

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onpattro 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā ml ir patisirāna nātrija sāls, kas atbilst 2 mg patisirāna (*Patisiran*).

Katrā flakonā ir patisirāna nātrija sāls, kas atbilst 10 mg patisirāna lipīdu nanodaļiņu veidā.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrā koncentrāta ml ir 3,99 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Balts līdz pelēkbalts, opalescējošs, viendabīgs šķīdums (pH aptuveni 7).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Onpattro indicēts iedzīmtas transtireīna mediētas amiloidozes (hATTR amiloidozes) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar 1. vai 2. stadijas polineuropātiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze amiloidozes ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā Onpattro deva ir 300 mikrogramu/kg ķermeņa masas, ko ievada intravenozas (i.v.) infūzijas veidā reizi 3 nedēļās.

Deva nosakāma, pamatojoties uz faktisko ķermeņa masu. Pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 100 kg maksimālā ieteicamā deva ir 30 mg.

Ārstēšana jāuzsāk pēc iespējas drīzāk pēc simptomu parādīšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu). Lēmums par ārstēšanas turpināšanu pacientiem, kuru slimība progresē līdz 3. pakāpes polineuropātijai, jāpieņem pēc ārsta ieskatiem, pamatojoties uz vispārējo ieguvumu un riska novērtējumu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Onpattro, ir ieteicams lietot A vitamīna uztura bagātinātāju — aptuveni 2500 SV A vitamīna dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nepieciešamā premedikācija

Pirms Onpattro ievadīšanas visiem pacientiem jāsaņem premedikācija, lai mazinātu ar infūziju saistīto reakciju (IRR) risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Katras no tālāk minētajām zālēm jālieto Onpattro infūzijas dienā, vismaz 60 minūtes pirms infūzijas sākuma:

- intravenozs kortikosteroīds (10 mg deksametazona vai tā ekvivalents);
- perorāls paracetamols (500 mg);
- intravenozs H1 blokators (50 mg difenhidramīna vai tā ekvivalents);
- intravenozs H2 blokators (50 mg ranitidīna vai tā ekvivalents).

Premedikāciju nepieejamības vai intravenozas nepanesamības gadījumā ekvivalentus var lietot perorāli.

Ja klīniski indicēts, kortikosteroīda devu var samazināt ar ikreizēju samazinājumu, kas nav lielāks par 2,5 mg, līdz minimālai 5 mg deksametazona (i.v.) devai vai tās ekvivalentam. Pirms ikreizējās kortikosteroīdu premedikācijas samazināšanas pacientam ir jāsaņem vismaz 3 secīgas Onpattro i.v. infūzijas, kuras neizraisa IRR.

Nepieciešamības gadījumā IRR risku mazināšanai, var lietot papildu vai augstākas viena vai vairāku premedikācijas veidu devas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Izlaista deva

Devas izlaišanas gadījumā Onpattro jāievada pēc iespējas drīzāk.

- Ja Onpattro tiek ievadīts 3 dienu laikā pēc devas izlaišanas, pēc tam jāturpina to lietot saskaņā ar pacienta sākotnējo grafiku.
- Ja Onpattro tiek ievadīts vairāk nekā 3 dienas pēc devas izlaišanas, pēc tam jāturpina to lietot ik pēc 3 nedēļām.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Deva nav jāpielāgo pacientiem ≥ 65 gadu vecumā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns ≤ 1 x normas augšējā robeža [*upper limit of normal*, ULN] un aspartātaminotransferāze [AST] > 1 x ULN, vai bilirubīns $> 1,0$ līdz $1,5$ x ULN un jebkāds AST) deva nav jāpielāgo. Onpattro iedarbība uz pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta, un to nedrīkst lietot šādiem pacientiem, izņemot gadījumus, kad paredzamais klīniskais ieguvums ir nozīmīgāks par iespējamo risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Deva nav jāpielāgo pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem [aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (estimated glomerular filtration rate, eGFR)] ≥ 30 līdz < 90 ml/min/1,73m²). Onpattro iedarbība uz pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību beigu stadijā nav pētīta, un to nedrīkst lietot šādiem pacientiem, izņemot gadījumus, kad paredzamais klīniskais ieguvums ir nozīmīgāks par iespējamo risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Onpattro drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vai pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav noteikta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Onpattro paredzēts intravenozai lietošanai.

- Pirms intravenozas infūzijas Onpattro jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu).
- Jālieto īpaši šim nolūkam paredzēta sistēma ar infūzijas komplektu, kurā ir iebūvēts 1,2 mikronu poliētersulfona (PES) infūzijas filtrs. Jālieto infūzijas komplekti un sistēmas, kas nesatur di(2-etilheksil)ftalātu (DEHF).
- Onpattro atšķaidītais šķīdums jāievada intravenozas infūzijas veidā aptuveni 80 minūšu laikā ar sākotnējo infūzijas ātrumu apmēram 1 ml/min pirmo 15 minūšu laikā, tad tas jāpalielina līdz apmēram 3 ml/min atlikušajā infūzijas laikā. IRR gadījumā infūzijas ilgumu var palielināt (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Onpattro jāievada brīvas plūsmas intravenozā infūzijā. Ievadīšanas laikā jāuzrauga infūzijas vieta, vai neveidojas infiltrācija. Ja rodas aizdomas par ekstravazāciju, jāievēro vietējās vadlīnijas rīcībai ar nevezikantiem.
- Pacients jānovēro infūzijas laikā un, ja klīniski nepieciešams, arī pēc tās (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pēc infūzijas beigām intravenozās ievadīšanas komplekts jāizskalo ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu, lai nodrošinātu, ka ievadīts viss zāļu daudzums.

Pacientiem, kuri labi panesuši vismaz 3 infūzijas klīnikā, var apsvērt Onpattro infūziju mājās. Lēmums par infūziju veikšanu mājas apstākļos jāpieņem saskaņā ar ārstējošā ārsta vērtējumu un ieteikumu. Infūzijas mājās jāveic veselības aprūpes speciālistam.

4.3. Kontrindikācijas

Smagas pakāpes paaugstināta jutība (piem., anafilakse) pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar infūziju saistītās reakcijas

Ar Onpattro ārstētajiem pacientiem ir novērotas IRR. Pacienti, kuriem novērotas IRR, vairumu IRR pieredzēja pirmajās 2 infūzijās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos visbiežāk (par tiem ziņoja $\geq 2\%$ pacientu) novērotie IRR simptomi bija pietvīkums, muguras sāpes, slikta dūša, sāpes vēderā, dispnoja un galvassāpes. IRR var ietvert arī hipotensiju un ģīboni.

Lai mazinātu IRR risku, Onpattro infūzijas dienā pacientiem premedikācijas jāsaņem vismaz 60 minūtes pirms infūzijas sākuma (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja rodas IRR, jāapsver infūzijas palēnināšana vai pārtraukšana un medikamentozas terapijas (piem., kortikosteroīdu vai citas simptomātiskas ārstēšanas) sākšana saskaņā ar klīniski indicēto. Infūzijas pārtraukšanas gadījumā pēc simptomu novēršanas var tikt apsvērta lēnākas infūzijas atsākšana. Nopietnas vai dzīvībai bīstamas IRR gadījumā infūzija ir jāpārtrauc.

Dažiem pacientiem ar IRR var nākt par labu mazāks infūzijas ātrums vai arī papildu vai lielāka vienas vai vairāku premedikāciju deva ar sekojošām infūzijām, lai mazinātu IRR risku.

A vitamīna deficīts

Samazinot TTR proteīna serumu, Onpattro terapija izraisa A vitamīna (retinola) līmeņa krišanos serumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja A vitamīna līmenis serumā ir zemāks par normas apakšējo robežu vai ja tiek novēroti okulāri simptomi vai pazīmes A vitamīna deficīta dēļ, tas ir jānovērtē un jākorrigē, pirms tiek uzsākta ārstēšana.

Pacientiem, kuri lieto Onpattro, ir perorāli papildus jāuzņem aptuveni 2500 SV A vitamīna dienā, lai samazinātu iespējamo okulārās toksicitātes risku A vitamīna deficīta dēļ. Ja pacientam parādās okulāri simptomi, kas liecina par A vitamīna deficītu, tostarp pasliktināta redze vai redzes zudums naktī,

pastāvīgi sausas acis, acu iekaisums, radzenes iekaisums vai čūlains iekaisuma process, radzenes sabiezējums vai radzenes perforācija, ieteicams nosūtījums pie oftalmologa.

Veicot ārstēšanu ar Onpattro, nepieciešamību pēc papildu A vitamīna uzņemšanas nedrīkst noteikt pēc A vitamīna līmeņa serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecības pirmajās 60 dienās gan pārāk augsts, gan pārāk zems A vitamīna līmenis var būt saistīts ar paaugstinātu augļa malformācijas risku. Tāpēc pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Onpattro ir jāizslēdz grūtniecības iespēja, un sievietēm reproduktīvā vecumā ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Ja sieviete plāno grūtniecību, Onpattro un papildu A vitamīna lietošana ir jāpārtrauc un ir jāuzrauga A vitamīna līmenis serumā; pirms bērna ieņemšanas mēģinājuma šim līmenim ir jāatgriežas normas robežās.

Neplānotas grūtniecības gadījumā Onpattro lietošana ir jāpārtrauc (skatīt 4.6. apakšpunktu). Papildu A vitamīna uzņemšana ir jāpārtrauc pirmajā trimestrī, izņemot gadījumus, kad grūtniecei ir klīniskas A vitamīna deficīta pazīmes. Ja šādas pazīmes tiek novērotas, papildu A vitamīna deva nedrīkst pārsniegt 2500 SV dienā. Pēc tam 2500 SV papildu A vitamīna devas uzņemšana dienā otrajā un trešajā trimestrī ir jāatsāk, ja A vitamīna līmenis serumā nav atgriezies normas robežās, jo pastāv paaugstināts A vitamīna deficīta risks trešajā trimestrī.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 3,99 mg nātrija/ml, kas atbilst 0,2% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija diennakts devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Oficiāli zāļu mijiedarbības klīniskie pētījumi nav veikti. Lietojot devas, kas ir lielākas par klīniski nozīmīgu devu, tika novērota no laika atkarīga CYP2B6 inhibīcija *in vitro*. Ietekme uz CYP2B6 substrātiem (piemēram, bupropionu un efavirenzu) *in vivo* nav zināma. Nav sagaidāms, ka Onpattro izraisīs mijiedarbību vai ietekmēs mijiedarbība ar citohroma P450 inhibitoriem vai inducētājiem.

A vitamīna pārbaude

Seruma TTR ir retinolu piesaistoša proteīna nesējs, kas veicina A vitamīna transportu asinīs. Ārstēšana ar Onpattro samazina seruma TTR līmeni, kas izraisa retinolu piesaistoša proteīna un A vitamīna līmeņa pazemināšanos serumā. Tomēr retinolu piesaistoša proteīna trūkuma gadījumā A vitamīna transports un uzsūkšanās audos var notikt alternatīvā veidā. Rezultātā Onpattro terapijas laikā laboratoriskās seruma A vitamīna analīzes neatspoguļo kopējo A vitamīna daudzumu organismā, un tās nedrīkst izmantot, lai nozīmētu A vitamīna uztura bagātinātāju lietošanu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Ārstēšana ar Onpattro pazemina A vitamīna līmeni serumā. Gan pārāk augsts, gan pārāk zems A vitamīna līmenis var būt saistīts ar paaugstinātu augļa malformācijas risku. Tādēļ pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāizslēdz grūtniecības iespēja, un sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ja sieviete plāno grūtniecību, Onpattro un papildu A vitamīna lietošana ir jāpārtrauc un ir jāuzrauga A vitamīna līmenis serumā; pirms bērna ieņemšanas mēģinājuma šim līmenim ir jāatgriežas normas robežās.

Grūtniecība

Dati par Onpattro lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem nav pietiekami, lai novērtētu reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ar nesabalansētu A vitamīna līmeni saistītā teratogēnās iedarbības riska dēļ Onpattro nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien ārstēšana nav nepieciešama sievietes klīniskā stāvokļa dēļ. Piesardzības nolūkos grūtniecības pašā sākumā (skatīt 5.3. apakšpunktu) ir jānosaka A vitamīna un tireoīdstimulējošā hormona (TSH) līmenis. Neplānotas grūtniecības gadījumā ir jāveic rūpīga augļa uzraudzība, it īpaši pirmajā trimestrī (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu Onpattro terapijas laikā ir jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Onpattro izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam jaundzimušajam/zīdainim. Pieejamie dzīvnieku toksikoloģijas dati pierādīja neliela lipīda komponentu DLin-MC3-DMA un PEG₂₀₀₀-C-DMG daudzuma ekskrēciju pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lēmums pārtraukt barot ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Onpattro jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav datu par Onpattro ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda nekādu ietekmi uz tēviņu vai mātišu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Farmakodinamikas un farmakokinētikas profils liecina, ka Onpattro neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības Onpattro terapijas pacientiem bija perifērā tūska (29,7%) un ar infūziju saistītās reakcijas (18,9%). Viens pacients (0,7%) klīnisko pētījumu laikā pārtrauca terapiju ar infūziju saistītas reakcijas dēļ.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas atbilstoši MedDRA ieteiktajai orgānu sistēmu klasifikācijai (SOC) un biežumam. Katrā biežuma kategorijā nevēlamās blakusparādības norādītas smaguma samazināšanās secībā. Nevēlamo blakusparādību biežums izteikts atbilstoši šādām kategorijām:

- ļoti bieži ($\geq 1/10$);
- bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)
- retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)

1. tabula. Pēc Onpattro 300 mikrogrami/kg lietošanas ziņotās nevēlamās blakusparādības

| Orgānu sistēmu klasifikācija | Nevēlamās blakusparādības | Biežums |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Infekcijas un infestācijas | Bronhīts | Bieži |
| | Sinusīts | Bieži |
| | Rinīts | Bieži |
| Imūnās sistēmas traucējumi | Ar infūziju saistīta reakcija | Ļoti bieži |
| Ausu un labirinta bojājumi | Reibonis | Bieži |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | Aizdusa | Bieži |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | Dispepsija | Bieži |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | Eritēma | Bieži |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | Artralģija | Bieži |
| | Muskuļu krampji | Bieži |
| Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā | Perifērā tūska | Ļoti bieži |
| | Ekstravazācija | Retāk |

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību aprakstsAr infūziju saistītās reakcijas

IRR simptomi ietver, bet neaprobežojas ar artralģiju jeb sāpēm (ieskaitot muguras, kakla vai muskuļu sāpes), pietūkumu (ieskaitot sejas eritēmu vai ādas temperatūras paaugstināšanos), sliktu dūšu, sāpes vēderā, dispnoju vai klepu, disfoniju, diskomfortu vai sāpes krūšu kurvī, galvassāpes, izsitumus, niezi, drebuļus, reiboni, nogurumu, paātrinātu sirds darbību jeb palpitāciju, hipotensiju (kas var ietvert ģībni), hipertensiju, sejas tūska.

Lai mazinātu IRR risku, klīniskos pētījumos visi pacienti saņēma premedikāciju ar kortikosteroīdu, paracetamolu un H1 un H2 blokatorus. Dubultmaskētā placebo kontrolētā pētījumā 18,9% Onpattro terapijas pacientu tika novērotas IRR salīdzinājumā ar 9,1% placebo terapijas pacientu. Onpattro terapijas pacientiem visas IRR bija vai nu vieglas (95,2%), vai vidēji smagas (4,8%). No Onpattro terapijas pacientiem, kuri pieredzēja IRR, 78,6% pirmo IRR pieredzēja pirmajās 2 infūzijās. IRR biežums ar laiku samazinājās. Atsevišķiem pacientiem joprojām novēroja IRR pēc 18 mēnešu ārstēšanas, un dažiem pacientiem IRR joprojām bija biežas. Tikai dažas IRR izraisīja infūzijas pārtraukšanu. Pilnīgu Onpattro infūziju izbeigšanu IRR izraisīja < 1% klīnisko pētījumu pacientu. IRR klīnisko pārvaldību skatīt 4.4. apakšpunktā.

Perifērā tūska

Placebo kontrolētā pētījumā par perifēro tūska ziņoja 29,7% Onpattro terapijas pacientu un 22% placebo terapijas pacientu gadījumā. Visi notikumi bija viegli vai vidēji smagi un neizraisīja ārstēšanas pārtraukumu. Onpattro terapijas pacientiem šo notikumu biežums ar laiku samazinājās.

Ekstravazācija

Ekstravazāciju klīniskajos pētījumos novēroja < 0,5% infūzijās. Pazīmes un simptomi ietvēra flebītu vai tromboflebītu, infūzijas vai injekcijas vietas pietūkumu, dermatītu (subkutānu iekaisumu), celulītu, eritēmu vai injekcijas vietas apsārtumu, dedzinošu sajūtu vai sāpes injekcijas vietā.

Cita(-as) īpaša(-as) populācija(-as)Aknu transplantātu saņēmēji

Atklātā pētījumā 23 hATTR amiloidozes pacientiem ar polineuropātiju, kas progresējusi pēc aknu transplantāta saņemšanas, patisīrāna drošuma profils atbilda iepriekšējiem klīniskajiem pētījumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Imunogenitāte

Onpattro antivielu veidošanās tika vērtēta, mērot antivielas konkrēti pret PEG₂₀₀₀-C-DMG, kas ir uz Onpattro virsmas esošs komponents. Placebo kontrolētā un atklātā klīniskā pētījumā 7 no 194 (3,6%) hATTR pacienti Onpattro terapijas laikā izveidojās pretzāļu antivielas. Vēl vienam pacientam jau iepriekš bija konstatētas pretzāļu antivielas. Pretzāļu antivielu titri bija zemi un pārejoši, neradot pierādāmu ietekmi uz Onpattro klīnisko efektivitāti, drošuma profilu vai farmakokinētikas un farmakodinamikas profilu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams novērot, vai pacientam neparādās nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, un, pēc nepieciešamības, sniegt simptomātisku ārstēšanu.

5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citas nervu sistēmas zāles; ATĶ kods:N07XX12

Darbības mehānisms

Onpattro satur patisīrānu, kas ir maza, divpavedienu, interferējoša ribonukleīnskābe (siRNS), kas kontrolē tieši ģenētiski saglabāto sekveni 3' netranslējamā reģionā savvaļas tipa TTR mRNS un visos tās variantos. Patisīrāns ir veidots kā lipīda nanodaļiņas, lai nogādātu siRNS hepatocītiem, kas ir galvenais TTR proteīna avots cirkulācijā. Par RNS interferenci saukta dabīga procesa rezultātā patisīrāns izraisa katalītisku TTR mRNS degradāciju aknās, kas noved pie seruma TTR proteīna samazināšanās.

Farmakodinamiskā iedarbība

10 līdz 14 dienās pēc vienreizējas devas ar 300 mikrogramiem uz kg Onpattro vidējais seruma TTR tika samazināts par aptuveni 80%. Atkārtojot devu ik pēc 3 nedēļām, vidējais seruma TTR samazinājums pēc 9 un 18 terapijas mēnešiem bija attiecīgi 83% un 84%. Seruma TTR samazinājums tika uzturēts ar devas turpināšanu.

Seruma TTR ir retinolu piesaistoša proteīna nesējs, kas veicina A vitamīna transportu asinīs. Vidējo seruma retinolu piesaistoša proteīna samazinājumu par 45% un seruma A vitamīna samazinājumu par 62% novēroja 18 mēnešu periodā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Klīniskā efektivitāte

Onpattro efektivitāte tika pētīta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā ar 225 hATTR amiloidozes pacientiem ar TTR mutāciju un simptomātisku polineuropātiju. Pacientus

randomizēja 2:1, lai tie intravenozas infūzijas veidā reizi 3 nedēļās 18 mēnešus saņemtu 300 mikrogramus/kg Onpattro vai arī placebo. Visi pacienti saņēma premedikāciju ar kortikosteroīdu, paracetamolu un H1 un H2 blokatoriem.

148 pacienti pētījumā saņēma Onpattro, un 77 pacienti saņēma placebo. Mediānais pacientu vecums sākumstāvoklī bija 62 (intervāls 24 līdz 83) gadi, un 74% pacientu bija vīrieši, 26% – sievietes. Bija pārstāvētas trīsdesmit deviņas (39) dažādas TTR mutācijas; visbiežāk pārstāvētās ($\geq 5\%$) bija V30M (43%), A97S (9%), T60A (7%), E89Q (6%) un S50R (5%). Aptuveni 10% pacientiem bija V30M mutācija un agrīni simptomi (< 50 gadu vecumā). Sākumstāvoklī 46% pacientu bija slimība 1. stadijā (nevainojama ambulācija; galvenokārt viegla apakšējo ekstremitāšu sensorā, motoriskā un autonomā neiropātija), un 53% bija slimība 2. stadijā (nepieciešama palīdzība ambulācijā; galvenokārt vidēji smagi traucējumi apakšējās ekstremitātēs, augšējās ekstremitātēs un rumpī). Aptuveni pusei (53%) pacientu anamnēzē bija iepriekšēja ārstēšana ar tafamidis meglumīnu vai diflunisālu. Četrdesmit deviņiem procentiem (49%) un 50% pacientu bija attiecīgi I vai II sirds mazspējas funkcionāla klase (*New York Heart Association*, NYHA). Aptuveni puse pacientu (56%) atbilda iepriekš noteiktajam sirds slimības kritērijam (noteikta kā sākumstāvokļa kreisā kambara [KK] sienas biezums ≥ 13 mm bez hipertensijas vai aortas vārstuļa slimības anamnēzē). Pacientu demogrāfiskais un sākumstāvokļa raksturojums visās terapijas grupās bija vienmērīgs, izņemot Onpattro grupu, kurā bija augstāks tādu pacientu īpatsvars, kam bija neV30M mutācija (62% pret 48%). Deviņdesmit trīs procenti (93%) Onpattro terapijas pacientu un 62% placebo terapijas pacientu pabeidza nozīmēto 18 mēnešu ārstēšanu.

Galvenais efektivitātes mērķa kritērijs bija modificētā Neiropātijas traucējumu skalas rezultāta (*Neuropathy Impairment Score*) izmaiņas no sākumstāvokļa 18 mēnešu laikā līdz +7 (mNIS+7). Šis mērķa kritērijs ir salikts motoriskās, sensorās un autonomās polineuropātijas mērījums, ieskaitot motoriskā spēka un refleksu novērtējumu, kvantitatīvu sensoro pārbaudi, nervu kondukcijas pētījumus un posturālo asinsspiedienu, kura intervālu veido 0 līdz 304 punkti un kura palielināšanās norāda uz traucējumu pastiprināšanos.

mNIS+7 elementos ar Onpattro pēc 18 mēnešiem tika novērots statistiski nozīmīgs ieguvums salīdzinājumā ar placebo (2. tabula). Ieguvumi salīdzinājumā ar placebo tika novēroti arī visos mNIS+7 elementos. Izmaiņas tika novērotas arī pēc 9 mēnešiem, kad pētījumā notika pirmais novērtējums pēc sākumstāvokļa, kur ārstēšana ar Onpattro uzrādīja 16,0 punktu atšķirību starp ārstēšanas veidiem, - vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa bija -2,0 punkti salīdzinājumā ar 14,0 punktu palielinājumu, lietojot placebo. mNIS+7 sliekšņa analizē (izmaiņas no sākumstāvokļa par < 0 punktiem) 56,1% Onpattro pacientiem novēroja mNIS+7 uzlabojumus salīdzinājumā ar 3,9% placebo terapijas pacientu ($p < 0,001$).

Onpattro terapijas pacienti piedzīvoja statistiski nozīmīgus ieguvumus visos sekundārajos mērķa kritērijos salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo (visi $p < 0,001$) (2. tabula).

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija Norfolkas dzīves kvalitātes – diabētiskās neiropātijas skalas (*Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*, QoL-DN) kopējā rezultāta izmaiņas no sākumstāvokļa 18 mēnešu laikā. Norfolkas QoL-DN anketa (pacienta aizpildīta) ietver jautājumus, kas attiecas uz mazo nervu šķiedru, lielo nervu šķiedru un autonomās nervu sistēmas funkcijām, simptomiem un ikdienas dzīves aktivitātēm, kopējam rezultātam svārstoties amplitūdā no -4 līdz 136, kur rezultāta palielināšanās norāda uz dzīves kvalitātes krišanos. Pēc 18 mēnešiem ieguvumu ar Onpattro salīdzinājumā ar placebo novēroja visos Norfolkas QoL-DN elementos, un 51,4% Onpattro pacientu pieredzēja dzīves kvalitātes uzlabojumus (Norfolkas QoL-DN izmaiņas no sākumstāvokļa par < 0 punktiem) salīdzinājumā ar 10,4% ar placebo ārstētajiem pacientiem. Uzlabojumu novēroja pēc 9 mēnešiem, kad pētījumā notika pirmais novērtējums pēc sākumstāvokļa.

2. tabula. Klīniskās efektivitātes rezultāti placebo kontrolētā pētījumā

| Mērķa kritērijs ^a | Sākmstāvoklis, vidējais (SD) | | Izmaiņas no sākmstāvokļa pēc 18 mēnešiem, LS vidējais (SEM) | | (Onpattro – Placebo) Terapijas atšķirība, LS vidējais (95% CI) | p vērtība |
|-----------------------------------------------|------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------|-----------|
| | Onpattro N=148 | Placebo N=77 | Onpattro | Placebo | | |
| Primārs | | | | | | |
| 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 |
| Sekundārs | | | | | | |
| Norfolkas 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 metru pastaigas tests (m/sek) ^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, standarta novirze; LS vidējais, mazāko kvadrātu vidējais; SEM, standarta vidējā kļūda; CI, ticamības intervāls, NIS-W, NIS vājums (motoriskais spēks); R-ODS, Raža vispārējās invaliditātes skala (Rasch-Built Overall Disability) (ziņo pacients, norādot spēju veikt ikdienas aktivitātes); 10 metru staigāšanas tests (gaitas ātrums); mBMI, modificēts ķermeņa masas indekss (vielmiņas statusus); COMPASS 31, Saliktā autonomo simptomu skala (*Composite Autonomic Symptom Score 31*) (pacienta ziņoto simptomu skala)

^aVisi parametri analizēti, izmantojot atkārtotu mērījumu jauktā modeļa (MMRM) metodi.

^bMazāks skaitlis norāda vieglākus traucējumus/mazāk simptomu.

^cLielāks skaitlis norāda vieglāku darbnespēju/vieglākus traucējumus.

^dmBMI: ķermeņa masas indekss (BMI; kg/m²) reizināts ar seruma albumīnu (g/l); lielāks skaitlis norāda uz labāku vielmaiņas statusu; vielmaiņas statusu, ko uzlaboja Onpattro jau 3 mēnešu laikā.

Pacientiem, kuri saņēma Onpattro, salīdzinājumā ar placebo novēroja līdzīgus ieguvumus mNIS+7 un Norfolask QoL-DN rezultātos visās apakšgrupās, tajā skaitā vecuma, dzimuma, rases, reģiona, NIS rezultāta, V30M mutācijas statusa, iepriekšējās tafamīda meglumīna vai diflunisāla lietošanas, slimības stadijas ziņā, kā arī pacientiem ar iepriekš noteiktu sirds slimību. Uzlabojumus novēroja pētītajiem pacientiem neatkarīgi no TTR mutācijas un slimības smaguma pakāpes.

Pacientiem ar iepriekš noteiktu sirds slimību centralizēti veiktās ehokardiogrammas uzrādīja KK sienas biezuma samazinājumu (LS vidējā starpība: -0,9 mm [95% CI -1,7, -0,2]) un garenvirziena deformāciju (LS vidējā starpība: -1,37% [95% CI -2,48, -0,27]) Onpattro terapijas un placebo salīdzinājumā. N-gala pro-B tipa nātrijurētiskā peptīda (NT-proBNP) vērtība bija attiecīgi 727 ng/l un 711 ng/l sākmstāvoklī (ģeometriskais vidējais) attiecīgi Onpattro terapijas un placebo pacientiem. Pēc 18 mēnešiem pielāgotā ģeometriskā vidējā attiecība pret sākmstāvokli bija 0,89 ar Onpattro un 1,97 ar placebo (attiecība, 0,45; p < 0,001), norādot uz 55% atšķirību par labu Onpattro.

Globāls atklāts pagarinājuma pētījums

No 218 pacientiem, kuri pabeidza vienu no diviem pamatpētījumiem ar patisīrānu (18 mēnešus ilgs placebo kontrolēts pētījums [pētījums 004] vai 2 gadus ilgs atklāts pētījums [pētījums 003]), 211 pacienti (25 iepriekš patisīrānu saņēmušie pacienti no pētījuma 003, 49 iepriekš placebo saņēmušie un

137 iepriekš patisīrānu saņēmušie pacienti no pētījuma 004), tika iekļauti globālā atklātā pagarinājuma pētījumā (pētījums 006). Visi pacienti pētījumā 006 saņēma 300 mikrogramus uz kg patisīrāna intravenozas infūzijas veidā reizi 3 nedēļās. Uzsākot pētījumu 006, sākumstāvoklī iepriekšējās (pētījums 004) patisīrāna un placebo grupās 42,3% un 28,6% pacientu bija 1. stadijas slimība, 51,8% un 55,1% bija 2. stadijas slimība un 5,8% un 16,3% bija attiecīgi 3. stadijas slimība.

Pēc patisīrāna lietošanas uzsākšanas pētījumā 006 klīniskais ieguvums tika novērots pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši placebo, ko pierādīja stabili slimības izpausmju rādītāji. Lai gan šiem pacientiem tika panākta slimības stabilizēšanās, slimības izpausmju rādītāji saglabājās sliktāki salīdzinājumā ar pacientu grupu, kas iepriekš bija saņēmuši patisīrānu, atbalstot agrīnu patisīrāna terapijas sākšanu pēc simptomu parādīšanās. Turpmāka ārstēšana ar patisīrānu līdz 3. gadam dažādās slimības stadijās gan pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši placebo, gan pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši patisīrānu, turpināja sniegt pastāvīgu ieguvumu.

Aknu transplantāta saņēmēji

Atklātā pētījumā 23 pacientiem ar hATTR amiloidozi un polineuropātiju, kas progresējusi pēc aknu transplantāta saņemšanas, reizi 3 nedēļās ar intravenozu infūziju ievadīja 300 mikrogrami/kg patisīrāna devu. Laika mediāna no transplantāta saņemšanas līdz pirmajai patisīrāna devai bija 9,4 gadi, un patisīrāna terapijas ilguma mediāna bija 13,1 mēnesis. Visi pacienti vienlaicīgi saņēma arī imūnsupresantus. Pētījumā novēroja statistiski nozīmīgu TTR līmeņa mediānas samazināšanos serumā par 91% no sākumstāvokļa ($p < 0,001$). 12. mēnesī pacientiem bija novērojami arī stabili vai uzlaboti efektivitātes mērķa kritēriji, salīdzinot ar sākumstāvokli. Tas atbilda rezultātiem, kas tika iegūti placebo kontrolētā patisīrāna pētījumā.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus zālēm Onpattro visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar hATTR amiloidozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Onpattro farmakokinētiskās īpašības tika noteiktas, mērot patisīrāna un lipīdu komponentu DLin-MC3-DMA un PEG₂₀₀₀-C-DMG koncentrāciju plazmā.

Uzsūkšanās

Vairāk nekā 95% patisīrāna cirkulācijā tiek saistīti ar lipīdu nanodaļiņām. Ar devas režīmu 300 mikrogrami/kg reizi 3 nedēļās līdzsvara stāvoklis tika sasniegts pēc 24 terapijas nedēļām. Aprēķinātā patisīrāna vidējās \pm SD stabilitātes stāvokļa augstākā koncentrācija (C_{max} , minimuma koncentrācijas (C_{trough}) un laukums zem līknes (AUC_{τ}) bija, attiecīgi $7,15 \pm 2,14$ $\mu\text{g/ml}$, $0,021 \pm 0,044$ $\mu\text{g/ml}$ un 184 ± 159 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. AUC akumulācijai bija 3,2 reizes lielāka līdzsvara stāvoklī, salīdzinot ar pirmo devu.

Aprēķinātās DLin-MC3-DMA vidējās \pm SD līdzsvara stāvokļa C_{max} , C_{trough} un AUC_{τ} vērtības bija attiecīgi $40,2 \pm 11,5$ $\mu\text{g/ml}$, $1,75 \pm 0,698$ $\mu\text{g/ml}$ un 1403 ± 105 $\mu\text{g h/ml}$. AUC_{τ} akumulācija bija 1,76 reizes lielāka līdzsvara stāvoklī, salīdzinot ar pirmo devu.

Aprēķinātās PEG₂₀₀₀-C-DMG vidējās \pm SD līdzsvara stāvokļa C_{max} , C_{trough} un AUC_{τ} vērtības bija attiecīgi $4,22 \pm 1,22$ $\mu\text{g/ml}$, $0,0236 \pm 0,0093$ $\mu\text{g/ml}$ un $145 \pm 64,7$ $\mu\text{g h/ml}$. Nebija AUC_{τ} akumulācijas līdzsvara stāvoklī, salīdzinot ar pirmo devu.

Izkliede

Plazmas proteīna saistīšanās ar Onpattro līmenis ir zems, kur *in vitro* tika novērota $\leq 2,1\%$ saistīšanās ar cilvēka seruma albumīnu un cilvēka $\alpha 1$ -skābes glikoproteīnu. Ar devas režīmu 300 mikrogrami/kg

reizi 3 nedēļās vidējais \pm SD stabilitātes stāvokļa patisīrāna, DLin-MC3-DMA un PEG₂₀₀₀-C-DMG izkļiēdes tilpums (V_{ss}) bija attiecīgi $0,26 \pm 0,20$ l/kg, $0,47 \pm 0,24$ l/kg un $0,13 \pm 0,05$ l/kg.

Biotransformācija

Patisīrānu metabolizē nukleāzes par dažādu garumu nukleotīdiem. DLin-MC3-DMA hidrolizē primāri tiek metabolizēts par 4-dimetil-amino-sviestskābi (DMBA). PEG₂₀₀₀-C-DMG metabolizēšanās ir minimāla vai tā vispār nenotiek.

Eliminācija

Ar devas režīmu 300 mikrogrami/kg reizi 3 nedēļās vidējais \pm SD stabilitātes stāvokļa patisīrāna klīrens (CL_{ss}) bija $3,0 \pm 2,5$ ml/h/kg. Vidējais \pm SD patisīrāna pilnīgas eliminācijas pusperiods ($t_{1/2\beta}$) bija $3,2 \pm 1,8$ dienas. Mazāk nekā 1% ievadītās patisīrāna devas tika neskartā veidā konstatēts urīnā.

Aprēķinātais DLin-MC3-DMA vidējais \pm SD līdzsvara stāvokļa CL_{ss} bija $2,1 \pm 0,8$ ml/h/kg. Aptuveni 5,5% DLin-MC3-DMA pēc 96 stundām tika konstatēts urīnā tā metabolīta (DMBA) veidā.

Aprēķinātais PEG₂₀₀₀-C-DMG vidējais \pm SD līdzsvara stāvokļa CL_{ss} bija $2,1 \pm 0,6$ ml/h/kg. Žurkām un pērtiķiem PEG₂₀₀₀-C-DMG neskartā veidā izdalās ar žulti. PEG₂₀₀₀-C-DMG ekskrecija cilvēkiem netika mērīta.

Linearitāte/nelinearitāte

Patisīrāna un lipīdu komponentu (DLin-MC3-DMA un PEG₂₀₀₀-C-DMG) iedarbība pieauga proporcionāli devas palielinājumam klīniskajos pētījumos izvērtētajā diapazonā (10 līdz 500 mikrogrami/kg). Patisīrānam un lipīdu komponentiem ir lineāra un no laika neatkarīga farmakokinētika ar pastāvīgu devu devas režīmā 300 mikrogrami/kg reizi 3 nedēļās.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Patisīrāna devas palielināšana izraisīja lielāku TTR samazinājumu, maksimālo galīgo samazinājumu sasniedzot ar to patisīrāna iedarbību, ko iegūst ar devu 300 mikrogrami/kg reizi 3 nedēļās.

Mijiedarbība

Onpattro sastāvdaļas nav citohroma P450 enzīmu vai transportvielu, izņemot CYP2B6 (skatīt 4.5. apakšpunktu), inhibitori vai inducētāji. Patisīrāns nav citohroma P450 enzīmu substrāts.

Īpašas populācijas

Dzimums un rase

Klīniskie pētījumi neuzrādīja nozīmīgas stabilitātes stāvokļa farmakokinētikas parametru vai TTR samazinājuma atšķirības atkarībā no dzimuma vai rases (neeiropeīdi salīdzinot ar eiropeīdiem).

Ķermeņa masa

Nav pieejami dati par pacientiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 110 kg.

Gados vecāki pacienti

Placebo kontrolētā pētījumā 62 (41,9%) ar Onpattro ārstētie pacienti bija ≥ 65 gadus veci un 9 (6,1%) pacienti bija ≥ 75 gadus veci. Nebija nozīmīgu stabilitātes stāvokļa farmakokinētikas parametru vai TTR samazinājuma atšķirību starp < 65 gadus ≥ 65 gadus veciem pacientiem.

Aknu darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas un farmakodinamikas analīzes neparādīja nekādu vieglu aknu darbības traucējumu (bilirubīns $\leq 1 \times \text{ULN}$ un AST $> 1 \times \text{ULN}$ vai bilirubīns $> 1,0$ līdz $1,5 \times \text{ULN}$ un jebkādu AST) ietekmi uz patisīrāna iedarbību vai TTR samazinājumu salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu aknu darbību. Onpattro iedarbība uz pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Aknu transplantāts

Klīniskā pētījumā pacientiem ar hATTR amiloidozi, kuri bija saņēmuši aknu transplantātu, farmakokinētikas parametri stabilitātes stāvoklī un TTR samazinājums bija salīdzināms ar šiem pašiem rādītājiem, kas novēroti pacientiem, kuri nebija saņēmuši aknu transplantātu.

Nieru darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas un farmakodinamikas analīzes neparādīja nekādu vieglu vai vidēji smagu nieru darbības traucējumu ($e\text{GF}\ddot{A} \geq 30$ līdz $< 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$) ietekmi uz patisīrāna iedarbību vai TTR samazinājumu salīdzinājumā ar pētāmām personām ar normālu nieru darbību. Onpattro iedarbība uz pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību beigu stadijā nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārīgā toksikoloģija

Gan žurkām, gan pērtiķiem galvenie toksicitātes mērķa orgāni bija aknas un liesa. Intravenoza Onpattro ievadīšana izraisīja seruma aknu marķieru pieaugumu (alanīnaminotransferāze [*alanine aminotransferase*, ALT], AST, sārmainā fosfatāze [*alkaline phosphatase*, ALP] un/vai kopējais bilirubīns) un histopatoloģijas atrades aknās (hepatocelulāra/atsevišķās šūnas nekroze, iekaisums, pigmentu depozijs un/vai monocītu infiltrācija) ar devām > 100 mikrogrami/kg reizi 4 nedēļās un $> 1,0 \text{ mg/kg}$ reizi 3 nedēļās, attiecīgi žurkām un pērtiķiem. Limfoīdu atrofiju/nekrozi liesā un histiocitozi tās baltajā pulpā novēroja žurkām, un sarkanās pulpas hipocelularitāti novēroja pērtiķiem.

Kopumā visas atrades, ko novēroja žurku un pērtiķu toksicitātes pētījumos pēc zāļu lietošanas beigām, bija vai nu pilnīga atgūšanās, vai arī tika novērotas samazinātā mērā pēc 60–90 dienu atgūšanās perioda beigām, kas norāda vismaz uz daļēju atgriezeniskumu.

Genotoksicitāte/kancerogenitāte

Onpattro neuzrādīja gentoksisku potenciālu *in vitro* un *in vivo* un nebija kancerogēns transgēnām rasH2 pelēm

Reproduktīvā toksicitāte

Žurku tēviņiem un mātītēm tika novērota TTR ($\geq 90\%$), tiroksīna ($\geq 66\%$) un A vitamīna ($\geq 75\%$) līmeņa samazinājums, izmantojot žurkām specifiskus patisīrāna aizstājējus; netika novērota ietekme uz tēviņu vai mātīšu fertilitāti, embrija-augļa attīstību vai prenatalo/postnatālo attīstību.

Trušiem Onpattro izraisīja spontānos abortus, embrija-augļa dzīvildzes samazināšanos un samazinātu augļa ķermeņa masu, lietojot mātītēm toksiskas devas $\geq 1 \text{ mg/kg}$ (cilvēkam ekvivalentā deva [*human equivalent dose*, HED] 3,2 reizes pārsniedzot ieteicamo devu cilvēkam [*recommended human dose*, RHD]). Patisīrāns nav farmakoloģiski aktīvs trušiem, tāpēc šo ietekmi neizraisa TTR, tiroksīna vai A vitamīna samazinājums.

Intravenoza Onpattro ievadīšana neietekmēja reproduktīvo novērtējumu dzimumgatavību sasniegušiem *cynomolgus* pērtiķiem.

Laktējošām žurkām patisirans netika atrasts pienā, lai arī pienā tika atrasts neliels daudzums lipīdu komponenta DLin-MC3-DMA un PEG₂₀₀₀-C-DMG (līdz 7% mātītes plazmas koncentrācijas). Nebija nevēlamas ietekmes uz mazuļiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

DLin-MC3-DMA

((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraen-19-il-4-(dimetilamino) butanoāts)

PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(miristoloksi)propanoksi]karbonilamino}propil)- ω -metoksi, polioksietilēns)

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

Holesterīns

Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts

Bezūdens kālija dihidrogēnfosfāts

Nātrija hlorīds

Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

3 gadi.

Pēc atšķaidīšanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte ir pierādīta 16 stundas pēc pagatavošanas istabas temperatūrā (līdz 30 °C). No mikrobioloģijas viedokļa zāles ieteicams izmantot nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par to uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un tas nedrīkst būt ilgāk par 16 stundām 2–8 °C vai istabas temperatūrā (līdz 30 °C), ieskaitot infūzijas laiku.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °– 8 °C).

Nesasaldēt.

Ja nav pieejams ledusskapis, Onpattro līdz pat 14 dienām drīkst uzglabāt istabas temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases stikla flakons ar hlorbutila aizbāzni un atvāžamu alumīnija vāciņu. Iepakojuma lielums: 1 flakons, kas satur 5 ml koncentrāta.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šīs zāles domātas tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms intravenozas infūzijas Onpattro ir jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu. Infūzijas šķīdums jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, ievērojot šādus aseptiskas lietošanas noteikumus.

- Izņemiet Onpattro no ledusskapja. Nekratiet un nevirpiniet.
- Izmetiet flakonu, ja tas ir ticis sasaldēts.
- Vizuāli pārbaudiet, vai tajā nav daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Nelietojiet, ja tas ir mainījis krāsu vai redzamas svešas daļiņas. Onpattro ir balts līdz pelēkbalts, opalescējošs, viendabīgs šķīdums. Uz flakona iekšējās virsmas var būt redzama balta līdz pelēkbalta kārtiņa, parasti šķīduma brīvās virsmas daļā. Baltā līdz pelēkbaltā kārtiņa zāļu kvalitāti neietekmē.
- Nepieciešamo Onpattro tilpumu aprēķiniet, pamatojoties uz ieteicamo devu, kas aprēķināta ņemot vērā ķermeņa masu (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Viena vai vairāku flakonu saturu ievielciet vienā sterilā šļircē.
- Caur sterilu 0,45 mikronu poliētersulfona (PES) šļirci filtrējiet Onpattro sterilā konteinerā.
- Izmantojot sterilu šļirci, izvelciet no sterilā konteinerā vajadzīgo filtrētā Onpattro tilpumu.
- Atšķaidiet vajadzīgo filtrētā Onpattro tilpumu infūzijas maisā, kurā ir nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums, lai kopējais tilpums būtu 200 ml. Izmantojiet infūzijas maisus bez di(2-etilheksil)ftalāta (DEHF).
- Viegli pasvārstiet maisu, lai samaisītu šķīdumu. Nekratiet. Nemaisiet un neatšķaidiet ar citām zālēm.
- Visu neizmantoto Onpattro iznīciniet. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1320/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 27 augusts 2018
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 04. aprīlī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms Onpattro laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) ar kompetentu nacionālo iestādi (KNI) ir jāvienojas par izglītojošo materiālu (ieskaitot plašsaziņas komunikāciju, izplatīšanas veidu un citu programmas aspektu) saturu un formātu.

RAĪ jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tiek laists tirgū Onpattro, visi veselības aprūpes speciālisti un pacienti saņem izglītojošos materiālus, lai garantētu drošu un ilgtspējīgu zāļu ievadīšanu mājās apstākļos, tiecoties novērst un/vai samazināt svarīgu identificēto ar infūziju saistīto reakciju (IRR) risku.

Veselības aprūpes speciālistiem paredzētajiem izglītojošiem materiāliem ir jāiekļauj informācija par:

- pacientu piemērotību infūziju veikšanai mājās;
- prasībām infūziju veikšanai mājās, tostarp piemērotas premedikācijas pieejamību un savlaicīgu ievadīšanu;
- piemērotu infūzijas ātrumu;

- IRR pazīmēm un simptomiem;
- pasākumiem, kas jāveic IRR gadījumā un ārkārtas gadījumā;
- pasākumiem, kas jāapsver, lai novērstu turpmākas IRR;
- iemeslus, kas liktu veselības aprūpes speciālistiem apsvērt, vai pacientiem ir jāpārtrauc infūziju veikšana mājās un to saņemšanai ir jāierodas klīnikā.

Pacientiem paredzētajiem izglītojošiem materiāliem (ceļvedis infūzijas veikšanai mājās ar detalizētu darbību aprakstu) ir jāiekļauj informācija par:

- darbībām, kas jāveic, ievadot infūziju;
- iespējamību pieredzēt IRR;
- IRR pazīmēm un simptomiem;
- nepieciešamību jebkuru IRR pazīmju un simptomu gadījumā pacientiem nekavējoties ziņot veselības aprūpes speciālistiem.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Onpattro 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
patisiran

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā ml ir patisirāna nātrijs sāls, kas atbilst 2 mg patisirāna.

Katrā flakonā ir patisirāna nātrijs sāls, kas atbilst 10 mg patisirāna, lipīdu nanodaļiņu veidā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas:

DLin-MC3-DMA

PEG₂₀₀₀-C-DMG

DSPC

Holesterīns

Nātrijs hidrogēnfosfāta heptahidrāts

Bezūdens kālija dihidrogēnfosfāts

Nātrijs hlorīds

Ūdens injekcijām

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

10 mg/5 ml

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

Nekratiet un nevirpiniet.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1320/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Onpattro

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sterils Onpattro 2 mg/ml koncentrāts
patisiran
i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

Nekratiet un nevirpiniet.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

10 mg/5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Onpattro 2 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *patisiran*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Onpattro un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Onpattro lietošanas
3. Kā lietot Onpattro
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Onpattro
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Onpattro un kādam nolūkam tās/to lieto

Onpattro aktīvā viela ir patisiran.

Onpattro ir zāles, kas ārstē slimību, kas pieder grupai, ko sauc par iedzimtu transtireīna mediētu amiloidozi (hATTR amiloidoze).

hATTR amiloidozi izraisa problēmas ar organismā esošu proteīnu, ko sauc par “transtireīnu” (TTR).

- Šis proteīns veidojas galvenokārt aknās, un tas pa organismu pārvieto A vitamīnu un citas vielas.
- Cilvēkiem ar šo slimību anomālas formas TTR proteīni salīp kopā un veido depozītus, ko dēvē par “amiloidu”.
- Amiloids var veidoties ap nerviem, sirdi un citiem orgāniem, neļaujiet tiem normāli darboties. Tas izraisa šīs slimības simptomus.

Onpattro iedarbojas, mazinot aknās izstrādātā TTR proteīna daudzumu.

- Tas nozīmē, ka asinīs ir mazāk TTR proteīna, kas var veidot amiloidu.
- Tas palīdz mazināt šīs slimības izpausmes.

Onpattro lieto tikai pieaugušajiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Onpattro lietošanas

Nelietojiet Onpattro šādos gadījumos:

- ja Jums ir vai kādreiz ir bijusi alerģija pret patisiranu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja neesat drošs, pirms Onpattro lietošanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar infūziju saistītās reakcijas

Onpattro ievada, iepilinoz vēnā (to sauc par “intravenozu infūziju”). Ārstējoties ar Onpattro, var rasties ar infūziju saistītās reakcijas. Pirms katras infūzijas Jums dos zāles, kas mazina ar infūziju saistīto reakciju rašanās iespējamību (skatīt 3. punktu “Onpattro terapijas laikā dotās zāles”).

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums parādās kādas ar infūziju saistītu reakciju pazīmes. Šādas pazīmes ir uzskaitītas 4. punkta sākumā.

Ja Jums būs kāda ar infūziju saistīta reakcija, ārsts vai medmāsa var palēnināt vai apturēt infūziju, un, iespējams, Jums būs jālieto citas zāles, lai kontrolētu simptomus. Kad reakcijas pāries vai mazināsies, ārsts vai medmāsa var izlemt atsākt infūziju.

A vitamīna trūkums

Ārstēšana ar Onpattro samazina A vitamīna daudzumu asinīs. Jūsu ārsts noteiks Jūsu A vitamīna līmeni. Ja Jūsu A vitamīna līmenis būs zems, ārsts nogaidīs, līdz A vitamīna līmenis būs normalizējies un visi A vitamīna trūkuma simptomi būs izzuduši, pirms sāksiet ārstēšanu ar Onpattro. Par A vitamīna trūkumu var liecināt šādi simptomi:

- redzes pasliktināšanās naktī, sausums acīs, pasliktināta redze, neskaidra vai miglaina redze.

Ja Onpattro lietošanas laikā Jums rodas redzes traucējumi vai jebkādas citas acu problēmas, konsultējieties ar ārstu. Nepieciešamības gadījumā ārsts var Jūs nosūtīt uz konsultāciju pie acu speciālista.

Ārstēšanās ar Onpattro laikā ārsts arī liks Jums katru dienu lietot A vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju.

Pārāk augsts, kā arī pārāk zems A vitamīna līmenis var kaitēt Jūsu nedzimušā bērna attīstībai. Tāpēc sievietēm reproduktīvā vecumā nedrīkst būt grūtniecības, uzsākot ārstēšanu ar Onpattro, un viņām ir jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt tālāk sadaļu “Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija”).

Ja plānojat grūtniecību, pastāstiet par to ārstam. Ārsts, iespējams, liks pārtraukt Onpattro lietošanu. Ārsts parūpēsies, lai pirms mēģinājuma ieņemt bērnu, Jūsu A vitamīna līmenis atgrieztos normas robežās.

Ja Jums iestājas neplānota grūtniecība, pastāstiet ārstam. Ārsts, iespējams, liks pārtraukt Onpattro lietošanu. Pirmo 3 grūtniecības mēnešu laikā ārsts var Jums likt pārtraukt papildu A vitamīna lietošanu. Grūtniecības pēdējo 6 mēnešu laikā Jums jāatsāk papildu A vitamīna uzņemšanu, ja A vitamīna līmenis asinīs nav atgriezies normas robežās, jo pastāv paaugstināts A vitamīna trūkuma risks grūtniecības pēdējos 3 mēnešos.

Bērni un pusaudži

Bērniem un par 18 gadiem jaunākiem pusaudžiem Onpattro lietot nav ieteicams.

Citas zāles un Onpattro

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Ir svarīgi pateikt ārstam vai medmāsai, ja lietojat jebkuras no tālāk uzskaitītajām zālēm, jo var būt nepieciešams, lai ārsts mainītu to devu:

- bupropionu, zāles, kuras lieto depresijas ārstēšanai, vai arī lai palīdzētu atnest smēķēšanu;
- efavirenzu, zāles, kuras lieto HIV infekcijas un AIDS ārstēšanai.

Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas konsultējieties ar ārstu.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Onpattro samazinās A vitamīna līmeni asinīs, kas ir svarīgi Jūsu nedzimušā bērna normālai attīstībai. Ja esat sieviete vecumā, kurā Jums var būt bērns, ārstēšanās laikā ar Onpattro Jums ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Informāciju par piemērotām kontracepcijas metodēm vaicāiet ārstam vai medmāsai. Pirms ārstēšanas ar Onpattro uzsākšanas ir jāizslēdz grūtniecības iespēja.

Grūtniecība

Nelietojiet Onpattro, ja esat grūtniece, izņemot gadījumus, kad to iesaka ārsts. Ja Jūs esat sieviete vecumā, kurā Jums var būt bērns, un Jūs plānojat lietot Onpattro, Jums ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Barošana ar krūti

Onpattro sastāvdaļas var nonākt mātes pienā. Konsultējieties ar ārstu par barošanas ar krūti vai Onpattro lietošanas pārtraukšanu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Tiek uzskatīts, ka Onpattro neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Jūsu ārsts Jums pateiks, vai Jūsu stāvoklis ļauj Jums droši vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Onpattro satur nātriju.

Šīs zāles satur 3,99 miligramus (mg) nātrija (galvenā vārāmās/galda sāls sastāvdaļa) uz mililitru (ml). Tie ir 0,2% no ieteicamās maksimālās nātrija dienas uztura devas pieaugušajam.

3. Kā lietot Onpattro

Cik daudz lietot Onpattro

- Ārsts noteiks, cik daudz Onpattro Jums jālieto – tas būs atkarīgs no Jūsu ķermeņa masas.
- Parastā Onpattro deva ir 300 mikrogrami uz ķermeņa masas kilogramu (kg), un to ievada vienreiz 3 nedēļās.

Kā lietot Onpattro

- Onpattro Jums ievadīs ārsts vai medmāsa.
- To ievada, pilinot vēnā (“intravenoza infūzija”) parasti aptuveni 80 minūtes.

Ja Jūs bez problēmām panesīsit infūzijas klīnikā, iespējams, ārsts runās ar Jums par to, ka veselības aprūpes speciālists varētu veikt infūzijas Jūsu mājās.

Onpattro terapijas laikā dotās zāles

Aptuveni 60 minūtes pirms katras Onpattro infūzijas Jums dos zāles, kas mazinās ar infūziju saistīto reakciju rašanās risku (skatīt 4. punktu). Pie šādām zālēm pieder antihistamīni, kortikosteroīds (zāles, kas nomāc iekaisumu) un pretsāpju līdzeklis.

Cik ilgi lietot Onpattro

Ārsts Jums pateiks, cik ilgi Jums jālieto Onpattro. Nepārtrauciet ārstēšanos ar Onpattro, ja vien Jūsu ārsts Jums neliek tā darīt.

Ja esat lietojis Onpattro vairāk, nekā noteikts

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Maz ticams, ka Jums ievadīts pārāk daudz (pārdozēšana), taču tādā gadījumā ārsts vai medmāsa pārbaudīs, vai Jums nav blakusparādību.

Ja esat aizmirsis lietot Onpattro devu

Ja izlaižat vizīti, kad Jums jāievada Onpattro, jautājiet ārstam vai medmāsai, kad varat pieteikties uz nākamo ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ar infūziju saistītās reakcijas

Ar infūziju saistītās reakcijas ir sastopamas ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem).

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums parādās kādas ar infūziju saistītu reakciju pazīmes. Iespējams, ka infūzija jāpārtrauc un Jums jālieto citas zāles, lai mazinātu reakciju.

- Sāpes vēderā
- Nelabuma sajūta (slikta dūša)
- Ķermeņa sāpes, ieskaitot muguras, kakla vai locītavu sāpes.
- Galvassāpes
- Nogurums
- Drebuļi
- Reibonis
- Klepus, elpas trūkums vai citi elpošanas traucējumi
- Sejas vai ķermeņa apsārtums (pietvīkums), silta āda, izsitumi vai nieze
- Diskomforta sajūta vai sāpes krūtīs
- Ātra sirdsdarbība
- Zems vai augsts asinsspiediens; ir bijuši pacienti, kas infūzijas laikā noģībst zema asinsspiediena dēļ
- Sāpes, apsārtums, dedzinoša sajūta vai pietūkums infūzijas vietā vai tās tuvumā
- Sejas pietūkums
- Izmaiņas Jūsu balss skanējumā vai tonī (aizsmakums)

Citas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ievērojat kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām.

Ļoti bieži: var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Roku vai kāju pietūkums (periferā tūska)

Bieži: var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- Locītavu sāpes (artralģija)
- Muskuļu krampji

- Gremošanas traucējumi (dispepsija)
- Elpas trūkums (dispnoja)
- Ādas apsārtums (eritēma)
- Reiboņa vai ģībšanas sajūta (vertigo)
- Aizlikts vai tekošs deguns (rinīts)
- Elpceļu iekaisums vai infekcija (sinusīts, bronhīts)

Retāk: rodas ne biežāk kā 1 no 100 infūzijām

- Zāļu noplūde apkārtējos audos infūzijas vietā, izraisot pietūkumu un apsārtumu

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja ievērojat kādu no iepriekš minētajām blakusparādībām.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Onpattro

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C). Nesasaldēt.

Ja ledusskapis nav pieejams, Onpattro var 14 dienas uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Jūsu veselības aprūpes speciālists izmetīs visas zāles, kas vairs netiek lietotas. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Onpattro satur

- Aktīvā viela ir patisirāns.
- Katrs ml satur patisirāna nātrija sāli, kas atbilst 2 mg patisirāna.
- Katrā flakonā ir patisirāna nātrija sāls, kas atbilst 10 mg patisirāna.
- Citas aktīvās sastāvdaļas ir DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraen-19-il-4-(dimetilamino)butanoāts), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(miristoloksi)propanoksi]karbonilamino}propil)- ω -metoksi, polioksietilēns), DSPC (1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfoholīns), holesterīns, dinātrija hidrogēnfosfāts, heptahidrāts, bezūdens kālija dihidrogēnfosfāts, nātrija hlorīds un ūdens injekcijām (skatīt “Onpattro satur nātriju” 2. punktā).

Onpattro ārējais izskats un iepakojums

- Onpattro ir balts līdz pelēkbalts, opalescējošs, viendabīgs koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).
- Onpattro tiek piegādāts kartona iepakojumos, katrā pa vienam flakonam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Alnylam Netherlands B.V.

Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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)
medinfo@alnylam.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Nepieciešamā premedikācija

Pirms Onpattro ievadīšanas visiem pacientiem jāsaņem premedikācija, lai mazinātu ar infūziju saistīto reakciju risku (IRR). Katras no tālāk minētajām zālēm jālieto Onpattro infūzijas dienā, vismaz 60 minūtes pirms infūzijas sākuma:

- intravenozs kortikosteroīds (10 mg deksametazona vai tā ekvivalents);
- perorāls paracetamols (500 mg);
- intravenozs H1 bloķētājs (50 mg difenhidramīna vai tā ekvivalents);
- intravenozs H2 bloķētājs (50 mg ranitidīna vai tā ekvivalents).

Premedikāciju nepieejamības vai intravenozas nepanesamības gadījumā ekvivalentus var ievadīt perorāli.

Ja klīniski norādīts, kortikosteroīda devu var samazināt ar ikreizēju samazinājumu, kas nav lielāks par 2,5 mg, līdz minimālai 5 mg deksametazona (intravenozi, i.v.) devai vai tās ekvivalentam. Pirms ikreizējās kortikosteroīdu premedikācijas samazināšanas pacientam ir jāsaņem vismaz 3 secīgas Onpattro infūzijas, kuras neizraisa IRR.

Ja nepieciešams, IRR riska samazināšanai var ievadīt vienas vai vairāku premedikāciju papildu vai augstākas devas.

Infūzijas šķīduma sagatavošana

Šīs zāles domātas tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms intravenozas infūzijas Onpattro ir jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu. Infūzijas šķīdums jāsaņem veselības aprūpes speciālistam, ievērojot šādus aseptiskas lietošanas noteikumus.

- Izņemiet Onpattro no ledusskapja. Nekratiet un nevirpiniet.
- Izmetiet flakonu, ja tas ir ticis sasaldēts.

- Vizuāli pārbaudiet, vai tajā nav daļiņu un vai tas nav mainījis krāsu. Nelietojiet, ja mainījis krāsu vai redzamas svešas daļiņas. Onpattro ir balts līdz pelēkbalts, opalescējošs, viendabīgs šķīdums. Uz flakona iekšējās virsmas var būt redzama balta līdz pelēkbalta kārtiņa, parasti šķīduma brīvās virsmas daļā. Baltā līdz pelēkbaltā kārtiņa zāļu kvalitāti neietekmē.
- Nepieciešamo Onpattro tilpumu aprēķiniet, pamatojoties uz ieteicamo devu, kas aprēķināta ņemot vērā ķermeņa masu.
- Viena vai vairāku flakonu saturu ievelciet vienā sterilā šļircē.
- Ar sterilu 0,45 mikronu poliētersulfona (PES) šļirci filtrējiet Onpattro sterilā konteinerā.
- Izmantojot sterilu šļirci, izvelciet no sterilā konteinerā vajadzīgo filtrētā Onpattro tilpumu.
- Atšķaidiet vajadzīgo filtrētā Onpattro tilpumu infūzijas maisā, kurā ir nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums, lai kopējais tilpums būtu 200 ml. Lietojiet infūzijas komplektus un sistēmas, kas nesatur di(2-etilheksil)ftalātu (DEHP).
- Viegli pasvārstiet maisu, lai samaisītu šķīdumu. Nekratiet. Nemaisiet un neatšķaidiet ar citām zālēm.
- Visu neizmantoto Onpattro iznīciniet. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.
- Onpattro nesatur konservantus. Sagatavotais šķīdums jāievada nekavējoties. Ja tas netiek ievadīts nekavējoties, glabājiet sagatavoto šķīdumu infūzijas maisā istabas temperatūrā (līdz 30 °C) vai 2–8 °C temperatūrā līdz 16 stundām (ieskaitot infūzijas laiku). Nesasaldēt.

Ievadīšana

Onpattro paredzēts intravenozai lietošanai.

- Pirms intravenozas infūzijas Onpattro jāatšķaida.
- Jālieto īpaši šim nolūkam paredzēta sistēma ar infūzijas komplektu, kurā ir iebūvēts 1,2 mikronu poliētersulfona (PES) infūzijas filtrs. Jāizmanto infūzijas maisi bez di(2-etilheksil)ftalāta (DEHF).
- Onpattro šķīdums jāievada intravenozas infūzijas veidā aptuveni 80 minūšu laikā ar sākotnējo infūzijas ātrumu apmēram 1 ml/min pirmo 15 minūšu laikā, tad tas jāpalielina līdz apmēram 3 ml/min atlikušajā infūzijas laikā. IRR gadījumā infūzijas ilgumu var palielināt.
- Onpattro jāievada tikai brīvas plūsmas intravenozā infūzijā. Ievadīšanas laikā jāuzrauga infūzijas vieta, vai neveidojas infiltrācija. Ja rodas aizdomas par ekstravazāciju, jāievēro vietējās vadlīnijas rīcībai ar nevezikantiem.
- Infūzijas laikā pacients jānovēro un, ja klīniski nepieciešams, arī pēc tās.
- Pēc infūzijas beigām intravenozās ievadīšanas komplekts jāizskalo ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu, lai nodrošinātu, ka ievadīts viss zāļu daudzums.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC) novērtējuma ziņojumu par patisīrāna periodiski atjaunojamajiem drošuma ziņojumiem (Periodic Safety Update Reports — PSURs), Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Pamatojoties uz pieejamo informāciju no klīniskā(-ajiem) pētījuma(-iem) un spontānajiem ziņojumiem, ieskaitot informāciju par dažiem gadījumiem ar ciešu saistību laikā starp lietošanu un simptomu rašanos, simptomu izzušanu pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas un/vai simptomu rašanos zāļu lietošanas atsākšanas gadījumā, kā arī, ņemot vērā ticamu darbības mehānismu, PRAC ziņotājs uzskata, ka cēloniskā saistība starp patisīrānu un disfoniju ir vismaz pamatoti iespējama. PRAC ziņotājs secināja, ka ir nepieciešams veikt attiecīgos grozījumus patisīrānu saturošo zāļu informācijā. CHMP piekrīt PRAC sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par patisīrānu, CHMP uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu patisīrānu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.