

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onpattro 2 mg/ml konsentrat til infusjonvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder patisirannatrium tilsvarende 2 mg patisiran.

Hvert hetteglass inneholder patisirannatrium tilsvarende 10 mg patisiran formulert som lipidnanopartikler.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml konsentrat inneholder 3,99 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Hvit til offwhite, opaliserende, homogen oppløsning, (pH: 6,3–7,5).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Onpattro er indisert til hereditær (arvelig) transthyretin amyloidose (hATTR amyloidose) hos voksne pasienter med polynevropati i stadium 1 eller stadium 2.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal initieres under overvåking av en lege med kjennskap til behandling av amyloidose.

Dosering

Anbefalt dose for Onpattro er 300 mikrogram per kg kroppsvekt administrert via intravenøs (i.v.) infusjon en gang hver 3. uke.

Dosering er basert på faktisk kroppsvekt. For pasienter som veier ≥ 100 kg, er den anbefalte maksdosen 30 mg.

Vitamin A-tilskudd på cirka 2500 IE vitamin A per dag anbefales hos pasienter som behandles med Onpattro (se pkt. 4.4).

Nødvendig pre-medisinerings

For å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) skal alle pasienter få pre-medisinerings før administrering av Onpattro (se pkt. 4.4). Hver av de følgende preparatene skal gis samme dag som Onpattro-infusjonen, minst 60 minutter før infusjonsstart:

- Intravenøst kortikosteroid (deksametason 10 mg, eller tilsvarende)
- Oralt paracetamol (500 mg)
- Intravenøs H1-hemmer (difenhidramin 50 mg, eller tilsvarende)
- Intravenøs H2-hemmer (ranitidin 50 mg, eller tilsvarende)

For pre-medisinerings som ikke er tilgjengelige eller som ikke tolereres intravenøst kan tilsvarende administreres oralt.

Pasienten skal motta minst 3 etterfølgende i.v.-infusjoner med Onpattro uten infusjonsrelaterte reaksjoner før hver reduksjon i premedisinerings med kortikosteroid. Kortikosteroidet kan gradvis reduseres i trinn på maksimalt 2,5 mg til en minimumsdose på 5 mg deksametason (i.v.) eller tilsvarende, dersom det er klinisk indisert.

Ved behov, kan påfølgende eller høyere doser av en eller flere pre-medisinerings administreres for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) (se pkt. 4.4 og 4.8).

Uteglemt dose

Ved uteglemt dose skal Onpattro administreres så snart som mulig.

- Hvis Onpattro administreres innen 3 dager etter en uteglemt dose, skal dosering fortsette i henhold til pasientens vanlige skjema.
- Hvis Onpattro administreres mer enn 3 dager etter en uteglemt dose, skal påfølgende dosering fortsette hver 3. uke.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Det kreves ingen dosejusteringer hos pasienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (bilirubin ≤ 1 x den øvre grensen for normalområdet (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) > 1 x ULN, eller bilirubin $> 1,0$ til $1,5$ x ULN og alle ASAT). Onpattro er ikke studert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon og skal ikke brukes på slike pasienter med mindre forventede kliniske fordeler oppveier potensiell risiko (se pkt. 5.2).

Levertransplantasjon

Onpattro er ikke studert hos pasienter som har gjennomgått levertransplantasjon. Dosejustering anses imidlertid ikke som nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] ≥ 30 til < 90 ml/minutt/1,73 m²). Onpattro er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom og skal ikke brukes på slike pasienter med mindre forventede kliniske fordeler oppveier potensiell risiko (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Onpattro hos barn og ungdom yngre enn 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Onpattro er til intravenøst bruk.

- Onpattro skal fortynnes før den intravenøse infusjonen (se instruksjoner i pkt. 6.6).
- En egen infusjonsslange med et infusjonssett som inneholder et infusjonsfilter på 1,2 mikron polyetersulfon (PES) skal brukes. Skal ikke administreres via infusjonssett og -slinger som inneholder di(2-etylheksyl)ftalat (DEHP).
- Den fortynnete oppløsningen med Onpattro skal gis som intravenøs infusjon over ca. 80 minutter med en initial infusjonshastighet på ca. 1 ml/minutt de første 15 minuttene etterfulgt av en økning til ca. 3 ml/minutt under resten av infusjonen. Infusjonsvarigheten kan forlenges hvis IRR oppstår (se pkt. 4.4).
- Onpattro skal administreres gjennom en frittflytende venøs tilgang. Infusjonsstedet bør overvåkes for mulig infiltrasjon under administrering. Mistanke om ekstravasasjon bør håndteres i henhold til lokal standardprosedyre for ikke-vesikante midler.
- Pasienten bør overvåkes under infusjonen og etter infusjonen dersom det er klinisk indisert (se pkt. 4.4).
- Det intravenøse administreringssettet bør skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning etter fullført infusjon, for å påse at hele legemiddeldosen er blitt administrert.

Infusjon av Onpattro hjemme kan vurderes hos pasienter som har tolerert minst 3 infusjoner på sykehuset. Beslutningen om at en pasient skal få infusjon hjemme skal tas etter vurdering og anbefaling fra behandlende lege. Hjemmeinfusjoner skal gjennomføres av helsepersonell.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig hypersensitivitet (f.eks. anafylaksi) overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Infusjonsrelaterte reaksjoner

IRR er observert hos pasienter som behandles med Onpattro. Hos pasienter som opplever en IRR, får majoriteten den første IRR i løpet av de 2 første infusjonene (se pkt. 4.8). De vanligste symptomene (rapportert hos ≥ 2 % av pasientene) på IRR som ble observert på tvers av kliniske studier var hetetokter, ryggsmerte, kvalme, magesmerter, dyspné og hodepine. IRRer kan også omfatte hypotensjon og synkope.

For å redusere risikoen for IRR bør pasientene få pre-medisinering samme dag som Onpattro-infusjonen, minst 60 minutter før infusjonsstart (se pkt. 4.2). Ved IRR, som klinisk indisert, bør nedsatt infusjonshastighet eller avbrutt infusjon og igangsetting av medisinsk behandling (dvs. kortikosteroider eller annen symptomatisk behandling) vurderes. Dersom infusjonen avbrytes bør det vurderes om infusjonen skal gjenopptas med langsommere infusjonshastighet etter at symptomene har forsvunnet. Onpattro-infusjonen skal avbrytes hvis alvorlige eller livstruende IRR oppstår.

Noen pasienter som får IRR kan ha nytte av langsommere infusjonshastighet eller påfølgende eller høyere doser av en eller flere pre-medisineringer med påfølgende infusjoner for å redusere risikoen for ytterligere IRR.

Vitamin A-mangel

Onpattro-behandling gir redusert nivået av TTR-protein i serum, dette fører til redusert nivå av vitamin A (retinol) i serum (se pkt. 5.1.). Vitamin A-nivåer i serum som ligger under nedre grense i normalområdet, må korrigeres, og eventuelle okulære symptomer eller tegn pga. vitamin A-mangel må evalueres før behandlingen med Onpattro igangsettes.

Pasienter som tar Onpattro, bør ta orale tilskudd på cirka 2500 IE vitamin A per dag for å redusere potensiell risiko for okulær toksisitet pga. vitamin A-mangel. Henvisning til oftalmologisk

undersøkelse anbefales hvis pasientene utvikler okulære symptomer som antyder vitamin A-mangel, inkludert redusert nattsyn eller nattblindhet, vedvarende tørre øyne, øyebetennelse, hornhinnebetennelse eller sårdannelse, fortykning eller perforasjon av hornhinnen.

Vitamin A-nivået i serum skal ikke brukes som en veiledning for tillegg med vitamin A under behandling med Onpattro (se pkt. 4.5).

I løpet av de første 60 dagene av graviditeten kan vitamin A-nivåer som er for høye eller for lave knyttes til en økt risiko for misdannelser hos fosteret. Derfor må graviditet utelukkes før oppstart av Onpattro, og fertile kvinner må bruke effektive prevensjonsmidler. Hvis en kvinne har planer om å bli gravid, skal Onpattro og vitamin A-tillegg seponeres, men vitamin A-nivåer i serum må overvåkes og gå tilbake til normale nivåer før kvinnen prøver å bli gravid.

Ved en eventuelt uplanlagt graviditet skal Onpattro seponeres (se pkt. 4.6). Vitamin A-tillegg skal seponeres under første trimester, med mindre den gravide kvinnen har kliniske tegn på vitamin A mangel. Hvis det finnes tegn på dette bør ikke vitamin A-tillegget overskride 2500 IE per dag. Deretter bør vitamin A-tillegg på 2500 IE per dag gjenopptas i det andre og det tredje trimesteret hvis vitamin A-nivåer i serum ikke er gått tilbake til normalt nivå, pga. økt risiko for vitamin A-mangel i det tredje trimester.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 3,99 mg natrium per ml, tilsvarende 0,2 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak for en voksen på 2 g natrium.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier med kliniske legemidler har blitt utført. Onpattro forventes ikke å påvirkes av hemmere eller induktorer av cytokrom P450 enzymer eller forårsake legemiddelinteraksjoner, bortsett fra induksjon og tidsavhengig hemming av CYP2B6 *in vitro*. Nettoeffekten på CYP2B6-substrater (f.eks. bupropion og efavirenz) *in vivo* er ukjent.

Måling av vitamin A nivået

Serum TTR er bærer av retinolbindende protein som fremmer transport av vitamin A i blodet. Behandling med Onpattro reduserer serum TTR-nivåene som fører til reduserte nivåer av retinolbindende protein og vitamin A i serum. Transport og vevsopptak av vitamin A kan derimot foregå via alternative mekanismer i fravær av retinolbindende protein. Dette resulterer i at laboratorieprøver som måler vitamin A i serum under behandling med Onpattro, ikke reflekterer den totale mengden av vitamin A i kroppen, og bør ikke brukes som veiledning for tilskudd av vitamin A (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Behandling med Onpattro reduserer vitamin A-nivåer i serum. Både vitamin A-nivåer som er for høye eller for lave kan knyttes til en økt risiko for misdannelser hos fosteret. Derfor må graviditet utelukkes før oppstart av behandling, og fertile kvinner må bruke sikker prevensjon. Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, bør Onpattro og vitamin A-tillegg seponeres og vitamin A-nivået i serum skal overvåkes og ha gått tilbake til normalnivå før befruktning forsøkes.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av Onpattro hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksicitet (se pkt. 5.3). På grunn av en potensiell teratogen risiko som oppstår ved ubalanserte vitamin A-nivåer, skal Onpattro ikke brukes under graviditet, med mindre kvinnen har en

klinisk tilstand som krever behandling. Som et forebyggende tiltak bør vitamin A- og tyroideastimulerende hormon (TSH)-nivåene tas tidlig i graviditeten (se pkt. 5.3). Tett overvåking av fosteret må skje ved en eventuelt uplanlagt graviditet, spesielt i det første trimesteret (se pkt. 4.4). Fertile kvinner må bruke effektiv prevensjon under behandling med Onpattro.

Amming

Det er ukjent om Onpattro utskilles i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige toksikologiske data fra dyrestudier har vist at små mengder av lipidkomponentene DLin-MC3-DMA og PEG₂₀₀₀-C-DMG skilles ut i melk (se pkt. 5.3).

Det må besluttes om ammingen skal seponeres eller om Onpattro skal seponeres, der fordelene for amming av barnet må vurderes opp mot fordelene med behandling for kvinnen.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på Onpattros effekt på fertilitet. Ingen påvirkning på fertilitet hos hann- eller hunndyr ble sett i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på farmakodynamikk og farmakokinetiske profiler anses Onpattro å ha ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene som ble rapportert hos pasienter som fikk behandling med Onpattro var perifert ødem (29,7 %) og infusjonsrelaterte reaksjoner (18,9 %). Den eneste bivirkningen som resulterte i seponering av Onpattro var en infusjonsrelatert reaksjon (0,7 %).

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene presenteres i henhold til MedDRAs organklassesystem og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningsreaksjoner presentert etter fallende alvorlighetsgrad. Frekvens av bivirkninger angis i henhold til følgende kategorier:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$)
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Tabell 1: Bivirkninger rapportert for Onpattro 300 mikrogram per kg

Organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Bronkitt	Vanlige
	Bihulebetennelse	Vanlige
	Rhinitt	Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Infusjonsrelaterte reaksjoner	Svært vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	Vertigo	Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Dyspepsi	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Erytem	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Vanlige
	Muskelspasmer	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Perifert ødem	Svært vanlige
	Ekstravasasjon	Mindre vanlige

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Symptomer på IRRer omfatter, men er ikke begrenset til: artralgi eller smerter (inkludert smerter i ryggen, nakken eller muskler og skjelett), rødming (inkludert erytem i ansiktet eller varm hud), kvalme, magesmerter, dyspné eller hoste, ubehag i brystet, hodepine, utslett, frysninger, fatigue, økt hjerterytme eller palpitasjoner, hypotensjon som kan omfatte synkope, hypertensjon, ansiktsødem.

I kliniske studier mottok alle pasienter pre-medisinering med et kortikosteroid, paracetamol og H1- og H2-hemmere for å redusere risikoen for IRR. I den dobbeltblinde placebokontrollerte studien opplevde 18,9 % av de Onpattro-behandlede pasientene IRR, sammenlignet med 9,1 % av placebo-behandlede pasienter. Hos Onpattro-behandlede pasienter var alle IRR enten milde (95,2 %) eller moderate (4,8 %) i alvorlighetsgrad. Blant Onpattro-behandlede pasienter som fikk IRR, opplevde 78,6 % sin første IRR i løpet av de første 2 infusjonene. Frekvens av IRR ble redusert over tid. Få IRR førte til avbrutt infusjon. IRR resulterte i permanent seponering av Onpattro hos < 1 % av pasientene i kliniske studier. For klinisk håndtering av IRR, se pkt. 4.4.

Perifert ødem

I den placebokontrollerte studien ble perifert ødem rapportert hos 29,7 % av de Onpattro-behandlede pasientene og 22,1 % av de placebobehandlede pasientene. Alle hendelsene hadde mild eller moderat alvorlighetsgrad og førte ikke til seponering av behandling. Hos Onpattro-behandlede pasienter ble frekvensen av hendelsene redusert over tid.

Ekstravasasjon

Ekstravasasjon ble observert ved < 0,5 % av infusjonene i kliniske studier. Tegn og symptomer inkluderte flebitt eller tromboflebitt, hevelse ved infusjons-/injeksjonssted, dermatitt (subkutan betennelse), cellulitter, erytem eller rødhet på injeksjonsstedet, brennende følelse eller smerte på injeksjonsstedet.

Immunogenisitet

Anti-legemiddel antistoffer mot Onpattro ble evaluert ved å måle spesifikke antistoffer mot PEG₂₀₀₀-C-DMG, et lipidkomponent som eksponeres på overflaten av Onpattro. I den placebokontrollerte og åpne kliniske studien utviklet 7 av 194 (3,6 %) pasienter med hATTR amyloidose anti-legemiddel antistoffer under behandling med Onpattro. Ytterligere en pasient hadde

eksisterende anti-legemiddel antistoffer. Anti-legemiddel antistofftitrene var lave og forbigående og påvirket ikke den kliniske effekten, sikkerhetsprofilen, de farmakokinetiske eller de farmakodynamiske profilene for Onpattro.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

I tilfelle overdose anbefales det at pasienten overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger og får adekvat symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07XX12

Virkningsmekanisme

Onpattro inneholder patisiran, et dobbelttrådet, kort, interfererende RNA-molekyl (siRNA, small interfering ribonucleic acid) som spesifikt binder seg til en genetisk konserverte sekvens i den 3' uoversatte regionen av alle muterte og villtype TTR mRNA. Patisiran er formulert som lipidnanopartikler for å levere siRNA til hepatocytene, den primære kilden til TTR-protein i sirkulasjonen. Gjennom en naturlig prosess som kalles RNA-interferens (RNAi) forårsaker patisiran den katalytiske nedbrytningen av TTR mRNA i leveren, noe som resulterer i en reduksjon av serum TTR-protein.

Farmakodynamiske effekter

Gjennomsnittlig serum TTR ble redusert med omtrent 80 % i løpet av 10-14 dager etter en enkeltdose med 300 mikrogram per kg Onpattro. Etter 9 og 18 måneders behandling med gjentatt dosering hver 3. uke var gjennomsnittlig reduksjon av serum TTR henholdsvis 83 % og 84 %. Serum TTR-reduksjon ble opprettholdt ved fortsatt dosering.

Serum TTR er bærer av retinolbindende protein som fremmer transport av vitamin A i blodet. Gjennomsnittlig reduksjon av retinolbindende protein på 45 % og vitamin A på 62 % i serum ble observert i løpet av 18 måneder (se pkt. 4.4 og 4.5).

Klinisk effekt

Onpattros effekt ble studert i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med 225 hATTR amyloidose-pasienter med en TTR-mutasjon og symptomatisk polyneuropati. Pasientene ble randomisert 2:1 til å motta 300 mikrogram per kg Onpattro eller placebo via intravenøs infusjon en gang hver 3. uke i 18 måneder. Alle pasientene mottok pre-medisinerings med et kortikosteroid, paracetamol og H1- og H2-hemmere.

I studien fikk 148 pasienter Onpattro og 77 pasienter fikk placebo. Den gjennomsnittlige pasientalderen ved baseline var 62 år (fra 24-83 år) og 74 % av pasientene var menn og 26 % var kvinner. Trettini (39) ulike TTR-mutasjoner var representert. Den vanligste (≥ 5 %) var V30M (43 %), A97S (9 %), T60A (7 %), E89Q (6 %) og S50R (5 %). Omtrent 10 % av pasientene hadde V30M-mutasjon og tidlig forekomst av symptomer (< 50 år). Ved baseline hadde 46 % av pasientene sykdom

i stadium 1 (usvekket ambulasjon, hovedsakelig mild, sensorisk, motorisk og autonomisk nevropati i nedre lemmer), og 53 % hadde sykdom i stadium 2 (behov for hjelp med ambulasjon, hovedsakelig moderat, svekket progresjon i nedre lemmer, øvre lemmer og kropp). Omtrent halvparten (53 %) av pasientene fikk tidligere behandling med tafamidis meglumin eller diflunisal. Henholdsvis 49 % og 50 % av pasientene hadde en New York Heart Association (NYHA) klasse I eller II. Omtrent halvparten av pasientene (56 %) oppfylte de forhåndsdefinerte kriteriene for hjertesykdom (definert som baseline LV veggtykkelse ≥ 13 mm uten noen historie med hypertensjon eller aortaventil sykdom). Pasientdemografier og baseline-egenskaper ble balansert mellom behandlingsgrupper, bortsett fra at en høyere andel av pasientene i Onpattro-gruppen hadde en ikke-V30M mutasjon (62 % vs. 48 %). Nittitre prosent (93 %) av de Onpattro-behandlede og 62 % av de placebo-behandelnde pasientene fullførte 18 måneder av den tildelte behandlingen.

Det primære effektendepunktet var endringen fra baseline til 18 måneder på «modified Neuropathy Impairment Score +7» (mNIS+7). Dette endepunktet er et mål sammensatt av motorisk-, sensorisk- og autonomisk polyneuropati inkludert evaluering av motorisk styrke og reflekser, kvantitative sensoriske tester, nerveledningsstudier, og posturalt blodtrykk hvor pasienten scorer fra 0 til 304 poeng, og hvor en økende score indikerer en forverring i svekkelse.

Det ble observert en statistisk signifikant fordel i mNIS+7 med Onpattro sammenlignet med placebo ved 18 måneder (tabell 2). Fordeler sammenlignet med placebo ble også observert på tvers av alle mNIS+7 komponentene. Endringer ble også sett ved 9 måneder, den første post-baseline-vurderingen i studien, der behandling med Onpattro førte til en behandlingsforskjell på 16,0 poeng med en gjennomsnittlig endring fra baseline på -2,0 poeng sammenlignet med en økning på 14,0 poeng med placebo. I en terskelanalyse på mNIS+7 (endring fra baseline på <0 poeng), opplevde 56,1 % av de Onpattro-behandlede pasientene versus 3,9 % av placebo-behandlede pasienter en bedring i mNIS+7 ($p < 0,001$).

Pasienter som ble behandlet med Onpattro opplevde statistisk signifikante fordeler ved alle de sekundære endepunktene sammenlignet med pasienter som fikk placebo (alle $p < 0,001$) (tabell 2).

Det sekundære nøkkelpunktet var endringen i den totale scoren fra baseline til 18 måneder i Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN). Norfolk QoL-DN spørreskjemaet (pasientrapportert) inkluderer spørsmål relatert til små fibre, store fibre og autonomisk nervefunksjon, symptomer, dagligdagse aktiviteter, hvor den totale scoren strekker seg fra -4 til 136, hvor en økende score indikerer en svekkelse i livskvalitet.

Ved 18 måneder ble en fordel med Onpattro sammenlignet med placebo observert på tvers av alle spørsmålene i Norfolk QoL-DN, og 51,4 % av de Onpattro-behandlede pasientene opplevde en bedring i livskvaliteten (Norfolk QoL-DN endring fra baseline på < 0 poeng) sammenlignet med 10,4 % av de placebo-behandlede pasientene. Bedringene ble observert ved 9 måneder, den første post-baseline evalueringen i studien.

Tabell 2: Kliniske effektresultater fra den placebokontrollerte studien

Endepunkt ^a	Baseline, gjennomsnitt (SD)		Endring fra baseline ved 18 måneder, LS gjennomsnitt (SEM)		(Onpattro – Placebo) Behandlingsforskjell, LS gjennomsnitt (95 % CI)	p-verdi
	Onpattro N=148	Placebo N=77	Onpattro	Placebo		
Primær						
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
Sekundær						
Norfolk QoL-DN ^b	59,6 (28,2)	55,5 (24,3)	-6,7 (1,8)	14,4 (2,7)	-21,1 (-27,2, -15,0)	p < 0,001
NIS-W ^b	32,7 (25,2)	29,0 (23,0)	0,05 (1,3)	17,9 (2,0)	-17,9 (-22,3, -13,4)	p < 0,001
R-ODS ^c	29,7 (11,5)	29,8 (10,8)	0,0 (0,6)	-8,9 (0,9)	9,0 (7,0, 10,9)	p < 0,001
10-meters gangtest (m/sekund) ^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, standardavvik. LS gjennomsnitt, minste kvadraters gjennomsnitt. SEM, standardfeil på gjennomsnittet. CI, konfidensintervall, NIS-W, NIS-svakhet (motorisk styrke). R-ODS, Rasch-Built Overall Disability (pasientrapportert evne til å utføre dagligdagse aktiviteter). 10-meters gangtest (ganghastighet). mBMI, modifisert kroppsmasseindeks (ernæringsstatus). COMPASS31, Composite Autonomic Symptom Score 31 (pasientrapportert symptomscore)

^aAlle endepunkter ble analysert ved å bruke blandet-effekt modell med gjentatte målinger (MMRM, mixed-effect model repeated measures).

^bEt lavt tall indikerer mindre svekkelse/færre symptomer

^cEt høyere tall indikerer mindre funksjonshemming/mindre svekkelse

^dmBMI: kroppsmasse indeks (BMI, kg/m²) multiplisert med serum albumin (g/l), et høyere tall indikerer bedre ernæringsstatus. Ernæringsstatus var fordelaktig for Onpattro så tidlig som ved 3 måneder.

Pasienter som fikk Onpattro opplevde lignende fordeler sammenlignet med placebo på mNIS+7 og Norfolk QoL-DN score på tvers av alle undergruppene, inkludert alder, kjønn, rase, region, NIS-score, V30M mutasjonsstatus, tidligere bruk av tafamidismeglumin eller diflunisal, sykdomsstadium, og pasienter med forhåndsdefinert hjertesykdom. Pasienter opplevde fordeler på tvers av alle TTR-mutasjoner og i hele omfanget av den sykdomsalvorligheten som ble studert.

Hos pasienter med forhåndsdefinert hjertesykdom, viste ekkokardiogram, som ble vurdert sentralt, reduksjoner i LV vegtykkelse (LS gjennomsnittlig forskjell: -0,9 mm [95 % CI -1,7, -0,2]) og langsgående belastning (LS gjennomsnittlig forskjell: 1,37 % [95 % CI -2,48, -0,27]) med Onpattro-behandling sammenlignet med placebo. N-terminal pro-B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP) var henholdsvis 727 ng/liter og 711 ng/liter ved baseline (geometrisk gjennomsnitt) hos Onpattro-behandlede og placebo-behandlede. Ved 18 måneder var justert geometrisk gjennomsnittlig forhold til baseline 0,89 med Onpattro og 1,97 med placebo (forhold, 0,45; p<0,001), noe som representerte en 55 % forskjell i favør av Onpattro.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Onpattro i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen i hATTR amyloidose (se pkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Onpattro farmakokinetiske egenskaper ble karakterisert ved å måle plasmakonsentrasjonen av patisiran og lipidkomponentene DLin-MC3-DMA og PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Absorpsjon

Mer enn 95 % av patisiran i sirkulasjonen er knyttet til lipidnanopartikler. Steady-state ble nådd innen 24 uker med behandling med doseringsregimet på 300 mikrogram per kg hver 3. uke. Anslått gjennomsnittlig maksimumskonsentrasjon (C_{max}) for patisiran ved steady state \pm SD, bunnkonsentrasjon (C_{trough}), og område under kurven (AUC_{τ}) var henholdsvis $7,15 \pm 2,14 \mu\text{g/ml}$, $0,021 \pm 0,044 \mu\text{g/ml}$, og $184 \pm 159 \mu\text{g}\cdot\text{time/ml}$. Akkumuleringen av AUC_{τ} var 3,2 ganger så stor ved steady-state sammenlignet med den første dosen.

Estimert DLin-MC3-DMA gjennomsnitt \pm SD ved steady state C_{max} , C_{trough} og AUC_{τ} var på hhv. $40,2 \pm 11,5 \mu\text{g/ml}$, $1,75 \pm 0,698 \mu\text{g/ml}$ og $1403 \pm 105 \mu\text{g}\cdot\text{time/ml}$. Akkumulering av AUC_{τ} var 1,76 ganger ved steady-state sammenlignet med den første dosen.

Estimert PEG₂₀₀₀-C-DMG gjennomsnitt \pm SD ved steady state C_{max} , C_{trough} og AUC_{τ} var på hhv. $4,22 \pm 1,22 \mu\text{g/ml}$, $0,0236 \pm 0,0093 \mu\text{g/ml}$ og $145 \pm 64,7 \mu\text{g}\cdot\text{time/ml}$. Det var ingen akkumulering av AUC_{τ} ved steady-state sammenlignet med den første dosen.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingsgraden for Onpattro er lav, med $\leq 2,1$ % bindingsgrad observert *in vitro* med humant serumalbumin og humant α 1-surt glykoprotein. Gjennomsnittlig volum ved distribusjon (V_{ss}) av patisiran, DLin-MC3-DMA og PEG₂₀₀₀-C-DMG ved steady state \pm SD, var henholdsvis $0,26 \pm 0,20$ liter/kg, $0,47 \pm 0,24$ l/kg og $0,13 \pm 0,05$ l/kg ved doseringsregime på 300 mikrogram per kg hver 3. uke.

Biotransformasjon

Patisiran metaboliseres av nukleaser til nukleotider av forskjellige lengder. DLin-MC3DMA metaboliseres hovedsakelig til 4-dimetylaminobutyrtsyre (DMBA) ved hydrolyse. Det er lite eller ingen metabolisme av PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig plasmaclearance (CL_{ss}) ved steady state \pm SD for patisiran, var $3,0 \pm 2,5$ ml/time/kg, ved doseringsregime på 300 mikrogram per kg hver 3. uke. Gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2\beta}$) av patisiran \pm SD, var $3,2 \pm 1,8$ dager. Mindre enn 1 % av patisiran i administrert dose ble gjenfunnet uforandret i urinen.

Estimert DLin-MC3-DMA gjennomsnitt \pm SD ved steady state CL_{ss} var $2,1 \pm 0,8$ ml/time/kg. Cirka 5,5 % av DLin-MC3-DMA ble gjenopprettet etter 96 timer som metabolitt (DMBA) i urinen.

Estimert PEG₂₀₀₀-C-DMG gjennomsnitt \pm SD ved steady state CL_{ss} var $2,1 \pm 0,6$ /ml/time/kg. Hos rotter og aper ble PEG₂₀₀₀-C-DMG eliminert uendret i gallen. Utskilling av PEG₂₀₀₀-C-DMG hos mennesker ble ikke målt.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksposering for patisiran og lipidkomponentene (DLin-MC3-DMA og PEG₂₀₀₀-C-DMG) økte proporsjonalt med doseøkningen i det doseområdet som ble evaluert i kliniske studier (10-500 mikrogram per kg). Patisiran og lipidkomponentene viser lineær og tidsuavhengig farmakokinetikk ved kronisk dosering ved dosering på 300 mikrogram per kg hver 3. uke.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Doseøkning av patisiran resulterte i større reduksjon av TTR. Platånivå med maksimal reduksjon oppnås med en dosering på 300 mikrogram patisiran per kg hver 3. uke.

Interaksjoner

Innholdsstoffene i Onpattro er ikke hemmere eller induserere av cytokrom P450 enzymer eller transportører, bortsett fra for CYP2B6 (se pkt. 4.5). Patisiran er ikke et substrat for cytokrom P450 enzymer.

Spesielle populasjoner

Kjønn og rase

Kliniske studier identifiserte ikke signifikante forskjeller i steady state i farmakokinetiske parametre eller TTR-reduksjon i henhold til kjønn eller rase (ikke-kaucasiske vs kaukasiske).

Vekt

Det finnes ingen data for pasienter som veier ≥ 110 kg.

Eldre pasienter

I den placebokontrollerte studien var 62 (41,9 %) av pasientene som ble behandlet med Onpattro ≥ 65 år og 9 (6,1 %) av pasientene var ≥ 75 år. Det var ingen signifikante forskjeller ved steady state for farmakokinetiske parametre eller i TTR-reduksjon mellom pasienter < 65 år og ≥ 65 år.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske og farmakodynamiske populasjonsanalyser viste at lett nedsatt leverfunksjon (bilirubin ≤ 1 x ULN og ASAT > 1 x ULN, eller bilirubin $> 1,0$ til $1,5$ x ULN og ASAT) hadde ingen påvirkning på patisiraneksposering eller TTR-reduksjon sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Onpattro har ikke blitt studert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske og farmakodynamiske populasjonsanalyser viste at mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR ≥ 30 til < 90 ml/minutt/1,73 m²) hadde ingen påvirkning på patisiraneksposering eller TTR-reduksjon sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon. Onpattro har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksologi

Lever og milt er de primære målorganene for toksisitet hos både rotte og ape. Intravenøs administrering av Onpattro førte til økt nivå av levermarkører i serum (ALAT, ASAT, ALP, og/eller total bilirubin) og histopatologifunn i leveren (hepatocellulær/enkelcelle nekrose, inflammasjon, pigmentdeposisjon, og/eller monocystisk infiltrering) ved følgende doser: > 100 mikrogram per kg hver 4. uke og $> 1,0$ mg/kg hver 3. uke hos henholdsvis rotte og ape. I milten ble det observert lymfoid atrofi/nekrose og histiocytose i hvitmassen hos rotte og hypocellularitet i rødmassen hos ape.

Observerte funn etter dosering i toksisitetsstudier hos rotte og ape, ble generelt ikke observert eller observert med redusert alvorlighetsgrad mot slutten av den 60 – 90 dagers lange tilfriskningstiden, noe som indikerer minst delvis reversibilitet.

Genotoksisitet/Karsinogenitet

Onpattro viste ikke et genotoksisk potensial *in vitro* og *in vivo* og var ikke karsinogent hos transgene rasH2-mus.

Reproduksjonstoksisitet

Mens det var parentale reduksjoner i serumnivåene av TTR (≥ 90 %), tyroksin (≥ 66 %) og vitamin A (≥ 75 %) ved bruk av et rottespesifikt surrogat for patisiran hos rotter, ble imidlertid ingen effekt funnet på mannlig eller kvinnelig fertilitet, utvikling av embryo-foster, eller pre-/postnatal utvikling.

Hos kaniner ga Onpattro spontanaborter, redusert embryo-føtal overlevelse, og redusert føtal kroppsvekt ved maternelt toksiske doser ≥ 1 mg/kg (HED 3,2 ganger RHD). Da patisiran ikke er farmakologisk aktivt hos kanin, er disse effektene ikke forårsaket av reduksjoner i TTR, tyroksin eller vitamin A.

Intravenøs administrering av Onpattro hadde ingen effekt på mannlig reproduksjonsevne hos kjønnsmodne cynomolgus aper.

Hos diende rotter fantes ikke patisiran i brystmelken, selv om små mengder av lipidkomponentene DLin-MC3-DMA og PEG₂₀₀₀-C-DMG fantes i brystmelken (opptil 7 % av maternale plasmakonsentrasjoner). Det var ingen bivirkninger hos avkom.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

DLin-MC3-DMA
((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimetylamino)butanoat)
PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(myristyloksi)propanoksi]karbonylamino}propyl)- ω -metoksy, polyoksyetylen)
DSPC (1,2-distearoyl-*sn*-glysero-3-fosfokolin)
Kolesterol
Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat
Kaliumdihydrogenfosfat, vannfri
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

36 måneder.

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 16 timer ved romtemperatur (ved høyst 30 °C). Fra et mikrobiologisk synspunkt anbefales det at legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes

umiddelbart er oppbevaringstider og -forhold før bruk brukerens ansvar, og bør ikke være lenger enn 16 timer ved enten 2 °C til 8 °C eller romtemperatur (ved høyst 30 °C), inkludert infusjonstiden.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).
Skal ikke fryses.

Dersom kjøleskap ikke er tilgjengelig, kan Onpattro oppbevares i romtemperatur (ved høyst 25 °C) i inntil 14 dager.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml konsentrat i et Type I glass-hetteglass med klorbutylpropp og flip-off aluminiumsforsegling.
Pakningsstørrelse 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

Onpattro skal fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning før intravenøs infusjon. Den fortynnete infusjonsoppløsningen bør tilberedes av helsepersonell ved aseptisk teknikk:

- Ta Onpattro ut av kjøleskapet. Ikke rist eller virvle.
- Ikke bruk hetteglasset dersom det har vært fryst ned.
- Undersøk oppløsningen visuelt for partikler og misfarging. Oppløsningen skal ikke brukes ved misfarging eller funn av fremmede partikler. Onpattro er en hvit til offwhite, opaliserende, homogen oppløsning. Et hvitt til offwhite belegg kan observeres på innsiden av hetteglasset, vanligvis i grensesnittet for væsken. Kvaliteten på legemidlet påvirkes ikke av tilstedeværelsen av dette hvite til offwhite belegget.
- Beregn hvor stort volum Onpattro som behøves basert på anbefalt vektbasert dosering (se pkt. 4.2).
- Trekk opp hele innholdet av ett eller flere hetteglass i en enkelt steril sprøyte.
- Filtre Onpattro gjennom et sterilt 0,45 mikron polyetersulfon (PES) sprøytefilter inn i en steril beholder.
- Trekk opp det volumet av filtrert Onpattro som behøves fra den sterile beholderen ved bruk av en steril sprøyte.
- Fortynn nødvendig mengde filtrert Onpattro i en infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til totalmengde 200 ml. Ikke bruk infusjonsposer som inneholder di(2-etylheksyl)ftalat (DEHP).
- Vend posen forsiktig for å blande oppløsningen. Skal ikke ristes. Ikke bland eller fortynn med andre legemidler.
- Kast all ubrukt mengde av Onpattro. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Alnylam Netherlands B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1320/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 27 august 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Alnylam Netherlands B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Nederland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før Onpattro lanseres i hver medlemsstat skal innehaver av markedsføringstillatelsen, sammen med nasjonale legemiddelmyndigheter, komme til enighet om innhold og format av opplæringsmaterialer, kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og alle andre aspekter av programmet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal i hver medlemsstat hvor Onpattro markedsføres, sørge for at alt helsepersonell og pasienter gis opplæringsmaterialer for å sørge for sikker og bærekraftig administrering av produktet i hjemmemiljø, med mål om prevensjon og/eller minimering av viktige identifiserte risikoer for infusjonsrelaterte reaksjoner (IRRer).

Opplæringsmaterialet for helsepersonell skal inneholde informasjon om:

- Pasientens egnethet for hjemmeinfusjon;
- Krav for hjemmeinfusjon, inkludert tilgjengelighet og tidsriktig administrering av passende premedisinering;
- Passende infusjonshastighet;
- Tegn og symptomer på IRRer;
- Tiltak som må utføres i tilfelle en IRR og i nødstilfeller;
- Trinn som må vurderes for å forhindre ytterligere IRRer;
- Grunner for at helsepersonell skal vurdere om pasienten skal stoppe hjemmeinfusjoner og gå tilbake til infusjoner på klinikk.

Opplæringsmateriellet for pasienter (en veiledning om hjemmeinfusjon med detaljer om trinnene som må utføres under en hjemmeinfusjon) skal inneholde informasjon om:

- Hvordan infusjonen gis;
- Potensialet for at IRRer forekommer;
- Tegn og symptomer på IRRer
- Pasienter umiddelbart må informere helsepersonellet dersom de opplever noen tegn og symptomer på IRRer.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Onpattro 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
patisiran

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 2 mg patisiran.

Hvert hetteglass inneholder patisirannatrium tilsvarende 10 mg patisiran formulert som lipidnanopartikler.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

DLin-MC3-DMA
PEG₂₀₀₀-C-DMG
DSPC
Kolesterol
Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat
Kaliumdihydrogenfosfat, vannfri
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
10 mg/5 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk etter fortyning.
Ikke rist eller virvle.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Alnylam Netherlands B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1320/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Onpattro

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Onpattro 2 mg/ml sterilt konsentrat
patisiran
i.v. bruk etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Ikke rist eller virvle

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10 mg/5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Onpattro 2 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning patisiran

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Onpattro er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Onpattro
3. Hvordan du får Onpattro
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Onpattro oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Onpattro er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Onpattro er patisiran.

Onpattro er et legemiddel som behandler en sykdom som rammer familier og som kalles arvelig ATTR (hATTR) amyloidose.

hATTR amyloidose forårsakes av problemer med et protein i kroppen som kalles transtyretin (TTR).

- Dette proteinet produseres vanligvis i leveren og transporterer vitamin A og andre stoffer rundt i kroppen.
- Hos mennesker med denne sykdommen kan disse unormalt formede TTR-proteinene klumpe seg sammen og danne avleiringer som kalles «amyloid».
- Disse avleiringene kan dannes rundt nerver, hjertet og andre steder i kroppen og forhindre normalfunksjon. Dette forårsaker symptomer på sykdommen.

Onpattro virker ved å redusere mengden av TTR-proteiner i leveren.

- Dette betyr at det blir mindre TTR-protein i blodet som kan danne amyloid.
- Dette kan bidra til å redusere effektene av denne sykdommen.

Onpattro skal kun brukes av voksne.

2. Hva du må vite før du får Onpattro

Bruk ikke Onpattro

- dersom du er allergisk overfor patisiran eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Rådfør deg med lege eller sykepleier før du får Onpattro dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Onpattro gis som drypp inn i en blodåre (kalles en «intravenøs infusjon»). Reaksjoner på denne infusjonen kan forekomme under behandling med Onpattro. Før hver infusjon vil du få legemidler som bidrar til å redusere sjansen for infusjonsrelaterte reaksjoner (se «Legemidler som gis under behandling med Onpattro» i avsnitt 3).

Informer lege eller sykepleiere umiddelbart dersom du opplever tegn på en infusjonsrelatert reaksjon. Disse tegnene er beskrevet i begynnelsen av avsnitt 4.

Hvis du opplever en infusjonsrelatert reaksjon kan lege eller sykepleier redusere hastigheten på infusjonen eller stoppe infusjonen helt. Det kan hende at du får andre legemidler for å kontrollere symptomene. Når de infusjonsrelaterte reaksjonene opphører eller blir bedre kan lege eller sykepleier bestemme seg for å starte infusjonen igjen.

Vitamin A-mangel

Behandling med Onpattro reduserer mengden av vitamin A i blodet. Legen vil måle nivåene på vitamin A, og hvis de er for lave, må de gå tilbake til normalt nivå, og eventuelle symptomer på vitamin A-mangel må være borte før du starter behandling med Onpattro. Symptomer på vitamin A-mangel kan omfatte:

- Redusert nattsyn, tørre øyne, dårlig syn, slørete eller tåkete syn

Hvis du har problemer med synet eller andre øyeproblemer mens du bruker Onpattro, må du rådføre deg med legen. Legen kan henwise deg til en øyespesialist for en sjekk om nødvendig.

Legen vil be deg om å ta et vitamin A-tilskudd daglig under behandlingen med Onpattro.

Både for høye og for lave nivåer av vitamin A kan skade utviklingen av det ufødte barnet. Derfor bør ikke fertile kvinner være gravide når de begynner behandling med Onpattro og de skal bruke et effektivt prevensjonsmiddel (se avsnitt «Graviditet, amming og prevensjonsmidler» nedenfor).

Informer lege dersom du planlegger å bli gravid. Legen kan da be deg om å slutte å ta Onpattro. Legen din vil sørge for at vitamin A-nivåene dine har gått tilbake til det normale før du prøver å bli gravid.

Informer lege dersom du er blitt gravid uten å ha planlagt det. Legen kan da be deg om å slutte å ta Onpattro. I løpet av de første 3 månedene av graviditeten kan det hende at legen din ber deg slutte med vitamin A-tillegget. I løpet av de siste 6 månedene av graviditeten skal du fortsette med vitamin A-tillegget hvis vitamin A-nivåene i blodet ikke er gått tilbake til det normale, siden det er en økt risiko for vitamin A-mangel de siste 3 månedene i graviditeten.

Barn og ungdom

Onpattro er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Onpattro

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er viktig å informere lege eller sykepleier dersom du tar noen av de følgende legemidlene ettersom det kan hende legen din må endre dosen:

- Bupropion, et legemiddel som brukes til å behandle depresjon eller hjelpe deg med å slutte å røyke
- Efavirenz, et legemiddel som brukes til å behandle hiv-infeksjoner og AIDS

Graviditet, amming og prevensjonsmidler

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid

Fertile kvinner

Onpattro vil redusere vitamin A-nivåene i blodet. Vitamin A er viktig for en normal utvikling av det ufødte barnet. Hvis du er en fertil kvinne, må du bruke effektiv prevensjon under behandlingen med Onpattro. Rådfør deg med lege eller sykepleier om egnede prevensjonsmidler. Graviditet må utelukkes før oppstart av behandling med Onpattro.

Graviditet

Du skal ikke bruke Onpattro dersom du er gravid, med mindre du får råd fra legen din om at du bør gjøre det. Hvis du er en fertil kvinne og akter å bruke Onpattro, må du bruke effektiv prevensjon.

Amming

Ingrediensene i Onpattro kan gå over i morsmelk. Rådfør deg med lege om du skal slutte med ammingen eller behandlingen med Onpattro.

Kjøring og bruk av maskiner

Onpattro har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Legen vil bestemme om tilstanden din tillater at du kjører kjøretøy og bruker maskiner.

Onpattro inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 3,99 milligram (mg) natrium (hovedingrediens i bordsalt) per milliliter (ml). Dette er 0,2 % av anbefalt maksimalt daglig inntak av natrium for en voksen.

3. Hvordan du får Onpattro

Hvor mye Onpattro du får

- Legen vil beregne hvor mye Onpattro du skal få – dette er avhengig av kroppsvekten din.
- Den vanlige dosen med Onpattro er 300 mikrogram per kilogram (kg) kroppsvekt gitt en gang hver 3. uke.

Hvordan du får Onpattro

- Onpattro vil bli gitt til deg av en lege eller sykepleier.
- Det gis som drypp inn i en blodåre («intravenøs infusjon») vanligvis over ca. 80 minutter.

Hvis du ikke har noen problemer med infusjonene ved sykehuset, kan legen din diskutere med deg om muligheten for at helsepersonell kan gi deg infusjon hjemme.

Legemidler som gis under behandling med Onpattro

Før hver infusjon av Onpattro vil du få legemidler som bidrar til å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner. Dette omfatter antihistaminer, kortikosteroider (et legemiddel som virker mot betennelser) og smertestillende.

Hvor lenge skal du få Onpattro

Legen vil fortelle deg hvor lenge du behøver å få Onpattro. Behandling med Onpattro skal ikke avsluttes med mindre legen ber deg om det.

Dersom du får for mye av Onpattro

Dette legemidlet vil bli gitt til deg av lege eller sykepleier og det er lite sannsynlig at du får for mye av Onpattro. Ved en eventuell overdose vil lege eller sykepleier overvåke deg med hensyn på bivirkninger.

Dersom Onpattro er uteglemt

Hvis du glemmer en avtale hvor du skal få Onpattro skal du rådføre deg med lege eller sykepleier om når din neste behandling skal avtales.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner er svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer).

Informér lege eller sykepleier umiddelbart dersom du under behandling opplever noen av følgende tegn på en infusjonsrelatert reaksjon. Det kan være at hastigheten på infusjonen må reduseres eller at infusjonen stoppes helt. Det kan hende at du får andre legemidler for å behandle reaksjonen.

- Magesmerter
- Føle seg uvel (kvalme)
- Smerter i kroppen, inkludert smerte i rygg, nakke eller ledd
- Hodepine
- Føle seg utmattet
- Frysninger
- Svimmelhet
- Hoste, følelse av kortpustethet eller andre pusteproblemer
- Rødming i ansiktet eller på kroppen (rødming), varm hud eller utslett
- Ubehag i brystet eller brystmerter
- Rask hjerterytme
- Lavt eller høyt blodtrykk, noen pasienter har besvimt under infusjonen på grunn av lavt blodtrykk
- Smerte, rødhet, brennende følelse, eller hevelse ved eller nært infusjonsstedet
- Opphovning i ansiktet

Andre bivirkninger

Rådfør deg med lege eller sykepleier hvis du merker noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige: forekommer hos flere enn 1 av 10 personer

- Hevelse i armer eller bein (perifert ødem)

Vanlige: forekommer hos opptil 1 av 10 personer

- Leddsmerter (artralgi)
- Muskelspasmer
- Fordøyelsesproblemer (dyspepsi)
- Kortpustethet (dyspné)
- Rødhet i huden (erytem)
- Føle seg svimmel eller besvime (vertigo)
- Tett eller rennende nese (rhinitt)
- Irritasjon eller infeksjon i luftveiene (sinusitt, bronkitt)

Mindre vanlige: kan oppstå ved opptil 1 av 100 infusjoner

- Lekkasje av legemidlet til omkringliggende vev ved infusjonsstedet, noe som kan forårsake hevelser eller rødhet

Rådfør deg med lege eller sykepleier hvis du merker noen av bivirkningene som nevnes ovenfor.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Onpattro

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Skal ikke fryses.

Dersom kjøleskap ikke er tilgjengelig kan Onpattro oppbevares i romtemperatur (høyst 25 °C) i inntil 14 dager.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Helsepersonell vil kaste alle legemidler som ikke lenger blir brukt. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Onpattro

- Virkestoff er patisiran.
- Hver ml inneholder patisirannatrium tilsvarende 2 mg patisiran.
- Hvert 5 ml hetteglass inneholder patisirannatrium tilsvarende 10 mg patisiran.
- Andre innholdsstoffer er DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimetylamino) butanoat), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(myristyloksy)propanoksy]karbonylamino}propyl)- ω -metoksy, polyoksyetylen), DSPC (1,2-distearoyl-*sn*-glysero-3-fosfokolin), kolesterol, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat, kaliumhydrogenfosfat vannfri, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker (se «Onpattro inneholder natrium» i avsnitt 2).

Hvordan Onpattro ser ut og innholdet i pakningen

- Onpattro er et hvitt til offwhite, opaliserende, homogent konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Onpattro leveres i esker som inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelse og tilvirker

Alnylam Netherlands B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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 22769946
medinfo@genesishpharmagroup.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

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 22769946
medinfo@genesispharmagroup.com

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

**Eesti, Ireland, Ísland, Latvija, Lietuva,
Magyarország, Polska, Slovenská republika**

Alnylam Netherlands B.V.
Tel/Sími: +31 203697861
medinfo@alnylam.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Nødvendig pre-medisinerings

For å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) skal alle pasienter få pre-medisinerings før administrering av Onpattro. Hver av de følgende preparatene skal gis samme dag som Onpattro infusjonen, minst 60 minutter før infusjonsstart:

- Intravenøst kortikosteroid (deksametason 10 mg, eller tilsvarende)
- Oralt paracetamol (500 mg)
- Intravenøs H1-hemmer (difenhydramin 50 mg, eller tilsvarende)
- Intravenøs H2-hemmer (ranitidin 50 mg, eller tilsvarende)

For pre-medisinerings som ikke er tilgjengelige eller som ikke tolereres intravenøst kan tilsvarende administreres oralt.

Dersom det er klinisk indisert kan kortikosteroidet trappes ned i trinn på maksimalt 2,5 mg til en minimumsdose på 5 mg deksametason (intravenøst, i.v.) eller tilsvarende. Pasienten skal motta minst 3 påfølgende infusjoner uten å oppleve IRRer før hver reduksjon i premedisinerings med kortikosteroid.

Ved behov, kan påfølgende eller høyere doser av en eller flere pre-medisinerings administreres for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) (se pkt. 4.4 og 4.8).

Tilberedning av infusjonsoppløsning

Dette legemidlet er kun til engangsbruk.

Onpattro skal fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning før intravenøs infusjon. Den fortynnete infusjonsoppløsningen bør tilberedes av helsepersonell ved aseptisk teknikk:

- Ta Onpattro ut av kjøleskapet. Ikke rist eller virvle.
- Kast hetteglasset hvis det har vært frosset.
- Undersøk oppløsningen visuelt for partikler og misfarging. Oppløsningen skal ikke brukes ved misfarging eller funn av fremmede partikler. Onpattro er en hvit til offwhite, opaliserende, homogen oppløsning. Et hvitt til offwhite belegg kan observeres på innsiden av hetteglasset, vanligvis i grensesnittet for væsken. Kvaliteten på legemidlet påvirkes ikke av tilstedeværelsen av dette hvite til offwhite belegget.
- Beregn hvor stort volum Onpattro som behøves basert på anbefalt vektbasert dosering.
- Trekk opp hele innholdet av ett eller flere hetteglass i en enkelt steril sprøyte.
- Filtre Onpattro gjennom et sterilt 0,45 mikron polyetersulfon (PES) sprøytefilter inn i en steril beholder.
- Trekk opp det volumet av filtrert Onpattro som behøves fra den sterile beholderen ved bruk av en steril sprøyte.
- Fortynn nødvendig mengde filtrert Onpattro i en infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til totalmengde 200 ml. Ikke bruk infusjonsposer som inneholder DEHP.
- Vend posen forsiktig for å blande oppløsningen. Skal ikke ristes. Ikke bland eller fortynn med andre legemidler.

- Kast all ubrukt mengde av Onpattro. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.
- Onpattro inneholder ikke konserveringsmidler. Den fortynnede oppløsningen bør administreres umiddelbart etter tilberedning. Hvis oppløsningen ikke brukes umiddelbart kan den oppbevares i infusjonsposen ved romtemperatur (ved høyst 30 °C) eller ved 2 °C til 8 °C i opptil 16 timer (inkludert infusjonstid). Skal ikke fryses.

Administrasjonsmåte

Onpattro er til intravenøst bruk.

- Onpattro skal fortynnes før den intravenøse infusjonen.
- En egen infusjonsslange med et infusjonssett som inneholder et infusjonsfilter på 1,2 mikron polyetersulfon (PES) skal brukes. Skal ikke administreres via infusjonssett og -slanger som inneholder di(2-etylheksyl)ftalat (DEHP).
- Den fortynnede oppløsningen med Onpattro skal gis som intravenøs infusjon over ca. 80 minutter med en initial infusjonshastighet på ca. 1 ml/minutt de første 15 minuttene etterfulgt av en økning til ca. 3 ml/minutt under resten av infusjonen. Infusjonsvarigheten kan forlenges hvis IRR oppstår.
- Onpattro skal administreres gjennom en frittflytende venøs tilgang. Infusjonsstedet bør overvåkes for mulig infiltrasjon under administrering. Mistanke om ekstravasasjon bør håndteres i henhold til lokal standardprosedyre for ikke-vesikante midler.
- Pasienten bør overvåkes under infusjonen og etter infusjonen dersom det er klinisk indisert.
- Det intravenøse administreringssettet bør skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning etter fullført infusjon, for å påse at hele legemiddeldosen er blitt administrert.