

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Onpattro 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller patisirannatrium motsvarande 2 mg patisiran.

En injektionsflaska innehåller patisirannatrium motsvarande 10 mg patisiran formulerat som lipidnanopartiklar.

Hjälpämnen med känd effekt

En ml koncentrat innehåller 3,99 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Vit till benvit, opalskimrande homogen lösning (pH: 6,3-7,5).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Onpattro är avsett för behandling av ärftlig transtyretinamyloidos (hATTR amyloidos, Skelleftesjukan) hos vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller 2.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska påbörjas under överinseende av läkare som har kunskap om hantering av amyloidos.

Dosering

Den rekommenderade dosen av Onpattro är 300 mikrogram per kg kroppsvikt administrerat som intravenös (i.v.) infusion en gång var tredje vecka.

Doseringen baseras på faktisk kroppsvikt. För patienter som väger ≥ 100 kg är den maximala rekommenderade dosen 30 mg.

Tillskott med ungefär 2 500 IE vitamin A per dag rekommenderas för patienter som behandlas med Onpattro (se avsnitt 4.4).

Nödvändig premedicinering

Alla patienter bör få premedicinering före administrering av Onpattro för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner (IRR) (se avsnitt 4.4). Vart och ett av följande läkemedel ska ges på dagen för Onpattro-infusion, minst 60 minuter innan infusionen påbörjas:

- intravenös kortikosteroid (dexametason 10 mg eller motsvarande)
- peroralt paracetamol (500 mg)
- intravenös H1-blockerare (difenhydramin 50 mg eller motsvarande)
- intravenös H2-blockerare (ranitidin 50 mg eller motsvarande).

För premedicinering som inte finns tillgänglig eller inte tolereras intravenöst kan motsvarande läkemedel administreras peroralt.

Om kliniskt indicerat kan kortikosteroiddosen trappas ned i steg om högst 2,5 mg till en minimidos på 5 mg dexametason (i.v.) eller motsvarande. Patienten bör ha fått minst tre på varandra följande i.v.-infusioner av Onpattro utan att uppleva några IRR före varje minskning av premedicinering med kortikosteroid.

Ytterligare eller högre doser av ett eller flera premedicineringsläkemedel kan vid behov administreras för att minska risken för IRR (se avsnitten 4.4 och 4.8).

Missad dos

Om en dos har missats ska Onpattro administreras så snart som möjligt.

- Om Onpattro administreras inom 3 dagar efter den missade dosen ska dosering fortsätta enligt patientens ursprungliga schema.
- Om Onpattro administreras mer än 3 dagar efter den missade dosen ska dosering fortsätta var tredje vecka därefter.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för patienter ≥ 65 års ålder (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (bilirubin ≤ 1 x övre normalgräns (upper limit of normal, ULN) och ASAT > 1 x ULN eller bilirubin $> 1,0$ till $1,5$ x ULN och alla ASAT-värden). Onpattro har inte studerats hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion och bör inte användas hos sådana patienter om inte den förväntade kliniska nyttan uppväger den potentiella risken (se avsnitt 5.2).

Levertransplantation

Onpattro har inte studerats hos patienter med tidigare levertransplantation. Inga dosjusteringar anses dock vara nödvändiga.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig vid lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet [estimated glomerular filtration rate, eGFR] ≥ 30 till < 90 ml/min/1,73 m²). Onpattro har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom och bör inte användas hos sådana patienter om inte den förväntade kliniska nyttan uppväger den potentiella risken (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Onpattro för barn eller ungdomar < 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Onpattro är avsett för intravenös användning.

- Onpattro måste spädas före intravenös infusion (se anvisningar i avsnitt 6.6).
- En särskilt avsett slang med ett infusionsset försett med ett inbyggt infusionsfilter av typen 1,2 mikrometer polyetersulfonfilter (PES-filter) måste användas. Infusionsseten och slangarna måste vara fria från di(2-etylhexyl)ftalat (DEHP).
- Den spädda lösningen med Onpattro ska infunderas intravenöst under ungefär 80 minuter med en initial infusionshastighet på ungefär 1 ml/min under de första 15 minuterna, följt av en ökning till ungefär 3 ml/min under resten av infusionen. Infusionstiden kan ökas i händelse av en IRR (se avsnitt 4.4).
- Onpattro måste administreras genom en intravenös infart med fritt flöde. Infusionsstället ska övervakas för eventuell infiltration under administrering. Misstänkt extravasering ska hanteras i enlighet med lokala standardrutiner för icke-kärlretande ämnen.
- Patienten ska observeras under infusion och, om kliniskt indicerat, efter infusion (se avsnitt 4.4).
- Det intravenösa infusionssetet ska spolras med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%) efter slutförd infusion för att säkerställa att allt läkemedel har administrerats.

Infusion av Onpattro i hemmet kan övervägas för patienter som har tolererat minst 3 infusioner väl på kliniken. Beslut om att patient ska få infusioner i hemmet ska tas efter utvärdering och rekommendation av den behandlande läkaren. Infusioner i hemmet ska administreras av sjukvårdspersonal.

4.3 Kontraindikationer

Svår överkänslighet (t.ex. anafylaxi) mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Infusionsrelaterade reaktioner

IRR har observerats hos patienter som behandlats med Onpattro. Hos de patienter som upplevt en IRR så upplevde majoriteten sin första IRR under någon av de första två infusionerna (se avsnitt 4.8). De vanligaste symtomen (rapporterades hos $\geq 2\%$ av patienter) på IRR var rodnad/värmevallning, ryggsmärta, illamående, buksmärta, dyspné och huvudvärk genomgående i kliniska studier. IRR kan även omfatta hypotension och synkope.

För att minska risken för IRR ska patienter få premedicinering på dagen för infusion med Onpattro, minst 60 minuter innan infusionen påbörjas (se avsnitt 4.2). Om en IRR inträffar, bör man överväga att sänka hastigheten på eller avbryta infusionen och ge medicinsk behandling (t.ex. kortikosteroider eller annan symptomatisk behandling) enligt vad som är kliniskt indicerat. Om infusionen avbryts, kan man överväga att återuppta den med en långsammare infusionshastighet efter att symtomen återgått till det normala. Infusionen med Onpattro ska sättas ut permanent i händelse av allvarlig eller livshotande IRR.

En del patienter som upplever IRR kan ha fördel av en långsammare infusionshastighet eller ytterligare eller högre doser av ett eller flera premediceringsläkemedel i samband med efterföljande infusioner för att minska risken för IRR.

Vitamin A-brist

Genom att minska TTR-protein i serum leder Onpattro-behandling till en minskning av vitamin A (retinol)-nivåer i serum (se avsnitt 5.1). Vitamin A-nivåer i serum under den nedre normalgränsen ska korrigeras och alla ögonsymtom eller -tecken orsakade av vitamin A-brist bör utvärderas före initiering av behandling med Onpattro.

Patienter som får Onpattro bör ta peroralt tillskott på ungefär 2 500 IE vitamin A per dag för att minska den potentiella risken för okulär toxicitet på grund av vitamin A-brist. Konsultation för oftalmologisk bedömning rekommenderas om patienter utvecklar ögonsymtom som tyder på vitamin A-brist, inklusive försämrat mörkerseende eller nattblindhet, ihållande torra ögon, ögoninflammation, inflammation eller sårbildning på hornhinnan, hornhinnefortjockning eller perforation av hornhinnan.

Vitamin A-nivåer i serum bör inte användas som vägledning för tillskott av vitamin A under behandling med Onpattro (se avsnitt 4.5).

Under graviditetens första 60 dagar kan både för höga och för låga vitamin A-nivåer vara förknippade med en ökad risk för fosterskador. Därför ska graviditet uteslutas före initiering av Onpattro och fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod. Om en kvinna planerar att bli gravid ska Onpattro och tillskott av vitamin A sättas ut och vitamin A-nivåerna i serum ska övervakas och ha återgått till de normala innan befruktning försök inleds.

I händelse av en oplanerad graviditet ska Onpattro sättas ut (se avsnitt 4.6). Tillskott av vitamin A bör sättas ut under den första trimestern, såvida inte den gravida kvinnan har kliniska tecken på vitamin A-brist. Om sådana tecken finns bör tillskott av vitamin A inte överstiga 2 500 IE per dag. Därefter ska tillskott av vitamin A på 2 500 IE per dag återupptas under den andra och tredje trimestern om vitamin A-nivåerna i serum ännu inte återgått till de normala, på grund av den ökade risken för vitamin A-brist under den tredje trimestern.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 3,99 mg natrium per ml vilket motsvarar 0,2 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag på 2 g natrium för en vuxen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella kliniska läkemedelsinteraktionsstudier har gjorts. Onpattro förväntas inte påverkas av hämmare eller inducerare av cytokrom P450-enzym eller orsaka interaktioner mellan läkemedel, med undantag för induktion och tidsberoende hämning av CYP2B6 *in vitro*. Nettoeffekten på CYP2B6-substrat (t.ex. bupropion och efavirenz) *in vivo* är okänd.

Vitamin A-testning

Serum-TTR är en bärare av retinolbindande protein som underlättar transporten av vitamin A i blodet. Behandling med Onpattro minskar nivåerna av TTR i serum, vilket leder till minskade nivåer av retinolbindande protein och vitamin A i serum. Transport och vävnadsupptag av vitamin A kan emellertid ske genom alternativa mekanismer i frånvaro av retinolbindande protein. Till följd av detta, under behandling med Onpattro, speglar inte laboratorietester för vitamin A i serum den totala mängden vitamin A i kroppen och bör inte användas som vägledning för tillskott av vitamin A (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Behandling med Onpattro minskar nivåerna av vitamin A i serum. Både för höga och för låga vitamin A-nivåer kan vara förknippade med en ökad risk för fosterskador. Därför ska graviditet uteslutas före initiering av behandling och fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod. Om en kvinna planerar att bli gravid ska Onpattro och tillskott av vitamin A sättas ut och vitamin A-nivåerna i serum ska övervakas och ha återgått till de normala innan befruktning försök inleds.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av Onpattro hos gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). På grund av potentiell teratogen risk orsakad av obalanserade vitamin A-nivåer ska Onpattro inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling. Som försiktighetsåtgärd ska nivåerna av vitamin A och sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) hos modern mätas tidigt under graviditeten (se avsnitt 5.3). Fostret ska övervakas noga i händelse av oplanerad graviditet, särskilt under första trimestern (se avsnitt 4.4). Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandling med Onpattro.

Amning

Det är okänt om Onpattro utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga toxikologiska djurdata har visat utsöndring av små mängder av lipidkomponenterna DLin-MC3-DMA och PEG₂₀₀₀-C-DMG i mjölk (se avsnitt 5.3).

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Onpattro efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av Onpattro på fertilitet hos människa. Ingen påverkan på manlig eller kvinnlig fertilitet sågs i djurstudier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på de farmakodynamiska och farmakokinetiska profilerna anses Onpattro ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterades hos patienter behandlade med Onpattro var perifert ödem (29,7 %) och infusionsrelaterade reaktioner (18,9 %). Den enda biverkningen som ledde till utsättning av Onpattro var en infusionsrelaterad reaktion (0,7 %).

Tabellista över biverkningar

Biverkningarna presenteras enligt föredragen terminologi enligt MedDRA och MedDRA-databasen om klassificering av organsystem enligt frekvens. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna enligt fallande svårighetsgrad. Frekvensen för biverkningarna uttrycks enligt följande kategorier:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Tabell 1: Biverkningar som rapporterats för Onpattro 300 mikrogram per kg

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Bronkit	Vanliga
	Sinuit	Vanliga
	Rinit	Vanliga
Immunsystemet	Infusionsrelaterad reaktion	Mycket vanliga
Öron och balansorgan	Yrsel	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Vanliga
Magtarmkanalen	Dyspepsi	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Erytem	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	Vanliga
	Muskelspasmer	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Perifert ödem	Mycket vanliga
	Extravasering	Mindre vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infusionsrelaterade reaktioner

Symtom på IRR omfattar men är inte begränsade till: artralgi eller smärta (inklusive smärta i rygg, nacke eller muskuloskeletal smärta), värmevallning/rodnad (inklusive erytem i ansiktet eller varm hud), illamående, buksmärta, dyspné eller hosta, obehag i bröstet eller bröstsmärta, huvudvärk, utslag, frossa, yrsel, utmattning, ökad hjärtfrekvens eller hjärtklappning, hypotoni som kan omfatta synkope, hypertoni och ansiktsödem.

I kliniska studier fick alla patienter premedicinering med en kortikosteroid, paracetamol samt H1- och H2-blockerare för att minska risken för IRR. I den dubbelblindade placebokontrollerade studien upplevde 18,9 % av patienter som behandlades med Onpattro IRR jämfört med 9,1 % av placebobehandlade patienter. Hos patienter behandlade med Onpattro var alla IRR antingen lindriga (95,2 %) eller måttliga (4,8 %) i svårighetsgrad. Bland patienter som behandlades med Onpattro och som upplevde en IRR upplevde 78,6 % en första IRR under någon av de första två infusionerna. Frekvensen av IRR minskade med tiden. Få IRR ledde till avbrytande av infusion. IRR ledde till permanent utsättning av Onpattro hos < 1 % av patienter i kliniska studier. För klinisk handläggning av IRR, se avsnitt 4.4.

Perifert ödem

I den placebokontrollerade studien rapporterades perifert ödem hos 29,7 % av patienter som behandlades med Onpattro och 22,1 % av placebobehandlade patienter. Alla händelser var lindriga till måttliga i svårighetsgrad och ledde inte till utsättning av behandling. Hos patienter som behandlades med Onpattro minskade frekvensen av händelser över tid.

Extravasering

Extravasering observerades vid < 0,5 % av infusionerna i kliniska studier. Tecken och symtom omfattade flebit eller tromboflebit, svullnad vid infusions- eller injektionsstället, dermatit (subkutan inflammation), cellulit, erytem eller rodnad vid injektionsstället, sveda eller smärta vid injektionsstället.

Immunogenicitet

Antikroppar mot Onpattro utvärderades genom att mäta antikroppar specifika mot PEG₂₀₀₀-C-DMG, en lipidkomponent som är exponerad på ytan av Onpattro. I de placebokontrollerade och öppna kliniska studierna utvecklade 7 av 194 (3,6%) av patienter med hATTR-amyloidosis antikroppar mot

läkemedlet under behandling med Onpattro. En ytterligare patient hade tidigare existerande antikroppar mot läkemedlet. Antikroppstitrar mot läkemedlet var låga och övergående utan bevis på effekt på klinisk effekt, säkerhetsprofil eller farmakokinetiska eller farmakodynamiska profiler för Onpattro.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I händelse av en överdos rekommenderas det att patienten övervakas för eventuella tecken eller symtom på biverkningar och ges symptomrelaterad behandling, enligt vad som är lämpligt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga medel med verkan på nervsystemet, ATC-kod: N07XX12

Verkningsmekanism

Onpattro innehåller patisiran, en dubbelsträngad liten interfererande ribonukleinsyra (small interfering ribonucleic acid, siRNA) som specifikt riktar sig mot en genetisk bevarad sekvens i den icke-translaterade 3'-regionen av alla mutant- och vildtyp-TTR-mRNA. Patisiran är formulerat som lipidnanopartiklar för att leverera siRNA till hepatocyter, den primära källan för TTR-protein i cirkulationen. Genom en naturlig process som kallas RNA-interferens (RNAi) orsakar patisiran katalytisk nedbrytning av TTR-mRNA i levern vilket leder till en minskning av TTR-protein i serum.

Farmakodynamisk effekt

Genomsnittligt serum-TTR minskades med ungefär 80 % inom 10 till 14 dagar efter en enstaka dos med 300 mikrogram per kg Onpattro. Med upprepade doser var tredje vecka var genomsnittlig minskning av serum-TTR efter 9 och 18 månader med behandling 83 % respektive 84 %. Minskningen av serum-TTR bibehölls med fortsatt dosering

Serum-TTR är en bärare av retinolbindande protein som underlättar transporten av vitamin A i blodet. Genomsnittliga minskningar med retinolbindande protein på 45 % och vitamin A på 62 % i serum observerades under 18 månader (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Klinisk effekt

Onpattros effekt studerades i en randomiserad, dubbelblind och placebokontrollerad studie med 225 hATTR-amyloidos-patienter med en TTR-mutation och symtomatisk polyneuropati. Patienter randomiserades i förhållandet 2:1 till att få 300 mikrogram per kg Onpattro eller placebo via intravenös infusion en gång var tredje vecka under 18 månader. Alla patienter fick premedicinering med en kortikosteroid, paracetamol samt H1- och H2-blockerare.

I studien fick 148 patienter Onpattro och 77 patienter fick placebo. Medianpatientålder vid baslinjen var 62 (intervall 24 till 83) år och 74 % av patienterna var män, 26 % var kvinnor. Trettionio (39) olika TTR-mutationer var representerade. De vanligaste ($\geq 5\%$) var V30M (43 %), A97S (9 %), T60A (7 %), E89Q (6 %) och S50R (5 %). Ungefär 10 % av patienterna hade en V30M-mutation och tidig symtomdebut (< 50 års ålder). Vid baslinjen hade 46 % av patienterna sjukdom i stadie 1 (oförsämrad gångförmåga, mestadels lindrig sensorisk, motorisk och autonom neuropati i nedre extremiteter) och 53 % hade sjukdom i stadie 2 (krävde assistans i samband med gång, mestadels måttlig

försämringsprogression i nedre extremiteter, övre extremiteter och bål). Ungefär hälften (53 %) av patienterna hade fått tidigare behandling med tafamidismeglumin eller diflunisal. Fyrtionio procent (49 %) och 50 % av patienterna hade New York Heart Association (NYHA) klass I respektive II. Cirka hälften av patienterna (56 %) hade fördefinierad kardiologisk påverkan (definierat som väggjocklek i vänsterkammaren vid baslinjen på ≥ 13 mm utan anamnes på hypertoni eller aortaklaffsjukdom). Patientdemografi och baslinjeegenskaper var balanserade mellan patientgrupperna, förutom en högre andel patienter inom Onpattro-gruppen med en icke-V30M-mutation (62 % jämfört med 48 %). Nittiotre procent (93 %) av Onpattro-behandlade och 62 % av placebobehandlade patienter fullföljde 18 månader med tilldelad behandling.

Det primära effektmåttet var förändringen från baslinjen till 18 månader enligt modifierad skala för neuropatisk försämring +7 (modified Neurologic Impairment Score +7, mNIS+7). Detta effektmått är ett sammansatt mått på motorisk, sensorisk och autonom polyneuropati inklusive bedömningar av motorisk styrka, reflexer, kvantitativ sensorisk testning, nervöverledningsstudier och ortostatiskt blodtryck med en poäng som varierar från 0 till 304 poäng där en högre poäng anger förvärrad nedsättning.

En statistiskt signifikant fördel av mNIS+7 med Onpattro jämfört med placebo observerades vid 18 månader (tabell 2). Fördelar jämfört med placebo observerades även tvärsöver alla mNIS+7-komponenter. Förändringar observerades också vid 9 månader, den första bedömningen efter baslinjen i studien, där behandling med Onpattro ledde till en skillnad i behandlingen på 16,0 poäng, med en medelförändring från baslinjen på -2,0 poäng jämfört med en ökning på 14,0 poäng med placebo. I en tröskelanalys av mNIS+7 (förändring från baslinjen på < 0 poäng) upplevde 56,1 % av patienterna behandlade med Onpattro, jämfört med 3,9 % av placebobehandlade patienter, en förbättring av mNIS+7 ($p < 0,001$).

Patienter som behandlades med Onpattro upplevde statistiskt signifikanta fördelar med avseende på alla sekundära resultatmått jämfört med patienter som fick placebo (alla $p < 0,001$) (tabell 2).

Det huvudsakliga sekundära resultatmålet var förändringen från baslinjen till 18 månader enligt totalpoäng på Norfolk-skalan om livskvalitet vid diabetesneuropati (Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy, QoL-DN). Frågeformuläret Norfolk QoL-DN (patientrapporterat) omfattar områden som relaterar till nervfunktion i små nervfibrer, stora nervfibrer och autonom nervfunktion, symtom och aktiviteter i dagligt liv med en totalpoäng varierande från -4 till 136, där en högre poäng anger en försämring av livskvalitet. Vid 18 månader observerades en fördel med Onpattro jämfört med placebo tvärsöver alla områden av Norfolk QoL-DN och 51,4 % av patienter behandlade med Onpattro upplevde en förbättring av livskvalitet (förändring av Norfolk QoL-DN från baslinjen med < 0 poäng) jämfört med 10,4 % av placebobehandlade patienter. Förbättring observerades vid 9 månader, den första bedömningen efter baslinjen i studien.

Tabell 2: Kliniska effektresultat från den placebokontrollerade studien

Resultatmått ^a	Baslinje, genomsnitt (SD)		Förändring från baslinjen vid 18 månader, genomsnittlig LS (SEM)		(Onpattro – placebo) Behandlingskillnad, genomsnittlig LS (95 % KI)	p-värde
	Onpattro N = 148	Placebo N = 77	Onpattro	Placebo		
Primärt						
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
Sekundärt						
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 gångtest (m/sek) ^c	0,80 (0,40)	0,79 (0,32)	0,08 (0,02)	-0,24 (0,04)	0,31 (0,23, 0,39)	p < 0,001
mBMI ^d	970 (210)	990 (214)	-3,7 (9,6)	-119 (14,5)	116 (82, 149)	p < 0,001
COMPASS 31 ^b	30,6 (17,6)	30,3 (16,4)	-5,3 (1,3)	2,2 (1,9)	-7,5 (-11,9, -3,2)	p < 0,001

SD = standardavvikelse, Genomsnittlig LS = genomsnittlig minstakvadratmetod (least squares mean), SEM = standardmätosäkerhet (standard error of the mean), KI = konfidensintervall, NIS-W, NIS-svaghet (motorisk styrka), R-ODS = patientrapporterad förmåga att utföra aktiviteter i dagligt liv (Rasch-Built Overall Disability), 10-meters gångtest (gånghastighet); mBMI = nutritionstatus (modified body mass index), COMPASS 31 = patientrapporterade symtompöäng (Composite Autonomic Symptom Score 31)

^aAlla resultatmått analyserades genom att använda metoden blandeffektmodell med upprepade mått (mixed-effect model repeated measures, MMRM).

^bEn lägre siffra anger mindre nedsättning/färre symtom.

^cEn högre siffra anger mindre funktionshinder/mindre försämring.

^dmBMI: kroppsmasseindex (body mass index, BMI; kg/m²) multiplicerat med serumalbumin (g/l), en högre siffra anger bättre nutritionstatus; nutritionstatus gynnade Onpattro så tidigt som vid 3 månader.

Patienter som fick Onpattro upplevde liknande fördelar jämfört med placebo av mNIS+7- och Norfolk QoL-DN-poäng tvärsöver alla undergrupper, inklusive ålder, kön, ras, region, NIS-poäng, V30M-mutationsstatus, tidigare användning av tafamidismeglumin eller diflunisal, sjukdomsstadie och patienter med fördefinierad kardiologisk påverkan. Patienter upplevde nytta tvärsöver alla TTR-mutationer och det fullständiga spannet av sjukdomssvårighetsgrad som studerades.

Hos patienter med fördefinierad kardiologisk påverkan visade centralbedömda EKG minskningar av väggtjocklek i vänsterkammaren (genomsnittlig skillnad LS: -0,9 mm [95 % KI -1,7, -0,2]) och longitudinell strain (genomsnittlig skillnad LS: -1,37 % [95 % KI -2,48, -0,27]) med Onpattro-behandling jämfört med placebo. N-terminal pro-B-typ natriuretisk peptid (NT-proBNP) var 727 ng/l och 711 ng/l vid baslinjen (geometriskt genomsnitt) för Onpattro-behandlade respektive placebobehandlade patienter. Vid 18 månader var det justerade geometriska genomsnittsförhållandet jämfört med baslinjen 0,89 med Onpattro och 1,97 med placebo (förhållande 0,45; p < 0,001), vilket motsvarar 55 % skillnad till fördel för Onpattro.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Onpattro för alla grupper av den pediatrika populationen för hATTR-amyloidos (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för Onpattro karakteriserades genom mätning av plasmakoncentrationer av patisiran och lipidkomponenterna DLin-MC3-DMA och PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Absorption

Mer än 95 % av patisiran i cirkulationen är förknippat med lipidnanopartiklar. Vid dosregimen på 300 mikrogram per kg var tredje vecka uppnåddes jämviktskoncentration (steady-state) vid 24 veckor med behandling. Den uppskattade genomsnittliga \pm SD toppjämviktskoncentrationen (C_{max}), dalvärdet (C_{min}) och area under kurvan (AUC_{τ}) för patisiran var $7,15 \pm 2,14 \mu\text{g/ml}$, $0,021 \pm 0,044 \mu\text{g/ml}$ respektive $184 \pm 159 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Ackumulering av AUC_{τ} var 3,2-faldig vid jämviktskoncentration jämfört med första dosen.

Det uppskattade genomsnittliga \pm SD jämviktsvärdet för C_{max} , C_{min} och AUC_{τ} för DLin-MC3-DMA var $40,2 \pm 11,5 \mu\text{g/ml}$, $1,75 \pm 0,698 \mu\text{g/ml}$ respektive $1\ 403 \pm 105 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Ackumulering av AUC_{τ} var 1,76-faldig vid jämviktskoncentration jämfört med första dosen.

Det uppskattade genomsnittliga \pm SD jämviktsvärdet för C_{max} , C_{min} och AUC_{τ} för PEG₂₀₀₀-C-DMG var $4,22 \pm 1,22 \mu\text{g/ml}$, $0,0236 \pm 0,0093 \mu\text{g/ml}$ respektive $145 \pm 64,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Det förekom ingen ackumulering av AUC_{τ} vid jämviktskoncentration jämfört med första dosen.

Distribution

Plasmaproteinbindning för Onpattro är låg med $\leq 2,1$ % bindning observerat in vitro med humant serumalbumin och humant α 1-syraglykoprotein. Vid dosregimen på 300 mikrogram per kg var tredje vecka var den genomsnittliga distributionsvolymen (V_{ss}) vid \pm SD jämviktskoncentration för patisiran, DLin-MC3-DMA och PEG₂₀₀₀-C-DMG $0,26 \pm 0,20$ liter/kg, $0,47 \pm 0,24$ liter/kg respektive $0,13 \pm 0,05$ liter/kg.

Metabolism

Patisiran metaboliseras av nukleaser till nukleotider av varierande längder. DLin-MC3-DMA metaboliseras primärt till 4-dimetylaminosmörtsyra (DMBA) genom hydrolys. Det sker liten eller ingen metabolism av PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Eliminering

Vid dosregimen på 300 mikrogram per kg var tredje vecka var genomsnittlig plasmaclearance vid \pm SD jämviktskoncentration (CL_{ss}) för patisiran $3,0 \pm 2,5$ ml/h/kg. Den genomsnittliga \pm SD terminala elimineringshalveringstiden ($t_{1/2\beta}$) för patisiran var $3,2 \pm 1,8$ dagar. Mindre än 1 % av patisiran i den administrerade dosen återfanns intakt i urin.

Den uppskattade genomsnittliga \pm SD CL_{ss} för DLin-MC3-DMA vid jämviktskoncentration var $2,1 \pm 0,8$ ml/t/kg. Ungefär 5,5 % av DLin-MC3-DMA återfanns efter 96 timmar som sin metabolit (DMBA) i urin.

Den uppskattade genomsnittliga \pm SD CL_{ss} för PEG₂₀₀₀-C-DMG vid jämviktskoncentration var $2,1 \pm 0,6$ ml/h/kg. Hos råttor och apor elimineras PEG₂₀₀₀-C-DMG oförändrat i gallan. Utsöndring av PEG₂₀₀₀-C-DMG hos människor mättes inte.

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponering för patisiran och lipidkomponenterna (DLin-MC3-DMA och PEG₂₀₀₀-C-DMG) ökade proportionellt med dosökning över det intervall som undersöktes i kliniska studier (10 till 500 mikrogram per kg). Patisiran och lipidkomponenterna uppvisar linjär och tidsberoende farmakokinetik med kronisk dosering vid dosregimen på 300 mikrogram per kg var tredje vecka.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Ökad dos av patisiran ledde till en större minskning av TTR med maximal minskningsplåta vid patisiranexponering som erhöles med dosering med 300 mikrogram per kg var tredje vecka.

Interaktioner

Komponenterna i Onpattro är inte hämmare eller inducerare av cytokrom P450-zymer eller transportörer, med undantag för CYP2B6 (se avsnitt 4.5). Patisiran är inte ett substrat för cytokrom P450-zymer.

Särskilda populationer

Kön och ras

Kliniska studier identifierade inte några signifikanta skillnader för farmakokinetiska parametrar vid jämviktskoncentration eller TTR-minskning beroende på kön eller ras (icke-vit jämfört med vit).

Vikt

Inga data finns tillgängliga för patienter som väger ≥ 110 kg.

Äldre patienter

I den placebokontrollerade studien var 62 (41,9 %) patienter som behandlades med Onpattro ≥ 65 år och 9 (6,1 %) patienter var ≥ 75 år. Det fanns inte några signifikanta skillnader för farmakokinetiska parametrar vid jämviktskoncentration eller TTR-minskning mellan patienter som var < 65 år och ≥ 65 år.

Nedsatt leverfunktion

Populationsanalyser av farmakokinetik och farmakodynamik påvisade ingen påverkan vid lindrigt nedsatt leverfunktion (bilirubin ≤ 1 x ULN och ASAT > 1 x ULN eller bilirubin $> 1,0$ till $1,5$ x ULN och något ASAT-värde) vid exponering för patisiran eller TTR-minskning jämfört med patienter med normal leverfunktion. Onpattro har inte studerats hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Populationsanalyser av farmakokinetik och farmakodynamik påvisade ingen påverkan vid lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR ≥ 30 till < 90 ml/min/1,73 m²) vid exponering för patisiran eller TTR-minskning jämfört med patienter med normal njurfunktion. Onpattro har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmän toxicologi

Lever och mjälte var de primära målorganen för toxicitet hos både råttor och apor. Intravenös administration med Onpattro ledde till öknings av serumlevermarkörer (ALAT, ASAT, ALP och/eller totalt bilirubin) och histopatologiska fynd i levern (hepatocellulär nekros/singelcellsnekros, inflammation, pigmentdeposition och/eller monocytinfiltration) vid doser > 100 mikrogram per kg var fjärde vecka och $> 1,0$ mg/kg var tredje vecka hos råttor respektive apor. Lymfoid atrofi/nekros och histiocytos i vit pulpa i mjälten observerades hos råttor och hypocellularitet i röd pulpa observerades hos apor.

De fynd som observerades i slutet av doseringen i toxicitetsstudier på råttor och apor visade fullständig återhämtning eller observerades med minskad svårighetsgrad i slutet av den 60–90 dagar långa återhämningsperioden, vilket anger att toxiciteterna var åtminstone delvis reversibla.

Gentoxicitet/karcinogenicitet

Onpattro visade inte genotoxisk potential in vitro eller in vivo och var inte karcinogent för transgena rasH2-möss.

Reproduktionstoxikologisk effekt

Hos råttor fanns visserligen parentala minskningar av serumnivåerna för TTR ($\geq 90\%$), tyroxin ($\geq 66\%$) och vitamin A ($\geq 75\%$) vid användning av ett råttspecifikt surrogat för patisiran, men inga effekter hittades på hanars eller honors fertilitet, på embryo/fosterutveckling, eller pre-/postnatal utveckling.

Hos kaniner genererade Onpattro spontana aborter, minska överlevnad för embryo/foster samt minskad fosterkroppsvikt vid modertoxiska doser ≥ 1 mg/kg (HED 3.2 gånger högre än RHD). Eftersom patisiran inte är farmakologiskt aktivt hos kaniner beror inte dessa effekter på minskning av TTR, tyroxin eller vitamin A.

Intravenös administrering av Onpattro hade ingen effekt på bedömningar av hanfortplantning hos könsmogna krabmakaker.

Hos diande råttor förekom patisiran inte i mjölk, även om små mängder av lipidkomponenterna Dlin-MC3-DMA and PEG₂₀₀₀-C-DMG förekom i mjölk (upp till 7 % av samtidiga plasmakoncentrationer hos modern). Det fanns inga biverkningar på ungarna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dlin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimetylamino)-butanoat)

PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]-karbonylamino}-propyl)- ω -metoxy, polyoxyetylen)

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

Kolesterol

Dinatriumvätefosfat, heptahydrat

Kaliumdivätefosfat, vattenfritt

Natriumklorid

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor

36 månader.

Efter spädning

Kemisk och fysisk stabilitet har visats i 16 timmar vid rumstemperatur (högst 30 °C). Från en mikrobiologisk standpunkt rekommenderas att läkemedlet används omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska inte vara längre än 16 timmar vid antingen 2 °C till 8 °C eller rumstemperatur (högst 30°C), inklusive infusionstid.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.

Om kylskåpsförvaring inte finns tillgänglig kan Onpattro förvaras i rumstemperatur vid högst 25 °C i upp till 14 dagar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml koncentrat i en injektionsflaska av glas av typ I med en gummipropp av klorobutyl och en flip-off-kapsyl av aluminium. Förpackningsstorlek med 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Onpattro måste spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) före intravenös infusion. Den spädda lösningen för infusion ska beredas av sjukvårdspersonal genom att använda aseptisk teknik enligt följande:

- Ta ut Onpattro ur kylskåpet. Får inte skakas eller snurras.
- Kassera injektionsflaskan om den har varit fryst.
- Inspektera visuellt för att upptäcka partiklar och missfärgning. Använd inte om missfärgning eller främmande partiklar förekommer. Onpattro är en vit till benvit, opalskimrande, homogen lösning. En vit till benvit beläggning kan observeras på insidan av injektionsflaskan, vanligtvis vid området överst vid vätskans yta. Produktkvaliteten påverkas inte av förekomst av vit till benvit beläggning.
- Beräkna den volym av Onpattro som krävs baserat på den rekommenderade viktbaserade dosen (se avsnitt 4.2).
- Dra upp allt innehåll från en eller flera injektionsflaskor i en enda steril spruta.
- Filtrera Onpattro genom ett sterilt 0,45 mikrometer polyetersulfonsprutfilter (PES-filter) till en steril behållare.
- Dra upp önskad volym av filtrerat Onpattro från den sterila behållaren genom att använda en steril spruta.
- Späd önskad volym av filtrerat Onpattro i en infusionspåse med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för en total volym på 200 ml. Använd infusionspåsar som är fria från di(2-etylhexyl)ftalat (DEHP).
- Vänd påsen försiktigt för att blanda lösningen. Skaka inte. Blanda eller späd inte med andra läkemedel.
- Kassera den mängd av Onpattro som inte används. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1320/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 Augusti 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> och på Läkemedelsverkets webbplats

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Före lansering av Onpattro i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning vara ense med berörd nationell myndighet om innehållet och formatet för utbildningsmaterialet, inklusive kommunikationsmedier, distributionsmodaliteter och alla andra aspekter av programmet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter, i varje medlemsstat där Onpattro marknadsförs, förses med utbildningsmaterial i syfte att säkerställa säker och hållbar administrering av produkten i hemmiljö, med sikte på att förhindra och/eller minimera den betydelsefulla identifierade risken för infusionsrelaterade reaktioner (IRR).

Utbildningsmaterialet för hälso- och vårdpersonal ska omfatta information om:

- Patientlämplighet för infusioner i hemmet.
- Krav för infusion i hemmet, inklusive tillgänglighet och administrering vid rätt tid av lämplig premedicinering.
- Lämplig infusionshastighet.
- Tecken och symtom på IRR.
- Åtgärd att vidta vid uppkomst av IRR eller i händelse av nödsituation.
- Steg att överväga för att förhindra ytterligare IRR.
- Orsaker som bör få hälso- och sjukvårdspersonal att överväga om patienten ska sluta med infusioner i hemmet och återvända till kliniken för att få infusionerna.

Utbildningsmaterialet för patienter (en vägledning om infusioner i hemmet som beskriver de steg som ska vidtas under en infusion i hemmet) ska omfatta information om:

- Hur infusionen ska ges.
- Möjligheten att IRR kan uppkomma.
- Tecken och symtom på IRR.
- Patienten ska omedelbart informera hälso- och sjukvårdspersonal om de upplever några av tecknen och symtomen på IRR.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Onpattro 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
patisiran

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml innehåller 2 mg patisiran.

En injektionsflaska innehåller patisirannatrium motsvarande 10 mg patisiran formulerat som lipidnanopartiklar.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena:

DLin-MC3-DMA
PEG₂₀₀₀-C-DMG
DSPC
Kolesterol
Dinatriumvätefosfat, heptahydrat
Kaliumdivätefosfat, vattenfritt
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
10 mg/5 ml
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter spädning.
Får inte skakas eller snurras.

Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1320/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Onpattro

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Onpattro 2 mg/ml sterilt koncentrat
patisiran
i.v.-användning efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Får inte skakas eller snurras.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

10 mg/5 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Onpattro 2 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning patisiran

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Onpattro är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Onpattro
3. Hur Onpattro ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Onpattro ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Onpattro är och vad det används för

Den aktiva substansen i Onpattro är patisiran.

Onpattro är ett läkemedel som behandlar en sjukdom som är ärftlig och som kallas ärftlig transtyretinamyloidos (hATTR-amyloidos, Skelleftesjukan).

hATTR-amyloidos orsakas av problem med ett protein i kroppen som heter ”transtyretin” (TTR).

- Detta protein tillverkas huvudsakligen av levern och transporterar runt vitamin A och andra ämnen i kroppen.
- Hos människor med denna sjukdom kan onormalt formade TTR-proteiner klumpa ihop sig och skapa inlagringar som kallas ”amyloid”.
- Amyloid kan ansamlas runt nerver, hjärtat och på andra ställen i kroppen och förhindra att organen fungerar som de ska. Detta orsakar sjukdomssymtomen.

Onpattro fungerar genom att minska mängden av TTR-protein som levern tillverkar.

- Detta innebär att det finns mindre TTR-protein i blodet som kan bilda amyloid.
- Detta kan hjälpa till att minska effekterna av denna sjukdom.

Onpattro används bara för vuxna.

2. Vad du behöver veta innan du får Onpattro

Använd inte Onpattro

- om du någonsin haft en allvarlig allergisk reaktion mot patisiran eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du är osäker, tala med läkare eller sjuksköterska innan du använder Onpattro.

Varningar och försiktighet

Infusionsrelaterade reaktioner

Onpattro ges som ett dropp i en ven (kallas för ”intravenös infusion”). Reaktioner på denna infusion kan inträffa under behandling med Onpattro. Före varje infusion kommer du att få läkemedel som hjälper till att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner (se ”Läkemedel som ges under behandling med Onpattro” i avsnitt 3).

Tala omedelbart om för läkare eller sjuksköterska om du får några tecken på en infusionsrelaterad reaktion. Dessa tecken anges i början av avsnitt 4.

Om du får en infusionsrelaterad reaktion kan din läkare eller sjuksköterska sakta ned eller stoppa din infusion eller så kan du behöva ta andra läkemedel för att hålla symtomen under kontroll. När dessa reaktioner upphör, eller blir bättre, kan din läkare eller sjuksköterska besluta att börja med infusionen igen.

Vitamin A-brist

Behandling med Onpattro sänker mängden av vitamin A i ditt blod. Din läkare kommer att mäta dina vitamin A-nivåer och om de är för låga bör de ha återgått till de normala och eventuella symtom på vitamin A-brist bör ha gått över innan du påbörjar behandling med Onpattro. Symtom på vitamin A-brist kan omfatta:

- Försämrat mörkerseende, torra ögon, dålig syn, dimmig eller grumlig syn.

Om du har problem med synen eller några andra ögonproblem medan du använder Onpattro ska du prata med din läkare. Din läkare kan hänvisa dig till en ögonspecialist för undersökning om det behövs.

Din läkare kommer att be dig att ta ett tillskott med vitamin A dagligen under behandlingen med Onpattro.

Både alltför höga och alltför låga nivåer av vitamin A kan skada utvecklingen hos ofödda barn. Därför ska fertila kvinnor inte bli gravida när de påbörjat en behandling med Onpattro och de måste använda en effektiv preventivmetod (se avsnittet ”Graviditet, amning och preventivmetod” nedan).

Berätta för din läkare om du planerar att bli gravid. Din läkare kan säga åt dig att sluta ta Onpattro. Din läkare kommer att kontrollera att dina vitamin A-nivåer har återgått till de normala innan du försöker bli gravid.

Berätta för din läkare om du har blivit oplanerat gravid. Din läkare kan säga åt dig att sluta ta Onpattro. Under de första tre månaderna av graviditeten kan din läkare säga åt dig att sluta ta tillskott av vitamin A. Under de sista sex månaderna av graviditeten ska du återuppta vitamin A-tillskottet om vitamin A-nivåerna i ditt blod ännu inte återgått till de normala, på grund av en ökad risk för vitamin A-brist under de sista tre månaderna av graviditeten.

Barn och ungdomar

Onpattro rekommenderas inte för barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Onpattro

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det är viktigt att du berättar för läkaren eller sjuksköterskan om du tar något av följande läkemedel, eftersom din läkare kan behöva ändra dosen:

- Bupropion, ett läkemedel som används för att behandla depression eller för att hjälpa till med att sluta röka
- Efavirenz, ett läkemedel som används för att behandla hiv-infektion och aids.

Graviditet, amning och preventivmetod

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Kvinnor i fertil ålder

Onpattro kommer att sänka nivån av vitamin A i blodet. Vitamin A är viktigt för normal utveckling av ditt ofödda barn. Om du är en fertil kvinna ska du använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med Onpattro. Prata med din läkare eller sjuksköterska om lämpliga preventivmetoder. Graviditet ska uteslutas innan behandling med Onpattro påbörjas.

Graviditet

Du ska inte använda Onpattro om du är gravid, om inte din läkare råder dig att göra det. Om du är fertil och avser att använda Onpattro ska du använda en effektiv preventivmetod.

Amning

Ingredienserna i Onpattro kan föras över i bröstmjolk. Diskutera med din läkare om att sluta amma eller avbryta behandlingen med Onpattro.

Körförmåga och användning av maskiner

Onpattro anses ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Din läkare kommer att tala om för dig om ditt tillstånd tillåter att du kan framföra fordon och använda maskiner på ett säkert sätt.

Onpattro innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 3,99 milligram (mg) natrium (huvudbeståndsdelen i koksalt-/bordssalt) per milliliter (ml). Detta motsvarar 0,2 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur Onpattro ges

Hur mycket Onpattro som ges

- Din läkare kommer att räkna ut hur mycket Onpattro som ska ges till dig – detta beror på din kroppsvikt.
- Den vanliga dosen med Onpattro är 300 mikrogram per kilogram (kg) kroppsvikt och ges en gång var tredje vecka.

Hur Onpattro ges

- Onpattro kommer att ges till dig av en läkare eller sjuksköterska.
- Det ges som ett dropp i en ven ("intravenös infusion"), vanligen under ungefär 80 minuter.

Om du inte har några problem med dina infusioner på kliniken kan din läkare diskutera med dig om att sjukvårdspersonal ger dig dina infusioner hemma.

Läkemedel som ges under behandling med Onpattro

Före varje infusion med Onpattro kommer du att få läkemedel som hjälper till att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner. Dessa omfattar antihistaminer, en kortikosteroid (ett läkemedel som hämmar inflammation) och ett smärtlindrande läkemedel.

Hur länge Onpattro ska användas

Din läkare kommer att tala om hur länge du behöver använda Onpattro. Sluta inte med behandling med Onpattro om inte din läkare säger till dig att göra det.

Om du har fått för stor mängd av Onpattro

Detta läkemedel ges till dig av en läkare eller sjuksköterska. I det osannolika fall att du skulle ges för mycket (en överdos) kommer din läkare eller sjuksköterska att övervaka dig med avseende på biverkningar.

Om du missar din dos med Onpattro

Om du missar ett besökstillfälle för att få Onpattro, fråga din läkare eller sjuksköterska om när du ska boka in din nästa behandling.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner är mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer).

Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska om du får några av följande tecken på en infusionsrelaterad reaktion under behandling. Infusionen kan behöva saktas ned eller avbrytas och du kan behöva ta andra läkemedel för att hantera reaktionen.

- Magsmärta
- Illamående
- Värk eller smärta i kroppen, inklusive ryggen, nacken eller leder
- Huvudvärk
- Trötthet (utmattning)
- Frossa
- Yrsel
- Hosta, andnöd eller andra andningsbesvär
- Rodnad i ansiktet eller på kroppen (värmevallning), värmekänsla i huden eller utslag
- Obehag i bröstet eller bröstsmärta
- Snabb hjärtrytm
- Lågt eller högt blodtryck; vissa patienter har svimmat under infusionen på grund av lågt blodtryck
- Smärta, rodnad, sveda eller svullnad på eller i närheten av infusionsstället
- Svullnad i ansiktet

Andra biverkningar

Tala om för läkaren eller sjuksköterskan om du märker någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- Svullnad i armar eller ben (perifert ödem)

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- Ledsmärta (artralgi)
- Muskelspasmer
- Matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- Andnöd (dyspné)
- Rodnad på huden (erytem)
- Känna sig yr eller svimfärdig (yrsel)
- Tåppt eller rinnande näsa (rinit)
- Irritation eller infektion i luftvägarna (bihåleinflammation, luftrörskatarr)

Mindre vanliga: kan förekomma vid upp till 1 av 100 infusioner

- Läckage av läkemedlet ut i omgivande vävnad vid infusionsstället vilket kan orsaka svullnad och rodnad

Tala om för läkaren eller sjuksköterskan om du märker någon av biverkningarna som anges ovan.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Onpattro ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.

Om kylskåpsförvaring inte finns tillgänglig kan Onpattro förvaras vid rumstemperatur (högst 25 °C) i upp till 14 dagar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är patisiran.
- Varje ml innehåller patisirannatrium motsvarande 2 mg patisiran.
- Varje injektionsflaska med 5 ml innehåller patisirannatrium motsvarande 10 mg patisiran.
- Övriga innehållsämnen är Dlin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimetylamino)-butanoat), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]-karbonylamino}-propyl)- ω -metoxy, polyoxyetylen), DSPC (1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-fosfokolin), kolesterol, dinatriumvätefosfat heptahydrat, kaliumdivätefosfat vattenfritt, natriumklorid och vatten för injektionsvätskor (se ”Onpattro innehåller natrium” i avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Onpattro är ett vitt till benvitt, opalskimrande, homogent koncentrat till infusionsvätska, lösning.
- Onpattro levereras i kartonger som vardera innehåller en injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22769946
medinfo@genesishpharmagroup.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@genesishpharmagroup.com

Slovenija

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Nödvändig premedicinering

Alla patienter bör få premedicinering före administrering av Onpattro för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner (IRR). Vart och ett av följande läkemedel ska ges på dagen för Onpattro-infusion minst 60 minuter innan infusionen påbörjas:

- intravenös kortikosteroid (dexametason 10 mg eller motsvarande)
- peroralt paracetamol (500 mg)
- intravenös H1-blockerare (difenhydramin 50 mg eller motsvarande)
- intravenös H2-blockerare (ranitidin 50 mg eller motsvarande).

För premedicinering som inte finns tillgänglig eller inte tolereras intravenöst kan motsvarande läkemedel administreras peroralt.

Om det är kliniskt indicerat, kan kortikosteroiddosen trappas ned i steg om högst 2,5 mg till en minimidos på 5 mg dexametason (intravenöst, i.v.) eller motsvarande. Patienten bör ha fått minst tre på varandra följande infusioner av Onpattro utan att uppleva några IRR före varje minskning av premedicinering med kortikosteroid.

Ytterligare eller högre doser av en eller flera premedicineringsläkemedel kan administreras för att minska risken för IRR, vid behov.

Beredning av lösning för infusion

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Onpattro måste spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) före intravenös infusion. Den spädda lösningen för infusion ska beredas av sjukvårdspersonal genom att använda aseptisk teknik enligt följande:

- Ta ut Onpattro ur kylskåpet. Får inte skakas eller snurras.
- Kassera injektionsflaskan om den har varit fryst.
- Inspektera visuellt för att upptäcka partiklar och missfärgning. Använd inte om missfärgning eller främmande partiklar förekommer. Onpattro är en vit till benvit, opalskimrande, homogen lösning. En vit till benvit beläggning kan observeras på insidan av injektionsflaskan, vanligtvis vid området överst vid vätskans yta. Produktkvaliteten påverkas inte av förekomst av vit till benvit beläggning.
- Beräkna den volym av Onpattro som krävs baserat på den rekommenderade viktbaserade dosen.
- Dra upp allt innehåll från en eller flera injektionsflaskor i en enda steril spruta.

- Filtrera Onpattro genom ett sterilt 0,45 mikrometer polyetersulfonsprutfilter (PES-filter) till en steril behållare.
- Dra upp önskad volym av filtrerat Onpattro från den sterila behållaren genom att använda en steril spruta.
- Späd önskad volym av filtrerat Onpattro i en infusionspåse med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för en total volym på 200 ml. Använd infusionspåsar som är fria från di(2-etylhexyl)ftalat (DEHP).
- Vänd påsen försiktigt för att blanda lösningen. Skaka inte. Blanda eller späd inte med andra läkemedel.
- Kassera den mängd av Onpattro som inte används. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.
- Onpattro innehåller inte konserveringsmedel. Den spädda lösningen ska administreras omedelbart efter beredning. Om den inte används omedelbart kan den spädda lösningen förvaras i infusionspåsen vid rumstemperatur (högst 30 °C) eller vid 2 °C till 8 °C under upp till 16 timmar (inklusive infusionstid). Får ej frysas.

Administreringsätt

Onpattro är avsett för intravenös användning.

- Onpattro måste spädas före intravenös infusion.
- En särskilt avsatt slang med ett infusionsset försett med ett inbyggt infusionsfilter av typen 1,2 mikrometer polyetersulfonfilter (PES-filter) måste användas. Infusionsseten och slangarna måste vara fria från di(2-etylhexyl)ftalat (DEHP).
- Den spädda lösningen med Onpattro ska infunderas intravenöst under ungefär 80 minuter med en initial infusionshastighet på ungefär 1 ml/min under de första 15 minuterna, följt av en ökning till ungefär 3 ml/min under resten av infusionen. Infusionstiden kan ökas i händelse av en IRR.
- Onpattro måste administreras genom en säker intravenös infart med fritt flöde. Infusionsstället ska övervakas för eventuell infiltration under administrering. Misstänkt extravasering ska hanteras i enlighet med lokala standardrutiner för ickekärlretande ämnen.
- Patienten ska observeras under infusion och, om kliniskt indicerat, efter infusion.
- Det intravenösa infusionssetet ska spolras med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) efter slutförd infusion för att säkerställa att allt läkemedel har administrerats.