

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Onpattro 2 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL fih patisiran sodium ekwivalenti għal 2 mg ta' patisiran.

Kull kunjett fih patisiran sodium ekwivalenti għal 10 mg ta' patisiran ifformulat bħala nanopartikuli lipidi.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull millilitru ta' konċentrat fih 3.99 mg ta' sodium.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni omoġena ta' lewn abjad għal abjad jagħti fil-griż, opalexxenti, (pH ta' madwar 7).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Onpattro hu indikat għat-trattament ta' amilojdozi ereditarja bil-medjazzjoni tat-transthyretin (amilojdozi hATTR) f'pazjenti adulti b'polinewropatija ta' stadju 1 jew stadju 2.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda taħt is-superviżjoni ta' tabib li għandu għarfien fl-immaniġġjar tal-amilojdozi.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Onpattro hi ta' 300 mikrogramma għal kull kilo tal-piż tal-ġisem, mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini (IV) darba kull 3 ġimgħat.

Id-dożaġġ hu bbażat fuq il-piż attwali tal-ġisem. Għall-pazjenti li jiżnu ≥ 100 kg, id-doża massima rakkomandata hi ta' 30 mg.

It-trattament għandu jinbeda kemm jista' jkun kmieni wara l-bidu tas-sintomi (ara sezzjoni 5.1). Id-deċiżjoni biex jitkompla t-trattament f'dawk il-pazjenti li l-marda tagħhom tавvanza għal polinewropatija ta' stadju 3 għandha tittiehed skont id-diskrezzjoni tat-tabib abbażi tal-valutazzjoni globali tal-benefiċċju u r-riskju (ara sezzjoni 5.1).

Huwa rakkomandat li l-pazjenti ttrattati b'Onpattro jingħataw supplimentazzjoni ta' Vitamina A ta' madwar 2 500 IU vitamina A kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Premedikazzjoni meħtieġa

Il-pazjenti kollha għandhom jirċievu premedikazzjoni qabel ma jingħata Onpattro sabiex jitnaqqas ir-riskju tar-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (Infusion-Related Reactions, IRRs) (ara sezzjoni 4.4). Kull wieħed mill-prodotti mediċinali li ġejjin għandu jingħata dakinhar tal-infużjoni ta' Onpattro minn tal-inqas 60 minuta qabel il-bidu tal-infużjoni:

- Kortikosteroidi ġol-vini (dexamethasone 10 mg, jew ekwivalenti)
- Paracetamol orali (500 mg)
- Imblokkatur H1 ġol-vini (diphenhydramine 50 mg, jew ekwivalenti)
- Imblokkatur H2 ġol-vini (ranitidine 50 mg, jew ekwivalenti)

Għall-premedikazzjonijiet mhux disponibbli jew mhux ittollerati ġol-vini, jistgħu jingħataw l-ekwivalenti b' mod orali.

Jekk indikat klinikament, il-kortikosteroidje jista' jiġi mnaqqas ftit ftit fi tnaqqis ta' mhux akbar minn 2.5 mg għal doża minima ta' 5 mg ta' dexamethasone (IV), jew ekwivalenti. Il-pazjent għandu jirċievi tal-inqas 3 infużjonijiet IV konsekuttivi ta' Onpattro mingħajr ma jesperjenza IRRs qabel kull tnaqqis fil-premedikazzjoni bil-kortikosteroidi.

Jistgħu jingħataw dozi żejda jew oġġla ta' waħda jew aktar mill-premedikazzjonijiet biex jitnaqqas ir-riskju ta' IRRs, jekk meħtieġ (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Meta wieħed jinsa jieħu doża

Jekk tinqabeż doża, Onpattro għandu jingħata mill-aktar fis.

- Jekk Onpattro jingħata fi zmien 3 ijiem mid-doża maqbuża, id-dożaġġ għandu jitkompla skont l-iskeda oriġinali tal-pazjent.
- Jekk Onpattro jingħata aktar minn 3 ijiem wara d-doża maqbuża, id-dożaġġ għandu jitkompla kull 3 ġimgħat minn dakinhar 'il quddiem.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ għal pazjenti li jkollhom ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

L-ebda aġġustament tad-doża mhux meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (bilirubina ≤ 1 x il-limitu ta' fuq tan-normal [ULN, upper limit of normal] u aspartate aminotransferase [AST] > 1 x ULN, jew bilirubina > 1.0 għal 1.5 x ULN u kull AST). Onpattro ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever u m'għandux jintuza f'dawn il-pazjenti ħlief jekk il-benefiċċju kliniku antiċipat ikun ikbar mir-riskju potenzjali (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament tad-doża mhux meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif jew moderat (rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata [eGFR] ≥ 30 għal < 90 mL/min/1.73 m²). Onpattro ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment renali sever jew b'mard renali fl-aħħar stadju u m'għandux jintuza f'dawn il-pazjenti ħlief jekk il-benefiċċju kliniku antiċipat ikun ikbar mir-riskju potenzjali (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Onpattro fit-tfal u fl-adolexxenti li jkollhom < 18 -il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Onpattro hu għall-użu ġol-vini.

- Onpattro jrid jiġi dilwit qabel l-infużjoni ġol-vini (ara sezzjoni 6.6).

- Wiehed għandu juża pajp iddedikat b'sett ta' infużjoni li jkun fih filtru tal-pajp ta' infużjoni ta' 1.2 micron polyethersulfone (PES). Is-settijiet ta' infużjoni u pajpijiet iridu jkunu ħielsa minn di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP).
- Is-soluzzjoni dilwita ta' Onpattro għandha tingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini għal madwar 80 minuta b'rata ta' infużjoni inizjali ta' madwar 1 mL/min għall-ewwel 15-il minuta, segwita minn zieda għal madwar 3 mL/min għall-bqija tal-infużjoni. It-tul tal-infużjoni jista' jiġi estiż fil-każ ta' IRR (ara sezzjoni 4.4).
- Onpattro jrid jingħata permezz ta' pajp għall-aċċess ġol-vini bi tnixxija libera. Il-post tal-infużjoni għandu jkun isissorveljat għall-infiltrazzjoni possibbli matul l-għoti. L-estravażjoni suspettata għandha tiġi mmaniġġjata skont il-prattiċi lokali standard għall-fluwidi mhux viżikanti.
- Il-pazjent għandu jkun osservat matul l-infużjoni u, jekk ikun klinikament indikat, wara l-infużjoni (ara sezzjoni 4.4).
- Wara li titlesta l-infużjoni, is-sett tal-għoti ġol-vini għandu jkun imlaħlaħ b'soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) ta' sodium chloride biex tiżgura li ngħata l-prodott mediċinali kollu.

L-infużjoni ta' Onpattro fid-dar tista' tiġi kkunsidrata għal pazjenti li ttolleraw minn tal-inqas 3 infużjonijiet b'mod tajjeb fil-klinika. Id-deċiżjoni li l-pazjent jirċievi infużjonijiet fid-dar għandha ssir wara evalwazzjoni u rakkomandazzjoni mit-tabib li jkun qed jittratta l-pazjent. L-infużjonijiet fid-dar għandhom isiru minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva severa (eż. anafilassi) għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati f'sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

IRRs ġew osservati f'pazjenti ttrattati b'Onpattro. Fil-pazjenti li esperjenzaw IRR, il-maġġoranza esperjenzaw l-ewwel IRR matul l-ewwel żewġ infużjonijiet (ara sezzjoni 4.8). Fl-istudji kliniċi, l-aktar sintomi komuni (irrapurtati f' $\geq 2\%$ tal-pazjenti) ta' IRRs kienu l-ħmura tal-wiċċ, l-uġiġħ tad-dahar, id-dardir, l-uġiġħ addominali, il-qtuġħ ta' nifs u l-uġiġħ ta' ras. IRRs jistgħu jinkludu wkoll pressjoni baxxa u sinkope.

Biex jitnaqqas ir-riskju ta' IRRs, il-pazjenti għandhom jirċievu premedikazzjonijiet dakinhar tal-infużjoni b'Onpattro, mill-inqas 60 minuta qabel il-bidu tal-infużjoni (ara sezzjoni 4.2). Fl-eventwalità ta' IRR, għandu jkun ikkunsidrat li tiġi mnaqqsa jew interrotta l-infużjoni u jingħata bidu għall-immaniġjar mediku (eż. kortikosteroidi jew trattament sintomatiku ieħor) kif klinikament indikat. Jekk l-infużjoni tiġi interrotta, wiehed jista' jikkunsidra li l-infużjoni terġa' tinbeda mill-ġdid b'rata ta' infużjoni aktar baxxa wara li s-sintomi jkunu għaddew. L-infużjoni għandha titwaqqaf f'każ ta' IRR serju jew ta' periklu għall-ħajja.

Uħud mill-pazjenti li jesperjenzaw IRRs jistgħu jibbenifikaw minn rata ta' infużjoni aktar baxxa jew dozi żejda jew oġħla ta' waħda jew aktar minn waħda mill-premedikazzjonijiet b'infużjonijiet sussegwenti biex jitnaqqas ir-riskju ta' IRRs.

Defiċjenza ta' vitamina A

Billi jnaqqas il-proteina TTR fis-serum, it-trattament b'Onpattro jwassal għal tnaqqis fil-livelli ta' vitamina A (retinol) fis-serum (ara sezzjoni 5.1). Livelli ta' vitamina A fis-serum taħt il-limitu aktar baxx tan-normal għandhom jiġu kkoreġuti u kwalunkwe sintomu okulari jew sinjal minħabba defiċjenza ta' vitamina A għandu jiġi evalwat qabel il-bidu tat-trattament.

Pazjenti li jirċievu Onpattro għandhom jieħdu supplementazzjoni orali ta' madwar 2 500 IU vitamina A kuljum sabiex inaqqsu r-riskju potenzjali ta' tossiċità okulari minħabba defiċjenza ta'

vitamina A. Huwa rakkomandat riferiment għal valutazzjoni oftalmologika jekk il-pazjenti jiżviluppaw sintomi okulari li jindikaw defiċjenza ta' vitamina A, inkluż vista mnaqqsa billejl jew wiehed jitlef id-dawl ta' għajnejh matul il-lejl, għajnejn xotti persistenti, infjammazzjoni fl-għajnejn, infjammazzjoni jew ulċerazzjoni korneali, ħxuna korneali jew peforazzjoni korneali.

Il-livelli ta' vitamina A fis-serum m'għandhomx jintużaw biex jiggwidaw supplimentazzjoni ta' vitamina A waqt trattament b'Onpattro (ara sezzjoni 4.5).

Matul l-ewwel 60 jum tat-tqala, kemm livelli ta' vitamina A għoljin wisq kif ukoll dawk baxxi wisq jistgħu jiġu assoċjati ma' riskju miżjud ta' malformazzjoni tal-fetu. Għalhekk, it-tqala għandha tiġi eskluża qabel il-bidu ta' Onpattro u nisa li jistgħu jōhorgu tqal għandhom jipprattikaw kontraċezzjoni effettiva. Jekk mara għandha l-ħsieb li toħroġ tqila, Opattro u supplimentazzjoni ta' vitamina A għandhom jitwaqqfu, u l-livelli ta' vitamina A fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati u jridu jkunu rritornaw għan-normal qabel tiġi ppruvata l-konċezzjoni.

F'każ ta' tqala mhux ippjanata, Onpattro għandu jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.6). Supplimentazzjoni ta' vitamina A għandha titwaqqaf matul l-ewwel trimestru, sakemm il-mara tqila ma jkollhiex sinjali kliniċi ta' defiċjenza ta' vitamina A. Jekk ikun hemm sinjali bħal dawn preżenti, is-supplimentazzjoni ta' vitamina A m'għandhiex taqbeż 2 500 IU kuljum. Wara dan, is-supplimentazzjoni ta' vitamina A ta' 2 500 IU kuljum għandha titkompla fit-tieni u t-tielet trimestri jekk il-livelli ta' vitamina A fis-serum ikunu ma rritornawx għan-normal, minħabba r-riskju miżjud ta' defiċjenza ta' vitamina A fit-tielet trimestru.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 3.99 mg ta' sodium għal kull millilitru, ekwivalenti għal 0.2% tad-doża massima ta' kuljum rakkomandata mill-WHO ta' 2 g ta' sodium għal persuna adulta.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra jew forom ohra ta' interazzjoni

Ma twestqu l-ebda studji kliniċi formali ta' interazzjoni. B'doži oghla mid-doża rilevanti klinikament, *in vitro* kienu osservati induzzjoni u inibizzjoni dipendenti mill-ħin ta' CYP2B6. L-effett nett fuq sottostrati ta' CYP2B6 (eż., bupropion u efavirenz) *in vivo* mhuwiex magħruf. Mhuwiex mistenni li Onpattro jikkawża interazzjonijiet jew li jiġi affettwat mill-inibituri jew l-indutturi tal-enzimi ta' ċitokrom P450.

Testijiet tal-vitamina A

It-TTR fis-serum hi carrier ta' proteina li torbot ir-retinol, li tiffacilita t-trasport tal-vitamina A fid-dem. It-trattament b'Onpattro jnaqqas il-livelli ta' TTR fis-serum, li jirriżulta f'livelli mnaqqsa ta' proteini li jorbtu r-retinol u ta' vitamina A fis-serum. Madankollu, it-trasport u t-teħid mit-tessut tal-vitamina A jista' jseħħ permezz ta' mekkaniżmi alternattivi fl-assenza tal-proteina li torbot ir-retinol. B'riżultat ta' dan, matul it-trattament b'Onpattro, it-testijiet tal-laboratorju għall-vitamina A fis-serum ma jirriflettux l-ammont totali ta' vitamina A fil-ġisem u m'għandhomx jintużaw bħala gwida għas-supplimentazzjoni tal-vitamina A (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jōhorgu tqal

It-trattament b'Onpattro jnaqqas il-livelli ta' vitamina A fis-serum. Kemm livelli ta' vitamina A għoljin wisq kif ukoll dawk baxxi wisq jistgħu jiġu assoċjati ma' riskju miżjud ta' malformazzjoni tal-fetu. Għalhekk, it-tqala għandha tiġi eskluża qabel il-bidu tat-trattament u n-nisa li jistgħu jōhorgu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva. Jekk mara għandha l-ħsieb li toħroġ tqila, Opattro u supplimentazzjoni ta' vitamina A għandhom jitwaqqfu u l-livelli ta' vitamina A fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati u jridu jkunu rritornaw għan-normal qabel tiġi ppruvata l-konċezzjoni.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' Onpattro f'nisa tqal. Studji f'annimali mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Minhabba r-riskju teratoġeniku potenzjali li jirriżulta minn livelli ta' vitamina A mhux ibbilanċjati, Onpattro m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara. Bħala miżura ta' prekawzjoni, vitamina A u l-livelli materni tal-ormon li jstimula t-tirojde (TSG, thyroid stimulating hormone) għandhom jinkisbu kmieni fit-tqala (ara sezzjoni 5.3). Għandu jsir monitoraġġ mill-qrib tal-fetu f'każ ta' tqala mhux ippjanata, speċjalment waqt l-ewwel trimestru (ara sezzjoni 4.4). Nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Onpattro.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk Onpattro jigi eliminat mill-ħalib tal-bniedem. Riskju għat-tarbija tat-twelid/tarbija li qed tiġi mredġha ma jstax jiġi eskluż. Id-*data* tossikoloġika disponibbli fl-annimali turi l-eliminazzjoni ta' ammonti żgħar tal-komponenti lipidiċi Dlin-MC3-DMA u PEG₂₀₀₀-C-DMG fil-ħalib (ara sezzjoni 5.3).

Għandha tittiehed deċizzjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx/tastjenix minn Onpattro, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effett ta' Onpattro fuq il-fertilità tal-bniedem. Ma ġie osservat l-ebda impatt fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa fl-istudji fuq l-annimali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Fuq il-baži tal-profil farmakodinamiku u farmakokinetiku, Onpattro hu kkunsidrat li m'għandu l-ebda effett, jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti rrappurtati fil-pazjenti ttrattati b'Onpattro kienu edema periferali (29.7%) u reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (18.9%). Pazjent wieħed (0.7%) waqqaf it-trattament waqt l-istudji kliniċi minhabba reazzjoni relatata mal-infużjoni.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati bħala termini ppreferuti MedDRA taħt is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA (SOC, System Organ Class) skont il-frekwenza. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, f'ordni ta' serjetà dejjem tonqos. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hi espressa skont il-kategoriji li ġejjin:

- Komuni ħafna ($\geq 1/10$)
- Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)
- Mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$)

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi rrappurtati ghal Onpattro 300 mikrogramma ghal kull kilo

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjoni Avversa	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Bronkite	Komuni
	Sinusite	Komuni
	Rinite	Komuni
Disturbi fis-sistema immuni	Reazzjoni relatata mal-infuzjoni	Komuni hafna
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mejt	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtugh ta' nifs	Komuni
Disturbi gastro-intestinali	Dispepsija	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Eritema	Komuni
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġija	Komuni
	Spažmi tal-muskoli	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Edema periferali	Komuni hafna
	Estravażjoni	Mhux komuni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

Is-sintomi tal-IRRs jinkludu, iżda mhumiex limitati għal: artralġija jew uġiġħ (inkluż uġiġħ tad-dahar, tal-ġhonq, jew muskuloskeletal), ħmura tal-wiċċ (inkluż eritema tal-wiċċ jew ġilda shuna), dardir, uġiġħ addominali, qtugh ta' nifs jew sogħla, disfonija, skumdità tas-sider jew uġiġħ tas-sider, uġiġħ ta' ras, raxx, prurite, tertir ta' bard, sturdament, gheja, rata tal-qalb mgħaġġla jew palpitazzjonijiet, pressjoni baxxa li tista' tinkludi sinkope, pressjoni għolja, edema tal-wiċċ.

Fl-istudji kliniċi, il-pazjenti kollha rċevew premedikazzjoni b'kortikosteroidje, paracetamol, u mblokkaturi tal-H1 u H2 biex jitnaqqas ir-riskju ta' IRRs. Fl-istudju double-blind ikkontrollat bil-plaċebo, 18.9% tal-pazjenti ttrattati b'Onpattro esperjenzaw IRRs, meta mqabbel ma' 9.1 % tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo. Fil-pazjenti ttrattati b'Onpattro, l-IRRs kollha kienu ta' severità hafifa (95.2%) jew moderata (4.8%). Fost il-pazjenti ttrattati b'Onpattro li esperjenzaw IRR, 78.6% tagħhom esperjenzaw l-ewwel IRR fl-ewwel 2 infużjonijiet. Il-frekwenza ta' IRRs naqset tul iż-żmien. Xi pazjenti xorta wahda esperjenzaw IRRs wara 18-il xahar ta' trattament, u fi ftit pazjenti, l-IRRs baqqu frekwenti. Kienu ftit l-IRRs li wasslu għal interruzzjoni tal-infużjoni. L-IRRs wasslu għall-waqfien permanenti ta' Onpattro f' < 1% tal-pazjenti fl-istudji kliniċi. Għall-immaniġġjar kliniku ta' IRRs, ara sezzjoni 4.4.

Edema periferali

Fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo, l-edema periferali kienet irrappurtata fi 29.7% tal-pazjenti ttrattati b'Onpattro u 22.1% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo. L-avvenimenti kollha kienu ta' severità hafifa jew moderata u ma wasslux għall-waqfien tat-trattament. Fil-pazjenti ttrattati b'Onpattro, l-avvenimenti naqsu fil-frekwenza tul iż-żmien.

Estravażjoni

L-estraważjoni giet osservata f' < 0.5% tal-infużjonijiet fl-istudji kliniċi. Is-sinjali u s-sintomi kienu jinkludu l-flebite jew it-tromboflebite, nefha fil-post tal-injezzjoni jew infużjoni, dermatite (infjammazzjoni taħt il-ġilda), ċellulite, eritema jew ħmura tas-sit tal-injezzjoni, sensazzjoni ta' ħruq, jew uġiġħ fil-post tal-injezzjoni.

Popolazzjoni(jiet) speċjali oħra

Riċevituri ta' trapjant tal-fwied

Fi studju open-label fi 23 pazjent b'amilojdoži hATTR bi progressjoni ta' polinewropatija wara trapjant tal-fwied, il-profil tas-sigurtà ta' patisiran kien konsistenti ma' studji kliniċi preċedenti (ara sezzjoni 5.1).

Immunogeniċità

L-antikorpi ta' kontra l-mediċina Onpattro ġew evalwati bil-kejl tal-antikorpi speċifiċi għal PEG₂₀₀₀-C-DMG, komponent lipidu espost fuq is-superfiċje ta' Onpattro. Fl-istudji kliniċi kkontrollati bil-plaċebo u open-label, 7 minn 194 (3.6%) pazjenti bl-amilojdoži hATTR żviluppaw antikorpi ta' kontra l-mediċina matul it-trattament b'Onpattro. Pazjent ieħor kellu anti-korpi eżistenti minn qabel. It-titers tal-antikorpi ta' kontra l-mediċina kienu baxxi u temporanji bl-ebda evidenza ta' effett fuq l-effikaċità klinika, il-profil ta' sigurtà, jew il-profil farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi ta' Onpattro.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, hu rakkomandat li l-pazjent jiġi ssorveljat għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u jingħata trattament sintomatiku, kif inhu xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini oħra għas-sistema nervuża; Kodiċi ATC: N07XX12

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Onpattro fih patisiran, aċidu ribonukleiku ta' interferazzjoni żgħira ta' razza doppja (siRNA, small interfering ribonucleic acid) li hu mmirat speċifikament għal sekwenza kkonservata ġenetikament fir-reġjun mhux tradott 3' tat-TTR mRNA varjanti u tat-tip selvaġġ kollha. Patrisiran hu fformulat bħala nanopartikuli lipidi biex iwassal is-siRNA liċ-ċelluli epatiċi, is-sors primarju tal-proteina TTR fiċ-ċirkulazzjoni. Permezz ta' proċess naturali msejjaħ interferenza tal-RNA (RNAi), patrisiran jikkawża d-degradazzjoni katalitika tat-TTR mRNA fil-fwied, li tirriżulta fi tnaqqis tal-proteina TTR fis-serum.

Effetti farmakodinamiċi

Il-medja ta' TTR fis-serum tnaqqset b'madwar 80% bejn 10 u 14-il jum wara doża waħda bi 300 mikrogramma għal kull kg Onpattro. B'doża ripetuta kull 3 ġimgħat, it-tnaqqis medju tat-TTR fis-serum wara 9 u 18-il xahar ta' trattament kien ta' 83% u 84% rispettivament. It-tnaqqis tat-TTR fis-serum inżamm b'doži kontinwi.

It-TTR fis-serum hi carrier ta' proteina li torbot ir-retinol, li tiffaċilita t-trasport tal-vitamina A fid-dem. Matul 18-il xahar ġie osservat tnaqqis medju tal-proteina li torbot ir-retinol fis-serum ta' 45% u ta' vitamina A fis-serum ta' 62% (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Effikaċja klinika

L-effikaċja ta' Onpattro ġiet studjata fi studju randomised, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo f' 225 pazjenti b' amilojdozi hATTR b' mutazzjoni tat-TTR u polinewropatija sintomatika. Il-pazjenti ġew randomised 2:1 biex jirċievu 300 mikrogramma għal kull kilo Onpattro jew plaċebo permezz ta' infużjoni ġol-vini darba kull 3 ġimgħat għal 18-il xahar. Il-pazjenti kollha rċeview premedikazzjoni b' kortikosteroidje, paracetamol, u mblokkaturi tal-H1 u H2.

Fl-istudju, 148 pazjent irċieview Onpattro u 77 pazjent irċieview plaċebo. L-età medja tal-pazjenti fil-linja bażi kienet ta' 62 (medda, bejn 24 u 83) sena u 74% tal-pazjenti kienu rġiel, 26% kienu nisa. Disa' u tletin (39) mutazzjonijiet differenti tat-TTR kienu rappreżentati; l-aktar komuni ($\geq 5\%$) kienu V30M (43%), A97S (9%), T60A (7%), E89Q (6%), u S50R (5%). Madwar 10% tal-pazjenti kellhom il-mutazzjoni V30M u bidu minn kmieni tas-sintomi (< 50 sena ta' età). Fil-linja bażi, 46% tal-pazjenti kellhom marda tal-ewwel stadju (ambulazzjoni mhux mittiefsa; fil-biċċa l-kbira newropatija sensorja, motriċi u awtonomika ħafifa fir-riglejn), u 53% kellhom marda tat-tieni stadju (ħtieġa għall-assistenza bl-ambulazzjoni; fil-biċċa l-kbira progressjoni moderata tal-indeboliment fir-riglejn, id-dirghajn u t-torso). Madwar in-nofs (53%) tal-pazjenti kellhom trattament preċedenti b' tafamidis meglumine jew diflunisal. Disa' u erbghin fil-mija (49%) u 50% tal-pazjenti kellhom Klassi I jew II rispettivament tan-New York Heart Association (NYHA). Madwar nofs il-pazjenti (56%) laħqu kriterja predefinita għal involviment kardijaku (definit bħala l-linja bażi tal-ħxuna tal-ħajt tal-ventriklju tax-xellug [LV, left ventricular] ≥ 13 mm mingħajr storja medika ta' pressjoni għolja jew mard tal-valv tal-aorta). Id-demografiki tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-linja bażi ġew ibbilanċjati bejn il-gruppi ta' trattament, minbarra li proporzjon oġġla ta' pazjenti fil-grupp ta' Onpattro kelhom mutazzjoni li mhux V30M (62% vs. 48%). Tlieta u disghin fil-mija (93%) tal-pazjenti ttrattati b' Onpattro u 62% tal-pazjenti ttrattati bi plaċebo lestew it-18-il xahar tat-trattament assenjat.

Il-punt aħħari tal-effikaċja primarja kienet il-bidla mil-linja bażi għal 18-il xahar fil-Punteġġ modifikat ta' Indeboliment tan-Newropatija +7 (mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score +7). Dan il-punt aħħari hu kejl kompost tal-polinewropatija motriċi, sensorja u awtonomika li jinkludi l-valutazzjoni tas-saħħa motriċi u r-riflessi, l-ittejtjar sensorjali kwantitattiv, l-istudju ta' konduzzjoni tan-nervituri, u l-pressjoni tad-demmm kif tqum bilwieqfa, b'punteġġ li jvarja minn 0 għal 304 punti, fejn punteġġ li jiżjed jindika deterjorament tal-indeboliment.

Fit-18-il xahar, kien osservat benefiċċju statistikament sinifikanti f' mNIS+7 b' Onpattro relattiv għall-plaċebo (Tabella 2). Il-benefiċċji relattivi għall-plaċebo kienu osservati wkoll fil-komponenti ta' mNIS+7 kollha. It-tibdil deher ukoll wara 9 xhur, l-ewwel valutazzjoni wara l-linja bażi fl-istudju, fejn trattament b' Onpattro wassal għal differenza tat-trattament ta' 16.0 punti, b' tibdil medju mil-linja bażi ta' -2.0 punti meta mqabbel ma' żieda ta' 14.0 punti bil-plaċebo. F' analiżi ta' limtu ta' mNIS+7 (tibdil mil-linja bażi ta' < 0 punti), 56.1% tal-pazjenti ttrattati b' Onpattro kontra 3.9% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo esperjenzaw titjib f' mNIS+7 ($p < 0.001$).

Il-pazjenti ttrattati b' Onpattro kellhom benefiċċji statistikament sinifikanti fil-punti aħħarin sekondarji kollha meta mqabblin mal-pazjenti li rċeview plaċebo (kollha $p < 0.001$) (Tabella 2).

Il-punt aħħari sekondarju ewlieni kien il-bidla mil-linja bażi għal 18-il xahar fil-punteġġ totali tal-Kwalità tal-ħajja Newropatija Dijabetika ta' Norfolk (Quality of Life-Diabetic Neuropathy, QoL-DN). Il-kwestjonarju ta' Norfolk QoL-DN (irrappurtat mill-pazjenti) jinkludi oqsma relatati mal-fibra żgħira, fibra kbira, u l-funzjoni tan-nervituri awtonomika, sintomi, u attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum, bil-punteġġ totali jvarja minn -4 sa 136, fejn żieda fil-punteġġ tindika deterjorament fil-kwalità tal-ħajja. Fit-18-il xahar, kien osservat benefiċċju b' Onpattro għall-plaċebo fl-oqsma kollha ta' Norfolk QoL-DN, u 51.4% tal-pazjenti ttrattati b' Onpattro esperjenzaw titjib fil-kwalità tal-ħajja (bidla ta' Norfolk QoL-DN mil-linja bażi ta' < 0 punti) meta mqabbla ma' 10.4% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo. Kien osservat titjib wara 9 xhur, l-ewwel valutazzjoni wara l-linja bażi fl-istudju.

Tabella 2: Rizultati tal-effikaċja klinika mill-istudju kkontrollat bil-plaċebo

Punt Aħhari ^a	Linja Bażi, Medja (SD)		Bidla mil-linja bażi wara 18-il xahar, medja LS (SEM)		(Onpattro – Plaċebo) differenza fit-trattament, medja LS (95% CI)	valur-p
	Onpattro N=148	Plaċebo N=77	Onpattro	Plaċebo		
Primarju						
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
Sekondarju						
Norfolk QoL-DN ^b	59.6 (28.2)	55.5 (24.3)	-6.7 (1.8)	14.4 (2.7)	-21.1 (-27.2, -15.0)	p < 0.001
NIS-W ^b	32.7 (25.2)	29.0 (23.0)	0.05 (1.3)	17.9 (2.0)	-17.9 (-22.3, -13.4)	p < 0.001
R-ODS ^c	29.7 (11.5)	29.8 (10.8)	0.0 (0.6)	-8.9 (0.9)	9.0 (7.0, 10.9)	p < 0.001
test ta' mixi ta' 10 metri (m/sec) ^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, devjazzjoni standard; Medja LS, medja tal-inqas kaxxex; SEM, żball standard tal-medja; CI, intervall tal-kunfidenza, NIS-W; NIS-dghufija (saħħa motorja); R-ODS, Rasch-Built Overall Disability (hila biex jitwettqu attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum irrappurtata mill-pazjenti); test tal-mixi ta' 10 metri (veloċità tal-mixja); mBMI, indici tal-piż tal-ġisem immodifikat (stat nutrittiv); COMPASS 31, Composite Autonomic Symptom Score 31 (punteġġ tas-sintomi rrappurtat mill-pazjenti)

^aIl-punti aħħarin kollha ġew analizzati permezz tal-metodu ta' kejl ripetut tal-mudell tal-effetti mħallta (MMRM, mixed-effect model repeated measures).

^bNumru aktar baxx jindika inqas indeboliment/sintomi.

^cNumru oġhla jindika inqas diżabbiltà/indeboliment

^dmBMI: indici tal-piż tal-ġisem (BMI; kg/m²) multiplikati bis-serum albumin (g/L); numru oġhla jindika status nutrizzjonali ijtjeb; l-istatus nutrittiv wera li kien favorevoli lejn Onpattro sa minn 3 xhur kmieni.

Il-pazjenti li rċewew Onpattro esperjenzaw benefiċċji simili relattivi għall-plaċebo f' mNIS+7 u l-punteġġ Norfolk QoL-DN fis-sottogrupperi kollha inklużi l-età, is-sess, ir-razza, ir-reġjun, il-punteġġ NIS, l-istatus ta' mutazzjoni V30M, użu preċedenti ta' tafamidis meglumine jew diflunisal, stadju tal-marda, u pazjenti b' involviment kardijaku predefinit. Il-pazjenti esperjenzaw benefiċċju fil-mutazzjonijiet kollha tat-TTR u fil-medda kollha ta' severità tal-marda studjata.

Fil-pazjenti b' involviment kardijaku predefinit, l-ekokardjogrammi vvalutati b' mod ċentrali wrew tnaqqis fil-ħxuna tal-ħajt tal-LV (differenza medja LS: -0.9 mm [95% CI -1.7, -0.2]) u għid longitudinali (differenza medja LS: -1.37% [95% CI -2.48, -0.27]) bit-trattament Onpattro relattiv għall-plaċebo. Il-peptid natrijuretiku tat-tip pro B terminali N (NT-proBNP, N-terminal pro-B type natriuretic peptide) kienet 727 ng/L u 711 ng/L fil-linja bażi (medja ġeometrika) tal-pazjenti ttrattati b' Onpattro u l-pazjenti ttrattati bil-plaċebo, rispettivament. Wara 18-il xahar, il-proporzjon medju ġeometriku agġustat għal-linja bażi kien 0.89 b' Onpattro u 1.97 bil-plaċebo (proporzjon, 0.45; p < 0.001), li jirrappreżenta differenza ta' 55% f' favur Onpattro.

Studju ta' estensjoni open-label globali

Minn 218-il pazjent li lestew wiehed miż-żewġ studji prinċipali b'patisiran (studju ta' 18-il xahar ikkontrollat bil-plaċebo [Studju 004] jew studju open-label ta' sentejn [Studju 003]), 211-il pazjent (25 li qabel kienu qed jirċievu patisiran minn Studju 003, 49 li qabel kienu qed jirċievu plaċebo u 137 li qabel kienu qed jirċievu patisiran minn Studju 004) daħlu fi studju ta' estensjoni open-label globali (Studju 006). Il-pazjenti kollha fi Studju 006 irċeview 300 mikrogramma għal kull kg ta' patisiran permezz ta' infużjoni IV darba kull 3 ġimgħat. Fil-linja bażi ta' Studju 006, għall-gruppi li qabel kienu qed jirċievu (Studju 004) patisiran u plaċebo, 42.3% u 28.6% kellhom marda ta' stadju 1, 51.8% u 55.1% kellhom marda ta' stadju 2 u 5.8% u 16.3% kellhom marda ta' stadju 3, rispettivament.

Wara l-bidu ta' patisiran fi Studju 006, ġie osservat benefiċċju kliniku fil-pazjenti li qabel kienu rċeview plaċebo kif muri minn kejl stabbli tal-manifestazzjonijiet tal-marda. Għalkemm dawn il-pazjenti kisbu stabbilizzazzjoni tal-marda tagħhom, il-kejl tal-manifestazzjonijiet tal-marda baqa' aghar meta mqabbel mal-grupp li qabel irċeview patisiran, li jappoġġja l-bidu bikri tat-trattament b'patisiran wara l-bidu tas-sintomi. It-tkomplija tat-trattament b'patisiran matul Sena 3, f'firxa ta' stadji tal-marda, wasslet għal benefiċċju kontinwu.

Riċevituri ta' trapjant tal-fwied

Fi studju open-label, 23 pazjent b'amilojdozi hATTR u bi progressjoni ta' polinewropatija wara li rċeview trapjant tal-fwied kienu ttrattati b'patisiran b'doża ta' 300 mikrogramma għal kull kilo permezz ta' infużjoni IV darba kull 3 ġimgħat. Iż-żmien medjan mit-trapjant sal-ewwel doża ta' patisiran kien ta' 9.4 snin u t-tul medjan tat-trattament b'patisiran kien ta' 13.1 xhur. Il-pazjenti kollha rċeview immunosoppressanti fl-istess ħin. L-istudju wera tnaqqis medjan statistikament sinifikanti fil-livelli ta' TTR fis-serum mil-linja bażi ta' 91% ($p < 0.001$). Il-pazjenti wrew ukoll punti aħħarin tal-effikaċja stabbli jew imtejba fix-Xahar 12 meta mqabbla mal-linja bażi. Dan kien konsistenti mas-sejbiet fl-istudju ta' patisiran ikkontrollat bil-plaċebo.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Onpattro f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'amilojdozi hATTR (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-propjetajiet farmakokinetiċi ta' Onpattro kienu kkaratterizzati bil-kejl tal-konċentrazzjonijiet ta' plazma ta' patisiran u l-komponenti lipidi DLin-MC3-DMA u PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Assorbiment

Aktar minn 95% ta' patisiran fiċ-ċirkulazzjoni hu assoċjat ma' nanopartikuli lipidi. Fir-reġim ta' dożaġġ ta' 300 mikrogramma għal kull kilo kull 3 ġimgħat, intlaħaq l-istat fiss wara 24 ġimgħa ta' trattament. Il-medja stmata ta' konċentrazzjoni massima tal-istat fiss \pm SD (C_{max}) ta' patisiran, il-konċentrazzjoni baxxa (C_{trough}), u ż-żona ta' taħt il-kurva (AUC_{τ}) kienu ta' $7.15 \pm 2.14 \mu\text{g/mL}$, $0.021 \pm 0.044 \mu\text{g/mL}$, u $184 \pm 159 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, rispettivament. L-akkumulazzjoni tal- AUC_{τ} kienet 3.2 darbiet aktar fl-istat fiss meta mqabbla mal-ewwel doża.

Il-medja stmata ta' C_{max} , C_{trough} u AUC_{τ} tal-istat fiss \pm SD ta' DLin-MC3-DMA kienet $40.2 \pm 11.5 \mu\text{g/mL}$, $1.75 \pm 0.698 \mu\text{g/mL}$, u $1403 \pm 105 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, rispettivament. L-akkumulazzjoni ta' AUC_{τ} kienet 1.76 darbiet aktar fl-istat fiss meta mqabbla mal-ewwel doża.

Il-medja stmata ta' C_{max} , C_{trough} u AUC_{τ} tal-istat fiss \pm SD ta' PEG₂₀₀₀-C-DMG kienet ta' $4.22 \pm 1.22 \mu\text{g/mL}$, $0.0236 \pm 0.0093 \mu\text{g/mL}$, u $145 \pm 64.7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, rispettivament. Ma kien hemm l-ebda akkumulazzjoni ta' AUC_{τ} fl-istat fiss meta mqabbla mal-ewwel doża.

Distribuzzjoni

Il-proteina tal-plażma li torbot Onpattro hi baxxa, $b' \leq 2.1\%$ ta' rbit osservat *in vitro* bl-albumina fis-serum tal-bniedem u l-glikoproteina $\alpha 1$ -acid tal-bniedem. Fil-kors ta' dożaġġ ta' 300 mikrogramma għal kull kilo kull 3 ġimgħat, il-medja tal-istat fiss tal-volum ta' distribuzzjoni (V_{ss}) ta' patisiran \pm SD, DLin-MC3-DMA u PEG₂₀₀₀-C-DMG kienet ta' 0.26 ± 0.20 L/kg, 0.47 ± 0.24 L/kg u 0.13 ± 0.05 L/kg, rispettivament.

Bijotrasformazzjoni

Patisiram jiġi metabolizzat min-nucleases san-nukleotidi ta' tul differenti. DLin-MC3-DMA jiġi metabolizzat primarjament għal 4-dimethylaminobutyric acid (DMBA) permezz ta' idroliżi. Hemm ftit sa l-ebda metabolizmu ta' PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Eliminazzjoni

Fil-kors ta' dożaġġ ta' 300 mikrogramma għal kull kilo kull 3 ġimgħat, il-medja tal-istat fiss tat-tneħħija tal-plażma \pm SD (CL_{ss}) ta' patisiran kienet ta' 3.0 ± 2.5 mL/h/kg. Il-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni terminali \pm SD ($t_{1/2\beta}$) ta' patisiran kienet ta' 3.2 ± 1.8 jiem. Inqas minn 1% ta' patisiran fid-doża mogħtija tneħħiet mhux mibdula fl-awrina.

Il-medja stmata ta' CL_{ss} tal-istat fiss \pm SD ta' DLin-MC3-DMA kienet ta' 2.1 ± 0.8 mL/h/kg. Madwar 5.5% ta' DLin-MC3-DMA kien irkuprat wara 96 siegħa bhala l-metabolit tiegħu (DMBA) fl-awrina.

Il-medja stmata ta' CL_{ss} tal-istat fiss \pm SD ta' PEG₂₀₀₀-C-DMG kienet ta' 2.1 ± 0.6 mL/h/kg. Fil-firien u x-xadini, PEG₂₀₀₀-C-DMG jitneħħa mhux mibdul fil-bila. It-tneħħija ta' PEG₂₀₀₀-C-DMG fil-bniedem ma kinetx imkejla.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-esponiment għal patisiran u l-komponenti lipidi (DLin-MC3-DMA u PEG₂₀₀₀-C-DMG) zied proporzjonalment maż-żieda fid-doża matul il-medda vvalutata fl-istudji kliniċi (bejn 10 u 500 mikrogramma għal kull kilo). Patisiran u l-komponenti lipidi għandhom propjetajiet farmakokinetiċi lineari u indipendenti mill-ħin b'dożaġġ kroniku fir-reġim ta' dożaġġ ta' 300 mikrogramma għal kull kilo kull 3 ġimgħat.

Relazzjoni(-jiet) farmakokinetika(-i)/farmakodinamika(-i)

Iż-żieda tad-doża ta' patisiran irriżultat fi tnaqqis ta' TTR akbar, bit-tnaqqis massimu jilhaq il-limitu ta' esponiment ta' patisiran miksub b'dożaġġ ta' 300 mikrogramma għal kull kilo kull 3 ġimgħat.

Interazzjonijiet

Il-komponenti ta' Onpattro mhumiex inibituri jew indutturi tal-enzimi jew it-trasportaturi ta' ċitokrom P450, ħlief għal CYP2B6 (ara sezzjoni 4.5). Patisiran mhuxwix sottostrat ta' enzimi ta' ċitokrom P450.

Popolazzjonijiet speċjali

Sess u razza

L-istudji kliniċi ma identifikawx differenzi sinifikanti fl-istat fiss tal-parametri farmakokinetiċi jew fit-tnaqqis ta' TTR skont il-sess jew ir-razza (mhux Kawkażi vs. Kawkażi).

Piż

M'hemm l-ebda *data* disponibbli għal pazjenti li jiżnu ≥ 110 kg.

Pazjenti anzjani

Fl-istudju kkontrollat bil-placebo, 62 (41.9%) tal-pazjenti ttrattati b'Onpattro kellhom età ta' ≥ 65 sena u 9 (6.1%) pazjenti kellhom età ta' ≥ 75 sena. Ma kien hemm l-ebda differenzi sinifikanti fil-parametri farmakokinetiċi tal-istat fiss jew fit-tnaqqis ta' TTR bejn pazjenti ta' età < 65 sena u ta' età ta' ≥ 65 sena.

Indeboliment epatiku

L-analiżi tal-populazzjonijiet farmakokinetiċi u farmakodinamiċi ma indikaw l-ebda impatt tal-indeboliment epatiku ħafif (bilirubina $\leq 1 \times$ ULN u AST $> 1 \times$ ULN, jew bilirubina > 1.0 sa $1.5 \times$ ULN u kull AST) fuq l-esponiment għall-patisiran jew it-tnaqqis ta' TTR meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni epatika normali. Onpattro ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever.

Trapjant tal-fwied

Fi studju kliniku f'pazjenti b'amilojdozi hATTR li kellhom trapjant tal-fwied qabel, il-parametri farmakokinetiċi fi stat fiss u t-tnaqqis fit-TTR kienu komparabbli ma' dawk osservati f'pazjenti mingħajr trapjant tal-fwied.

Indeboliment renali

L-analiżi tal-populazzjonijiet farmakokinetiċi u farmakodinamiċi ma indikaw l-ebda impatt tal-indeboliment renali ħafif jew moderat (eGFR ≥ 30 sa < 90 mL/min/1.73 m²) fuq l-esponiment ta' patisiran jew it-tnaqqis ta' TTR meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni renali normali. Onpattro ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment renali sever jew b'mard renali fl-aħħar stadju.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossikoloġija ġenerali

Il-fwied u l-milsa kienu l-organi primarji fil-mira tat-tossiċità kemm fil-firien u fix-xadini. L-ghoti gol-vini ta' Onpattro wassal għal żieda fil-indikaturi tas-serum fil-fwied (alanine aminotransferase [ALT], AST, alkaline phosphatase [ALP], u/jew bilirubina totali) u s-sejbiet tal-istopatoloġija fil-fwied (epatoċellulari/nekrozi ta' ċellula waħda, infjammazzjoni, depożizzjoni tal-pigment, u/jew infiltrazzjoni monoċitika) f'dozi > 100 mikrogramma għal kull kilo kull 4 ġimghat u > 1.0 mg/kg kull 3 ġimghat fil-firien u x-xadini, rispettivament. Fil-milsa, atrofiya/nekrozi tal-limfojde u istoċitozi tal-polpa bajda ġew osservati fil-firien, u ipoċellularità tal-polpa l-ħamra ġiet osservata fix-xadini.

B'mod ġenerali, is-sejbiet kollha osservati fl-aħħar tad-dożaġġ fl-istudji ta' tossiċità tal-firien u x-xadini kellhom jew irkupru sħiħ jew ġew osservati b'severità mnaqqsa fl-aħħar tal-perjodu ta' rkupru ta' 60-90 jum, li jindika tal-inqas riversibbiltà parzjali.

Ġenotossiċità/Karċinogeniċità

Onpattro ma esibixxiex potenzjal ġenotossiku *in vitro* u *in vivo* u ma kienx karċinogeniku fil-firien rasH2 transġeniċi.

Tossiċità riproduttiva

Fil-firien, filwaqt li kien hemm tnaqqis parentali fil-livelli ta' TTR ($\geq 90\%$), thyroxine ($\geq 66\%$) u vitamina A ($\geq 75\%$) fis-serum bl-użu ta' surrogat speċifiku tal-firien għall-patisiran, ma nstab l-ebda effett fuq il-fertilità fl-irġiel jew fin-nisa, fuq l-iżvilupp tal-embrijun-fetu, jew fuq l-iżvilupp ta' qabel/wara t-twelid

Fil-fniek, Onpattro ġġenera aborti spontanji, sopravivenza mnaqqa tal-embrijun-fetu, u piżijiet tal-ġisem fetali mnaqqa b' doži tossiċi għall-omm ta' ≥ 1 mg/kg (doża ekwivalenti għall-bniedem [HED, human equivalent dose] 3.2 darbiet id-doża rakkomandata għall-bniedem [RHD, recommended human dose]). Peress li patisiran mhuwiex farmakoloġikament attiv fil-fniek, dawn l-effetti ma jseħħux minhabba tnaqqis fi TTR, thyroxine jew vitamina A.

L-ġhoti ġol-vini ta' Onpattro ma kellu l-ebda effett fuq il-valutazzjonijiet riproduttivi maskili f' xadini cynomolgus sesswalment maturi.

Fil-firien li qed iredđu, patisiran ma kienx preżenti fil-halib, għalkemm ammonti żgħar tal-komponenti lipidi DLin-MC3-DMA u PEG₂₀₀₀-C-DMG kienu preżenti fil-halib (sa 7% tal-koncentrazzjonijiet konkomitanti tal-plażma tal-omm). Ma kien hemm l-ebda effetti avversi fuq il-frieħ.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate)

PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(myristyloxy) propanoxy]carbonylamino}propyl)- ω -methoxy, polyoxyethylene)

DSPC (1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine)

Kolesterol

Disodium hydrogen phosphate, heptahydrate

Potassium dihydrogen phosphate, anhydrous

Sodium chloride

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjetti mhux miftuħa

3 snin.

Wara d-dilwizzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu kienet murija għal 16-il siegħa fit-temperatura tal-kamra (sa 30°C). Mill-aspett mikrobijoloġiku, hu rakkomandat li l-prodott jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien u l-kundizzjonijiet ta' hażna waqt l-użu u qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent, u m'għandhomx jaqbu s-16-il siegħa f' temperatura ta' jew 2°C sa 8°C jew temperatura tal-kamra (sa 30°C), inkluż il-hin għall-infużjoni.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahžen fi friġġ (2°C sa 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Jekk friġġ ma tkunx disponibbli, Onpattro jista' jinħażen f' temperatura tal-kamra sa 25°C għal massimu ta' 14-il jum.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ ta' Tip I b'tapp tal-chlorobutyl u għatu tal-aluminju li jinqala'.
Daqs tal-pakkett ta' kunjett 1 li jkun fih 5 mL ta' konċentrat.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Dan il-prodott mediċinali hu għal użu ta' darba waħda biss.

Onpattro jrid jiġi dilwit b'soluzzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride qabel l-infużjoni ġol-vini. Is-soluzzjoni dilwita għall-infużjoni għandha tiġi ppreparata minn professjonist fil-kura tas-saħħa bl-użu tat-teknika aseptika li ġejja:

- Nehhi Onpattro mill-frigġ. Thawdux jew tagħmilx vortex.
- Armi l-kunjett jekk ġie ffrizat.
- Spezzjona viżwalment għal kwalunkwe materjal ta' partiċelli u tibdil fil-kulur. Tużahx jekk hemm tibdil fil-kulur jew fraq. Onpattro hi soluzzjoni omoġena ta' lewn abjad għal abjad jagħti fil-griż, opalxenti. Kisi abjad għal abjad jagħti fil-griż jista' jiġi osservat fis-superfiċje ta' ġewwa tal-kunjett, tipikament fejn jiltaqgħu l-likwidu u l-headspace. Il-kwalità tal-prodott ma tiġix affettwata mill-preżenza ta' kisi abjad għal abjad jagħti fil-griż.
- Ikkalkula l-volum meħtieġ ta' Onpattro skont id-dożagġ rakkomandat għall-piż (ara sezzjoni 4.2).
- Iġbed il-kontenut kollu ta' kunjett wiehed jew aktar f' siringa sterili waħda.
- Iffiltra Onpattro permezz ta' filtru tas-siringa ta' 0.45 micron polyethersulfone (PES) f'kontenitur sterili.
- Iġbed il-volum meħtieġ ta' Onpattro f'filtrat mill-kontenitur sterili bl-użu ta' siringa sterili.
- Iddilwixxi l-volum meħtieġ ta' Onpattro f'borża ta' infużjoni li jkun fiha soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride għal volum totali ta' 200 mL. Uża boroż tal-infużjoni li ma jkunx fihom di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP).
- Bil-mod aqleb il-borża ta' taht fuq biex thallat is-soluzzjoni. Thawdux. Thallatx jew tiddilwixxix ma' prodotti mediċinali oħra.
- Armi kwalunkwe porzjon li ma jkunx intuża ta' Onpattro. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1320/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 ta' Awwissu 2018
Data tal-aħħar tiġdid: 04 ta' April 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija ta' Onpattro f'kull Stat Membru (MS), id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-materjal edukattiv, inkluż midja tal-komunikazzjoni, modalitajiet ta' distribuzzjoni, u kwalunkwe aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali (NCA).

L-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn jitqiegħed fis-suq Onpattro, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCPs) kollha u l-pazjenti jingħatalhom materjal edukattiv sabiex jiġi żgurat l-għoti sigur u sostenibbli tal-prodott fl-ambjent tad-dar, bl-għan li jiġi evitat u/jew imminimizzat ir-riskju identifikat importanti tar-Reazzjonijiet Relatati mal-Infużjoni (IRRSs).

Il-materjal edukattiv għall-HCPs għandu jinkludi informazzjoni dwar:

- Adattabilità tal-pazjent għall-infużjoni mid-dar;
- Rekwiziti għall-infużjoni mid-dar, inkluż disponibbiltà u għoti f'waqtu tal-premedikazzjoni xierqa;
- Ir-rata ta' infużjoni xierqa;
- Sinjali u sintomi ta' IRRs;
- Azzjoni li għandha tittiehed f'każ ta' IRRs u f'każ ta' emerġenza;
- Passi li għandhom jiġu kkunsidrati għall-prevenzjoni ta' IRRs ulterjuri;
- Raġunijiet li jiskattaw lill-HCPs biex jikkunsidraw jekk il-pazjent għandux iwaqqaf infużjonijiet mid-dar u jirritorna fil-klinika biex jirċievi l-infużjonijiet.

Il-materjal edukattiv għall-pazjenti (għal għall-infużjoni mid-dar b'dettalji tal-passi li għandhom jittieħdu waqt l-infużjoni mid-dar) għandu jinkludi informazzjoni dwar:

- Kif tingħata l-infużjoni;
- Il-potenzjal li jseħhu IRRs;
- Sinjali u sintomi ta' IRRs;
- Il-pazjenti għandhom jinfurmaw immedjatement lill-HCP jekk jesperjenzaw xi wieħed mis-sinjali u sintomi ta' IRRs.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Onpattro 2 mg/mL koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni patisiran

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL fih patisiran sodium ekwivalenti għal 2 mg ta' patisiran.

Kull kunjett fih patisiran sodium ekwivalenti għal 10 mg ta' patisiran ifformulati bhala nanopartikuli lipidi.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti

DLin-MC3-DMA

PEG₂₀₀₀-C-DMG

DSPC

Kolesterol

Disodium hydrogen phosphate, heptahydrate

Potassium dihydrogen phosphate, anhydrous

Sodium chloride

Ilma għall-injezzjonijiet

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

10 mg/5 mL

kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-vini wara d-dilwazzjoni.

Thawdux jew tagħmilx vortex.

Għal użu ta' darba waħda biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg.
Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/18/1320/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR LUŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Onpattro

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Onpattro 2 mg/mL koncentrat sterili
patisiran
Użu IV wara d-dilwazzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Thawdux jew tagħmilx vortex.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10 mg/5 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Onpattro 2 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni patisiran

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Onpattro u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Onpattro
3. Kif jinghata Onpattro
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Onpattro
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Onpattro u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva f'Onpattro hi patisiran.

Onpattro hi medicina li tittratta marda prezenti fil-familji li tissejjah amilojdoži ereditarja bil-medjazzjoni tat-transthyretin (amilojdoži hATTR, hereditary transthyretin-mediated amyloidosis).

L-amilojdoži hATTR hi kkawżata minn problemi bi proteina fil-ġisem li tissejjah 'transthyretin' (TTR).

- Din il-proteina tinholoq fil-biċċa l-kbira tagħha fil-fwied u għorr vitamina A u sustanzi oħra madwar il-ġisem.
- Fin-nies li għandhom din il-marda, il-proteini TTR b'forma mhux normali jingħaqdu flimkien u jiffurmaw depożiti li jissejhu 'amilojdi'.
- L-amilojdi jistgħu jingemgħu madwar in-nervituri, l-qalb, u postijiet oħra fil-ġisem u jzommuhom milli jaħdmu b'mod normali. Dan jikkawża s-sintomi tal-marda.

Onpattro jaħdem billi jnaqqas l-ammont tal-proteina TTR maħluqa mill-fwied.

- Dan ifisser li jkun hemm inqas proteini TTR fid-demm li jistgħu jiffurmaw amilojdi.
- Dan jista' jnaqqas l-effetti ta' din il-marda.

Onpattro jintuża fl-adulti biss.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Onpattro

M'għandekx tinghata Onpattro

- jekk xi darba kellek reazzjoni allergika serja għal patisiran, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6). Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Onpattro.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Onpattro jinghata bhala dripp gol-vini (din tissejjah 'infuzjoni gol-vini'). Ir-reazzjonijiet ghal din l-infuzjoni jistghu jigru matul it-trattament b'Onpattro. Qabel kull infuzjoni se tinghata medicini li jghinu biex jitnaqqas ic-cans ta' reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni (ara "Medicini moghtija matul it-trattament b'Onpattro" f'sezzjoni 3).

Ghid lit-tabib jew lill-infermier tieghek immedjatament jekk ikollok kwalunkwe sinjali ta' reazzjoni relatata mal-infuzjoni. Dawn is-sinjali huma elenkati fil-bidu ta' sezzjoni 4.

Jekk ikollok reazzjoni marbuta mal-infuzjoni, it-tabib jew l-infermier tieghek jistghu jnaqqsu jew iwaqqfu l-infuzjoni, u jista' jkollok bzonn tiehu medicini ohra biex tikkontrolla s-sintomi. Meta dawn ir-reazzjonijiet jieqfu jew jaqilbu ghall-ahjar, it-tabib jew l-infermier tieghek jistghu jiddeciedu li jergghu jaghtu bidu ghall-infuzjoni.

Deficjenza ta' vitamina A

It-trattament b'Onpattro jnaqqas l-ammont ta' vitamina A fid-demmm tieghek. It-tabib ser ikejjel il-livelli tieghek ta' vitamina A. Jekk il-livelli tal-vitamina A tieghek huma baxxi, it-tabib tieghek ser jistenna sakemm il-livelli tal-vitamina A tieghek ikunu regghu lura ghan-normal u kwalunkwe sintomu minhabba deficjenza tal-vitamina A jkun ghadda qabel tibda t-trattament b'Onpattro. Is-sintomi ta' deficjenza ta' vitamina A jistghu jinkludu:

- Tnaqqis fil-vista billejl, ghajnejn xotti, vista batuta, vista mcajpra

Jekk ikollok problemi bil-vista tieghek jew xi problema ohra bl-ghajnejn waqt li tkun qed tuza Onpattro, ghandek tkellem lit-tabib tieghek. It-tabib tieghek jista' jirreferik ghand speccjalista tal-ghajnejn ghal vista medika jekk ikun mehtieg.

It-tabib tieghek ser jitlobok tiehu suppliment ta' vitamina A kuljum waqt it-trattament b'Onpattro.

Kemm livelli gholjin wisq kif ukoll baxxi wisq ta' vitamina A jistghu jaghmlu hsara lill-izvilupp tat-tarbija fil-guf tieghek. Ghalhekk, nisa li jistghu johorgu tqal m'ghandhomx ikunu tqal meta jibdedw trattament b'Onpattro u ghandhom jipprattikaw kontraazzjoni effettiva (ara sezzjoni "Tqala, treddigh u kontraazzjoni" hawn taht).

Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tippjana li tohrog tqila. It-tabib tieghek jista' jghidlek biex tieqaf tiehu Onpattro. It-tabib tieghek ser jizgura li l-livelli tieghek ta' vitamina A irritornaw ghan-normal qabel tipprowa tohrog tqila.

Ghid lit-tabib tieghek jekk ikollok tqala mhux ipplanata. It-tabib tieghek jista' jghidlek biex tieqaf tiehu Onpattro. Matul l-ewwel 3 xhur tat-tqala tieghek, it-tabib tieghek jista' jghidlek biex tieqaf tiehu s-suppliment tieghek ta' vitamina A. Matul l-ahhar 6 xhur tat-tqala tieghek ghandek tkompli s-supplimentazzjoni ta' vitamina A jekk il-livelli ta' vitamina A fid-demmm tieghek ikunu ghadhom ma rritornawx ghan-normal, minhabba riskju mizjud ta' deficjenza ta' vitamina A matul l-ahhar 3 xhur tat-tqala tieghek.

Tfal u adolexxenti

Onpattro mhuwix rakkomandat ghall-uzu fi tfal u adolexxenti taht it-18-il sena.

Medicini ohra u Onpattro

Ghid lit-tabib jew lill-infermier tieghek jekk qed tiehu, hadt dan l-ahhar jew tista' tiehu xi medicina ohra. Huwa importanti li tghid lit-tabib jew lill-infermier tieghek jekk qed tiehu xi wahda mill-medicini li gejgin peress li t-tabib tieghek jista' jkollu bzonn jibdel id-doza:

- Bupropion, medicina li tintuza biex tikkura d-dipressjoni jew tghinek biex tieqaf tpejjep
- Efavirenz, medicina li tintuza biex tikkura infezzjoni tal-HIV u AIDS

Tqala, treddigh u kontraċezzjoni

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Onpattro ser inaqqas il-livell ta' vitamina A fid-demem tiegħek, li hija importanti għal żvilupp normali tat-tarbija fil-ġuf tiegħek. Jekk inti mara ta' età li tista' toħroġ tqila, għandek tippattika kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament b'Onpattro. Kellem lit-tabib jew l-infermier tiegħek dwar metodi adattati ta' kontraċezzjoni. It-tqala għandha tiġi eskluża qabel jinbeda trattament b'Onpattro.

Tqala

Inti m'għandekx tuża Onpattro jekk inti tqila, sakemm ma jgħidlekx it-tabib tiegħek. Jekk inti ta' età li tista' toħroġ tqila u bihsiebek tuża Onpattro, għandek tippattika kontraċezzjoni effettiva.

Treddigh

L-ingredjenti ta' Onpattro jista' jgħaddu fil-ħalib tas-sider. Kellem lit-tabib tiegħek dwar it-twaqqif tat-treddigh jew tat-trattament b'Onpattro.

Sewqan u thaddim ta' magni

Onpattro hu mistenni li ma jkollu l-ebda effett jew ftit li xejn ikollu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. It-tabib tiegħek se jgħidlek jekk il-kundizzjoni tiegħek tippermettilekx issuq vetturi u tuża magni mingħajr periklu.

Onpattro fih is-sodium

Din il-mediċina fiha 3.99 milligrammi (mg) ta' sodium (komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/tal-mejda) f'kull millilitru (mL). Dan hu 0.2% tad-doża massima ta' kuljum ta' sodium rakkomandata għal persuna adulta.

3. Kif jinghata Onpattro

Kemm jinghata Onpattro

- It-tabib tiegħek se jikkalkula kemm għandu jagħtik Onpattro – dan jiddependi mill-piż tal-ġisem tiegħek.
- Id-doża tas-soltu ta' Onpattro hi ta' 300 mikrogramma għal kull kilo (kg) ta' piż tal-ġisem, mogħtija darba kull 3 ġinghat.

Kif jinghata Onpattro

- Onpattro se jinghatalek minn tabib jew infermier.
- Jinghata minn dripp ġol-vini ('infużjoni ġol-vini') normalment għal madwar 80 minuta.

Jekk ma jkollokx problemi bl-infużjonijiet tiegħek fil-klinika, it-tabib tiegħek jista' jkellmek dwar il-possibiltà li professjonista tal-kura tas-saħħa jagħtik l-infużjonijiet fid-dar.

Mediċini li jinghataw matul it-trattament b'Onpattro

Madwar 60 minuta qabel kull infużjoni b'Onpattro, se tinghata mediċini li jgħinu biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4). Dawn jinkludu antistamini, kortikosteroidi (mediċina li trazzan l-infjammazzjoni), u mediċina li ttaffi l-uġiġh.

Għal kemm għandek tuża Onpattro

It-tabib tiegħek se jgħidlek għal kemm għandek bżonn tirċievi Onpattro. Twaqqafx it-trattament b'Onpattro flief jekk jgħidlek it-tabib tiegħek.

Jekk tinghata aktar Onpattro milli suppost

Din il-mediċina se tinghatalek mit-tabib jew l-infermier tiegħek. Fil-każ improbabbli li tinghata żżejjed (doża eċċessiva) it-tabib jew l-infermier tiegħek jiċċekkjak għal effetti sekondarji.

Jekk tinsa tieġu d-doża ta' Onpattro

Jekk taqbez l-appuntament biex tieġu Onpattro, staqsi lit-tabib jew l-infermier tiegħek meta tista' tiskeda t-trattament li jmiss tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Ir-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni huma komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10).

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jekk ikollok xi wieħed mis-sinjali li ġejjin ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni matul it-trattament. L-infużjoni tista' titnaqqas jew titwaqqaf, u jista' jkollok bżonn tieġu mediċini oħra biex timmaniġġja r-reazzjoni.

- Uġiġh fl-istonku
- Thossok imdardar (nawsja)
- Uġiġh tal-ġisem, inkluż uġiġh tad-dahar, għonq, jew ġogi
- Uġiġh ta' ras
- Thossok għajjen (għeja kbira)
- Tertir ta' bard
- Sturdament
- Sogħla, qtugħ tan-nifs, jew problemi tan-nifs oħra
- Ħmura tal-wiċċ jew tal-ġisem (ħmura), ġilda sħuna, raxx jew ħakk
- Skumdità jew uġiġh tas-sider
- Rata mghaġġla ta' taħbit tal-qalb
- Pressjoni baxxa jew għolja; xi pazjenti ħasshom ħażin waqt l-infużjoni minħabba pressjoni baxxa
- Uġiġh, ħmura, sensazzjoni ta' hruq, jew nefha fil-post tal-infużjoni jew hdejh
- Nefha tal-wiċċ
- Bidliet fil-hoss jew fit-ton tal-vuċi tiegħek (ħanqa)

Effetti sekondarji oħra

Ghid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni hafna: tista' jaffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10

- Nefha fid-dirgħajn jew fir-riglejn (edema periferali)

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- Uġiġħ fil-ġogi (artralġja)
- Spażmi tal-muskoli
- Indiġestjoni (dispepsija)
- Qtuġħ ta' nifs (dispneja)
- Ħmura tal-ġilda (eritema)
- Thoss sturdament jew ħass ħażin (vertigo)
- Imnieher imblukkat jew inixxi (rinite)
- Irritazzjoni jew infezzjoni tal-passaġġ tan-nifs (sinożite, bronkite)

Mhux komuni: jistgħu jseħħu f'sa infużjoni 1 minn kull 100

- Tnixxija tal-medicina fit-tessut tal-madwar fis-sit tal-infużjoni, li tista' tikkawża nefha jew ħmura

Ghid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota kwalunkwe mill-effetti sekondarji mnizzla hawn fuq.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Onpattro

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2°C sa 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Jekk friġġ ma tkunx disponibbli, Onpattro tista' tinħażen fit-temperatura tal-kamra (sa 25°C) sa 14-il jum.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Il-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek se jarmi l-medicini li m'għadhomx jintużaw. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Onpattro

- Is-sustanza attiva hi patisiran.
- Kull mL fih patisiran sodium ekwivalenti għal 2 mg ta' patisiran.
- Kull kunjett fih patisiran sodium, ekwivalenti għal 10 mg ta' patisiran.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(myristyloxy) propanoxy]carbonylamino}propyl)- ω -methoxy, polyoxyethylene), DSPC (1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine), kolesterol, disodium hydrogen phosphate, heptahydrate, potassium dihydrogen phosphate, anhydrous, sodium chloride, u ilma għall-injezzjonijiet (ara "Onpattro fih is-sodium" f' sezzjoni 2).

Kif jidher Onpattro u l-kontenut tal-pakkett

- Onpattro hu konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni omoġena ta' lewn abjad għal abjad jagħti fil-griż, opalexxenti (konċentrat sterili).
- Onpattro hu fornut f'kartuni li jkun fihom kunjett wieħed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u Manifattur

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Malta

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

България

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

Nederland

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

Česká republika

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

Norge

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

Danmark

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

Österreich

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

Deutschland

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

Polska

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

Ελλάδα

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

Portugal

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 1800 924260 (+353 818 882213)
medinfo@alnylam.com

Italia

Alnylam Italy S.r.l.
Tel: 800 90 25 37 (+39 02 89 73 22 91)
medinfo@alnylam.com

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Alnylam Sweden AB
Puh/Tel: 0800 417 452 (+358 942 727 020)
medinfo@alnylam.com

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország

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

Dan il-fuljett kien rivedut laħħar f'XX/SSSS.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss.

Premedikazzjoni meħtieġa

Il-pazjenti kollha għandhom jirċievu l-premedikazzjoni qabel ma jingħataw Onpattro biex jitnaqqas ir-riskju tar-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs). Il-prodotti mediċinali li ġejjin kollha għandhom jingħataw dakinhar tal-infużjoni b'Onpattro mill-inqas 60 minuta qabel il-bidu tal-infużjoni:

- Kortikosteroidje ġol-vini (dexamethasone 10 mg, jew ekwivalenti)
- Paracetamol orali (500 mg)
- Imblokkatur tal-H1 ġol-vini (diphenhydramine 50 mg, jew ekwivalenti)
- Imblokkatur tal-H2 ġol-vini (ranitidine 50 mg, jew ekwivalenti)

Għall-premedikazzjonijiet li ma jkunux disponibbli jew tollerati ġol-vini, jistgħu jingħataw l-ekwivalenti ta' għom b' mod orali.

Jekk indikat klinikament, il-kortikosteroidi jista' jtnaqqas ftit ftit fi tnaqqis ta' mhux akbar minn 2.5 mg għal doża minima ta' 5 mg ta' dexamethasone (ġol-vini, IV), jew ekwivalenti. Il-pazjent għandu jirċievi minn tal-inqas 3 infużjonijiet konsekuttivi ta' Onpattro mingħajr ma jesperjenzaw IRRs qabel kull tnaqqis fil-premedikazzjoni bil-kortikosteroidi.

Jistgħu jingħataw dozi żejda jew oġġla ta' waħda jew aktar minn waħda mill-premedikazzjonijiet biex jtnaqqas ir-riskju ta' IRRs, jekk meħtieġ.

Preparazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni

Dan il-prodott mediċinali hu għal użu ta' darba waħda biss.

Onpattro jrid jiġi dilwit b' soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride qabel l-infużjoni ġol-vini. Is-soluzzjoni dilwita għall-infużjoni għandha tiġi ppreparata minn professjonist tal-kura tas-saħħa bl-użu tat-teknika aseptika li ġejja:

- Nehhi Onpattro mill-frigġ. Thawdux jew tagħmilx vortex.
- Armi l-kunjett jekk gie ffrizat.
- Spezzjona viżwalment għal kwalunkwe materjal ta' partiċelli u tibdil fil-kulur. Tużahx jekk hemm tibdil fil-kulur jew fraq. Onpattro hi soluzzjoni omogena ta' lewn abjad għal abjad jagħti fil-griz, opalexxenti. Kisi abjad għal abjad jagħti fil-griz jista' jiġi osservat fis-superfiċje ta' ġewwa tal-kunjett, tipikament fejn jiltaqgħu l-likwidu u l-headspace. Il-kwalità tal-prodott ma tiġix affettwata mill-preżenza ta' kisi abjad għal abjad jagħti fil-griz.
- Ikkalkula l-volum meħtieġ ta' Onpattro skont id-dożaġġ rakkomandat għall-piż.
- Iġbed il-kontenut kollu ta' kunjett wiehed jew aktar f' siringa sterili waħda.
- Iffiltra Onpattro permezz ta' filtru tas-siringa ta' 0.45 micron polyethersulfone (PES) f' kontenitur sterili.
- Iġbed il-volum meħtieġ ta' Onpattro ffiltrat mill-kontenitur sterili bl-użu ta' siringa sterili.
- Iddilwixxi l-volum meħtieġ ta' Onpattro ffiltrat f' borża ta' infużjoni li jkun fiha soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride għal volum totali ta' 200 mL. Uża boroż tal-infużjoni li ma jkunx fihom di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP).
- Bil-mod aqleb il-borża ta' taht fuq biex thallat is-soluzzjoni. Thawdux. Thallatx jew tiddilwixxi ma' prodotti mediċinali oħra.
- Armi kwalunkwe porzjon li ma jkunx intuża ta' Onpattro. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.
- Onpattro ma fihx preservattivi. Is-soluzzjoni dilwita għandha tingħata immedjatament wara l-preparazzjoni. Jekk ma tintużax immedjatament, aħżen is-soluzzjoni dilwita fil-borża tal-infużjoni f' temperatura tal-kamra (sa 30°C) jew f' temperatura ta' 2°C sa 8°C għal massimu ta' 16-il siegħa (inkluż il-ħin għall-infużjoni). Tagħmlux fil-friża.

Għoti

Onpattro hu għall-użu ġol-vini.

- Onpattro jrid jiġi dilwit qabel l-infużjoni ġol-vini.
- Għandu jintuża pajp iddedikat b' sett ta' infużjoni li jkun fih filtru tal-pajp ta' infużjoni ta' 1.2 micron PES. Is-settijiet ta' infużjoni ma jridx ikun fihom di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP).
- L-infużjoni tas-soluzzjoni dilwita ta' Onpattro għandha tkun infuża ġol-vini għal madwar 80 minuta b' rata ta' infużjoni inizjali ta' madwar 1 mL/min għall-ewwel 15-il minuta, u wara għandu jkun hemm żieda għal madwar 3 mL/min għall-bqija tal-infużjoni. It-tul tal-infużjoni jista' jiġi estiż fil-każ ta' IRR.
- Onpattro jrid jingħata permezz ta' pajp sikur għall-aċċess ġol-vini bi tnixxija libera. Il-post tal-infużjoni għandu jkun isorveljat għall-infiltrazzjoni possibbli matul l-għoti. L-estravazzjoni suspettata għandha tiġi mmaniġġjata skont il-prattiki lokali standard għall-fluwidi mhux viżikanti.

- Il-pazjent għandu jkun osservat matul l-infużjoni u, jekk ikun klinikament indikat, wara l-infużjoni.
- Wara li ttlesta l-infużjoni, is-sett tal-ġhol-vini għandu jkun imlaħlaħ b'soluzzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) ta' sodium chloride biex tiżgura li ngħata l-prodott mediċinali kollu.

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal patisiran, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

B'konsiderazzjoni tad-*data* disponibbli dwar disfonija mill-prova/i klinika/ċi, u minn rapporti spontanji inkluż f'xi każijiet relazzjoni temporali mill-qrib, de-challenge u/jew re-challenge pożittivi u b'konsiderazzjoni ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawżibbli, ir-Rapporteur tal-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn patisiran u disfonija hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Ir-Rapporteur tal-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom patisiran għandha tiġi emendata skont dan.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal patisiran is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom patisiran mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.