandamál
- Roði í andliti eða líkama, heit húð, útbrot eða kláði
- Óþægindi fyrir brjósti eða brjóstverkir
- Hraður hjartsláttur
- Lágur eða hár blóðþrýstingur; liðið hefur yfir suma sjúklinga meðan á innrennslinu stóð vegna lágs blóðþrýstings
- Verkir, roði, brunatífinning, eða bólga á eða við innrennslisstað
- Bólga í andliti
- Breytingar á hljómi eða raddtón (hæsi)

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur eftir eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar: Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Bólga í handleggjum eða fótleggjum (bjúgur í útlimum)

Algengar: geta komið fram í upp að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Verkur í liðum
- Vöðvakrampar

- Meltingartruflanir
- Andnauð
- Roðaprot
- Svimi
- Nefslímubólga
- Erting eða sýking í öndunarfærum (ennisholubólga, berkjubólga)

Sjaldgæfar: geta komið fram í allt að 1 af hverjum 100 innrenslum

- Lyfið leki í aðliggjandi vefi á stungustaðnum, sem getur valdið þrota eða roða

Ef þú finnur fyrir einhverjum af þeim aukaverkunum sem nefndar eru hér að ofan skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Viðauka V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Onpattro

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir 'EXP'. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Ef ekki er hægt að geyma lyfið í kæli er hægt að geyma Onpattro við stofuhita (allt að 25°C) í allt að 14 daga.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Heilbrigðisstarfsmaðurinn mun henda lyfjum sem ekki eru lengur í notkun. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Onpattro inniheldur

- Virka innihaldsefnið er patísiran.
- Hver ml inniheldur natríum patísiran sem jafngildir 2 mg af patísiran.
- Hvert hettuglas inniheldur natríum sem jafngildir 10 mg af patísiran.
- Önnur innihaldsefni eru DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimetýlamíno) bútanóat), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-tví(myristyloxy)propanoxy]karbonýlamíno}propýl)- ω -metóxy, polýoxyetýlen), DSPC (1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-fosfokolín), kólesteról, tvínatríumvetnisfosfat, heptahýdrat, kalíumtvívetnisfosfat, vatnsfrítt, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf (sjá „Onpattro inniheldur natríum“ í kafla 2).

Lýsing á útliti Onpattro og pakkningastærðir

- Onpattro er hvítt eða beinhvítt, ópállýsandi einsleitt innrennslisþykki, lausn (sæft þykki).
- Onpattro kemur í öskjum og hver askja inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 1800 924260 (+353 818 882213)

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Alnylam Sweden AB
Puh/Tel: 0800 417 452 (+358 942 727 020)

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í MM/ÁÁÁÁ.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Nauðsynleg lyfjaforgjöf

Allir sjúklingar ættu að fá lyf áður en þeim er gefið Onpattro til að minnka hættu á aukaverkunum vegna innrennslis (AVI). Sjúklingar eiga að fá hverja eftirfarandi lyfjagjafa þann dag sem þeim er gefið Onpattro með innrennsli a.m.k. 60 mínútum áður en innrennsli hefst:

- Barkstera í æð (dexametasón 10 mg eða sambærilegt)
- Parasetamól um munn (500 mg)
- H1 blokkar í æð (dífenhýdramín 50 mg eða sambærilegt)
- H2 blokkar í æð (ranítídín 50 mg eða sambærilegt)

Fyrir lyf sem ekki eru fáanleg eða óþol er til staðar vegna bláæðargjafar má gefa sambærileg lyf um munn.

Hægt er að minnka barkstera skammtinn smám saman í skrefum sem nema ekki meira en 2,5 mg í að lágmarki 5 mg skammt af dexametasóni (í æð, i.v.) eða sambærilegt, ef klínískar ábendingar segja fyrir um slíkt. Sjúklingurinn skal fá a.m.k. 3 innrennsli í röð af Onpattro án þess að fá innrennslistengd viðbrögð fyrir hverja minnkun lyfjaforgjafar með barksterum.

Gefa má aukaskammt eða stærri skammt af einu lyfi eða fleiri sem gefið er sem lyfjaforgjöf til að draga úr hættunni á innrennslistengdum viðbrögðum, ef þess gerist þörf.

Undirbúningur innrennslislausnarinnar

Lyfið er eingöngu einnota.

Onpattro verður að þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir innrennsli í æð. Heilbrigðisstarfsmaður ætti að þynna innrennslislausnina samkvæmt eftirfarandi smitgátaraðferð:

- Takið Onpattro úr ísskápnnum. Ekki hrista eða hringsnúa.

- Fargið hettuglasinu ef það hefur verið fryst.
- Sjónrænt skal athuga hvort einhverjar agnir eru eða upplitun hefur átt sér stað. Ekki skal nota lausnina ef agnir eða upplitun er til staðar. Onpattro er hvít eða beinhvít, ópallýsandi einsleit lausn. Hægt er að sjá hvítt eða beinhvít lag innan á hettuglasinu sérstaklega þar sem vökvinn og toppur þess mætast. Gæði vörunnar verða ekki fyrir áhrifum vegna hvíta eða beinhvíta lagsins.
- Reiknið út heildarskammtastærð Onpattro sem skal gefa í lyfjagjöf út frá þyngd sjúklings og ráðlögum skammti.
- Sjúgið allt magn eins eða fleiri hettuglasa í dauðhreinsaða sprautu.
- Síið Onpattro í gegnum dauðhreinsaða 0,45 míkron pólítersúlfón (PES) sprautusíu í dauðhreinsað ílát.
- Sjúgið það magn sem þarf af hinu síaða Onpattro úr dauðhreinsaða ílátinu með dauðhreinsaðri sprautu.
- Leysið það magn sem þarf af síuðu Onpattro í innrennslisþoka sem inniheldur natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir heildarmagn upp á 200 ml. Notið innrennslisþoka sem eru lausir við DEHP.
- Snúið pökunum rólega við til að blanda lausnina. Ekki hrista. Blandið hvorki né þynnið með öðrum lyfjum.
- Fargið þeim hluta Onpattro sem ekki er notaður. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur á hverjum stað fyrir sig.
- Onpattro inniheldur ekki rotvarnarefni. Þynntu lausnina skal gefa um leið og hún er tilbúin. Ef hún er ekki notuð strax skal geyma þynntu lausnina í innrennslisþoka við stofuhita (upp undir 30°C) eða við 2°C til 8°C í allt að 16 tíma (að meðtöldum innrennslitíma). Má ekki frjósa.

Lyfjagjöf

Onpattro skal gefið í æð.

- Blanda þarf Onpattro fyrir innrennslis í æð.
- Nota þarf tilætlaða slöngu með innrennslisþæki sem er með 1,2 míkrona PES innrennslisíu í slöngunni. Innrennslisþæki þurfa að vera laus við dí(2-etylmetýl)þalat (DEHP).
- Dæla skal þynntri Onpattro innrennslislausn í æð í um 80 mínútur og hefjið innrennslis með 1 ml/mínútu fyrstu 15 mínúturnar og auka síðan skammtinn í um 3 ml/mín. Það sem eftir er innrennslisins. Lengd innrennslis getur aukist í innrennslisþengdum viðbrögðum.
- Onpattro þarf að gefa í gegnum örugga og flæðandi bláæðaslöngu. Fylgjast skal með innrennslisstaðnum vegna hugsanlegs smits meðan á innrennslis stendur. Bregðast skal við grunaðri utanæðablæðingu í samræmi við staðbundin ferli fyrir óertandi lyf.
- Ef klínísk þörf er fyrir slíkt, skal fylgjast með sjúklingi meðan á innrennslis stendur og einnig eftir innrennslis.

Þegar innrennslis er lokið skal skola innrennslisþækið með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn til að tryggja að allt lyfið hafi verið gefið.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir patirisan eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Með tilliti til fyrirbyggjandi upplýsinga um raddtruflun úr klínískum rannsóknum, m.a. í sumum tilfellum með nánin tímatengsl, þess að aukaverkanir gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt og/eða komu aftur þegar notkun var hafin á ný, og í ljósi sennilegs verkunarháttar, telur PRAC að orsakatengsl á milli patirisans og raddtruflunar séu að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. Niðurstaða PRAC er að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda patirisan í samræmi við það.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir patirisan telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur patirisan, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.