

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Onpattro 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename ml yra patisirano natrio druskos, atitinkančios 2 mg patisirano.

Kiekviename flakone yra patisirano natrio druskos, atitinkančios 10 mg patisirano, lipidų nanodalelių pavidalu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename koncentrato ml yra 3,99 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Baltas arba balkšvas, opalinis, vienalytis tirpalas (pH apytiksliai 7).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Onpattro skirtas paveldimai transtiretino amiloidozei (angl. *hereditary transthyretin-mediated amyloidosis*, hATTR) gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems 1 stadijos arba 2 stadijos polineuropatija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą reikia pradėti prižiūrint gydytojui, turinčiam amiloidozės gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama Onpattro dozė yra 300 mikrogramų/kg kūno svorio, vartojant infuzijos į veną (IV) būdu kas 3 savaites.

Dozė skiriama pagal faktinį kūno svorį ≥ 100 kg sveriantiems pacientams didžiausia rekomenduojama dozė – 30 mg.

Gydymas turi būti pradėtas kuo anksčiau po ligos simptomų atsiradimo (žr. 5.1 skyrių). Sprendimą tęsti gydymą tiems pacientams, kurių liga progresuoja iki 3 stadijos polineuropatijos, gydytojas turi priimti savo nuožiūra, atsižvelgdamas į bendrą naudos ir rizikos vertinimą (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, gydomiems Onpattro, patariama papildomai vartoti vitamino A (maždaug 2 500 TV vitamino A per parą) (žr. 4.4 skyrių).

Būtina premedikacija

Prieš vartojant Onpattro, visiems pacientams būtina taikyti premedikaciją, skirtą sumažinti su infuzija susijusių reakcijų (SISR) riziką (žr. 4.4 skyrių). Onpattro infuzijos dieną, bent 60 minučių prieš infuzijos pradžią, būtina skirti šių vaistinių preparatų:

- intraveninio kortikosteroido (10 mg deksametazono arba jo atitiktis);
- geriamojo paracetamolio (500 mg);
- intraveninio H1 blokatoriaus (50 mg difenhidramino arba jo atitiktis);
- intraveninio H2 blokatoriaus (20 mg famotidino arba jo atitiktis).

Kai į veną vartojamų premedikacijai skiriamų vaistinių preparatų neturima arba jie netoleruojami, jų atitiktis galima suvartoti per burną.

Jei yra klinikinis poreikis, kortikosteroidų dozė gali būti palaipsniui mažinama po ne daugiau kaip 2,5 mg deksametazono iki minimalios 5 mg deksametazono (i.v.) (arba jo atitiktis) dozės. Prieš kiekvieną kortikosteroidų premedikacijos sumažinimą pacientas turi gauti mažiausiai 3 iš eilės Onpattro i.v. infuzijas ir nepatirti SISR.

SISR rizikai sumažinti gali būti skiriama papildoma premedikacija vienu ar keliais vaistiniais preparatais arba didesnė jų dozė, jeigu reikia (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Praleista dozė

Jeigu dozė praleidžiama, Onpattro reikia suvartoti kiek galima greičiau.

- Jeigu Onpattro suvartojamas per 3 dienas po praleistosios dozės, toliau vartoti reikia pagal pradinę paciento schemą.
- Jeigu Onpattro suvartojamas praėjus daugiau kaip 3 dienoms po praleistosios dozės, toliau vartoti reikia kas 3 savaites.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

≥ 65 metų amžiaus pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubino kiekis $\leq 1 \times$ viršutinė normos riba [VNR] ir aspartataminotransferazės [AST] kiekis $> 1 \times$ VNR arba bilirubinas nuo $> 1,0$ iki $1,5 \times$ VNR ir bet koks AST rodiklis), dozės koreguoti nereikia. Onpattro poveikis netirtas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkių kepenų funkcijos sutrikimų ir šiems pacientams jo skirti negalima, išskyrus atvejus, kai tikėtina nauda didesnė už galimą žalą (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) nuo ≥ 30 iki < 90 ml/min./1,73 m²), dozės koreguoti nereikia. Onpattro poveikis pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, arba galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams netirtas ir šiems pacientams jo skirti negalima, išskyrus atvejus, kai tikėtina nauda didesnė už galimą riziką (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Onpattro saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Onpattro skirtas leisti į veną.

- Prieš infuziją į veną Onpattro būtina praskiesti (žr. 6.6 skyrių).

- Būtina naudoti specialią infuzijos sistemą su infuzijos rinkiniu, kuriame yra 1,2 mikrono polietersulfono (PES) infuzijos sistemos filtras. Infuzijos rinkinių ir sistemų sudėtyje turi nebūti di(2-etilheksil)ftalato (DEHP).
- Praskiestą Onpattro tirpalą reikia suleisti infuzijos būdu į veną per maždaug 80 minučių, maždaug 1 ml/min. greičiu pirmąsias 15 minučių, po to likusį infuzijos laiką – padidintu, maždaug 3 ml/min. greičiu. SISR atveju infuzijos trukmę galima pailginti (žr. 4.4 skyrių).
- Onpattro turi būti leidžiamas tik per laisvo tekėjimo intraveninės infuzijos sistemą. Reikia stebėti infuzijos vietą dėl galimos infiltracijos procedūros metu. Įtariamą ekstravazaciją reikia gydyti pagal vietos standartinę praktiką, skirtą pūslių nesukeliantiems vaistiniams preparatams.
- Pacientą reikia stebėti infuzijos metu ir, jei yra klinikinis poreikis, po infuzijos (žr. 4.4 skyrių).
- Baigus infuziją, intraveninės infuzijos rinkinį reikia praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu, kad tikrai būtų suvartotas visas vaistinio preparato kiekis.

Pacientams, kurie gerai toleravo bent 3 infuzijas klinikoje, gali būti leista Onpattro infuziją atlikti namuose. Sprendimą dėl paciento infuzijų namuose reikia priimti po gydančiojo gydytojo įvertinimo ir rekomendacijos. Infuziją namuose turi atlikti sveikatos priežiūros specialistas.

4.3 Kontraindikacijos

Labai padidėjęs jautrumas (pvz., anafilaksija) veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Su infuzija susijusios reakcijos

Onpattro gydytiems pacientams yra pasireiškę SISR. Dauguma SISR patiriančių pacientų pirmąjį atvejį patyrė per pirmąsias 2 infuzijas (žr. 4.8 skyrių). Klinikiniuose tyrimuose dažniausi SISR simptomai (apie kuriuos pranešė ≥ 2 % pacientų) buvo veido ir kaklo paraudimas (dėl kraujo antplūdžio), nugaros skausmas, pykinimas, pilvo skausmas, dusulys ir galvos skausmas. SISR taip pat gali pasireikšti hipotenzija ir apalpinimu.

Norint sumažinti SISR riziką, Onpattro infuzijos dieną, bent 60 minučių prieš infuzijos pradžią, pacientams reikia taikyti premedikaciją (žr. 4.2 skyrių). Jeigu atsiranda SISR, galima sulėtinti arba nutraukti infuziją ir pradėti gydymą vaistiniais preparatais (pvz., kortikosteroidais arba kitą simptominių gydymą) pagal klinικές indikacijas. Jeigu infuzija pertraukiama, simptomams praėjus galima bandyti pratęsti ją mažesniu greičiu. Atsiradus sunkių arba pavojingų gyvybei SISR, reikia nutraukti infuziją.

Kai kuriems SISR patiriantiems pacientams vėlesnių infuzijų metu SISR riziką gali padėti sumažinti mažesnis infuzijos greitis arba papildoma premedikacija vienu ar keliais vaistiniais preparatais arba didesnės jų dozės.

Vitamino A stoka

Kadangi Onpattro mažina TTR baltymo kiekį serume, sumažėja vitamino A (retinolio) kiekis serume (žr. 5.1 skyrių). Jeigu vitamino A kiekis serume žemesnis nei apatinė normos riba, prieš pradėdant gydymą jį reikia koreguoti ir įvertinti akyse pasireiškiančius vitamino A stokos požymius bei simptomus, jeigu jų yra.

Onpattro gydomi pacientai turi papildomai gauti maždaug 2 500 TV per burną vartojamo vitamino A per parą, kad sumažėtų galimo toksinio poveikio akims dėl vitamino A stokos rizika. Pacientus, kuriems išsivysto akių simptomų, galima susijusių su vitamino A stoka (įskaitant naktinio matymo sutrikimus arba naktinį aklumą, nuolatinį akių sausėjimą, akių uždegimą, ragenos uždegimą arba opėjimą, ragenos sustorėjimą arba ragenos perforaciją), rekomenduojama nukreipti oftalmologo įvertinimui.

Gydymo Onpattro metu vitamino A kiekis serume neturi būti naudojamas kaip rodiklis sprendžiant dėl papildomo vitamino A skyrimo (žr. 4.5 skyrių).

Pirmąsias 60 nėštumo parų ir per didelis, ir per mažas vitamino A kiekis gali būti susijęs su padidėjusia vaisiaus formavimosi ydų rizika. Todėl prieš pradedant gydymą Onpattro reikia atmesti nėštumo galimybę, o vaisingos moterys turi taikyti patikimą kontracepcijos metodą. Jeigu moteris ketina pastoti, Onpattro ir papildomą vitamino A vartojimą reikia nutraukti ir stebėti vitamino A kiekį serume bei atstatyti normalias vertes prieš mėginant pastoti.

Neplanuoto nėštumo atveju gydymą Onpattro reikia nutraukti (žr. 4.6 skyrių). Papildomą vitamino A vartojimą per pirmąjį trimestrą reikia nutraukti, nebent yra klinikinių požymių, kad nėščiajai trūksta vitamino A. Jeigu tokių požymių yra, vitamino A paros dozė neturi viršyti 2 500 TV per parą. Paskui antrąjį ir trečiąjį trimestrus reikia vėl pradėti papildomai vartoti 2 500 TV per parą vitamino A, jeigu neatsistatė normalus vitamino A kiekis serume, nes trečiąjį trimestrą padidėja vitamino A stokos rizika.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato viename ml yra 3,99 mg natrio, tai atitinka 0,2 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Oficialių klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta. Vartojant didesnes negu kliniškai dozes, *in vitro* buvo nustatyta CYP2B6 indukcija ir nuo laiko priklausomas slopinimas. Grynasis poveikis CYP2B6 substratams (pvz., bupropionui ir efavirenzui) *in vivo* nežinomas. Nesitikima, kad Onpattro sukeltų sąveiką arba jį paveiktų citochromo P450 fermentų inhibitoriai arba induktoriai.

Vitamino A tyrimai

Serumo TTR yra retinolį surišančio baltymo, kuris padeda pernešti vitaminą A kraujyje, nešiklis. Gydant Onpattro sumažėja TTR kiekis serume, todėl jame sumažėja ir retinolį surišančio baltymo bei vitamino A kiekis. Tačiau, nesant retinolį surišančio baltymo, vitamino A pernešimas ir įsisavinimas į audinius gali vykti kitais mechanizmais. Todėl laboratoriniai vitamino A kiekio serume tyrimai gydymo Onpattro metu neparodo bendro vitamino A kiekio organizme ir jais negalima remtis skiriant papildomai vartoti vitamino A (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Gydant Onpattro mažėja vitamino A kiekis serume. Ir per didelis, ir per mažas vitamino A kiekis gali būti susijęs su padidėjusia vaisiaus formavimosi ydų rizika. Dėl šios priežasties prieš pradedant gydymą reikia atmesti nėštumo galimybę, o vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Jeigu moteris ketina pastoti, Onpattro ir papildomą vitamino A vartojimą reikia nutraukti ir stebėti vitamino A kiekį serume bei atstatyti normalias vertes prieš mėginant pastoti.

Nėštumas

Duomenų apie Onpattro vartojimą nėštumo metu nėra. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Kadangi yra teratogeninio poveikio rizika dėl nesubalansuoto vitamino A kiekio serume, Onpattro nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti. Kaip atsargumo priemonę, reikia ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu išmatuoti motinos vitamino A ir skydliaukę stimuliuojančio hormono (SSH) kiekį

(žr. 5.3 skyrių). Neplanuoto nėštumo atveju reikia atidžiai stebėti vaisių, ypač pirmąjį trimestrą (žr. 4.4 skyrių). Galinčios pastoti moterys gydymo Onpattro metu turi vartoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Žindymas

Nežinoma, ar Onpattro išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Esami toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad maži lipidų komponentų DLin-MC3-DMA ir PEG₂₀₀₀-C-DMG kiekiai išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyrių).

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Onpattro.

Vaisingumas

Duomenų apie Onpattro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimuose su gyvūnais nepastebėtas joks poveikis patinų ar patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Remiantis farmakodinaminėmis ir farmakokinetinėmis savybėmis, laikoma, kad Onpattro gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos Onpattro gydomiems pacientams, buvo periferinė edema (29,7 %) ir su infuzija susijusios reakcijos (18,9 %). Klinikinių tyrimų metu vienam pacientui (0,7 %) gydymas buvo nutrauktas dėl reakcijos, susijusios su infuzija.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos MedDRA vartojamais terminais pagal MedDRA organų sistemos klasę (OSK), nurodant dažnį. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos mažėjančio sunkumo tvarka. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip:

- Labai dažni ($\geq 1/10$)
- Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)
- Nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$)

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant Onpattro 300 mikrogramų/kg

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Bronchitas	Dažni
	Sinusitas	Dažni
	Rinitas	Dažni
Imuninės sistemos sutrikimai	Su infuzija susijusi reakcija	Labai dažni
Ausų ir labirintų sutrikimai	Svaigimas (<i>vertigo</i>)	Dažni
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dusulys	Dažni
Virškinimo trakto sutrikimai	Dispepsija	Dažni
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Eritema	Dažni
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija	Dažni
	Raumenų spazmai	Dažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Periferinė edema	Labai dažni
	Ekstravazacija	Nedažni

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimasSu infuzija susijusios reakcijos

Be kita ko gali pasireikšti šių su SISR: artralgija arba skausmas (įskaitant nugaros, kaklo arba raumenų ir skeleto skausmą), kraujo antplūdis (įskaitant veido eritemą arba odos nukaitimą), pykinimas, pilvo skausmas, dusulys arba kosulys, disfonija, diskomfortas krūtinėje arba krūtinės skausmas, galvos skausmas, išbėrimas, niežėjimas, šaltkrėtis, svaigulys, nuovargis, padažnėjęs širdies ritmas arba palpitacija, hipotenzija, kuri gali pasireikšti apalpinimu, hipertenzija, veido edema.

Klinikiniuose tyrimuose visiems pacientams skirta premedikacija kortikosteroidu, paracetamoliu ir H1 bei H2 blokatoriais, kad būtų sumažinta SISR rizika. Dvigubai koduotame placebo kontroliuojamame tyrime SISR patyrė 18,9 % Onpattro vartojusių pacientų, palyginti su 9,1 % placebo vartojusių pacientų. Tarp Onpattro vartojusių pacientų visos SISR buvo lengvos (95,2 %) arba vidutinio sunkumo (4,8 %). Tarp tų Onpattro vartojusių pacientų, kurie patyrė SISR, 78,6 % pirmąją SISR patyrė per pirmąsias 2 infuzijas. SISR dažnis per laiką sumažėdavo. Po 18 gydymo mėnesių kai kurie pacientai vis dar patirdavo SISR, o keliems pacientams SISR ir toliau būdavo dažnos. Tik dėl kelių SISR teko nutraukti infuziją. Visam laikui nutraukti Onpattro vartojimą dėl SISR teko < 1 % klinikinių tyrimų pacientų. Apie SISR gydymą žr. 4.4 skyrių.

Periferinė edema

Placebu kontroliuojamame tyrime periferinė edema pasireiškė 29,7 % Onpattro vartojusių ir 22,1 % placebo vartojusių pacientų. Visi reiškiniai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo ir dėl jų nereikėjo nutraukti vartojimo. Onpattro vartojusiems pacientams reiškinio dažnis per laiką sumažėdavo.

Ekstravazacija

Klinikiniuose tyrimuose ekstravazacija stebėta < 0,5 % infuzijų. Požymiai ir simptomai buvo flebitas arba tromboflebitas, infuzijos arba injekcijos vietos patinimas, dermatitas (poodinis uždegimas), celiulitas, eritema arba injekcijos vietos paraudimas, deginimo pojūtis ar skausmas injekcijos vietoje.

Kita (-os) ypatinga (-os) populiacija (-os)

Recipientai, kuriems transplantuotos kepenys

Atviro tyrimo metu 23 hATTR amiloidoze sergantiems pacientams, kuriems po kepenų transplantacijos progresavo polineuropatija, patisirano saugumo savybės atitiko ankstesniais klinikiniais tyrimais nustatytas saugumo savybes (žr. 5.1 skyrių).

Imunogeniškumas

Antikūnai prieš Onpattro buvo įvertinti išmatuojant Onpattro paviršiuje esančio lipidų komponento PEG₂₀₀₀-C-DMG specifinius antikūnus. Placebu kontroliuojamuose ir atvirose klinikiniuose tyrimuose 7 iš 194 (3,6 %) hATTR amiloidoze sergančių pacientų organizme Onpattro vartojimo metu atsirado antikūnų prieš vaistinį preparatą. Dar vienas pacientas antikūnų prieš vaistinį preparatą jau turėjo. Visi antikūnų prieš vaistinį preparatą titrai buvo maži ir laikini, nebuvo jokių poveikio Onpattro klinikiniam veiksmingumui, saugumo savybėms arba farmakokinetinėms ar farmakodinaminėms savybėms požymių.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus rekomenduojama stebėti, ar pacientui neatsiranda kokių nors nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir imtis atitinkamo simptominio gydymo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Kiti nervų sistemą veikiantys vaistai, ATC kodas –N07XX12.

Veikimo mechanizmas

Onpattro sudėtyje yra patisirano – dvigrandės mažosios interferuojančios ribonukleino rūgšties (angl. *small interfering ribonucleic acid*, siRNR), kuri konkrečiai veikia genetiškai konservatyvią seką visų variantų ir nemutavusių (laukinio tipo) TTR mRNR 3' netransliuojamame regione. Patisiranas formuojamas lipidų nanodalelių pavidalu, kad nugabentų siRNR į hepatocitus – pagrindinį apytakoje esančio TTR baltymo šaltinį. Vykstant natūraliam procesui, vadinamam RNR interferencija (RNRi), patisiranas sukelia katalizinį TTR mRNR irimą kepenyse, dėl kurio sumažėja TTR baltymo kiekis serume.

Farmakodinaminis poveikis

10-14 dienų laikotarpiu po vienos 300 mikrogramų/kg Onpattro dozės vidutinis TTR kiekis serume sumažėjo maždaug 80 %. Kartojant dozes kas 3 savaites vidutinis TTR kiekio serume sumažėjimas po 9 ir 18 vartojimo mėnesių buvo atitinkamai 83 % ir 84 %. TTR kiekio serume sumažėjimas tęsiant vartojimą išliko.

Serumo TTR yra retinolių surišančio baltymo, kuris padeda pernešti vitaminą A kraujyje, nešiklis. Per 18 mėnesių stebėtas vidutinis 45 % retinolių surišančio baltymo kiekio sumažėjimas serume, o vitamino A kiekio serume sumažėjimas – 62 % (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Klinikinis veiksmingumas

Onpattro veiksmingumas buvo tiriamas randomizuotame dvigubai koduotame placebu kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 225 hATTR amiloidoze sergantys pacientai, turintys TTR mutaciją ir simptominę polineuropatiją. Pacientai santykiu 2:1 buvo randomizuoti 18 mėnesių kas 3 savaites vartoti 300 mikrogramų/kg Onpattro arba placebo infuzija į veną. Visiems pacientams skirta premedikacija kortikosteroidu, paracetamoliu ir H1 bei H2 blokatoriais.

Tyrime 148 pacientai vartojo Onpattro, o 77 pacientai – placebo. Pacientų amžiaus mediana pradinio įvertinimo metu buvo 62 (intervalas nuo 24 iki 83) metai, 74 % pacientų buvo vyrai, 26 % – moterys. Būta trisdešimt devynių (39) skirtingų TTR mutacijų; dažniausios jų (≥ 5 %) buvo V30M (43 %), A97S (9 %), T60A (7 %), E89Q (6 %) ir S50R (5 %). Maždaug 10 % pacientų nustatyta mutacija V30M ir jiems buvo pradėję atsirasti simptomų (< 50 metų amžiaus). Pradinio įvertinimo metu 46 % pacientų liga buvo I stadijos (nepablogėjęs judėjimas; daugiausia nedidelė sensorinė, motorinė ir autonominė apatinių galūnių neuropatija), o 53 % – II stadijos (reikalinga pagalba judant; daugiausia vidutinio sunkumo funkcijos sutrikimo išplitimas į apatines, viršutines galūnes ir liemenį). Maždaug pusė (53 %) pacientų anksčiau buvo gydyti tafamidžio megluminu arba diflunisaliu. Keturiasdešimt devyniems (49 %) ir 50 % pacientų buvo atitinkamai priskirta Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association*, NYHA) I arba II klasė. Maždaug pusė pacientų (56 %) atitiko iš anksto nustatytus širdies pakenkimo (apibrėžiamo kaip ≥ 13 mm kairiojo skilvelio [KS] sienelės storis pradinio įvertinimo metu, neturėję hipertenzijos arba aortos vožtuvo ligos) kriterijus. Pacientų demografiniai duomenys ir pradinio įvertinimo rodikliai vaistinių preparatų vartojimo grupėse buvo subalansuoti, išskyrus tai, kad Onpattro grupėje buvo didesnė dalis ne V30M mutaciją turinčių pacientų (62 % plg. su 48 %). Devyniasdešimt trys procentai (93 %) Onpattro ir 62 % placebo vartojusių pacientų pabaigė 18 mėnesių paskirto vaistinio preparato vartojimo laikotarpį.

Pagrindinė (pirminė) veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo modifikuoto Neuropatinių sutrikimų įverčio +7 (angl. *modified Neuropathy Impairment Score* +7, mNIS+7) pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 18-o mėnesio. Ši vertinamoji baigtis yra sudėtinis motorinės, sensorinės ir autonominės polineuropatijos rodiklis, įskaitant motorinio stiprumo ir refleksų įvertinimą, kiekybinį jutimų bandymą, nervų laidumo tyrimus ir padėties (ortostatinį) kraujospūdį; įvertis buvo nuo 0 iki 304 balų, kai didesnis įvertis reiškia sunkesnę funkcijos sutrikimą.

Statistiškai reikšminga mNIS+7 rodiklių nauda vartojant Onpattro, palyginti su placebo, stebėta po 18 mėnesių (2 lentelė). Nauda, palyginti su placebo, taip pat pastebėta pagal visus mNIS+7 komponentus. Pokyčių nustatyta ir po 9 mėnesių, kada atliktas pradinis tyrimo įvertinimas po pradinio įvertinimo ir nustatyta, kad vartojant Onpattro pasiektas 16,0 balų gydymo skirtumas, kai pokyčio nuo pirmojo įvertinimo vidurkis siekė –2,0 balus, palyginti su 14,0 balų padidėjimu vartojant placebo. Atlikus slenkstinę mNIS+7 analizę (< 0 balų pokytis nuo pradinio įvertinimo) 56,1 % Onpattro vartojusių pacientų, palyginti su 3,9 % placebo vartojusių pacientų, nustatytas mNIS+7 pagerėjimas ($p < 0,001$).

Onpattro vartojusių pacientų visos antrinės vertinamosios baigtys buvo statistiškai reikšmingai geresnės nei placebo vartojusių pacientų (visų $p < 0,001$) (2 lentelė).

Svarbiausia antrinė vertinamoji baigtis buvo Norfolko gyvenimo kokybės sergant diabetine neuropatija (angl. *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*, QoL-DN) bendrojo įverčio pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 18 mėnesių. Norfolko QoL-DN klausimyne (kurį pildo pacientas) yra sričių, susijusių su mažųjų skaidulų, didžiųjų skaidulų ir autonomine nervų funkcija, simptomais ir kasdienio gyvenimo veikla; bendras įvertis buvo nuo –4 iki 136 balų, didesnis įvertis reiškė gyvenimo kokybės pablogėjimą. Praėjus 18 mėnesių, Onpattro nauda palyginti su placebo stebėta visose Norfolko QoL-DN srityse ir 51,4 % Onpattro vartojusių pacientų gyvenimo kokybė pagerėjo (< 0 balų

Norfolko QoL-DN pokytis nuo pradinio įvertinimo), palyginti su 10,4 % rodikliu tarp placebo vartojusių pacientų. Pagerėjimas buvo stebėtas praėjus 9 mėnesiams per pirmąjį tyrimo įvertinimą po pradinio įvertinimo.

2 lentelė. Placebu kontroliuojamo tyrimo klinikinio veiksmingumo rezultatai

Vertinamoji baigtis ^a	Pradinis įvertinimas, vidurkis (SN)		Pokytis po 18 mėnesių nuo pradinio įvertinimo, MK vidurkis (SVP)		(Onpattro plg. su placebu) gydymo skirtumas, MK vidurkis (95 % PI)	p vertė
	Onpattro N = 148	Placebas N = 77	Onpattro	Placebas		
Pirminė						
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
Antrinės						
Norfolko 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 metrų ėjimo bandymas (m/s) ^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
mKMI ^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 – standartinis nuokrypis; MK vidurkis – mažiausių kvadratų vidurkis; SVP – standartinė vidurkio paklaida; PI – pasikliautinis intervalas; NIS-W (angl. *Neurologic Impairment Score - weakness*) – neurologinių sutrikimų įvertis, susijęs su silpnumu (motorinis stiprumas); R-ODS (angl. *Rasch-Built Overall Disability*) – Rašo ir Bilotto bendro neįgalumo skalė (paciento pranešamas gebėjimas atlikti kasdienio gyvenimo užduotis); 10 metrų ėjimo bandymas (ėjimo greitis); mBMI (angl. *modified body mass index*) – modifikuotas kūno masės indeksas (mitybos būklė); COMPASS 31 (angl. *Composite Autonomic Symptom Score 31*) – sudėtinis autonominių simptomų įvertis 31 (paciento pranešamas simptomų įvertis)

^aVisos vertinamosios baigtys analizuotos taikant mišrių pakartotinių priemonių modelį (angl. *mixed model repeated measures*, MMRM).

^bMažesnis skaičius reiškia lengvesnį funkcijos sutrikimą / mažiau simptomų.

^cDidesnis skaičius rodo mažesnę neįgalumą / funkcijos sutrikimą.

^dmKMI – kūno masės indeksas (KMI; kg/m²), padaugintas iš albumino kraujo serume (g/l); didesnis skaičius reiškia geresnę mitybos būklę; Onpattro privalumai mitybos būklei nustatyti jau nuo 3 mėnesio.

Onpattro vartojusių pacientų mNIS+7 ir Norfolko QoL-DN įverčių pagerėjimas palyginti su placebo buvo panašus visuose pogrupiuose, įskaitant amžių, lytį, rasę, regioną, NIS įvertį, mutacijos V30M būseną, ankstesnę tafamidžio meglumino arba diflunisalio vartojimą, ligos stadiją ir pacientus, kuriems iš anksto nustatytas širdies pakenkimas. Pagerėjo pacientams su visomis TTR mutacijomis ir visame tirtame ligos sunkumo spektre.

Iš anksto nustatytą širdies pakenkimą turinčių pacientų centralizuotai įvertintos echokardiogramos parodė KS sienelės storio (MK vidurkio skirtumas: -0,9 mm [95 % PI -1,7; -0,2]) ir išilginės deformacijos (MK vidurkio skirtumas: -1,37 % [95 % PI -2,48; -0,27]) sumažėjimą gydant Onpattro,

palyginti su placebo. Pradinio įvertinimo metu Onpattro ir placebo vartojusių pacientų N galutinio pro-B-tipo natriuretinio peptido (angl. *N-terminal pro-B type natriuretic peptide*, NT-proBNP) buvo atitinkamai 727 ng/l ir 711 ng/l (geometrinis vidurkis). Praėjus 18 mėnesių, koreguotas geometrinio vidurkio santykis su rodikliu tyrimo pradžioje buvo 0,89 Onpattro grupėje ir 1,97 placebo grupėje (santykis, 0,45; $p < 0,001$), taigi buvo 55 % skirtumas Onpattro naudai.

Visuotinis atvirasis testinis tyrimas

Iš 218 pacientų, baigusį vieną iš dviejų pagrindinių patisirano tyrimų (18 mėnesių placebo kontroliuojamą tyrimą [tyrimas 004] arba 2 metų atvirąjį tyrimą [tyrimas 003]), 211 pacientų (25 anksčiau tyrime 003 patisiraną vartoję pacientai, 49 anksčiau tyrime 004 placebo ir 137 anksčiau patisiraną vartoję pacientai) buvo įtraukti į visuotinį atvirąjį testinį tyrimą (tyrimas 006). Tyrime 006 visiems pacientams buvo skiriama 300 mikrogramų kilogramui kūno svorio patisirano infuzija į veną kas 3 savaites. Tyrimo 006 pradžioje ankstesnėse (tyrimo 004) patisirano ir placebo grupėse atitinkamai 42,3 % ir 28,6 % pacientų sirgo 1 ligos stadija, 51,8 % ir 55,1 % – 2 ligos stadija ir 5,8 % ir 16,3 % – 3 ligos stadija.

Pradėjus vartoti patisiraną tyrime 006, klinikinė nauda, kurią rodo stabilūs ligos pasireišimo rodikliai, buvo pastebėta pacientams, kurie prieš tai vartojo placebo. Nors šių pacientų liga stabilizavosi, ligos pasireišimo rodikliai išliko prastesni, palyginti su anksčiau patisiraną vartojusiųjų grupe, o tai patvirtina ankstyvos gydymo patisiranu pradžios po ligos simptomų pasireišimo naudą. Tęsiant gydymą patisiranu 3-iaisiais metais, įvairių ligos stadijų gydymas ir toliau buvo naudingas.

Recipientai, kuriems transplantuotos kepenys

Atviro tyrimo metu 23 hATTR amiloidoze sergantys pacientai, kuriems po kepenų transplantacijos progresavo polineuropatija, buvo gydomi patisiranu, kas 3 savaites infuzija į veną suleidžiant 300 mikrogramų dozę kilogramui kūno svorio. Laiko nuo transplantacijos iki pirmosios patisirano dozės vartojimo mediana buvo 9,4 metų, o gydymo patisiranu trukmės mediana – 13,1 mėnesio. Visi pacientai tuo pačiu metu vartojo imunosupresinių vaistinių preparatų. Šiuo tyrimu buvo įrodytas statistiškai reikšmingas 91 % ($p < 0,001$) TTR koncentracijos serume medianos sumažėjimas nuo tyrimo pradžios. Be to, 12 mėnesį, palyginti su tyrimo pradžia, veiksmingumo vertinamosios baigtys pacientams buvo įvertintos kaip stabilios arba pagerėjusios. Šie duomenys atitiko placebo kontroliuojamo patisirano tyrimo duomenis.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Onpattro tyrimų su visais hATTR amiloidoze sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Onpattro farmakokinetinės savybės buvo charakterizuotos matuojant patisirano koncentraciją plazmoje ir lipidų komponentus DLin-MC3-DMA bei PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Absorbcija

Daugiau kaip 95 % apytakoje esančio patisirano siejama su lipidų nanodalelėmis. Kadangi dozavimo režimas yra 300 mikrogramų/kg kas 3 savaites, pastovi koncentracija nusistovi per 24 gydymo savaites. Apskaičiuoti patisirano (vidurkis $\pm$ SN) pastovi didžiausia koncentracija (C_{max}), mažiausia koncentracija (C_{trough}) ir plotas po koncentracijos ir laiko kreivė ($AUC\tau$) buvo atitinkamai $7,15 \pm 2,14$ $\mu\text{g/ml}$, $0,021 \pm 0,044$ $\mu\text{g/ml}$ ir 184 ± 159 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Nusistovėjus pastoviai koncentracijai, kaupiamasis $AUC\tau$ buvo 3,2 karto didesnis, palyginti su pirmąja doze.

Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai apskaičiuoti DLin-MC3-DMA (vidurkis $\pm$ SN) $C_{\max}$, C_{trough} ir AUC_{τ} atitinkamai buvo $40,2 \pm 11,5 \mu\text{g/ml}$; $1,75 \pm 0,698 \mu\text{g/ml}$ ir $1403 \pm 105 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai kaupimasis pagal AUC_{τ} buvo 1,76 kartus didesnis, palyginti su pirmąja doze.

Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai apskaičiuoti PEG₂₀₀₀-C-DMG (vidurkis $\pm$ SN) $C_{\max}$, C_{trough} ir AUC_{τ} atitinkamai buvo $4,22 \pm 1,22 \mu\text{g/ml}$; $0,0236 \pm 0,0093 \mu\text{g/ml}$ ir $145 \pm 64,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai kaupimosi pagal AUC_{τ} , palyginti su pirmąja doze, nenustatyta.

Pasiskirstymas

Onpattro silpnai jungiasi su plazmos baltymais; *in vitro* stebėtas $\leq 2,1 \%$ susijungimas su serumo albuminu ir žmogaus $\alpha 1$ rūgšties glikoproteinu. Esant 300 mikrogramų/kg kas 3 savaites dozavimo režimui, vidutinis patisirano, DLin-MC3-DMA ir PEG₂₀₀₀-C-DMG pastovus pasiskirstymo tūris (V_{ss}) $\pm$ SN atitinkamai buvo $0,26 \pm 0,20 \text{ l/kg}$, $0,47 \pm 0,24 \text{ l/kg}$ ir $0,13 \pm 0,05 \text{ l/kg}$.

Biotransformacija

Patisirana metabolizuoja nukleazės į įvairių ilgių nukleotidus. DLin-MC3-DMA daugiausiai hidrolizės būdu metabolizuojama į 4-dimetilamino sviesto rūgštį (angl. DMBA). PEG₂₀₀₀-C-DMG metabolizuojama silpnai arba visai nemetabolizuojama.

Eliminacija

Esant 300 mikrogramų/kg kas 3 savaites dozavimo režimui, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, patisirano (vidurkis $\pm$ SN) plazmos klirensas (CL_{ss}) buvo $3,0 \pm 2,5 \text{ ml/h/kg}$. Galutinis patisirano pusinės eliminacijos laikas (vidurkis $\pm$ SN) ($t_{1/2\beta}$) buvo $3,2 \pm 1,8$ dienos. Mažiau kaip 1 % suvartotoje dozėje buvusio patisirano kiekio nepakitusių pavidalu aptinkama šlapime.

Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai apskaičiuotasis DLin-MC3-DMA CL_{ss} (vidurkis $\pm$ SN) buvo $2,1 \pm 0,8 \text{ ml/h/kg}$. Po 96 valandų maždaug 5,5 % DLin-MC3-DMA metabolito (DMBA) pavidalu išsiskyrė su šlapimu.

Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai apskaičiuotasis PEG₂₀₀₀-C-DMG CL_{ss} (vidurkis $\pm$ SN) buvo $2,1 \pm 0,6 \text{ ml/h/kg}$. Žiurkėms ir beždžionėms nepakitęs PEG₂₀₀₀-C-DMG pasišalina su tulžimi. PEG₂₀₀₀-C-DMG šalinimas žmonėms neišmatuotas.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Patisirano ir lipidų komponentų (DLin-MC3-DMA bei PEG₂₀₀₀-C-DMG) ekspozicija proporcingai didėjo didinant dozę visame klinikiniuose tyrimuose vertintame intervale (nuo 10 iki 500 mikrogramų/kg). Vartojant kartotines dozes 300 mikrogramų/kg kas 3 savaites dozavimo režimu, patisiranas ir lipidų komponentai pasižymi tiesine ir nuo laiko nepriklausoma farmakokinetika.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Padidinus patisirano dozę labiau sumažėjo TTR, o maksimalus sumažėjimas nusistovėdavo esant patisirano ekspozicijai, kuri pasiekama vartojant 300 mikrogramų/kg dozę kas 3 savaites.

Sąveika

Onpattro sudedamosios dalys nėra citochromo P450 fermentų arba nešiklių inhibitoriai arba induktoriai, išskyrus CYP2B6 (žr. 4.5 skyrių). Patisiranas nėra citochromo P450 fermentų substratas.

Ypatingos populiacijos

Lytis ir rasė

Klinikiniai tyrimai neatskleidė reikšmingų farmakokinetinių parametru nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai arba TTR sumažinimo skirtumų tarp lyčių ar rasių (ne europidai plg. su europidais).

Svoris

Apie vartojimą ≥ 110 kg sveriantiems pacientams duomenų nėra.

Senyvi pacientai

Placebu kontroliuojamame tyrime 62 (41,9 %) pacientai, vartoję Onpattro, buvo ≥ 65 metų amžiaus, o 9 (6,1 %) pacientai buvo ≥ 75 metų amžiaus. Nebuvo reikšmingų farmakokinetinių parametru nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai arba TTR sumažinimo skirtumų tarp < 65 metų amžiaus ir ≥ 65 metų amžiaus pacientų.

Sutrikusi kepenų funkcija

Populiacijos farmakokinetinė ir farmakodinaminė analizė parodė, kad lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bilirubinas $\leq 1 \times \text{VNR}$ ir AST $> 1 \times \text{VNR}$ arba bilirubinas nuo $> 1,0$ iki $1,5 \times \text{VNR}$ ir bet koks AST) neturėjo poveikio patisirano ekspozicijai arba TTR sumažinimui, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija normali. Onpattro poveikis pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkių kepenų funkcijos sutrikimų, netirtas.

Transplantuotos kepenys

Klinikinio tyrimo metu hATTR amiloidoze sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo transplantuotos kepenys, nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, farmakokinetikos parametrai ir TTR koncentracijos sumažėjimas buvo panašūs į rodiklius, nustatytus pacientams, kuriems nebuvo transplantuotos kepenys.

Sutrikusi inkstų funkcija

Populiacijos farmakokinetinė ir farmakodinaminė analizė parodė, kad lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (eGFR nuo ≥ 30 iki < 90 ml/min./1,73 m²) neturėjo poveikio patisirano ekspozicijai arba TTR sumažinimui, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Onpattro poveikis pacientams, kuriems yra sunkių inkstų funkcijos sutrikimų, arba galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams netirtas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendras toksikologinis poveikis

Žiurkių ir beždžionių organizme ryškiausias buvo toksinis poveikis kepenims ir blužniai. Žiurkėms leidžiant Onpattro į veną > 100 mikrogramų/kg kas 4 savaites, o beždžionėms – $> 1,0$ mg/kg kas 3 savaites, kraujo serume padidėjo kepenų žymenų (alaninaminotransferazės [ALT], šarminės fosfatazės [ALP] ir (arba) bendrojo bilirubino) ir histopatologinių kepenų rodiklių (kepenų ląstelių / pavienių ląstelių nekrozės, uždegimo, pigmento sankaupų ir (arba) monocitinės infiltracijos) vertės. Kalbant apie blužnį, žiurkių organizme stebėta baltosios pulpos limfoidinė atrofija / nekrozė ir histiocitozė, o beždžionių organizme – raudonosios pulpos ląstelių kiekio sumažėjimas.

Paprastai visi padariniai, stebėti pabaigus dozių skyrimą žiurkių ir beždžionių toksiškumo tyrimuose, pasibaigus 60–90 dienų atsigavimo laikotarpiui buvo visiškai atsistatę arba jų sunkumas buvo sumažėjęs, ir tai rodo bent dalinį grįžtamumą.

Genotoksiškumas / kancerogeniškumas

Onpattro nerodė genotoksinio poveikio *in vitro* ir *in vivo* tyrimuose ir nebuvo kancerogeniškas transgeninėms rasH2 pelėms.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Per tyrimus su žiurkėmis, nors tėvų serume sumažėjo TTR ($\geq 90\%$), tiroksino ($\geq 66\%$) ir vitamino A ($\geq 75\%$) koncentracijos, naudojant žiurkėms skirtą patisirano surogatą, nepastebėta jokio poveikio patinų ar patelių vaisingumui, embriono ar vaisiaus vystymuisi ar prenataliniam bei postnataliniam vystymuisi.

Triušiams dėl Onpattro įvyko savaiminių persileidimų, sumažėjo embriono ir vaisiaus išgyvenamumas ir sumažėjo vaisiaus kūno svoris, skiriant motinai toksiškas ≥ 1 mg/kg dozes (ekvivalentiška dozė žmogui [angl. *human equivalent dose*, HED] yra 3,2 karto didesnė už – rekomenduojamą dozę žmogui [angl. *recommended human dose*, RHD], t.y. $HED = 3,2 \times RHD$). Kadangi patisiranas triušiams nėra farmakologiškai aktyvus, šie poveikio reiškiniai nesusiję su TTR, tiroksino arba vitamino A kiekio sumažėjimu.

Onpattro leidžiant į veną, nebuvo jokio poveikio pavianų rūšies beždžionių patinų reprodukciniams rodikliams.

Žindančių žiurkių piene nenustatyta patisirano, tačiau nedideli kiekiai lipidų komponentų Dlin-MC3-DMA ir PEG₂₀₀₀-C-DMG buvo rasti piene (iki 7 % koncentracijos motinos plazmoje tuo pačiu metu). Jaunikliams tai neturėjo jokio poveikio.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dlin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraen-19-il-4-(dimetilamino) butanoatas)

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

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

Cholesterolis

Dinatrio vandenilio fosfatas heptahidratas

Kalio-divandenilio fosfatas, bevandenis

Natrio chloridas

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryti flakonai

3 metai.

Po praskiedimo

Buvo įrodyta, kad cheminis ir fizinis stabilumas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) išlieka 16 valandų. Mikrobiologiniu požiūriu rekomenduojama vaistinį preparatą suvartoti nedelsiant. Jeigu iškart nesuvartojama, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas ir paprastai tai negali būti ilgiau kaip 16 valandų nuo 2 °C iki 8 °C arba kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C), įskaitant infuzijos trukmę.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
Negalima užšaldyti.

Jeigu atšaldymo priemonių nėra, Onpattro iki 14 dienų galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C).

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo flakonas su chlorobutilo kamščiu ir aliumininiu nuplėšiamuoju dangteliu.
Pakuotės dydis – 1 flakonas, kuriame yra 5 ml koncentrato.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Šis vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš infuziją į veną Onpattro būtina praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu. Praskiestą infuzinį tirpalą pagal aseptinę metodiką sveikatos priežiūros specialistas turi paruošti, kaip nurodyta toliau.

- Išimkite Onpattro iš šaldytuvo. Negalima kratyti ar stipriai sukioti.
- Jeigu flakonas užšalo, jo nenaudokite.
- Apžiūrėkite, ar nėra matomų dalelių ir spalvos pakitimų. Nenaudokite, jeigu pakitusi spalva arba yra pašalinių dalelių. Onpattro yra baltas arba balkšvas, opalinis, vienalytis tirpalas. Ant vidinių flakono sienelių gali būti balta arba balkšva plėvelė, dažniausiai srityje virš skysčio. Ši balta arba balkšva plėvelė neturi poveikio vaistinio preparato kokybei.
- Apskaičiuokite reikiamą Onpattro kiekį pagal rekomenduojamą nuo svorio priklausančią dozę (žr. 4.2 skyrių).
- Įtraukite visą vieno ar kelių flakonų turinį į vieną sterilų švirkštą.
- Perfiltruokite Onpattro per sterilų 0,45 mikrono polietersulfono (PES) švirkšto filtrą į sterilią talpyklę.
- Steriliu švirkštu įtraukite reikiamą filtruoto Onpattro kiekį iš sterilios talpyklės.
- Praskieskite reikiamą filtruoto Onpattro kiekį infuzijos maišelyje su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu, kad susidarytų bendras 200 ml kiekis. Naudokite infuzijos maišelius, kurių sudėtyje nėra di(2-etilheksil)ftalato (DEHP).
- Atsargiai apverskite maišėlį tirpalui sumaišyti. Nekratykite. Nemaišykite ir neskieskite su kitais vaistiniais preparatais.
- Visą nesuvartotą Onpattro dalį išmeskite. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1320/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. rugpjūčio 27 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. balandžio 04 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM
VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD sąrašė*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš pateikiant Onpattro rinkai kiekvienoje valstybėje narėje (VN), registruotojas turi su nacionaline kompetentinga institucija (NKI) sutarti dėl edukacinės medžiagos turinio ir formato, įskaitant komunikacijos priemones, platinimo būdus ir kitus programos aspektus.

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje VN, kurioje prekiaujama Onpattro, visi sveikatos priežiūros specialistai (SPS) ir pacientai būtų aprūpinti edukacine medžiaga, padedančia užtikrinti saugų ir nuoseklų vaistinio preparato vartojimą namų sąlygomis, užkertant kelią svarbiai nustatytai su infuzijomis susijusių reakcijų (SISR) rizikai ir (arba) ją minimizuojant.

SPS skirtoje edukacinėje medžiagoje turi būti pateikta informacija apie:

- paciento tinkamumą infuzijoms namuose;
- reikalavimus namuose atliekamoms infuzijoms, įskaitant būtinybę apsirūpinti tinkamais premedikacijos preparatais ir laiku juos skirti;
- tinkamą infuzijos greitį;

- SISR požymius ir simptomus;
- veiksmus, kurių reikia imtis pasireiškus SISR arba skubiu atveju;
- priemones, kurias reikia apsvarstyti siekiant užkirsti kelią kitoms SISR;
- priežastis, dėl kurių SPS turėtų apsvarstyti, ar pacientui reikia nutraukti infuzijas namuose ir tolesnes infuzijas gauti klinikoje.

Pacientams skirtoje edukacinėje medžiagoje (namuose atliekamų infuzijų vadove, kuriame išvardyta, ką reikia daryti atliekant infuziją namuose) turi būti informacija apie:

- infuzijos atlikimo tvarką;
- SISR pasireiškimo galimybę;
- SISR požymius ir simptomus;
- tai, kad pacientai turi nedelsdami pranešti SPS, jeigu patiria kokių nors SISR požymių ir simptomų.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Onpattro 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui patisiranas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml yra patisirano natrio, kuris atitinka 2 mg patisirano.

Kiekviename flakone yra patisirano natrio druskos, atitinkančios 10 mg patisirano, lipidų nanodalelių pavidalu.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinių medžiagų:

DLin-MC3-DMA

PEG₂₀₀₀-C-DMG

DSPC

Cholesterolis

Dinatrio vandenilio fosfatas heptahidratas

Kalio-divandenilio fosfatas, bevandenis

Natrio chloridas

Injekcinis vanduo

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

10 mg/5 ml

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną praskiedus.

Negalima kratyti ar stipriai sukioti.

Tik vienkartiniam vartojimui.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1320/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Onpattro

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONAS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Onpattro 2 mg/ml sterilus koncentratas
patisiranas
Leisti i.v. praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS

Negalima kratyti ar stipriai sukioti.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 mg/5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Onpattro 2 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui patisiranas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Onpattro ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Onpattro
3. Kaip vartoti Onpattro
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Onpattro
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Onpattro ir kam jis vartojamas

Veiklioji Onpattro medžiaga yra patisiranas.

Onpattro – tai vaistas, kuriuo gydoma paveldima liga, vadinama paveldima transtiretino amiloidoze (angl. *hereditary transthyretin-mediated amyloidosis*) (hATTR amiloidoze).

hATTR amiloidozę sukelia organizme esančio baltymo, vadinamo transtiretinu (TTR), sutrikimai.

- Šis baltymas daugiausia gaminamas kepenyse ir po organizmą išnešioja vitaminą A ir kitas medžiagas.
- Šia liga sergančių žmonių netinkamos formos TTR baltymai sulimpa ir sudaro sankaupas, vadinamas amiloidu.
- Amiloidas gali kauptis aplink nervus, širdį bei kitose kūno vietose ir dėl to gali sutrikti jų normali veikla. Tai sukelia ligos simptomus.

Onpattro veikia mažindamas kepenų gaminamo TTR baltymo kiekį.

- Tai reiškia, kad kraujyje sumažėja amiloidą galinčio sudaryti TTR baltymo kiekis.
- Tai gali padėti sumažinti šios ligos poveikį.

Onpattro skirtas tik suaugusiesiems.

2. Kas žinotina prieš vartojant Onpattro

Onpattro vartoti draudžiama

- jeigu kada nors buvo sunki alerginė reakcija į patisiraną arba bet kurią pagalbinę šio vaisto medžiagą (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu nesate tikri, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju prieš Jums skiriant Onpattro.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Su infuzija susijusios reakcijos

Onpattro vartojamas lašinant į veną (tai vadinama intravenine infuzija). Gydant Onpattro gali pasitaikyti infuzijos sukeltų reakcijų. Prieš kiekvieną infuziją Jums bus duodama vaistų, kurie padės sumažinti su infuzija susijusių reakcijų tikimybę (žr. 3 skyriaus skirsnį „Vartojant Onpattro duodami vaistai“).

Jeigu pajuntate kokių nors su infuzija susijusios reakcijos požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Šie požymiai išvardyti 4 skyriaus pradžioje.

Jeigu Jums atsiranda su infuzija susijusi reakcija, gydytojas arba slaugytojas gali sulėtinti arba sustabdyti infuziją ir Jums gali reikėti suvartoti kitų vaistų, padėsiančių suvaldyti simptomus. Kai šios reakcijos praeina arba pagerėja, gydytojas arba slaugytojas gali nuspręsti pratęsti infuziją.

Vitamino A stoka

Gydant Onpattro, sumažėja vitamino A kiekis Jūsų kraujyje. Gydytojas nustatys Jūsų vitamino A kiekį. Jeigu vitamino A kiekis bus per mažas, prieš pradėdamas gydymą Onpattro, gydytojas palauks, kol Jūsų vitamino A kiekis taps normalus ir išnyks bet kokie dėl vitamino A stokos atsiradę simptomai. Su vitamino A stoka susiję simptomai gali būti:

- suprastėjęs matymas naktį, sausos akys, prastas matymas, neryškus ar drumstas vaizdas.

Jeigu vartojant Onpattro atsirado regos sutrikimų ar kitų akių problemų, pasitarkite su gydytoju. Gydytojas gali Jus nusiųsti patikrai pas akių specialistą, jeigu to reikia.

Gydytojas paprašys gydymo Onpattro metu kasdien vartoti vitamino A papildų.

Tiek per didelis, tiek per mažas vitamino A lygis gali pakenkti negimusio kūdikio vystymuisi. Todėl vaisingo amžiaus moterys, pradėdamos gydymą Onpattro, negali būti nėščios ir turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. skyrių „Nėštumas, žindymas ir kontracepcija“ toliau).

Pasakykite gydytojui, jeigu planuojate pastoti. Gydytojas gali pasakyti, kad turite nutraukti Onpattro vartojimą. Gydytojas pasirūpins, kad būtų atstatytas normalus vitamino A kiekis, prieš Jums mėginant pastoti.

Pasakykite gydytojui, jeigu pastojote neplanuotai. Gydytojas gali pasakyti, kad turite nutraukti Onpattro vartojimą. Gydytojas gali Jums pasakyti, kad per pirmuosius 3 nėštumo mėnesius papildomai nebevartotumėte vitamino A. Jeigu neatsistatė normalus vitamino A kiekis kraujyje, likusį 6 mėnesių nėštumo laikotarpį turite vėl pradėti papildomai vartoti vitamino A, nes paskutinius 3 nėštumo mėnesius padidėja vitamino A stokos rizika.

Vaikams ir paaugliams

Onpattro nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Onpattro

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui ar slaugytojui. Svarbu, kad pasakytumėte gydytojui arba slaugytojui, jeigu vartojate kurių nors iš toliau nurodytų vaistų, nes gydytojui gali reikėti pakeisti dozę:

- bupropioną – vaistą, vartojamą depresijai gydyti ir padėti mesti rūkyti;
- efavirenzą – vaistą, vartojamą ŽIV infekcijai ir AIDS gydyti.

Nėštumas, žindymas ir kontracepcija

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš pradėdama vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Vaisingo amžiaus moteris

Onpattro sumažins Jūsų kraujyje vitamino A, kuris būtinas normaliam vaisiaus (negimusio vaiko) vystymuisi, kiekį. Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Onpattro metu. Apie tinkamus kontracepcijos metodus pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju. Prieš pradėdant gydymą Onpattro reikia įsitikinti, kad moteris ne nėščia.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, nevartokite Onpattro, jeigu taip Jums nenurodė gydytojas. Jeigu esate vaisingo amžiaus ir ketinate vartoti Onpattro, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Žindymas

Onpattro sudedamosios dalys gali patekti į motinos pieną. Pasitarkite su gydytoju, ar turite nutraukti žindymą, ar gydymą Onpattro.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Manoma, kad Onpattro gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Gydytojas pasakys Jums, ar dėl savo būklės galite saugiai vairuoti arba valdyti mechanizmus.

Onpattro sudėtyje yra natrio

Viename šio vaisto mililitre (ml) yra 3,99 miligramo (mg) natrio (pagrindinės valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0,2 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

3. Kaip vartoti Onpattro

Kiek Onpattro skiriama

- Gydytojas nustatys, kokį kiekį Onpattro Jums skirti – tai priklausys nuo Jūsų kūno svorio.
- Įprasta Onpattro dozė yra 300 mikrogramų kilogramui (kg) kūno svorio, vartojant kartą per 3 savaites.

Kaip vartoti Onpattro

- Onpattro Jums gali suleisti gydytojas arba slaugytojas.
- Vaistas vartojamas lašinant į veną (infuzija į veną) paprastai per maždaug 80 minučių.

Jeigu klinikoje infuzijos Jums problemų nesukels, gydytojas gali pasikalbėti su Jumis apie galimybę sveikatos priežiūros specialistui infuzijas Jums atlikti namuose.

Kiti vaistai ir Onpattro

Maždaug 60 minučių prieš kiekvieną Onpattro infuziją Jums bus duodama vaistų, kurie padės sumažinti su infuzija susijusių reakcijų riziką (žr. 4 skyrių). Tai yra antihistamininiai vaistai, kortikosteroidas (vaistas, slopinantis uždegimą) ir skausmą malšinantis vaistas.

Kiek laiko vartoti Onpattro?

Gydytojas pasakys, kiek laiko Jums reikės vartoti Onpattro. Nenustokite vartoti Onpattro, nebent tai nurodytų gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Onpattro dozę?

Šį vaistą Jums suleis gydytojas arba slaugytojas. Mažai tikėtiniu atveju, jeigu Jums būtų suleista per daug (perdozavimas), gydytojas arba slaugytojas patikrins, ar Jums neatsirado šalutinis poveikis.

Jeigu praleidžiate Onpattro dozę

Jeigu praleidžiate Onpattro vartojimo vizitą, paprašykite gydytojo arba slaugytojo paskirti kitą vizitą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Su infuzija susijusios reakcijos

Su infuzija susijusios reakcijos yra labai dažnos (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų).

Jeigu gydymo metu pajuntate kokių nors toliau išvardytų su infuzija susijusios reakcijos požymių, nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Infuziją gali tekti sulėtinti arba sustabdyti ir Jums gali reikėti vartoti kitų vaistų, skirtų reakcijai suvaldyti.

- Skrandžio skausmas
- Pykinimas
- Kūno maudimas ar skausmas, įskaitant nugaros, kaklo ar sąnarių skausmą
- Galvos skausmas
- Nuovargis
- Šaltkrėtis
- Svaigulys
- Kosulys, dusulys ar kiti kvėpavimo sutrikimai
- Veido arba kūno paraudimas (kraujo antplūdis), odos kaitimas, išbėrimas arba niežulys
- Diskomfortas arba skausmas krūtinėje
- Greitas širdies plakimas
- Žemas arba aukštas kraujospūdis; kai kurie pacientai infuzijos metu apalpo dėl žemo kraujospūdžio
- Skausmas, paraudimas, deginimo jausmas arba patinimas infuzijos vietoje arba aplink ją
- Veido tinimas
- Balso skambesio arba tono pokyčiai (užkimimas)

Kitas šalutinis poveikis

Praneškite gydytojui arba slaugytojai, jeigu pastebėsite kokius nors toliau nurodytus šalutinio poveikio reiškinius.

Labai dažni: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Rankų arba kojų tinimas (periferinė edema)

Dažni: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Sąnarių skausmas (artralgija)

- Raumenų spazmai
- Nevirškinimas (dispepsija)
- Dusulys (dispnėja)
- Odos paraudimas (eritema)
- Svaigulys arba apalpinimas (*vertigo*)
- Užsikimšusi ar bėganti nosis (rinitas)
- Kvėpavimo takų sudirginimas arba infekcija (sinusitas, bronchitas)

Nedažni: gali pasireikšti rečiau nei per 1 iš 100 infuzijų

- Vaisto nutekėjimas į aplinkinį audinį infuzijos vietoje, dėl kurio galimas sutinimas ir paraudimas

Praneškite gydytojui arba slaugytojui, jeigu pastebėsite kurį nors pirmiau nurodytą šalutinį poveikį.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Onpattro

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Jeigu atšaldymo priemonių nėra, Onpattro iki 14 dienų galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 25 °C).

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją ar su buitinėmis atliekomis. Sveikatos priežiūros specialistas išmes visus nebevertojamus vaistus. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Onpattro sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra patisiranas.
- Viena ml yra patisirano natrio druskos, atitinkančios 2 mg patisirano.
- Kiekviena flakone yra patisirano natrio druskos, atitinkančios 10 mg patisirano.
- Pagalbinės medžiagos yra Dlin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraen-19-il-4-(dimetilamino) butanoatas), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(miristiloksi)propanoksi]karbonilamino}propil)- ω -metoksi, polioksietilenas), DSPC (1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfocholinas), cholesterolis, dinatrio vandenilio fosfatas heptahidratas, bevandenis kalio divandenilio fosfatas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyriaus skirsnį „Onpattro sudėtyje yra natrio“).

Onpattro išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Onpattro yra baltas arba balkšvas, opalinis, vienalytis koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).
- Onpattro tiekiamas dėžutėse po vieną flakoną.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Lietuva

Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: +370 37 213824
medinfo.lithuania@medisonpharma.com

Česká republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 343 336
medinfo.czechia@medisonpharma.com

Magyarország

Medison Pharma Hungary Kft
Tel.: +36 1 293 0955
medinfo.hungary@medisonpharma.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Alnylam Germany GmbH
Tel: 0800 2569526 (+49 89 20190112)
medinfo@alnylam.com

Nederland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 0800 282 0025 (+31 20 369 7861)
medinfo@alnylam.com

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: +372 679 5085
medinfo.estonia@medisonpharma.com

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Alnylam Austria GmbH
Tel: 0800 070 339 (+43 720 778 072)
medinfo@alnylam.com

España

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

Polska

Medison Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 152 49 42
medinfo.poland@medisonpharma.com

France

Alnylam France SAS
Tél: 0805 542 656 (+33 187650921)
medinfo@alnylam.com

Hrvatska

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5530 011
medinfo@genesispfarmagroup.com

Ireland

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

Ísland

Alnylam Netherlands B.V.
Sími: +31 20 369 7861
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@genesispfarmagroup.com

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA
Tel: +371 67 717 847
medinfo.latvia@medisonpharma.com

Portugal

Alnylam Portugal
Tel: 707201512 (+351 21 269 8539)
medinfo@alnylam.com

România

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

Slovenija

Genesis Biopharma SL d.o.o.
Tel: +386 1 292 70 90
medinfo@genesispfarmagroup.com

Slovenská republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 201 109 65
medinfo.slovakia@medisonpharma.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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Būtina premedikacija

Prieš vartojant Onpattro, visiems pacientams būtina taikyti premedikaciją, skirtą sumažinti su infuzija susijusių reakcijų (SISR) riziką. Onpattro infuzijos dieną, bent 60 minučių prieš infuzijos pradžią, būtina skirti šių vaistinių preparatų:

- kortikosteroido į veną (10 mg deksametazono arba jo atitikmens);
- geriamojo paracetamolio (500 mg);
- H1 blokatoriaus į veną (50 mg difenhidramino arba jo atitikmens);
- H2 blokatoriaus į veną (20 mg famotidino arba jo atitikmens).

Kai į veną vartojamų premedikacijai skiriamų vaistinių preparatų neturima arba jie netoleruojami, jų atitikmenis galima suvartoti per burną.

Jei kliniškai indikuojama, kortikosteroidų dozė gali būti mažinama po ne daugiau kaip 2,5 mg iki minimalios 5 mg deksametazono (į veną, IV) arba jo atitikmens dozės. Prieš kiekvieną kortikosteroidų premedikacijos sumažinimą pacientas turi gauti mažiausiai 3 iš eilės Onpattro infuzijas ir nepatirti SISR.

SISR rizikai sumažinti gali būti skiriama papildoma premedikacija vienu ar keliais vaistiniais preparatais arba didesnė jų dozė, jeigu reikia.

Infuzinio tirpalo paruošimas

Šis vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš infuziją į veną Onpattro būtina praskiesti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu. Praskiestą infuzinį tirpalą pagal aseptinę metodiką sveikatos priežiūros specialistas turi paruošti, kaip nurodyta toliau.

- Išimkite Onpattro iš šaldytuvo. Negalima kratyti ar stipriai sukioti.
- Jeigu flakonas užšalo, jo nenaudokite.
- Apžiūrėkite, ar nėra matomų dalelių ir spalvos pakitimų. Nenaudokite, jeigu pakitusi spalva arba yra pašalinių dalelių. Onpattro yra baltas arba balkšvas, opalinis, vienalytis tirpalas. Ant vidinių flakono sienelių gali būti balta arba balkšva plėvelė, dažniausiai srityje virš skysčio. Ši balta arba balkšva plėvelė neturi poveikio vaistinio preparato kokybei.
- Apskaičiuokite reikiamą Onpattro kiekį pagal rekomenduojamą nuo svorio priklausančią dozę.
- Įtraukite visą vieno ar kelių flakonų turinį į vieną sterilų švirkštą.
- Perfiltruokite Onpattro per sterilų 0,45 mikrono polietersulfono (PES) švirkšto filtrą į sterilią talpyklę.
- Steriliu švirkštu įtraukite reikiamą filtruoto Onpattro kiekį iš sterilios talpyklės.
- Praskieskite reikiamą filtruoto Onpattro kiekį infuzijos maišelyje su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu, kad susidarytų bendras 200 ml kiekis. Naudokite infuzijos maišelius, kurių sudėtyje nėra di(2-etilheksil)ftalato (DEHP).
- Atsargiai apverskite maišelį tirpalui sumaišyti. Nekratykite. Nemaišykite ir neskieskite su kitais vaistiniais preparatais.
- Visą nesuvartotą Onpattro dalį išmeskite. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.
- Onpattro sudėtyje nėra konservantų. Praskiestą tirpalą reikia suvartoti iškart po paruošimo. Jeigu nesuvartojama iškart, praskiestą tirpalą infuzijos maišelyje kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) arba nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje galima laikyti iki 16 valandų (įskaitant infuzijos trukmę). Negalima užšaldyti.

Vartojimas

Onpattro skirtas leisti į veną.

- Prieš infuziją į veną Onpattro būtina praskiesti.

- Būtina naudoti specialią infuzijos liniją su infuzijos rinkiniu, kuriame yra 1,2 mikrono PES infuzijos linijos filtras. Infuzijos rinkinių sudėtyje turi nebūti di(2-etilheksil)ftalato (DEHP).
- Praskiestą Onpattro reikėtų suleisti infuzija į veną per maždaug 80 minučių, maždaug 1 ml/min. greičiu pirmąsias 15 minučių, po to likusį infuzijos laiką – padidintu, maždaug 3 ml/min. greičiu. SISR atveju infuzijos trukmė gali būti pailginta.
- Onpattro turi būti leidžiamas tik per saugią laisvo tekėjimo intraveninės infuzijos liniją. Reikia stebėti infuzijos vietą dėl galimos infiltracijos procedūros metu. Įtariamą ekstravazaciją reikia gydyti pagal vietos standartinę praktiką, skirtą pūslių nesukeliantiems vaistiniams preparatams.
- Pacientą reikia stebėti infuzijos metu ir, jei kliniškai indikuojama, po infuzijos.
- Baigus infuziją, intraveninės infuzijos rinkinį reikia praplauti 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalu, kad tikrai būtų suvartotas visas vaistinio preparato kiekis.