

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Onpattro 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje natrijev patisiranat v količini, ki ustreza 2 mg patisirana.

Ena viala vsebuje natrijev patisiranat v količini, ki ustreza 10 mg patisirana, v obliki lipidnih nanodelcev.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml koncentrata vsebuje 3,99 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat).

Bela do belkasta, opalescentna, homogena raztopina (pH približno 7).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Onpattro je indicirano za zdravljenje dedne transtiretinske amiloidoze pri odraslih bolnikih s polinevropatijo 1. ali 2. stopnje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju bolnikov z amiloidozo.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Onpattro je 300 mikrogramov na kg telesne mase v obliki intravenske (i.v.) infuzije vsake 3 tedne.

Odmerjanje mora temeljiti na dejanski telesni masi. Za bolnike, ki tehtajo ≥ 100 kg, je največji priporočeni odmerek 30 mg.

Zdravljenje se mora začeti čim prej po pojavu simptomov (glejte poglavje 5.1). Odločitev o nadaljevanju zdravljenja pri bolnikih, pri katerih bolezen napreduje do polinevropatije 3. stopnje, mora zdravnik sprejeti po lastni presoji na podlagi splošne ocene koristi in tveganja (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Onpattro, se svetuje dodajanje vitamina A v odmerku približno 2500 i.e. na dan (glejte poglavje 4.4).

Potrebna premedikacija

Vsi bolniki morajo pred infundiranjem zdravila Onpattro prejeti premedikacijo za zmanjšanje tveganja reakcij, povezanih z infuzijo (glejte poglavje 4.4). Na dan infundiranja zdravila Onpattro je treba bolniku vsaj 60 minut pred začetkom infundiranja dati vsako od naslednjih zdravil:

- intravenski kortikosteroid (deksametazon 10 mg ali enakovredno zdravilo)
- peroralni paracetamol (500 mg)
- intravenski zaviralec histaminskega receptorja H1 (difenhidramin 50 mg ali enakovredno zdravilo)
- intravenski zaviralec histaminskega receptorja H2 (ranitidin 50 mg ali enakovredno zdravilo)

Če zdravila za premedikacijo niso na voljo ali jih bolnik po intravenski poti ne prenaša, lahko enakovredna zdravila prejme peroralno.

Če je klinično indicirano, je možno odmerek kortikosteroida postopoma zmanjševati v korakih po največ 2,5 mg do najmanjšega odmerka 5 mg deksametazona (i.v.) ali enakovrednega zdravila. Bolnik mora pred vsakim zmanjšanjem odmerka kortikosteroida za premedikacijo prejeti vsaj 3 zaporedne i.v. infuzije zdravila Onpattro brez pojava reakcij, povezanih z infuzijo.

Po potrebi se lahko daje dodatne ali večje odmerke enega ali več zdravil za premedikacijo, da se zmanjša tveganje reakcij, povezanih z infuzijo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Izpuščeni odmerki

Po izpuščenem odmerku je treba zdravilo Onpattro dati čim prej.

- Če bolnik zdravilo Onpattro prejme v 3 dneh po izpuščenem odmerku, naj se zdravljenje nadaljuje po prvotnem načrtu za bolnika.
- Če bolnik zdravilo Onpattro prejme več kot 3 dni po izpuščenem odmerku, naj se odmerjanje nadaljuje vsake 3 tedne po tem dnevu.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (vrednost bilirubina ≤ 1 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti in vrednost aspartat-aminotransferaze [AST] > 1 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ali vrednost bilirubina $> 1,0$ - do $1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti in katera koli vrednost AST) prilagajanje odmerka ni potrebno. Zdravila Onpattro niso preučili pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter in ga ti bolniki ne smejo prejemati, razen če pričakovana klinična korist odtehta možno tveganje (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (ocenjena hitrost glomerulne filtracije [eGFR] ≥ 30 do < 90 ml/min/1,73 m²) prilagajanje odmerka ni potrebno. Zdravila Onpattro niso preučili pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno odpovedjo ledvic in ga ti bolniki ne smejo prejemati, razen če pričakovana klinična korist odtehta možno tveganje (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Onpattro pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Onpattro je za intravensko uporabo.

- Zdravilo Onpattro je treba pred intravenskim infundiranjem razredčiti (glejte poglavje 6.6).

- Uporabiti je treba namensko linijo z infuzijskim kompletom, ki vsebuje 1,2-mikronski linijski filter za infundiranje iz polietersulfona (PES). Uporabiti je treba infuzijske komplete in linije, ki ne vsebujejo di-(2-etilheksil)-ftalata (DEHP).
- Razredčeno raztopino zdravila Onpattro se infundira intravensko v približno 80-minutnem obdobju z začetno hitrostjo infundiranja približno 1 ml/min prvih 15 minut, nato pa se jo poveča na približno 3 ml/min za preostali čas infundiranja. V primeru reakcije, povezane z infuzijo, je možno trajanje infundiranja podaljšati (glejte poglavje 4.4).
- Zdravilo Onpattro je treba infundirati skozi stalno linijo venskega dostopa. Mesto infundiranja je treba med infundiranjem zdravila spremljati zaradi morebitne infiltracije. Pri sumu na ekstrasvazacijo je treba ravnati v skladu z lokalno ustaljeno prakso za učinkovine, ki niso mehurjevci.
- Bolnika je treba med infundiranjem opazovati, in, če je to klinično indicirano, tudi po infundiranju (glejte poglavje 4.4).
- Po končanem infundiranju je treba intravenski komplet za infundiranje splakniti z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml), s čimer zagotovite, da je bolnik prejel celoten odmerek zdravila.

Pri bolnikih, ki so dobro prenesli vsaj 3 infundiranja v bolnišnici, lahko razmislite o infundiranju zdravila Onpattro na domu. Odločitev o prehodu na infuzije doma mora temeljiti na presoji in priporočilu zdravnika, ki vodi zdravljenje. Infundiranje zdravila doma mora izvajati zdravstveni delavec.

4.3 Kontraindikacije

Huda preobčutljivost (npr. anafilaksa) na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Reakcije, povezane z infuzijo

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Onpattro, so opazili reakcije, povezane z infuzijo. Pri bolnikih, ki imajo reakcije, povezane z infuzijo, se prva reakcija, povezana z infuzijo, običajno pojavi pri prvih 2 infuzijah (glejte poglavje 4.8). Najpogostejši simptomi reakcij, povezanih z infuzijo, o katerih so poročali v vseh kliničnih študijah (pri ≥ 2 % bolnikov) so bili zardevanje, bolečina v hrbtu, navzea, bolečina v trebuhu, dispneja in glavobol. Reakcije, povezane z infuzijo, lahko vključujejo tudi hipotenzijo in sinkopo.

Za zmanjšanje tveganja reakcij, povezanih z infuzijo, je treba bolnike na dan infundiranja zdravila Onpattro vsaj 60 minut pred začetkom infundiranja premedicirati (glejte poglavje 4.2). Če se pojavi reakcija, povezana z infuzijo, je treba razmisliti o upočasnitvi ali prekinitvi infundiranja in uvedbi ustreznega zdravljenja (npr. s kortikosteroidi ali drugo simptomatsko zdravljenje), kot je klinično indicirano. Pri prekinitvi infundiranja se infundiranje lahko ponovno začne z nižjo hitrostjo, ko simptomi izzvenijo. Infundiranje je treba prekiniti v primeru resnih ali smrtno nevarnih reakcij, povezanih z infuzijo.

Pri nekaterih bolnikih, ki imajo reakcije, povezane z infuzijo, lahko upočasnitev hitrosti infundiranja ali dodatni oz. večji odmerki enega ali več zdravil za premedikacijo pri nadaljnjih infuzijah pomagajo zmanjšati tveganje reakcij, povezanih z infuzijo.

Pomanjkanje vitamina A

Zdravilo Onpattro z zmanjšanjem ravni beljakovine TTR v serumu povzroči zmanjšanje ravni vitamina A (retinol) v serumu (glejte poglavje 5.1). Ravni vitamina A v serumu, ki so pod spodnjo mejo normalnih vrednosti, je treba korigirati in pred uvedbo zdravljenja oceniti kakršne koli očesne simptome ali znake zaradi pomanjkanja vitamina A.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Onpattro, morajo za zmanjšanje možnega tveganja toksičnosti za oči zaradi pomanjkanja vitamina A peroralno jemati nadomestek vitamina A v odmerku 2500 i.e na dan. Če se pri bolnikih razvijejo očesni simptomi, ki kažejo na pomanjkanje vitamina A, vključno s poslabšanjem nočnega vida ali nočno slepoto, dolgotrajno suhostjo oči, vnetjem oči, vnetjem ali ulceracijo roženice, zadebelitvijo roženice ali perforacijo roženice, je priporočljiva napotitev k oftalmologu.

Ravni vitamina A v serumu se v času zdravljenja z zdravilom Onpattro ne smejo uporabljati kot smernice za dodajanje vitamina A (glejte poglavje 4.5).

V prvih 60 dneh nosečnosti so lahko previsoke ali prenizke ravni vitamina A povezane s povečanim tveganjem malformacije ploda. Zato je treba pred začetkom jemanja zdravila Onpattro izključiti nosečnost, ženske v rodni dobi pa morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če ženska namerava zanositi, je treba dajanje zdravila Onpattro in nadomestka vitamina A prekiniti in spremljati ravni vitamina A v serumu, ki se morajo vrniti na normalno raven, preden poskusi zanositi.

V primeru nenačrtovane nosečnosti je treba zdravljenje z zdravilom Onpattro prekiniti (glejte poglavje 4.6). Nosečnica mora v prvem trimesečju prenehati z jemanjem nadomestka vitamina A, razen če se pri njej pojavijo klinični znaki pomanjkanja vitamina A. Če so prisotni takšni znaki, odmerek nadomestka vitamina A ne sme presežati 2500 i.e. na dan. Za tem je treba z dajanjem nadomestka vitamina A v odmerku 2500 i.e. na dan nadaljevati v drugem in tretjem trimesečju, če se ravni vitamina A v serumu niso vrstile na normalno vrednost, saj obstaja povečano tveganje pomanjkanja vitamina A v tretjem trimesečju.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 3,99 mg natrija na ml, kar je enako 0,2 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravil niso izvedli. Pri odmerkih, večjih od klinično pomembnega odmerka, so *in vitro* opazili indukcijo in časovno odvisno zaviranje CYP2B6. Neto učinek na substrate CYP2B6 (npr. bupropion in efavirenz) *in vivo* ni znan.

Ne pričakuje se, da bi zdravilo Onpattro povzročalo medsebojno delovanje z drugimi zdravili ali da bi nanj vplivali zaviralci ali induktorji encimov citokroma P450.

Preiskave vitamina A

TTR v serumu je nosilec vezavne beljakovine za retinol, ki olajša prenos vitamina A v krvi. Zdravljenje z zdravilom Onpattro zmanjša ravni TTR v serumu, kar povzroči zmanjšanje ravni vezavne beljakovine za retinol in vitamina A v serumu. Vendar pa lahko v odsotnosti vezavne beljakovine za retinol prenos in privzem vitamina A v tkivo potekata s pomočjo alternativnih mehanizmov. Posledično laboratorijske preiskave ravni vitamina A v serumu med zdravljenjem z zdravilom Onpattro ne kažejo celotne količine vitamina A v telesu, zato se ne smejo uporabljati kot smernice za dodajanje vitamina A (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Zdravljenje z zdravilom Onpattro zmanjšuje ravni vitamina A v serumu. Previsoke ali prenizke ravni vitamina A so lahko povezane s povečanim tveganjem malformacije ploda. Zato je treba pred uvedbo zdravljenja izključiti nosečnost, ženske v rodni dobi pa morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo. Če ženska namerava zanositi, je treba dajanje zdravila Onpattro in nadomestka vitamina A prekiniti in spremljati ravni vitamina A v serumu, ki se morajo vrniti na normalno raven, preden poskusi zanositi.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila Onpattro pri nosečnicah ni. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zaradi možnosti tveganja za teratogenost, ki izhaja iz neuravnoteženih ravni vitamina A zdravila Onpattro ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje. Iz previdnostnih razlogov je treba izmeriti ravni vitamina A in tiroideo stimulirajočega hormona (TSH – *Thyroid Stimulating Hormone*) v zgodnji nosečnosti (glejte poglavje 5.3). V primeru nenačrtovane nosečnosti je treba skrbno spremljati plod, zlasti v prvem trimesečju (glejte poglavje 4.4). Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Onpattro uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Onpattro izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. Razpoložljivi toksikološki podatki pri živalih so pokazali izločanje majhnih količin lipidnih komponent DLin-MC3-DMA in PEG₂₀₀₀-C-DMG v mleko (glejte poglavje 5.3).

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Onpattro, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o učinku zdravila Onpattro na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi farmakodinamičnih in farmakokinetičnih profilov velja, da zdravilo Onpattro nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Onpattro, so bili periferni edem (29,7 %) in reakcije, povezane z infuzijo (18,9 %). En bolnik (0,7 %) je zdravljenje med kliničnimi študijami prekinil zaradi reakcije, povezane z infuzijo.

Neželeni učinki v preglednici

Neželeni učinki so predstavljeni po prednostnih izrazih po MedDRA in organskih sistemih po MedDRA po pogostnosti. V razvrstitvah pogostnosti so vsi neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost neželenih učinkov je izražena z naslednjimi kategorijami:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$)
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Preglednica 1: Neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravilu Onpattro 300 mikrogramov na kg

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	bronhitis	pogosti
	sinusitis	pogosti
	rinitis	pogosti
Bolezni imunskega sistema	reakcije, povezane z infuzijo	zelo pogosti

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vertoglavica	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	pogosti
Bolezni prebavil	dispepsija	pogosti
Bolezni kože in podkožja	eritem	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija	pogosti
	mišični krči	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	periferni edem	zelo pogosti
	ekstravazacija	občasni

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcije, povezane z infuzijo

Simptomi reakcij, povezanih z infuzijo, med drugim vključujejo: artralgijo ali bolečino (vključno z bolečino v hrbtu, vratu ali mišično-skeletno bolečino), zardevanje (vključno z eritemom obraza ali toploto na koži), navzeo, bolečino v trebuhu, dispnejo ali kašelj, disfonijo, nelagodje ali bolečino v prsnem košu, glavobol, izpuščaj, pruritus, mrzlico, omotico, utrujenost, povečan srčni utrip ali palpitacije, hipotenzijo, ki lahko vključuje sinkopo, hipertenzijo in edem obraza.

V kliničnih študijah so vse bolnike premedicirali s kortikosteroidom, paracetamolom in zaviralci histaminskih receptorjev H1 in H2 za zmanjšanje tveganja reakcij, povezanih z infuzijo. V dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, je 18,9 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Onpattro, imelo reakcije, povezane z infuzijo, v primerjavi z 9,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Onpattro, so bile vse reakcije, povezane z infuzijo, blage (95,2 %) ali zmerne (4,8 %). Med bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Onpattro in so imeli reakcijo, povezano z infuzijo, jih je 78,6 % prvo reakcijo, povezano z infuzijo, doživelo med prvima 2 infuzijama. Pogostnost reakcij, povezanih z infuzijo, se je sčasoma zmanjševala. Pri nekaterih bolnikih so se reakcije, povezane z infuzijo, pojavljale tudi po 18 mesecih zdravljenja, pri nekaj bolnikih pa so se reakcije, povezane z infuzijo, še naprej pojavljale pogosto. Nekaj reakcij, povezanih z infuzijo, je vodilo v prekinitve infundiranja. V kliničnih študijah so zdravljenje z zdravilom Onpattro zaradi reakcij, povezanih z infuzijo, trajno prekinili pri < 1 % bolnikov. Za klinično obravnavo reakcij, povezanih z infuzijo, glejte poglavje 4.4.

Periferni edem

V študiji, nadzorovani s placebom, so o perifernem edemu poročali pri 29,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Onpattro, in pri 22,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Vsi učinki so bili blagi ali zmerni in niso vodili v prekinitve zdravljenja. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Onpattro, se je pogostnost učinkov sčasoma zmanjšala.

Ekstravazacija

Ekstravazacijo so v kliničnih študijah opazili pri < 0,5 % infuzij. Znaki in simptomi so vključevali flebitis ali tromboflebitis, otekanje na mestu infundiranja ali injiciranja, dermatitis (subkutano vnetje), celulitis, eritem ali rdečino na mestu injiciranja, pekoč občutek ali bolečino na mestu injiciranja.

Druge posebne populacije

Bolniki s presajenimi jetri

V odprti študiji pri 23 bolnikih z dedno transtiretinsko amiloidozo z napredovanjem polinevropatije po presaditvi jeter je bil varnostni profil patisirana skladen s predhodnimi kliničnimi študijami (glejte poglavje 5.1).

Imunogenost

Protitelesa proti zdravilu Onpattro so ocenili z merjenjem protiteles, specifičnih za PEG₂₀₀₀-C-DMG, lipidno komponento, izpostavljeno na površini zdravila Onpattro. V kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom, in odprtih kliničnih študijah so se pri 7 od 194 (3,6 %) bolnikov z dedno transtiretinsko amiloidozo med zdravljenjem razvila protitelesa proti zdravilu Onpattro. En dodaten bolnik je imel že obstoječa protitelesa proti zdravilu. Titri protiteles proti zdravilu so bili nizki in prehodni, brez dokazanih učinkov na klinično učinkovitost, varnostni profil ali farmakokinetične ali farmakodinamične profile zdravila Onpattro.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je bolnika priporočljivo spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in ga po potrebi simptomatsko zdraviti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na živčevje, oznaka ATC: N07XX12

Mehanizem delovanja

Zdravilo Onpattro vsebuje patisiran, ki je dvoverižna majhna interferenčna ribonukleinska kislina (siRNK – *small interfering RNA*), ki specifično cilja gensko ohranjeno zaporedje v 3' nekodirajoči regiji vseh variantnih in nemutiranih mRNK TTR. Patisiran je formuliran v lipidne nanodelce za dostavo siRNK v hepatocite, ki so primarni vir beljakovine TTR v krvnem obtoku. V naravnem procesu, imenovanem interferenca RNK, patisiran povzroča katalitično razgradnjo mRNK TTR v jetrih, kar povzroči zmanjšanje ravni beljakovine TTR v serumu.

Farmakodinamični učinki

Povprečna raven TTR v serumu se je v 10 do 14 dneh po enkratnem odmerku 300 mikrogramov zdravila Onpattro na kilogram zmanjšala za približno 80 %. S ponavljajočim odmerjanjem vsake 3 tedne je bilo povprečno zmanjšanje ravni TTR v serumu po 9 mesecih zdravljenja 83 % in po 18 mesecih zdravljenja 84 %. Zmanjšane ravni TTR v serumu so se ohranile z nadaljevanjem odmerjanja.

TTR v serumu je nosilec vezavne beljakovine za retinol, ki olajša prenos vitamina A v krvi. V 18-mesečnem obdobju so opazili povprečno zmanjšanje ravni vezavne beljakovine za retinol v serumu za 45 % in vitamina A v serumu za 62 % (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Klinična učinkovitost

Učinkovitost zdravila Onpattro so proučevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji z 225 bolniki z dedno transtiretinsko amiloidozo z mutacijo TTR in simptomatsko polinevropatijo. Bolnike so randomizirali v razmerju 2:1 na prejemanje 300 mikrogramov na kg zdravila Onpattro ali placeba v intravenski infuziji vsake 3 tedne v obdobju 18 mesecev. Vse bolnike so premedicirali s kortikosteroidom, paracetamolom ter zaviralci receptorjev H1 in H2.

V študiji je 148 bolnikov prejelo zdravilo Onpattro in 77 bolnikov placebo. Mediana starosti bolnikov ob izhodišču je bila 62 (razpon 24 do 83) let; 74 % bolnikov je bilo moških in 26 % žensk. Zastopanih je bilo devetintrideset (39) različnih mutacij TTR; najpogostejše (≥ 5 %) so bile V30M (43 %), A97S (9 %), T60A (7 %), E89Q (6 %) in S50R (5 %). Približno 10 % bolnikov je imelo mutacijo V30M in zgodnji nastop simptomov (starost < 50 let). Ob izhodišču je imelo 46 % bolnikov bolezen 1. stopnje (neprizadeta hoja; običajno blaga senzorična, motorična in avtonomna nevropatija spodnjih udov), 53 % pa jih je imelo bolezen 2. stopnje (potrebna pomoč pri hoji; večinoma zmerno napredovanje prizadetosti spodnjih udov, zgornjih udov in trupa). Približno polovica (53 %) bolnikov se je pred tem zdravila s tafamidis megluminom ali diflunisalom. Devetintrideset odstotkov (49 %) bolnikov je bilo uvrščenih v I. razred po funkcijski razvrstitvi Newyorškega združenja za srce (NYHA – *New York Heart Association*), 50 % pa v II. razred. Približno polovica bolnikov (56 %) je ustrezala vnaprej določenemu merilu prizadetosti srca (opredeljeno kot debelina stene levega prekata ob izhodišču ≥ 13 mm brez hipertenzije ali bolezni aortne zaklopke v anamnezi). Demografske in izhodiščne značilnosti med skupinama zdravljenja so bile uravnotežene, z izjemo dejstva, da je imel večji delež bolnikov v skupini z zdravilom Onpattro mutacijo, ki ni bila V30M (62 % v primerjavi z 48 %). Triindevetdeset odstotkov (93 %) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Onpattro, in 62 % bolnikov, ki je prejelo placebo, je dokončalo 18 mesecev dodeljenega zdravljenja.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba v modificirani lestvici nevropatske okvare (mNIS+7) od izhodišča do 18 mesecev. Ta opazovani dogodek so sestavljale meritve motorične, senzorične in avtonomne polinevropatije, vključno z ocenami motorične zmogljivosti in refleksov, kvantitativno senzorično testiranje, študije prevajanja živcev in posturalni krvni tlak, pri čemer je bil razpon lestvice od 0 do 304 točk, višji rezultat pa pomeni slabšanje prizadetosti.

Statistično značilno korist v mNIS+7 pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Onpattro, v primerjavi s placebom so opazili v 18. mesecu (preglednica 2). Koristi v primerjavi s placebom so opazili tudi v vseh komponentah mNIS+7. Spremembe so opazili tudi v 9. mesecu, ob prvi oceni v študiji po izhodišču, kjer je zdravljenje z zdravilom Onpattro privedlo do razlike v zdravljenju za 16,0 točk, povprečna sprememba od izhodišča pa je bila $-2,0$ točke v primerjavi z zvečanjem za 14,0 točk pri placebu. Pri analizi mejnih vrednosti mNIS+7 (sprememba od izhodišča za < 0 točk) se je pri 56,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Onpattro, pokazalo izboljšanje v mNIS+7, v primerjavi z 3,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo ($p < 0,001$).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Onpattro, so se pokazale statistično značilne koristi v vseh sekundarnih opazovanih dogodkih v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (vsi $p < 0,001$) (preglednica 2).

Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila sprememba v skupnem seštevku po norfolškem vprašalniku o kakovosti življenja pri diabetični nevropatiji (QoL-DN – *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*) od izhodišča do 18 mesecev. Norfolški vprašalnik QoL-DN (po navedbah bolnikov) vključuje domene, ki se nanašajo na tanka in debela živčna vlakna in avtonomno delovanje živcev, simptome in aktivnosti vsakodnevnega življenja, s skupnim seštevkom od -4 do 136, pri čemer višji rezultat pomeni slabšanje kakovosti življenja. V 18. mesecu so opazili korist zdravila Onpattro v vseh domenah po norfolškem vprašalniku QoL-DN v primerjavi s placebom in pri 51,4 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Onpattro, se je pokazalo izboljšanje v kakovosti življenja (sprememba po norfolškem vprašalniku o kakovosti življenja pri diabetični nevropatiji (QoL-DN) od izhodišča za < 0 točk) v primerjavi z 10,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Izboljšanje so opazili tudi v 9. mesecu, ob prvi oceni v študiji po izhodišču.

Preglednica 2: Rezultati klinične učinkovitosti iz študij, nadzorovanih s placebom

Opazovani dogodek ^a	Izhodišče, povprečje (SN)		Sprememba od izhodišča po 18 mesecih, povprečje LS (SEM)		(zdravilo Onpattro – placebo) Razlika v zdravljenju, povprečje LS (95 % IZ)	Vrednost p
	Zdravilo Onpattro n = 148	Placebo n = 77	Zdravilo Onpattro	Placebo		
Primarni						
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
Sekundarni						
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-metrski test hoje (m/sek) ^c	0,80 (0,40)	0,79 (0,32)	0,08 (0,02)	-0,24 (0,04)	0,31 (0,23; 0,39)	p < 0,001
mBMI ^d	970 (210)	990 (214)	-3,7 (9,6)	-119 (14,5)	116 (82; 149)	p < 0,001
COMPASS 31 ^b	30,6 (17,6)	30,3 (16,4)	-5,3 (1,3)	2,2 (1,9)	-7,5 (-11,9; -3,2)	p < 0,001

SN, standardna napaka; povprečje LS, povprečje najmanjših kvadratov; SEM, standardna napaka srednje vrednosti; IZ, interval zaupanja; NIS-W, ocena prizadetosti zaradi nevropatije – podocena šibkosti (motorična zmogljivost); R-ODS, skupna nezmožnost po Rasch-Builtu (sposobnost opravljanja vsakodnevnih dejavnosti po navedbi bolnika); 10-metrski test hoje (hitrost hoje); mBMI, prilagojeni indeks telesne mase (stanje prehranjenosti); COMPASS 31, združena avtonomna ocena simptomov 31 (ocena simptomov po navedbi bolnika).

^aVsi opazovani dogodki so bili analizirani z uporabo metod modela mešanega učinka ponovljenih meritev (MMRM – *Mixed-Effect Model Repeated Measures*).

^bManjša številka pomeni manjšo prizadetost/manj simptomov.

^cVečja številka pomeni manjšo nezmožnost/manjšo prizadetost.

^dmBMI: indeks telesne mase (BMI; kg/m²) pomnožen z vrednostjo albumina v serumu (g/l); večja številka pomeni boljše stanje prehranjenosti; zdravilo Onpattro je izboljšalo stanje prehranjenosti že v 3. mesecu.

Bolniki, ki so prejeli zdravilo Onpattro, so imeli podobne koristi v primerjavi s placebom v rezultatih mNIS+7 in Norfolk QoL-DN v vseh podskupinah, vključno s starostjo, spolom, raso, regijo, rezultatom NIS, stanjem mutacije V30M, predhodno uporabo tafamidis meglumina ali diflunisala, stopnjo bolezni in bolniki z vnaprej določeno prizadetostjo srca. Koristi so imeli bolniki z vsemi mutacijami TTR in pri vseh stopnjah bolezni, ki so jih preučevali.

Pri bolnikih z vnaprej določeno prizadetostjo srca je centralna ocena ehokardiograma pokazala zmanjšanje debeline stene levega prekata (povprečna razlika v vrednosti LS: -0,9 mm [95 % IZ -1,7; -0,2]) in vzdolžne obremenitve (povprečna razlika v vrednosti LS: -1,37 % [95 % IZ -2,48; -0,27]) pri zdravljenju z zdravilom Onpattro v primerjavi s placebom. Vrednost N-končnega natriuretičnega propeptida tipa B (NT-proBNP – *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) ob izhodišču je bila 727 ng/l (geometrična sredina) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Onpattro, in 711 ng/l (geometrična sredina) pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Po 18 mesecih je bilo prilagojeno razmerje geometrične sredine 0,89 za zdravilo Onpattro in 1,97 za placebo (razmerje 0,45; p < 0,001), kar predstavlja 55-odstotno razliko v korist zdravlila Onpattro.

Globalna odprta podaljšana študija

Od 218 bolnikov, ki so zaključili eno od dveh izhodnih študij s patisiranom (18-mesečno študijo, nadzorovano s placebom [študija 004], ali 2-letno odprto študijo [študija 003]), se je 211 bolnikov (25 bolnikov, ki so prejeli patisirano v študiji 003, 49 bolnikov, ki so prejeli placebo, in 137 bolnikov, ki so prejeli patisirano v študiji 004) vključilo v globalno odprto podaljšano študijo (študija 006). Vsi bolniki v študiji 006 so prejeli 300 mikrogramov patisirana na kg z i.v. infuzijo enkrat na vsake 3 tedne. Ob izhodišču študije 006 je imelo 42,3 % oz. 28,6 % bolnikov iz predhodne skupine (študija 004) s patisiranom in placebom bolezen 1. stopnje, 51,8 % oz. 55,1 % bolnikov bolezen 2. stopnje ter 5,8 % oz. 16,3 % bolnikov bolezen 3. stopnje.

Po uvedbi patisirana v študiji 006 so klinično korist opazili pri bolnikih, ki so prejeli placebo, kar se je pokazalo s stabilnimi odčitki manifestacije bolezni. Čeprav je bila pri teh bolnikih dosežena stabilizacija bolezni, so odčitki manifestacije bolezni ostali slabši v primerjavi s skupino, ki je prejela patisirano, kar govori v prid zgodnjemu začetku zdravljenja s patisiranom po pojavu simptomov. Nadaljnje zdravljenje s patisiranom do konca 3. leta v različnih stopnjah bolezni je privedlo do nadaljnjih koristi.

Bolniki s presajenimi jetri

V odprti študiji je bilo 23 bolnikov z dedno transtiretinsko amiloidozo in napredovanjem polinevropatije po presaditvi jeter zdravljenih s patisiranom v odmerku 300 mikrogramov na kg z i.v. infuzijo enkrat vsake 3 tedne. Mediana časa od presaditve do prvega odmerka patisirana je bila 9,4 leta, mediana trajanja zdravljenja s patisiranom pa 13,1 meseca. Vsi bolniki so sočasno prejeli imunosupresive. Študija je pokazala statistično pomembno mediano zmanjšanje ravnih TTR v serumu od izhodišča za 91 % ($p < 0,001$). Pri bolnikih se je pokazalo tudi, da so imeli v 12. mesecu v primerjavi z izhodiščem stabilne ali izboljšane opazovane dogodke učinkovitosti. To je bilo skladno z ugotovitvami v študiji patisirana, nadzorovani s placebom.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Onpattro za vse podskupine pediatrične populacije pri dedni transtiretinski amiloidozi (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti zdravila Onpattro so bile določene z merjenjem koncentracij patisirana v plazmi in lipidnih komponent DLin-MC3-DMA in PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Absorpcija

Več kot 95 % patisirana v obtoku je povezanega z lipidnimi nanodelci. Z režimom odmerjanja 300 mikrogramov na kg vsake 3 tedne je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo do 24. tedna zdravljenja. Ocenjena povprečna največja koncentracija patisirana (C_{max}) \pm SN v stanju dinamičnega ravnovesja, najmanjša koncentracija (C_{trough}) in območje pod krivuljo (AUC_{τ}) so bili $7,15 \pm 2,14 \mu\text{g/ml}$, $0,021 \pm 0,044 \mu\text{g/ml}$ oz. $184 \pm 159 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Kopičenje AUC_{τ} je bilo 3,2-kratno v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi s prvim odmerkom.

Ocenjena povprečna koncentracija C_{max} lipidne komponente DLin-MC3-DMA \pm SN v stanju dinamičnega ravnovesja, koncentracija C_{trough} in vrednost AUC_{τ} so bile $40,2 \pm 11,5 \mu\text{g/ml}$, $1,75 \pm 0,698 \mu\text{g/ml}$ oz. $1.403 \pm 105 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Kopičenje AUC_{τ} je bilo 1,76-kratno v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi s prvim odmerkom.

Ocenjena povprečna koncentracija C_{max} lipidne komponente PEG₂₀₀₀-C-DMG \pm SN v stanju dinamičnega ravnovesja, koncentracija C_{trough} in vrednost AUC_{τ} so bile $4,22 \pm 1,22 \mu\text{g/ml}$,

0,0236 ± 0,0093 µg/ml oz. 145 ± 64,7 µg·h/ml. Kopičenja AUC_τ v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi s prvim odmerkom ni bilo.

Porazdelitev

Vezava zdravila Onpattro na plazemske beljakovine je majhna, $z \leq 2,1$ % vezave, opažene *in vitro* z albuminom iz človeškega seruma in človeškim α1-kislilim glikoproteinom. Z režimom odmerjanja 300 mikrogramov na kg vsake 3 tedne je bil povprečni volumen porazdelitve (V_{ss}) ± SN v stanju dinamičnega ravnovesja za patisiran, DLin-MC3-DMA in PEG₂₀₀₀-C-DMG 0,26 ± 0,20 l/kg, 0,47 ± 0,24 l/kg oz. 0,13 ± 0,05 l/kg.

Biotransformacija

Patisiran se z nukleazami presnavlja v nukleotide različnih dolžin. Lipidna komponenta DLin-MC3-DMA se primarno presnavlja v 4-dimetilaminomasleno kislino (DMBA – *Dimethylaminobutyric Acid*) s hidrolizo. Presnavljanja pri lipidni komponenti PEG₂₀₀₀-C-DMG ni ali pa ga je malo.

Izločanje

Z režimom odmerjanja 300 mikrogramov na kg vsake 3 tedne je bil povprečni plazemski očistek patisirana v stanju dinamičnega ravnovesja ± SN (CL_{ss}) 3,0 ± 2,5 ml/h/kg. Povprečna končna razpolovna doba izločanja patisirana ± SN ($t_{1/2\beta}$) je bila 3,2 ± 1,8 dni. Manj kot 1 % patisirana iz danega odmerka je bilo v nespremenjeni obliki izoliranega v urinu.

Ocenjena povprečna vrednost CL_{ss} za DLin-MC3-DMA ± SN v stanju dinamičnega ravnovesja je bila 2,1 ± 0,8 ml/h/kg. Približno 5,5 % lipidne komponente DLin-MC3-DMA je bilo v obliki njenega presnovka (DMBA) po 96 urah izolirane v urinu.

Ocenjena povprečna vrednost CL_{ss} za PEG₂₀₀₀-C-DMG ± SN v stanju dinamičnega ravnovesja je bila 2,1 ± 0,6 ml/h/kg. Pri podganah in opicah se je lipidna komponenta PEG₂₀₀₀-C-DMG v nespremenjeni obliki izločila v žolču. Izločanja PEG₂₀₀₀-C-DMG pri človeku niso izmerili.

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost patisiranu in lipidnim komponentam (DLin-MC3-DMA in PEG₂₀₀₀-C-DMG) se je večala sorazmerno z večanjem odmerka v razponu, ki so ga ocenili v kliničnih študijah (10 do 500 mikrogramov na kg). Pri kroničnem odmerjanju z režimom odmerjanja 300 mikrogramov na kg vsake 3 tedne je farmakokinetika patisirana in lipidnih komponent linearna in neodvisna od časa.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Povečanje odmerka patisirana je povzročilo večje zmanjšanje TTR, konstantna raven največjega zmanjšanja pri izpostavljenosti patisiranu pa je bila dosežena pri odmerjanju 300 mikrogramov na kg vsake 3 tedne.

Medsebojno delovanje

Sestavine zdravila Onpattro niso zaviralci ali induktorji encimov ali prenašalcev citokroma P450, razen CYP2B6 (glejte poglavje 4.5). Patisiran ni substrat encimov citokroma P450.

Posebne populacije

Spol in rasa

V kliničnih študijah niso ugotovili pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih ali zmanjšanju TTR v stanju dinamičnega ravnovesja glede na spol ali raso (nebelci v primerjavi z belci).

Telesna masa

Podatkov za bolnike s telesno maso ≥ 110 kg ni na voljo.

Starejši bolniki

V študiji, nadzorovani s placebom, je bilo 62 (41,9 %) bolnikov, zdravljenih z zdravilom Onpattro, starih ≥ 65 let, 9 (6,1 %) bolnikov pa je bilo starih ≥ 75 let. Pomembnih razlik v farmakokinetičnih parametrih v stanju dinamičnega ravnovesja ali v zmanjšanju TTR pri bolnikih, starih < 65 let in ≥ 65 let, niso ugotovili.

Okvara jeter

Populacijske farmakokinetične in farmakodinamične analize niso pokazale vpliva blage jetrne okvare (vrednost bilirubina ≤ 1 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti in vrednost AST > 1 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti ali vrednost bilirubina $> 1,0$ - do $1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti in katera koli vrednost AST) na izpostavljenost patisiranu ali zmanjšanje TTR v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter. Zdravila Onpattro niso preučili pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter.

Presaditev jeter

V klinični študiji pri bolnikih z dedno transtiretinsko amiloidozo, ki so jim predhodno presadili jetra, so bili farmakokinetični parametri v stanju dinamičnega ravnovesja in zmanjšanje TTR primerljivi s tistimi, ki so jih opazili pri bolnikih brez presaditve jeter.

Okvara ledvic

Populacijske farmakokinetične in farmakodinamične analize niso pokazale vpliva blage ali zmerne okvare ledvic (eGFR ≥ 30 do < 90 ml/min/1,73m²) na izpostavljenost patisiranu ali zmanjšanje TTR v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Zdravila Onpattro niso preučili pri bolnikih s hudo ledvično okvaro ali končno odpovedjo ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksikologija

Jetra in vranica sta bila primarna ciljna organa toksičnosti pri podganah in opicah. Intravensko dajanje zdravila Onpattro je povzročilo povečanje jetrnih serumskih markerjev (alanin aminotransferaza [ALT], AST, alkalna fosfataza [ALP] in/ali celokupni bilirubin) in histopatoloških izsledkov na jetrih (hepatocelična nekroza/nekroza posamičnih celic, vnetje, odlaganje pigmenta in/ali monocitna infiltracija) pri odmerkih > 100 mikrogramov na kg vsake 4 tedne pri podganah in pri odmerkih $> 1,0$ mg/kg vsake 3 tedne pri opicah. Pri podganah so v beli pulpi vranice opazili limfoidno atrofijo/nekrozo in histiocitozo, pri opicah pa hipocelularnost v rdeči pulpi.

Na splošno so vsi izsledki, ki so jih ob koncu odmerjanja opazili v študijah toksičnosti pri podganah in opicah, pokazali popolno okrevanje po koncu 60- do 90-dnevnega obdobja okrevanja, ali pa so opazili njihovo zmanjšanje, kar kaže vsaj delno reverzibilnost.

Genotoksičnost/kancerogenost

Zdravilo Onpattro pri transgenih miših RasH2 ni pokazalo genotoksičnega potenciala *in vitro* in *in vivo* ter ni bilo kancerogeno.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri podganah so z uporabo za podgane specifičnega nadomestka patisirana opazili zmanjšanja ravni TTR ($\geq 90\%$), tiroksina ($\geq 66\%$) in vitamina A ($\geq 75\%$) v serumu pri starših, nobenih učinkov pa niso opazili na plodnost samcev ali samic, vpliv na razvoj zarodka/ploda oziroma na prenatalni/ponatalni razvoj.

Pri kuncih je zdravilo Onpattro pri odmerkih ≥ 1 mg/kg, toksičnih za mater (odmerek, enakovreden odmerku pri človeku [HED – Human Equivalent Dose], je bil 3,2-kratnik priporočenega odmerka pri človeku [RHD – Recommended Human Dose]), povzročilo spontane splave, zmanjšano preživetje zarodka/ploda in zmanjšano telesno maso ploda. Ker patisiran pri kuncih ni farmakološko aktiven, ti učinki niso posledica zmanjšanja ravni TTR, tiroksina ali vitamina A.

Intravensko dajanje zdravila Onpattro ni vplivalo na oceno sposobnosti razmnoževanja samcev pri spolno zrelih javanskih makakih.

Pri podganjih samicah v laktaciji patisiran ni bil prisoten v mleku, vendar pa so bile v njem prisotne majhne količine lipidnih komponent DLin-MC3-DMA in PEG₂₀₀₀-C-DMG (do 7 % sočasnih koncentracij v plazmi matere). Neželenih učinkov na dojene mladiče niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraen-19-il-4-(dimetilamino) butanoat) PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(miristoloksi)propanoksi]karbonilamino}propil)- ω -metoksi, polioksietilen)

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

holesterol

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

brezvodni kalijev dihidrogenfosfat

natrijev klorid

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte vial

3 leta

Po redčenju

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo sta bili dokazani za 16 ur pri sobni temperaturi (do 30 °C). Z mikrobiološkega stališča se priporoča takojšnja uporaba zdravila. Če ga uporabnik ne uporabi takoj, je sam odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, ki ne sme trajati več kot 16 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C ali pri sobni temperaturi (do 30 °C), vključno s časom infundiranja.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Če zdravila Onpattro ni možno shraniti v hladilnik, ga lahko do 14 dni shranjujete pri sobni temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I s klorobutilnim zamaškom in aluminijasto zaporko. Velikost pakiranja: 1 viala, ki vsebuje 5 ml koncentrata.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

To zdravilo je samo za enkratno uporabo.

Zdravilo Onpattro je treba pred intravenskim infundiranjem razredčiti z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml). Razredčeno raztopino za infundiranje mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, kot sledi:

- Zdravilo Onpattro vzemite iz hladilnika. Ne stresajte ga in ne mešajte ga v stresalniku Vortex.
- Če je bila viala zamrznjena, jo zavržite.
- S prostim očesom preverite, ali so v zdravilu delci oz. ali je barva spremenjena. Zdravila ne uporabite, če je spremenjene barve ali so v njem tujki. Zdravilo Onpattro je bela do belkasta, opalescentna, homogena raztopina. Na notranji površini viala je možno opaziti belo do belkasto oblogo, običajno v prostoru med tekočino in parno fazo. Prisotnost bele do belkaste obloge ne vpliva na kakovost zdravila.
- Izračunajte potreben volumen zdravila Onpattro na podlagi priporočenega odmerka na osnovi telesne mase (glejte poglavje 4.2).
- Celotno vsebino ene ali več vial izvlecite v eno sterilno injekcijsko brizgo.
- Zdravilo Onpattro filtrirajte skozi sterilni, 0,45-mikronski polietersulfonski (PES) filter v injekcijski brizgi v sterilni vsebnik.
- Izvlecite potreben volumen filtriranega zdravila Onpattro iz sterilnega vsebnika s sterilno injekcijsko brizgo.
- Potreben volumen filtriranega zdravila Onpattro razredčite v infuzijski vreči, ki vsebuje 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml), da dobite skupni volumen 200 ml. Uporabite infuzijske vreče, ki ne vsebujejo di-(2-etilheksil)-ftalata (DEHP).
- Raztopino premešajte z nežnim obračanjem vreče. Ne stresajte. Zdravila ne mešajte in ne redčite z drugimi zdravili.
- Neuporabljeni del zdravila Onpattro zavržite. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1320/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. avgust 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 04. april 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Onpattro na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnih gradiv, vključno s sredstvi obveščanja, načini razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, kjer je zdravilo Onpattro na trgu, vsi zdravstveni delavci in bolniki prejeli izobraževalna gradiva za zagotovitev varne in trajnostne uporabe zdravila v domačem okolju, s ciljem preprečiti in/ali zmanjšati pomembno ugotovljeno tveganje reakcij, povezanih z infuzijo.

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora vsebovati informacije o:

- primernosti bolnika za prejemanje infuzij na domu;

- zahtevah za dajanje infuzij na domu, vključno z razpoložljivostjo in pravočasno uporabo ustreznih zdravil za premedikacijo;
- ustrezni hitrosti infundiranja;
- znakih in simptomih reakcij, povezanih z infuzijo;
- ukrepanju v primeru pojava reakcij, povezanih z infuzijo, in v nujnih primerih;
- korakih, ki jih je treba upoštevati za preprečevanje reakcij, povezanih z infuzijo;
- razlogih, zaradi katerih morajo zdravstveni delavci razmisliti o tem, ali naj bolnik preneha prejemati infuzije doma in jih ponovno prične prejemati v zdravstveni ustanovi.

Izobraževalno gradivo za bolnike (vodnik za prejemanje infuzij na domu, v katerem so navedeni vsi koraki, ki jih je treba izvesti med prejemanjem infuzije na domu) mora vsebovati informacije o:

- načinu dajanja infuzije;
- možnosti pojava reakcij, povezanih z infuzijo;
- znakih in simptomih reakcij, povezanih z infuzijo;
- obveznosti bolnikov, da morajo zdravstvenega delavca takoj obvestiti, če se jim pojavijo znaki in simptomi reakcij, povezanih z infuzijo.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Onpattro 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje patisiran

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml vsebuje natrijev patisiranat, ki ustreza 2 mg patisirana.

Ena viala vsebuje natrijev patisiranat, ki ustreza 10 mg patisirana, v obliki lipidnih nanodelcev.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi:

DLin-MC3-DMA

PEG₂₀₀₀-C-DMG

DSPC

holesterol

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

brezvodni kalijev dihidrogenfosfat

natrijev klorid

voda za injekcije

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

10 mg/5 ml

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po redčenju
Ne stresajte in ne mešajte v stresalniku Vortex.

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1320/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Onpattro

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Onpattro 2 mg/ml sterilni koncentrat
patisiran
i.v. uporaba po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

Ne stresajte in ne mešajte v stresalniku Vortex.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

10 mg/5 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Onpattro 2 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje patisiran

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Onpattro in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden prejmete zdravilo Onpattro
3. Kako se daje zdravilo Onpattro
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Onpattro
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Onpattro in za kaj ga uporabljamo

Učinkovina v zdravilu Onpattro je patisiran.

Zdravilo Onpattro se uporablja za zdravljenje bolezni, ki se prenaša v družini, in se imenuje dedna transtiretinska amiloidoza.

Dedno transtiretinsko amiloidozo povzroča težava z beljakovino v telesu, ki se imenuje »transtiretin« (TTR).

- Ta beljakovina nastaja pretežno v jetrih in po telesu prenaša vitamin A in druge snovi.
- Pri ljudeh s to boleznijo se nenavadno oblikovane beljakovine TTR združujejo v skupke, ki se imenujejo »amiloid«.
- Amiloid se lahko nalaga okoli živcev, srca in drugih mest v telesu ter preprečuje njihovo normalno delovanje. To povzroča simptome bolezni.

Zdravilo Onpattro učinkuje tako, da zmanjšuje količino beljakovine TTR, ki nastaja v jetrih.

- To pomeni, da je v telesu manj beljakovine TTR, ki lahko oblikuje amiloid.
- To pomaga zmanjšati učinke bolezni.

Zdravilo Onpattro se uporablja samo pri odraslih.

2. Kaj morate vedeti, preden prejmete zdravilo Onpattro

Zdravila Onpattro ne smete prejeti

- če ste kdaj koli imeli resno alergijsko reakcijo na patisiran ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, preden prejmete zdravilo Onpattro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Reakcije, povezane z infuzijo

Zdravilo Onpattro se daje v obliki kapanja v veno (ta proces se imenuje »intravensko infundiranje«). Med zdravljenjem z zdravilom Onpattro se lahko pojavijo reakcije na infuzijo. Pred vsako infuzijo boste prejeli zdravila, ki pomagajo zmanjšati možnosti za reakcije, povezane z infuzijo (glejte »Zdravila, ki se dajejo med zdravljenjem z zdravilom Onpattro« v poglavju 3).

Zdravniku ali medicinski sestri takoj povejte, če opazite kakršne koli znake reakcij, povezanih z infuzijo. Ti znaki so navedeni na začetku poglavja 4.

Če imate reakcijo, povezano z infuzijo, lahko zdravnik ali medicinska sestra upočasni ali ustavi infundiranje in morda boste morali vzeti druga zdravila za obvladovanje simptomov. Ko se te reakcije ustavijo ali izboljšajo, se lahko zdravnik ali medicinska sestra odloči za ponovno uvedbo infundiranja.

Pomanjkanje vitamina A

Zdravljenje z zdravilom Onpattro zmanjšuje količino vitamina A v vaši krvi. Zdravnik vam bo izmeril ravni vitamina A. Če bo raven vitamina A nizka, bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Onpattro počakal, da se raven vitamina A normalizira in da simptomi zaradi pomanjkanja vitamina A izzvenijo. Simptomi pomanjkanja vitamina A lahko vključujejo:

- poslabšanje nočnega vida, suhe oči, slabovidnost, zamegljen ali nejasen vid.

Če imate v času uporabe zdravila Onpattro težave z vidom ali kakršne koli druge težave z očmi, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vas bo morda napotil na pregled k specialistu za oči, če bo to potrebno.

Zdravnik vam bo naročil, da v času zdravljenja z zdravilom Onpattro vsak dan vzamete dodatek vitamina A.

Tako previsoke kot prenizke ravni vitamina A lahko škodujejo razvoju vašega nerojenega otroka. Ženske v rodni dobi zato ne smejo biti noseče, ko se začnejo zdraviti z zdravilom Onpattro, in morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje »Nosečnost, dojenje in kontracepcija« spodaj).

Če nameravate zanositi, o tem obvestite zdravnika. Zdravnik vam bo morda naročil, da prenehate jemati zdravilo Onpattro. Zdravnik bo zagotovil, da so se vam ravni vitamina A vrnile na normalne vrednosti, preden lahko poskušate zanositi.

Obvestite zdravnika, če ste nenačrtovano zanosili. Zdravnik vam bo morda naročil, da prenehate jemati zdravilo Onpattro. V prvem trimesečju vam zdravnik lahko naroči, da prenehate jemati dodatek vitamina A. Zadnjih 6 mesecev nosečnosti morate nadaljevati z jemanjem dodatka vitamina A, če se ravni vitamina A v krvi še niso vrnile na normalno vrednost, saj obstaja povečano tveganje pomanjkanja vitamina A v zadnjih 3 mesecih nosečnosti.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Onpattro se ne priporoča pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Onpattro

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo. Pomembno je, da obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete katero od naslednjih zdravil, saj vam bo zdravnik morda moral zmanjšati odmerke:

- bupropion, ki se uporablja za zdravljenje depresije in kot pomoč pri odvijanju od kajenja
- efavirenz, ki se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV in aidsa

Nosečnost, dojenje in kontracepcija

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete zdravljenje s tem zdravilom.

Ženske v rodni dobi

Zdravilo Onpattro bo v vaši krvi zmanjšalo raven vitamina A, ki je pomemben za normalen razvoj vašega nerojenega otroka. Če ste ženska v rodni dobi, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom Onpattro. Z zdravnikom ali medicinsko sestro se pogovorite o primernih načinih kontracepcije. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Onpattro je treba izključiti nosečnost.

Nosečnost

Če ste noseči, zdravila Onpattro ne smete jemati, razen če vam to svetuje zdravnik. Če ste ženska v rodni dobi in nameravate uporabljati zdravilo Onpattro, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Sestavine zdravila Onpattro lahko prehajajo v materino mleko. Z zdravnikom se posvetujte o prenehanju dojenja ali zdravljenja z zdravilom Onpattro.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Onpattro naj ne bi imelo vpliva ali naj bi imelo zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravnikvam bo povedal, ali vam vaše stanje dovoljuje varno upravljanje vozil in strojev.

Zdravilo Onpattro vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 3,99 miligramov (mg) natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na mililiter (ml). To je enako 0,2 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako se daje zdravilo Onpattro

Koliko zdravila Onpattro boste prejeli

- Zdravnik bo na podlagi vaše telesne mase izračunal količino zdravila Onpattro, ki jo boste prejeli.
- Običajni odmerek zdravila Onpattro je 300 mikrogramov na kilogram (kg) telesne mase, ki se daje vsake 3 tedne.

Kako se daje zdravilo Onpattro

- Zdravilo Onpattro vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra.
- Daje se s kapanjem v veno (»intravensko infundiranje«), ki običajno traja približno 80 minut.

Če nimate težav z infuzijami v bolnišnici, se lahko zdravnik z zdravstvenim delavcem dogovori, da vam bo infuzije dajal doma.

Zdravila, ki se dajejo med zdravljenjem z zdravilom Onpattro

Približno 60 min pred vsakim infundiranjem zdravila Onpattro boste prejeli zdravila, ki pomagajo zmanjšati tveganje reakcij, povezanih z infuzijo (glejte poglavje 4). Ta vključujejo antihistaminike, kortikosteroid (zdravilo, ki zavira vnetje) in zdravilo za lajšanje bolečin.

Kako dolgo uporabljati zdravilo Onpattro

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo boste morali prejemati zdravilo Onpattro. Ne prenehajte se zdraviti z zdravilom Onpattro, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Onpattro, kot bi smeli

To zdravilo vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra. V malo verjetnem primeru, da boste prejeli preveč zdravila (prevelik odmerek), bosta zdravnik ali medicinska sestra preverila, ali imate neželene učinke.

Če ste izpustili odmerek zdravila Onpattro

Če izpustite obisk za dajanje zdravila Onpattro, se z zdravnikom ali medicinsko sestro dogovorite za naslednji termin za prejem zdravljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Reakcije, povezane z infuzijo

Reakcije, povezane z infuzijo, so zelo pogoste (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).

Zdravniku ali medicinski sestri takoj povejte, če se vam med zdravljenjem pojavi kateri od naslednjih znakov reakcije, povezane z infuzijo. Morda bo treba infundiranje upočasniti ali ustaviti, vi pa boste morda morali vzeti druga zdravila za zdravljenje reakcije.

- bolečina v trebuhu
- občutek slabosti (siljenje na bruhanje)
- telesne bolečine, vključno z bolečino v hrbtu, vratu ali sklepih
- glavobol
- občutek utrujenosti (utrujenost)
- mrzlica
- omotica
- kašelj, zasoplost ali druge težave z dihanjem
- rdečina obraza ali telesa (zardevanje), topla koža, izpuščaj ali srbenje
- nelagodje ali bolečina v prsnem košu
- hiter srčni utrip
- nizek ali visok krvni tlak; nekateri bolniki so med infundiranjem zaradi nizkega krvnega tlaka omedleli
- bolečina, rdečina, pekoč občutek ali oteklina na mestu infundiranja ali okoli njega
- otekanje obraza
- spremenjen zvok ali ton vašega glasu (hripavost)

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- otekanje rok ali nog (periferni edem)

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- bolečina v sklepih (artralgija)
- mišični krči
- prebavne motnje (dispepsija)
- kratka sapa (dispneja)
- rdečina kože (eritem)
- omotica ali omedlevica (vrtoglavica)
- zamašen nos ali izcedek iz nosu (rinitis)
- draženje ali okužba dihal (sinusitis, bronhitis)

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 infuzij

- iztekanje zdravila v okolno tkivo na mestu infundiranja, kar lahko povzroči oteklino ali pordelost

Če opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, o tem obvestite zdravnika ali medicinsko sestro.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Onpattro

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Če zdravila Onpattro ni možno shraniti v hladilnik, ga lahko do 14 dni shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C).

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Zdravilo, ki ga ne uporabljate več, bo zavrgel zdravstveni delavec. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Onpattro

- Učinkovina je patisiran.
- En ml vsebuje natrijev patisiranat, ki ustreza 2 mg patisirana.
- Ena viala vsebuje natrijev patisiranat, ki ustreza 10 mg patisirana.

- Druge sestavine zdravila so DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraen-19-il-4-(dimetilamino) butanoat), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(miristoloksi)propanoksi]karbonilamino}propil)- ω -metoksi, polioksietilen), DSPC (1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfoholin), holesterol, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, brezvodni kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid in voda za injekcije (glejte »Zdravilo Onpattro vsebuje natrij« v poglavju 2).

Izgled zdravila Onpattro in vsebina pakiranja

- Zdravilo Onpattro je bel do belkast, opalescenten, homogen koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat).
- Zdravilo Onpattro je na voljo v škatlah, ki vsebujejo po eno vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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@genesispharmagroup.com

България

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

Nederland

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

Česká republika

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

Norge

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

Danmark

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

Österreich

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

Deutschland

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

Polska

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

Ελλάδα

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Potrebna premedikacija

Vsi bolniki morajo pred infundiranjem zdravila Onpattro prejeti premedikacijo za zmanjšanje tveganj reakcij, povezanih z infuzijo. Na dan infundiranja zdravila Onpattro je treba bolniku vsaj 60 minut pred začetkom infundiranja dati vsako od naslednjih zdravil:

- intravenski kortikosteroid (deksametazon 10 mg ali enakovredno zdravilo)
- peroralni paracetamol (500 mg)
- intravenski zaviralec histaminskega receptorja H1 (difenhidramin 50 mg ali enakovredno zdravilo)
- intravenski zaviralec histaminskega receptorja H2 (ranitidin 50 mg ali enakovredno zdravilo)

Če zdravila za premedikacijo niso na voljo ali jih bolnik po intravenski poti ne prenaša, lahko enakovredna zdravila prejme peroralno.

Če je klinično indicirano, je možno odmerek kortikosteroida postopoma zmanjševati v korakih po največ 2,5 mg do najmanjšega odmerka 5 mg deksametazona (intravensko, i.v.) ali enakovrednega zdravila. Bolnik mora pred vsakim zmanjšanjem odmerka kortikosteroida za premedikacijo prejeti vsaj 3 zaporedne infuzije brez pojava reakcij, povezanih z infuzijo.

Po potrebi se lahko daje dodatne ali večje odmerke enega ali več zdravil za premedikacijo, da se zmanjša tveganje reakcij, povezanih z infuzijo.

Priprava raztopine za infundiranje

To zdravilo je samo za enkratno uporabo.

Zdravilo Onpattro je treba pred intravenskim infundiranjem razredčiti z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml). Razredčeno raztopino za infundiranje mora pripraviti zdravstveni delavec z aseptično tehniko, kot sledi:

- Zdravilo Onpattro vzemite iz hladilnika. Ne stresajte ga in ne mešajte ga v stresalniku Vortex.
- Če je bila viala zamrznjena, jo zavržite.
- S prostim očesom preverite, ali so v zdravilu delci oz. ali je barva spremenjena. Zdravila ne uporabite, če je spremenjene barve ali so v njem tujki. Zdravilo Onpattro je bela do belkasta, opalescentna, homogena raztopina. Na notranji površini vial je možno opaziti belo do belkasto oblogo, običajno v prostoru med tekočino in parno fazo. Prisotnost bele do belkaste obloge ne vpliva na kakovost zdravila.
- Izračunajte potreben volumen zdravila Onpattro na podlagi priporočenega odmerka na osnovi telesne mase.
- Celotno vsebino ene ali več vial izvlecite v eno sterilno injekcijsko brizgo.
- Zdravilo Onpattro filtrirajte skozi sterilni, 0,45-mikronski polietersulfonski (PES) filter v injekcijski brizgi v sterilni vsebnik.
- Izvlecite potreben volumen filtriranega zdravila Onpattro iz sterilnega vsebnika s sterilno injekcijsko brizgo.
- Potreben volumen filtriranega zdravila Onpattro razredčite v infuzijski vreči, ki vsebuje 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml), da dobite skupni volumen 200 ml. Uporabite infuzijske vreče, ki ne vsebujejo di-(2-etilheksil)-ftalata (DEHP).
- Raztopino premešajte z nežnim obračanjem vreče. Ne stresajte. Zdravila ne mešajte in ne redčite z drugimi zdravili.
- Neuporabljeni del zdravila Onpattro zavržite. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.
- Zdravilo Onpattro ne vsebuje konzervansov. Razredčeno raztopino infundirajte takoj po pripravi. Razredčeno raztopino, ki je ne uporabite takoj, shranjujte v infuzijski vreči pri sobni temperaturi (do 30 °C) ali pri temperaturi 2 °C - 8 °C do največ 16 ur (vključno s časom infundiranja). Ne zamrzujte.

Uporaba

Zdravilo Onpattro je za intravensko uporabo.

- Zdravilo Onpattro je treba pred intravenskim infundiranjem razredčiti.
- Uporabiti je treba namensko linijo z infuzijskim kompletom, ki vsebuje 1,2-mikronski linijski filter za infundiranje iz PES. Infuzijski komplet ne sme vsebovati di-(2-etilheksil)-ftalata (DEHP).
- Razredčeno raztopino zdravila Onpattro se infundira intravensko v približno 80-minutnem obdobju z začetno hitrostjo infundiranja približno 1 ml/min prvih 15 minut, nato pa se jo poveča na približno 3 ml/min za preostali čas infundiranja. V primeru reakcije, povezane z infuzijo, je možno trajanje infundiranja podaljšati.

- Zdravilo Onpattro je treba infundirati skozi zavarovano, stalno linijo venskega dostopa. Mesto infundiranja je treba med uporabo zdravila spremljati zaradi morebitne infiltracije. Pri sumu na ekstravazacijo je treba ravnati v skladu z lokalno ustaljeno prakso za učinkovine, ki niso mehurjevci.
- Bolnika je treba med infundiranjem opazovati, in, če je to klinično indicirano, tudi po infundiranju.

Po končanem infundiranju je treba intravenski komplet za infundiranje splakniti z 0,9-odstotno raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml), s čimer zagotovite, da je bolnik prejel celoten odmerek zdravila.

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO
POGOJEV DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za patisiran je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Glede na razpoložljive podatke o disfoniji iz kliničnih preskušanj in spontanah poročil, ki so v nekaterih primerih vključevali tesno časovno povezavo, izzvenenje neželenega učinka po prekinitvi uporabe zdravila in/ali njegov ponovni pojav ob ponovni uvedbi zdravila, ter glede na verjetni mehanizem delovanja, poročevalec odbora PRAC meni, da obstaja razumna možnost vzročne povezave med patisiranom in disfonijo. Odbor PRAC je sklenil, da je treba v skladu s tem ustrezno spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo patisiran.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za patisiran odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) patisiran, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.