

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onpattro 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr zawiera patisyran sodu w ilości stanowiącej odpowiednik 2 mg patisyranu.

Każda fiolka zawiera patisyran sodu w ilości stanowiącej odpowiednik 10 mg patisyranu w postaci nanocząsteczek lipidowych.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy mililitr koncentratu zawiera 3,99 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy)

Biały lub w kolorze złamanej bieli, opalizujący, jednorodny roztwór (pH około 7)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Onpattro jest wskazany do stosowania w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR, ang. *hereditary transthyretin-mediated amyloidosis*) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta pod nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w leczeniu amyloidozy.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Onpattro wynosi 300 mikrogramów na kilogram masy ciała i jest podawana w infuzji dożylniej (iv.), co 3 tygodnie.

Dawkę określa się na podstawie aktualnej masy ciała. U pacjentów o masie ciała ≥ 100 kg maksymalna zalecana dawka wynosi 30 mg.

Leczenie należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów (patrz punkt 5.1). Decyzja o kontynuacji leczenia u tych pacjentów, których choroba rozwinęła się do 3. stadium polineuropatii, powinna zostać podjęta przez lekarza w oparciu o ogólną ocenę korzyści i ryzyka (patrz punkt 5.1).

U pacjentów leczonych produktem Onpattro wskazane jest uzupełnianie witaminy A w dawce wynoszącej około 2 500 IU witaminy A na dobę (patrz punkt 4.4).

Konieczność premedykacji

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją (ang. infusion-related reaction, IRRs), przed podaniem produktu Onpattro u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację (patrz punkt 4.4). W dniu infuzji produktu Onpattro, co najmniej 60 minut przed jej rozpoczęciem, należy podać każdy z następujących produktów leczniczych:

- kortykosteroid dożylnie (10 mg deksametazonu lub odpowiednik);
- paracetamol doustnie (500 mg);
- antagonist receptoru H1 dożylnie (50 mg difenhydraminy lub odpowiednik);
- antagonist receptoru H2 dożylnie (20 mg famotydyny lub odpowiednik).

W przypadku niedostępności lub nietolerancji dożylnych leków do premedykacji można zastosować odpowiedniki podawane drogą doustną.

W przypadku wskazań klinicznych dawkę kortykosteroidu można stopniowo obniżać każdorazowo o nie więcej niż 2,5 mg do dawki minimalnej wynoszącej 5 mg deksametazonu (iv.) lub odpowiednika. Przed każdym obniżeniem dawki kortykosteroidu stosowanego w ramach premedykacji pacjent powinien otrzymać co najmniej 3 kolejne wlewy dożylnie produktu Onpattro, którym nie towarzyszyłoby wystąpienie IRR.

W razie konieczności można zastosować dodatkową lub większą dawkę jednego lub kilku leków w premedykacji w celu zmniejszenia ryzyka IRR (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki należy jak najszybciej podać produkt leczniczy Onpattro.

- Jeżeli produkt Onpattro zostanie podany w ciągu 3 dni od terminu, w którym miał być podany, należy kontynuować podawanie leku zgodnie z pierwotnym schematem ustalonym dla danego pacjenta.
- Jeżeli produkt Onpattro zostanie podany po upływie więcej niż 3 dni od terminu, w którym miał być podany, należy kontynuować podawanie leku co 3 tygodnie licząc od dnia rzeczywistego podania produktu.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o łagodnym nasileniu (bilirubina $\leq 1 \times$ górnej granicy normy [GGN] i aminotransferaza asparaginianowa [AspAT] $> 1 \times$ GGN, lub bilirubina > 1.0 to $1.5 \times$ GGN i jakakolwiek wartość AspAT). Nie badano stosowania produktu Onpattro u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i w związku z tym nie należy go stosować u tych pacjentów, chyba że przewidywane korzyści kliniczne przewyższają zagrożenia (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego [szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (estimated glomerular filtration rate, eGFR) od ≥ 30 do < 90 ml/min/1,73m²]. Nie badano stosowania produktu Onpattro u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu ciężkim lub z końcową niewydolnością nerek i w związku z tym nie należy go stosować u tych pacjentów, chyba że przewidywane korzyści kliniczne przewyższają zagrożenia (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Onpattro u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Onpattro jest przeznaczony do stosowania dożylnego.

- Przed infuzją dożylną produkt Onpattro należy rozcieńczyć (patrz punkt 6.6).
- Należy użyć przeznaczonej do tego celu linii z zestawem do infuzji zawierającym wbudowany filtr polieterosulfonowy (PES) o średnicy porów 1,2 mikrona. Należy używać zestawów i linii infuzyjnych niezawierających ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP).
- Infuzja dożylna rozcieńzonego produktu Onpattro powinna trwać około 80 minut – przez pierwszych 15 minut z szybkością około 1 ml/min zwiększoną następnie do około 3 ml/min przez jej pozostały czas. W przypadku wystąpienia IRR czas trwania infuzji może zostać wydłużony (patrz punkt 4.4).
- Produkt leczniczy Onpattro należy podawać przez linię dostępu dożylnego o swobodnym przepływie. Podczas podawania należy obserwować, czy w miejscu infuzji nie powstaje naciek. W razie podejrzenia wynaczynienia należy postępować zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką w przypadku leków nierozpuszczalnych.
- Podczas infuzji oraz w przypadku wskazań klinicznych po jej zakończeniu pacjenta należy obserwować (patrz punkt 4.4).
- Po zakończeniu infuzji zestaw do podawania dożylnego należy przepłukać 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml), aby zapewnić podanie całego produktu leczniczego.

W przypadku pacjentów, którzy dobrze tolerowali co najmniej 3 infuzje produktu Onpattro podawane w przychodni można rozważyć wykonanie infuzji w domu. Decyzję o wykonywaniu infuzji w domu pacjenta podejmuje lekarz po ocenie pacjenta. Infuzje w domu powinny być wykonywane przez pracownika służby zdrowia na zlecenie lekarza prowadzącego.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka nadwrażliwość (np. anafilaksja) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje związane z infuzją

U pacjentów leczonych produktem Onpattro obserwowano przypadki IRR. U większości pacjentów doświadczających IRR pierwsza IRR występowała podczas pierwszych 2 infuzji (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych najczęstszymi objawami IRR (zgłoszonymi u ≥ 2 % pacjentów) były zaczerwienienie twarzy, ból pleców, nudności, ból brzucha, duszność i ból głowy. IRR mogą również obejmować niedociśnienie tętnicze i omdlenie.

W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia IRR w dniu infuzji produktu Onpattro, co najmniej 60 minut przed jej rozpoczęciem należy zastosować premedykację (patrz punkt 4.2). W przypadku wystąpienia IRR należy rozważyć zwolnienie infuzji lub jej wstrzymanie oraz wdrożenie postępowania leczniczego (np. podanie kortykosteroidów lub innych leków objawowych) zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Jeśli infuzja zostanie wstrzymana, po ustąpieniu objawów należy rozważyć jej wznowienie w wolniejszym tempie. W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu IRR należy przerwać infuzję.

U niektórych pacjentów doświadczających IRR pomocne może być podanie infuzji w wolniejszym tempie lub zastosowanie dodatkowej lub większej dawki jednego lub kilku leków stosowanych w premedykacji przy kolejnych infuzjach w celu zmniejszenia ryzyka IRR.

Niedobór witaminy A

W wyniku zmniejszenia stężenia białka TTR w surowicy stosowanie produktu leczniczego Onpattro prowadzi do zmniejszenia stężenia witaminy A (retinolu) w surowicy krwi (patrz punkt 5.1). Jeżeli stężenie witaminy A w surowicy pacjenta jest poniżej dolnej granicy normy, to przed rozpoczęciem leczenia należy je przywrócić do wartości prawidłowych, a ponadto pacjenta należy przebadać pod kątem wszelkich objawów zaburzeń narządu wzroku związanych z niedoborem witaminy A.

Pacjenci leczeni produktem Onpattro powinni w ramach suplementacji przyjmować doustnie około 2 500 IU witaminy A na dobę, aby zmniejszyć ryzyko toksyczności dotyczącej oczu z powodu niedoboru witaminy A. W przypadku objawów ze strony narządu wzroku wskazujących na niedobór witaminy A, na przykład upośledzonego widzenia w nocy lub ślepoty nocnej, uporczywego zespołu suchego oka, zapalenia oka, zapalenia lub owrzodzenia rogówki, zgrubienia rogówki lub perforacji rogówki, zaleca się przeprowadzenie badań okulistycznych.

W czasie suplementacji witaminy A podczas leczenia lekiem Onpattro nie należy kierować się stężeniami witaminy A w surowicy (patrz punkt 4.5).

Podczas pierwszych 60 dni ciąży zbyt duże lub za małe stężenie witaminy A może zwiększać ryzyko wad wrodzonych płodu. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia produktem Onpattro u pacjentki należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży, a kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji. Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę, należy u niej przerwać leczenie produktem Onpattro oraz suplementację witaminy A i kontrolować stężenie witaminy A w surowicy, dopóki nie powróci ono do wartości prawidłowych. Wówczas pacjentka może podjąć próbę zajścia w ciążę.

W przypadku nieplanowanej ciąży leczenie produktem Onpattro należy przerwać (patrz punkt 4.6). Suplementację witaminy A należy przerwać w ciągu pierwszego trymestru, chyba że u pacjentki występują objawy kliniczne niedoboru witaminy A. W przypadku wystąpienia takich objawów podczas suplementacji witaminy A nie należy stosować dawki większej niż 2 500 IU na dobę. Następnie, ze względu na zwiększone ryzyko niedoboru witaminy A w trzecim trymestrze ciąży, uzupełnianie witaminy A w dawce 2 500 IU na dobę należy wznowić w drugim i w trzecim trymestrze ciąży, jeśli stężenie witaminy A w surowicy nie powróci do wartości prawidłowych.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 3,99 mg sodu w jednym mililitrze, co stanowi równoważnik 0,2% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki spożycia sodu (2 g) u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi. W warunkach *in vitro* przy dawkach większych niż dawka klinicznie znacząca obserwowano indukcję i zależną od czasu inhibicję izoenzymu CYP2B6. Wypadkowy wpływ na substraty izoenzymu CYP2B6 (np. bupropion i efawirenz) w warunkach *in vivo* jest nieznany. Nie przewiduje się, aby produkt leczniczy Onpattro podlegał wpływom inhibitorów lub induktorów enzymów cytochromu P450 lub powodował interakcje z lekami o takim działaniu.

Badanie stężenia witaminy A

TTR w surowicy krwi jest nośnikiem białka wiążącego retinol ułatwiającym transport witaminy A we krwi. Leczenie produktem Onpattro prowadzi do zmniejszenia stężenia TTR w surowicy krwi, w wyniku czego, dochodzi do zmniejszenia stężenia białka wiążącego retinol i witaminy A w surowicy krwi. Jednakże w razie nieobecności białka wiążącego retinol transport i wychwyt tkankowy witaminy A mogą odbywać się w drodze innych mechanizmów. Z tego powodu, wyniki testów laboratoryjnych stężenia witaminy A w trakcie leczenia produktem Onpattro nie odzwierciedlają ogólnej zawartości witaminy A w organizmie i nie należy ich wykonywać w celu

określenia dawki witaminy A stosowanej w suplementacji podczas leczenia produktem Onpattro (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Leczenie produktem Onpattro powoduje zmniejszenie stężenia witaminy A w surowicy. Zarówno zbyt duże, jak i za małe stężenie witaminy A może zwiększać ryzyko wad wrodzonych płodu. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia u pacjentki należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży, a kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę, to zanim podejmie ona taką próbę, należy u niej przerwać leczenie produktem Onpattro oraz suplementację witaminy A i kontrolować stężenie witaminy A w surowicy, dopóki nie powróci ono do wartości prawidłowych.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu Onpattro u kobiet w okresie ciąży. Wyniki badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu na rozrodczość są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Ze względu na potencjalne ryzyko działania teratogennego z powodu niewyrównanego stężenia witaminy A produktu Onpattro nie należy stosować u kobiet w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga leczenia. W ramach środków ostrożności we wczesnej ciąży należy u kobiety ciężarnej zbadać stężenie tyreotropiny (TSH) oraz witaminy A (patrz punkt 5.3). W przypadku nieplanowanej ciąży płód należy bardzo dokładnie monitorować, szczególnie w pierwszym trymestrze (patrz punkt 4.4). Kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny podczas leczenia produktem Onpattro stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt Onpattro przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią noworodka/niemowlęcia. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie niewielkich ilości składowych lipidowych DLin-MC3-DMA i PEG₂₀₀₀-C-DMG do mleka (patrz punkt 5.3).

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy podawanie produktu Onpattro, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu Onpattro na płodność ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykryto wpływu na płodność samców ani samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie profilu farmakodynamiki i farmakokinetyki uznano, że produkt Onpattro nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zarys profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów leczonych produktem Onpattro były: obrzęk obwodowy (29,7%) i reakcje związane z infuzją (18,9%). Jeden pacjent (0,7%) przerwał leczenie podczas badań klinicznych z powodu reakcji związanej z podaniem wlewu dożylnego.

Tabelaryczny wykaz reakcji niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono w postaci preferowanych terminów z klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz zgodnie z częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstość występowania działań niepożądanych została określona według następujących kategorii:

- bardzo często ($\geq 1/10$)
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Tabela 1: Działania niepożądane zgłoszone podczas stosowania produktu leczniczego Onpattro w dawce 300 mikrogramów na kilogram

Układ/narząd	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie oskrzeli	Często
	Zapalenie zatok	Często
	Zapalenie błony śluzowej nosa	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje związane z infuzją	Bardzo często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Niestrawność	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rumień	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów	Często
	Kurcze mięśni	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki obwodowe	Bardzo często
	Wynaczynienie	Niezbyt często

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Reakcje związane z infuzją

Do IRR należą między innymi: ból stawów lub o innej lokalizacji (w tym ból pleców, karku lub ból mięśniowo-szkieletowy), zaczerwienienie (w tym rumień twarzy lub wzrost ucieplenia skóry), nudności, ból brzucha, duszność lub kaszel, dysfonia, uczucie dyskomfortu lub bólu w klatce piersiowej, ból głowy, wysypka, świąd, dreszcze, zawroty głowy, zmęczenie, przyspieszona akcja serca lub kołatanie serca, niedociśnienie tętnicze, któremu może towarzyszyć omdlenie, nadciśnienie tętnicze, obrzęk twarzy.

Podczas badań klinicznych u wszystkich pacjentów stosowano premedykację z podaniem kortykosteroidu, paracetamolu antagonisty receptora H1 i antagonisty receptora H2 w celu zmniejszenia ryzyka IRR. W prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo IRR wystąpiły u 18,9% pacjentów leczonych produktem Onpattro w porównaniu z 9,1% pacjentów z grupy placebo. U pacjentów leczonych produktem Onpattro nasilenie IRR było łagodne (95,2%) lub umiarkowane (4,8%). W grupie pacjentów leczonych produktem Onpattro, u których wystąpiła IRR, w 78,6% przypadków pierwsza reakcja rozwinęła się podczas pierwszych 2 infuzji. Częstość występowania IRR zmniejszała się z czasem. U niektórych pacjentów nadal występowały IRR po 18 miesiącach leczenia, a u kilku pacjentów IRR występowały często. W kilku przypadkach IRR konieczne było przerwanie infuzji. IRR doprowadziły do definitywnego odstawienia leczenia produktem Onpattro u $< 1\%$ pacjentów włączonych do badań klinicznych. Sposób postępowania klinicznego w przypadku wystąpienia IRR, patrz punkt 4.4.

Obrzęk obwodowy

W badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo obrzęk obwodowy zgłoszono u 29,7% pacjentów leczonych produktem Onpattro i 22,1% pacjentów otrzymujących placebo. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane i nie prowadziły do przerwania leczenia. U pacjentów leczonych produktem Onpattro częstość występowania zdarzeń zmniejszała się z czasem.

Wynaczynienie

Wynaczynienie obserwowano podczas < 0,5% infuzji podawanych podczas badań klinicznych. Objawy podmiotowe i przedmiotowe obejmowały: zapalenie żyły lub zakrzepowe zapalenie żyły, obrzęk w miejscu infuzji lub wstrzyknięcia, zapalenie skóry (stan zapalny tkanki podskórnej), zapalenie tkanki podskórnej, rumień lub zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, uczucie palenia lub ból w miejscu wstrzyknięcia.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci po przeszczepie wątroby

W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby u 23 pacjentów z amyloidozą hATTR, u których nastąpiła progresja polineuropatii po przeszczepie wątroby, profil bezpieczeństwa patisyranu był zgodny z tym obserwowanym w poprzednich badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1).

Immunogenność

Wytwarzanie przeciwciał przeciwciałekowych przeciw produktowi Onpattro oceniano poprzez pomiar przeciwciał przeciwko składowej PEG₂₀₀₀-C-DMG, składowej lipidowej znajdującej się na powierzchni produktu Onpattro. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo i prowadzonych metodą otwartej próby 7 ze 194 (3,6%) pacjentów z amyloidozą hATTR wytworzyło przeciwciała przeciwciałekowe podczas leczenia produktem Onpattro. U jednego innego pacjenta stwierdzono wcześniej istniejące przeciwciała przeciwciałekowe. Miana przeciwciał przeciwciałekowych były niskie i przemijające bez dowodów świadczących o wpływie na skuteczność kliniczną, profil bezpieczeństwa ani profil farmakokinetyczny lub farmakodynamiczny produktu Onpattro.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych reakcji niepożądanych oraz wdrożenie leczenia objawowego w stosownych przypadkach.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX12

Mechanizm działania

Produkt Onpattro zawiera patisyran, dwuniciowy mało interferujący kwas rybonukleinowy (ang., small interfering ribonucleic acid, siRNA), którego działanie ukierunkowane jest na genetycznie utrwaloną sekwencję w nietranslacyjnym rejonie 3' mRNA TTR wariantowego i niezmutowanego. Patisyran ma postać nanocząsteczek lipidowych dostarczających siRNA do hepatocytów, czyli głównego źródła białka TTR w krążeniu. W naturalnym procesie zwanym interferencją RNA (RNAi) patisyran wywołuje katalityczny rozpad mRNA TTR w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia stężenia białka TTR w surowicy.

Działania farmakodynamiczne

Po podaniu pojedynczej dawki 300 mikrogramów na kg mc. produktu Onpattro średnie stężenie TTR w surowicy krwi obniżyło się o około 80% w okresie 10 do 14 dni. Po podaniu wielokrotnym, co 3 tygodnie średnie obniżenie poziomu TTR w surowicy po 9 i 18 miesiącach leczenia wynosiło, odpowiednio 83% i 84%. Obniżenie stężenia TTR w surowicy utrzymywało się podczas stałego podawania produktu.

TTR w surowicy krwi jest nośnikiem białka wiążącego retinol ułatwiającym transport witaminy A we krwi. W okresie 18 miesięcy średnie obniżenie stężenia białka wiążącego retinol w surowicy krwi wynosiło 45% a stężenia witaminy A w surowicy krwi – 62% (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu Onpattro oceniono w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie-ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, do którego włączono 225 pacjentów z amyloidozą hATTR z obecnością mutacji TTR i objawowej polineuropatii. Pacjentów losowo przydzielano w stosunku 2:1 do grupy leczenia z zastosowaniem 300 mikrogramów na kg mc. produktu Onpattro lub grupy otrzymującej placebo w infuzji dożylniej podawanej co 3 tygodnie przez 18 miesięcy. U wszystkich pacjentów stosowano premedykację z podaniem kortykosteroidu, paracetamolu, antagonisty receptora H1 i antagonisty receptora H2.

Podczas badania 148 pacjentom podano produkt Onpattro a 77 pacjentom placebo. Mediana wieku pacjentów na początku badania wynosiła 62 lata (od 24 do 83 lat), 74% stanowili mężczyźni, 26% – kobiety. Stwierdzono 39 różnych mutacji TTR, z których najczęstszymi ($\geq 5\%$) były V30M (43%), A97S (9%), T60A (7%), E89Q (6%) i S50R (5%). U około 10% pacjentów występowała mutacja V30M z wczesnym początkiem objawów (< 50 roku życia). Na początku badania 46% pacjentów miało chorobę w I stadium zaawansowania (niezaburzone poruszanie się, w większości przypadków łagodna czuciowa, ruchowa i autonomiczna neuropatia w obrębie kończyn dolnych) a 53% chorobę w II stadium zaawansowania (konieczna pomoc przy poruszaniu się, w większości przypadków umiarkowanego stopnia progresja niepełnosprawności kończyn dolnych, kończyn górnych i tułowia). Około połowa (53%) pacjentów była wcześniej leczona z zastosowaniem megluminianu tafamidisu lub diflunizalu. Niewydolność serca klasy I lub II według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (New York Heart Association, NYHA) stwierdzono, odpowiednio u 49% i 50% pacjentów. Około połowa pacjentów (56%) spełniała wcześniej ustalone kryteria zajęcia serca (grubość ściany lewej komory [LV] serca na początku badania ≥ 13 mm, bez wywiadu nadciśnienia tętniczego lub wady zastawki aortalnej). Cechy demograficzne pacjentów i ich charakterystyka wyjściowa były zrównoważone w grupach leczenia z wyjątkiem wyższego odsetka pacjentów w grupie leczenia produktem Onpattro z obecnością mutacji innej niż V30M (62% vs. 48%). Przydzielone leczenie przez okres 18 miesięcy przyjęło 93% pacjentów otrzymujących produkt Onpattro i 62% pacjentów otrzymujących placebo.

Głównym punktem końcowym była zmiana w miesiącu 18 w odniesieniu do stanu początkowego w zakresie wyniku modyfikowanej skali oceny neuropatii +7 (mNIS+7, ang. *modified Neuropathy Impairment Score* +7). Ten punkt końcowy stanowi złożony miernik polineuropatii ruchowej, czuciowej i autonomicznej obejmujący ocenę wytrzymałości ruchowej i odruchów, ilościową ocenę

czucia, ocenę przewodnictwa nerwowego, ciśnienie tętnicze zależne od pozycji ciała z wynikiem w zakresie od 0 do 304 punktów, przy wyższym wyniku wskazującym na nasilające się upośledzenie.

W 18. miesiącu badania u pacjentów leczonych produktem Onpattro zaobserwowano statystycznie istotne korzyści w zakresie wyniku oceny w skali mNIS+7 w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (tabela 2). Korzyści te odnosiły się również do wszystkich składowych skali mNIS+7. Zmiany zaobserwowano już w 9. miesiącu, podczas pierwszej oceny w ramach badania po ocenie wyjściowej. Stwierdzono wówczas, że leczenie produktem Onpattro doprowadziło do różnicy o 16,0 punktu między obiema badanymi grupami pacjentów. Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w grupie leczonej produktem Onpattro wyniosła -2,0 punktu, natomiast w grupie otrzymującej placebo stwierdzono wzrost wartości o 14,0 punktu. W analizie progowej mNIS+7 (zmiana w stosunku do wartości wyjściowej < 0 punktów) poprawę wyniku oceny w skali mNIS+7 uzyskano u 56,1% pacjentów leczonych produktem Onpattro i u 3,9% pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$).

Pacjenci leczeni produktem Onpattro uzyskiwali istotne statystycznie korzyści w zakresie wszystkich drugorzędowych punktów końcowych w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (we wszystkich przypadkach $p < 0,001$) (Tabela 2).

Kluczowym drugorzędnym punktem końcowym była zmiana w miesiącu 18. w odniesieniu do stanu początkowego całkowitego wyniku kwestionariusza Norfolk oceny jakości życia w neuropatii cukrzycowej (ang. Quality of Life-Diabetic Neuropathy, QoL-DN). Kwestionariusz Norfolk QoL-DN (ocena przez pacjenta) zawiera domeny związane z funkcją małych, dużych i autonomicznych włókien nerwowych, objawami i codziennymi czynnościami żywymi z całkowitym wynikiem w zakresie od -4 do 136 punktów, przy wzrastającym wyniku wskazującym na gorszą jakość życia. Po 18 miesiącach korzyści z leczenia produktem Onpattro w porównaniu z placebo obserwowano we wszystkich domenach kwestionariusza Norfolk QoL-DN, a u 51,4% pacjentów leczonych produktem Onpattro odnotowano poprawę jakości życia (zmiana wyniku oceny z zastosowaniem kwestionariusza Norfolk QoL-DN o <0 pkt.) w porównaniu z 10,4% pacjentów otrzymujących placebo. Poprawę obserwowano już po 9 miesiącach, podczas pierwszej oceny w ramach badania po ocenie wyjściowej.

Tabela 2: Wyniki skuteczności klinicznej w badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo

Punkt końcowy ^a	Wartość wyjściowa, średnia (SD)		Zmiana w odniesieniu do wartości wyjściowej po 18 miesiącach, średnia LS (SEM)		(Onpattro – Placebo) Różnica w zależności od leczenia, średnia LS (95 %CI)	Wartość p
	Onpattro N = 148	Placebo N = 77	Onpattro	Placebo		
Pierwszorzędowy						
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
Drugorzędowe						
Kwestionariusz z 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
Skala 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
Skala R-ODS ^c	29,7 (11,5)	29,8 (10,8)	0,0 (0,6)	-8,9 (0,9)	9,0 (7,0, 10,9)	p < 0,001
Test przejścia 10 metrów (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

Punkt końcowy ^a	Wartość wyjściowa, średnia (SD)		Zmiana w odniesieniu do wartości wyjściowej po 18 miesiącach, średnia LS (SEM)		(Onpattro – Placebo) Różnica w zależności od leczenia, średnia LS (95 %CI)	Wartość p
	Onpattro N = 148	Placebo N = 77	Onpattro	Placebo		
mBMI ^d	970 (210)	990 (214)	-3,7 (9,6)	-119 (14,5)	116 (82, 149)	p < 0,001
Skala 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, odchylenie standardowe (standard deviation); Średnia LS, średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (least squares); SEM, błąd standardowy średniej (standard error of the mean); CI, przedział ufności (confidence interval); NIS-W, składowa skali NIS – osłabienie (NIS-weakness), ocena wytrzymałości ruchowej; R-ODS (Rasch-Built Overall Disability Scale), oceniana przez pacjenta zdolność do wykonywania czynności codziennego życia; Test przejścia 10 metrów, ocena szybkości chodu; mBMI, zmodyfikowany wskaźnik masy ciała (modified body mass index), ocena stanu odżywienia; COMPASS 31 (Composite Autonomic Symptom Score 31), złożona 31-punktowa skala oceny objawów autonomicznych (skala objawów ocenianych przez pacjenta).

^aWszystkie punkty końcowe analizowano przy użyciu metody powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (mixed-effect model repeated measures, MMRM).

^bNiższa wartość liczbową wskazuje na mniejsze upośledzenie/mniej objawów.

^cWyższa wartość liczbową wskazuje na mniejszą niepełnosprawność/mniejsze upośledzenie.

^dmBMI: wskaźnik masy ciała (body mass index, BMI; kg/m²) pomnożony przez stężenie albumin w surowicy krwi (g/l); wyższa wartość liczbową wskazuje na lepszy stan odżywienia; wynik oceny stanu odżywienia wskazywał na przewagę produktu leczniczego Onpattro już po 3 miesiącach.

Pacjenci leczeni produktem Onpattro odnieśli podobne korzyści w porównaniu z placebo w zakresie wyników w skali mNIS+7 i kwestionariusza Norfolk QoL-DN we wszystkich podgrupach utworzonych w zależności od wieku, płci, regionu, wyniku w skali NIS, obecności mutacji V30M, wcześniejszego stosowania megluminianu tafamidisu lub diflunizalu, stadium zaawansowania choroby oraz powikłań sercowych rozpoznanych zgodnie z wcześniej ustaloną definicją. Pacjenci odnieśli korzyść przy wszystkich mutacjach TTR i w całym ocenianym zakresie nasilenia choroby.

U pacjentów z powikłaniami sercowymi rozpoznanymi zgodnie z wcześniej ustaloną definicją w echokardiogramach ocenianych centralnie wykazano zmniejszenie grubości ściany lewej komory [średnia różnica metodą LS: -0,9 mm (95% CI -1,7, -0,2)] i odkształcenia wzdłużnego [średnia różnica LS: -1,37% (95%CI -2,48, -0,27)] podczas leczenia produktem Onpattro w porównaniu z placebo. Na początku badania poziom N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) wynosił 727 ng/l i 711 ng/l (średnia geometryczna) u pacjentów leczonych produktem Onpattro i pacjentów otrzymujących placebo, odpowiednio. W 18. miesiącu skorygowany średni stosunek średniej geometrycznej względem wartości wyjściowej wyniósł 0,89 dla produktu Onpattro i 1,97 dla placebo (stosunek — 0,45; p < 0,001), co stanowi różnicę 55% na korzyść produktu Onpattro.

Globalne badanie rozszerzone prowadzone metodą otwartej próby

Spośród 218 pacjentów, którzy ukończyli jedno z dwóch badań głównych nad patisyranem (18-miesięczne badanie z grupą kontrolną otrzymującą placebo [Badanie 004] lub 2-letnie badanie prowadzone metodą otwartej próby [Badanie 003], 211 pacjentów (25 przyjmujących wcześniej patisyran w Badaniu 003, 49 przyjmujących wcześniej placebo i 137 przyjmujących wcześniej patisyran w Badaniu 004) zostało włączonych do globalnego badania prowadzonego metodą otwartej próby (Badanie 006). Wszyscy pacjenci w Badaniu 006 otrzymywali 300 mikrogramów patisyranu na kg masy ciała w infuzji dożylniej co 3 tygodnie. W punkcie wyjściowym Badania 006, w grupach przyjmujących wcześniej patisyran i placebo (Badanie 004), odpowiednio u 42,3% i 28,6% potwierdzono 1. stadium choroby, u 51,8% i 55,1% - 2. stadium choroby, a u 5,8% i 16,3% - 3. stadium choroby.

Po rozpoczęciu podawania patysyranu w Badaniu 006 odnotowano korzyść kliniczną u pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali placebo, w postaci stabilizacji objawów choroby. Pomimo iż u tych pacjentów osiągnięto stabilizację choroby, wskaźniki objawów choroby pozostawały gorsze w porównaniu z grupą przyjmującą wcześniej patysyran, co potwierdza konieczność wczesnego rozpoczęcia leczenia patysyranem po wystąpieniu objawów. Dalsze leczenie z zastosowaniem patysyranu w Roku 3 przyniosło dalszą korzyść kliniczną we wszystkich stadiach choroby.

Pacjenci po przeszczepie wątroby

W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby 23 pacjentów z amyloidozą hATTR i progresją polineuropatii po przeszczepie wątroby było leczonych patysyranem w dawce 300 mikrogramów/kg mc. w infuzji dożylniej co 3 tygodnie. Mediana czasu od przeszczepu do podania pierwszej dawki patysyranu wynosiła 9,4 roku, a mediana czasu trwania leczenia wynosiła 13,1 miesiąca. Wszyscy pacjenci przyjmowali jednocześnie leki immunosupresyjne. Badanie wykazało statystycznie istotne średnie zmniejszenie stężenia TTR w surowicy o 91% ($p < 0,001$) względem wartości wyjściowej. U pacjentów tych obserwowano także stabilne punkty końcowe w ocenie skuteczności lub ich poprawę w 12. miesiącu, w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Było to zgodne z wynikami badania patysyranu z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Onpattro we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu amyloidozy hATTR (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu Onpattro opisano na podstawie pomiarów stężenia patysyranu w osoczu krwi oraz składowych lipidowych DLin-MC3-DMA i PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Wchłanianie

Ponad 95% patysyranu w krążeniu jest związane z nanocząsteczkami lipidowymi. W schemacie dawkowania 300 mikrogramów na kg co 3 tygodnie stan stacjonarny osiągany jest po 24 tygodniach leczenia. Szacunkowe średnie $\pm$ SD największe stężenie patysyranu w stanie stacjonarnym (C_{max}), najmniejsze stężenie (C_{trough}) oraz pole powierzchni pod krzywą (area under the curve, AUC_{τ}) wyniosły odpowiednio: $7,15 \pm 2,14 \mu\text{g/ml}$, $0,021 \pm 0,044 \mu\text{g/ml}$ i $184 \pm 159 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Kumulacja AUC_{τ} w stanie stacjonarnym stanowiła 3,2-krotność AUC po podaniu pierwszej dawki.

Szacunkowe średnie $\pm$ SD C_{max} DLin-MC3-DMA w stanie stacjonarnym, C_{trough} i AUC_{τ} wyniosły odpowiednio $40,2 \pm 11,5 \mu\text{g/ml}$, $1,75 \pm 0,698 \mu\text{g/ml}$ oraz $1403 \pm 105 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Kumulacja wartości AUC_{τ} w stanie stacjonarnym stanowiła 1,76-krotność wartości AUC po podaniu pierwszej dawki.

Szacunkowe średnie $\pm$ SD C_{max} PEG₂₀₀₀-C-DMG w stanie stacjonarnym, C_{trough} i AUC_{τ} wyniosły odpowiednio $4,22 \pm 1,22 \mu\text{g/ml}$, $0,0236 \pm 0,0093 \mu\text{g/ml}$ oraz $145 \pm 64,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Nie zaobserwowano kumulacji wartości AUC_{τ} w stanie stacjonarnym w porównaniu do wartości AUC po podaniu pierwszej dawki.

Dystrybucja

Produkt Onpattro w małym stopniu wiąże się z białkami osocza. *In vitro* odnotowano wiązanie z ludzką albuminą w surowicy krwi i ludzką $\alpha 1$ -kwaśną glikoproteiną w $\leq 2,1\%$. W schemacie dawkowania 300 mikrogramów na kg mc. co 3 tygodnie średnia $\pm$ SD objętość dystrybucji patysyranu, DLin-MC3-DMA i PEG₂₀₀₀-C-DMG w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wyniosła odpowiednio $0,26 \pm 0,20 \text{ l/kg}$, $0,47 \pm 0,24 \text{ l/kg}$ oraz $0,13 \pm 0,05 \text{ l/kg}$.

Metabolizm

Patisyran jest rozkładany przez nukleazy do nukleotydów różnej długości. DLin-MC3-DMA jest metabolizowany głównie do kwasu 4-dimetyloaminomasłowego (DMBA) w procesie hydrolizy. PEG₂₀₀₀-C-DMG jest metabolizowany w niewielkim stopniu lub wcale.

Eliminacja

W schemacie dawkowania 300 mikrogramów na kg mc. co 3 tygodnie, średnia $\pm$ SD klirensu osocznego w stanie stacjonarnym (CL_{ss}) patisyranu wynosiła $3,0 \pm 2,5$ ml/godz./kg mc. Średnia $\pm$ SD okresu półtrwania ($t_{1/2\beta}$) patisyranu wynosiła $3,2 \pm 1,8$ dnia. Mniej niż 1% patisyranu z podanej dawki odzyskano w postaci niezmienionej w moczu.

Szacowana średnia $\pm$ SD CL_{ss} DLin-MC3-DMA w stanie stacjonarnym wyniosła $2,1 \pm 0,8$ ml/h/kg mc. Po upływie 96 godzin odzyskiwano około 5,5% DLin-MC3-DMA w postaci jego metabolitów w moczu.

Szacowana średnia $\pm$ SD CL_{ss} PEG₂₀₀₀-C-DMG w stanie stacjonarnym wyniosła $2,1 \pm 0,6$ ml/h/kg mc. U szczurów i małp PEG₂₀₀₀-C-DMG jest wydalany w postaci niezmienionej w żółci. Nie mierzono wydalania PEG₂₀₀₀-C-DMG u ludzi.

Liniowość lub nielineowość

W zakresie dawek ocenianym w badaniach klinicznych (od 10 do 500 mikrogramów na kg mc.) ekspozycja na patisyran oraz składowe lipidowe (DLin-MC3-DMA i PEG₂₀₀₀-C-DMG) zwiększała się wprost proporcjonalnie do dawki. Podczas długotrwałego dawkowania w schemacie 300 mikrogramów na kg mc. co 3 tygodnie patisyran i składowe lipidowe wykazują liniową, zależną od czasu farmakokinetykę.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Zwiększenie dawki patisyranu powodowało większe zmniejszenie stężenia TTR przy maksymalnej redukcji stabilizującej się przy ekspozycji na patisyran będącej wynikiem podawania dawki 300 mikrogramów na kg mc., co 3 tygodnie.

Interakcje

Składniki produktu leczniczego Onpattro nie są inhibitorami ani induktorami enzymów cytochromu P450 ani transporterów z wyjątkiem izoenzymu CYP2B6 (patrz punkt 4.5). Patisyran nie jest substratem enzymów cytochromu P450.

Szczególne populacje

Płeć i rasa

W badaniach klinicznych nie wykryto istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym ani zmniejszeniu stężenia TTR, zależnych od płci lub rasy (inna niż kaukaska w porównaniu z kaukaską).

Masa ciała

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów o masie ciała ≥ 110 kg.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo 62 (41,9%) pacjentów leczonych produktem Onpattro było w wieku ≥ 65 lat a 9 (6,1%) pacjentów – w wieku ≥ 75 lat. Nie stwierdzono istotnych

różnic w parametrach farmakokinetycznych stanu stacjonarnego ani zmniejszenia stężenia TTR pomiędzy pacjentami w wieku < 65 lat a pacjentami w wieku ≥65 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Analizy farmakokinetyki i farmakodynamiki w populacji nie wykazały wpływu zaburzeń czynności wątroby o nasileniu łagodnym (bilirubina ≤ 1 x GGN i AspAT > 1 x GGN. lub bilirubina > 1.0 do 1.5 x GGN i jakakolwiek wartość AspAT) na ekspozycję na patysyran lub zmniejszenie stężenia TTR w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano stosowania produktu Onpattro u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Pacjenci po przeszczepie wątroby

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z amyloidozą hATTR, którzy zostali poddani uprzednio przeszczepowi wątroby, parametry farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym oraz zmniejszenie stężenia TTR były porównywalne do obserwowanych u pacjentów niepoddawanych przeszczepowi wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Analizy farmakokinetyki i farmakodynamiki w populacji wskazały na brak wpływu zaburzeń czynności nerek o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (eGFR od ≥30 do < 90 ml/min/1,73m²) na ekspozycję na patysyran lub zmniejszenie stężenia TTR w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Nie badano stosowania produktu Onpattro u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu ciężkim lub krańcową niewydolnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólna toksykologia

Głównymi docelowymi narządami narażonymi na działania toksyczne zarówno u szczurów, jak i małp były wątroba i śledziona. Dożylne podawanie produktu Onpattro prowadziło do zwiększenia poziomu markerów wątrobowych w surowicy krwi (aminotransferaza alaninowa [AlAT], AspAT, fosfataza alkaliczna [ALP] i (lub) bilirubina całkowita) oraz zmian wykrywanych w ocenie histopatologicznej wątroby (martwica komórek wątrobowych/pojedynczych komórek, stan zapalny, złogi barwnikowe i (lub) nacieki monocytów) przy dawkach większych niż 100 mikrogramów na kg, co 4 tygodnie oraz 1,0 mg/kg, co 3 tygodnie, odpowiednio u szczurów i małp. W śledzeniu obserwowano zanik/martwicę limfoidalną i histocytozę w miazdze białej u szczurów oraz zmniejszenie liczby komórek w miazdze czerwonej u małp.

Zasadniczo wszystkie zaburzenia odnotowane na zakończenie podawania produktu w badaniach toksykologicznych przeprowadzonych na szczurach i małpach całkowicie ustąpiły lub występowały z mniejszym nasileniem pod koniec okresu rekonwalescencji trwającego 60–90 dni, co wskazuje na odwracalność lub częściową odwracalność działań toksycznych.

Genotoksyczność/rakotwórczość

Produkt Onpattro nie wykazywał działania genotoksycznego ani w warunkach *in vitro*, ani *in vivo* i nie wywierał działania rakotwórczego u transgenicznych myszy rasH2.

Toksyczny wpływ na rozrodczość

Przy zmniejszeniu stężenia TTR (≥ 90%), tyroksyny (≥ 66%) i witaminy A (≥ 75%) w surowicy samic szczurów z zastosowaniem specyficznego dla szczurów zamiennika patysyranu nie stwierdzono wpływu na płodność samców ani samic, rozwój zarodka i płodu, ani też rozwój przed- i pourodzeniowy.

U królików produkt Onpattro powodował samoistne poronienia, zmniejszenie przeżycia zarodka i płodu oraz niższą masę urodzeniową podczas stosowania dawek toksycznych dla ciężarnych samic ≥ 1 mg/kg (dawka równoważna u ludzi [HED] stanowiąca 3,2-krotność dawki zalecanej dla ludzi [RHD]). Ponieważ patisyran nie wykazuje u królików działań farmakologicznym, skutki te nie są spowodowane zmniejszeniem stężenia TTR, tyroksyny ani witaminy A.

Dożylne podawanie produktu Onpattro nie miało wpływu na oceniane parametry rozrodczości samców u dojrzałych płciowo małp *Cynomolgus*.

U szczurów w okresie laktacji, patisyran nie był obecny w mleku, jednakże w mleku wykryto niewielkie ilości składowych lipidowych DLin-MC3-DMA i PEG₂₀₀₀-C-DMG (sięgające do 7% wielkości stężeń stwierdzanych w tym samym czasie w osoczu samic). Nie odnotowano szkodliwego wpływu na karmione piersią potomstwo.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

DLin-MC3-DMA

((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraen-19-ylo-4-(dimetylamino) butanian)

PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(myristyloksy)propanoksy]carbonylamino}propyl)- ω -metoksy, polioksyetylen)

DSPC (1,2-distearoilo-*sn*-glicero-3-fosfocholina)

Cholesterol

Disodu wodorofosforan siedmiowodny

Diwodorofosforan potasu bezwodny

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Zamknięte fiolki

4 lata

Po rozcieńczeniu

Wykazano trwałość chemiczną i fizyczną przez 16 godzin w temperaturze pokojowej (do 30°C).

Z mikrobiologicznego punktu widzenia zaleca się, aby produkt zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie zużyty natychmiast za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Nie należy przechowywać produktu przez dłużej niż 16 godzin (włącznie z czasem infuzji) ani w temperaturze 2–8°C, ani w temperaturze pokojowej (do maksymalnie 30°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2–8°C).

Nie zamrażać.

Jeżeli nie ma możliwości przechowywania produktu Onpattro w lodówce, można go przechowywać w temperaturze pokojowej do 25°C przez maksymalnie 14 dni.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I zamkniętej korkiem chlorobutylowym z kapslem aluminiowym typu flip-off (zrywany).

W opakowaniu zawarta jest 1 fiołka zawierająca 5 ml koncentratu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przed podaniem w infuzji dożylniej produkt Onpattro należy rozcieńczyć w 0,9% roztworze (9 mg/ml) chlorku sodu. Rozcieńczony roztwór do infuzji powinien być przygotowany przez pracownika służby zdrowia z zachowaniem zasad aseptyki zgodnie z następującą instrukcją:

- Wyjąć produkt Onpattro z lodówki. Nie wstrząsać ani nie wirować.
- Jeśli fiołka ulegnie zamrożeniu, należy ją wyrzucić.
- Obejrzeć, czy roztwór nie zawiera cząstek stałych i nie zmienił barwy. Nie używać w przypadku stwierdzenia zmiany barwy lub obecności cząstek stałych. Produkt Onpattro jest białym lub koloru złamanej bieli, opalizującym, jednorodnym roztworem. Na wewnętrznej powierzchni fiołki może być obecna biała lub koloru złamanej bieli powłoka, zazwyczaj w przestrzeni nad płynem. Nie ma to wpływu na jakość produktu.
- Obliczyć potrzebną objętość produktu Onpattro zgodnie z zalecaną dawką ustalaną na podstawie masy ciała (patrz punkt 4.2).
- Pobrać całą zawartość jednej lub więcej fiołek do jednej, jałowej strzykawki.
- Przepfiltrować produkt Onpattro przez jałowy filtr strzykawki z polieterosulfonu (PES) o średnicy porów 0,45 mikrona do jałowego pojemnika.
- Przy użyciu jałowej strzykawki pobrać potrzebną objętość przepfiltrowanego produktu Onpattro z jałowego pojemnika.
- Rozcieńczyć potrzebną objętość przepfiltrowanego produktu Onpattro do worka infuzyjnego zawierającego 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do całkowitej objętości 200 ml. Należy używać zestawów do infuzji niezawierających ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP).
- Delikatnie obracać worek w celu wymieszania roztworu. Nie wstrząsać. Nie mieszać ani nie rozcieńczać z innymi produktami leczniczymi.
- Wyrzucić wszelkie niezużyte pozostałości produktu Onpattro. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1320/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 sierpień 2018
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 kwietnia 2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu Onpattro do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny musi ustalić z właściwym organem krajowym organem rejestracyjnym treść i format materiałów edukacyjnych, w tym sposobów komunikacji, dystrybucji i wszelkich innych aspektów programu.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić, aby w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Onpattro jest wprowadzany do obrotu, wszyscy członkowie fachowego personelu medycznego i pacjenci otrzymali materiały edukacyjne w celu zapewnienia bezpiecznego i konsekwentnego podawania produktu w warunkach domowych, a przede wszystkim w celu zapobiegania występowaniu istotnego zidentyfikowanego ryzyka reakcji związanych z infuzją (IRR) i (lub) minimalizowania go.

Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego powinny zawierać informacje na temat:

- doboru pacjentów, w przypadku których można podawać infuzje w warunkach domowych;
- wymagań dotyczących podawania infuzji w warunkach domowych, w tym dostępności i terminowego stosowania odpowiedniej premedykacji;
- odpowiedniej szybkości podawania infuzji;
- objawów podmiotowych i przedmiotowych IRR;
- działań, jakie należy podjąć w przypadku wystąpienia IRR i w nagłych wypadkach;
- działań, które należy rozważyć, aby zapobiec występowaniu IRR;
- powodów, dla których pracownicy służby zdrowia rozważą możliwość przerwania podawania pacjentowi infuzji w warunkach domowych i wznowienia ich podawania w warunkach szpitalnych.

Materiał edukacyjny dla pacjentów (domowy przewodnik dotyczący podawania infuzji zawierający szczegółowe informacje na temat poszczególnych etapów podawania infuzji w warunkach domowych) powinien zawierać informacje na temat:

- sposobu podawania infuzji;
- ryzyka wystąpienia IRR u pacjenta;
- objawów podmiotowych i przedmiotowych IRR;
- przekazania pacjentom informacji, aby w przypadku wystąpienia objawów IRR bezzwłocznie skontaktowali się z fachowym personelem medycznym.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Onpattro 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
patisyran

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy mililitr zawiera patisyran sodu w ilości równoważnej 2 mg patisyranu.

Każda fiolka zawiera patisyran sodu w ilości stanowiącej odpowiednik 10 mg patisyranu w postaci nanocząsteczek lipidowych.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancji pomocniczych:

DLin-MC3-DMA

PEG₂₀₀₀-C-DMG

DSPC

Cholesterol

Disodu wodorofosforan siedmiowodny

Diwodorofosforan potasu bezwodny

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

Więcej informacji zamieszczono u ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

10 mg/5 ml

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

Nie wstrząsać ani nie wirować.

Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

TERMIN WAŻNOŚCI (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1320/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Onpattro

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Onpattro 2 mg/ml koncentrat jałowy
patisyran
iv. po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

Nie wstrząsać ani nie wirować.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

10 mg/5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Onpattro 2 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji patisyran

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Onpattro i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Onpattro
3. Jak stosować lek Onpattro
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Onpattro
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Onpattro i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Onpattro jest patisyran.

Onpattro jest lekiem stosowanym w leczeniu choroby występującej rodzinie zwanej dziedziczną amyloidozą transtyretynową (amyloidozą hATTR).

Amyloidoza hATTR wywołana jest zaburzeniami dotyczącymi białka o nazwie transtyretyna (TTR) w organizmie.

- Białko to wytwarzane jest głównie w wątrobie, a jego rolą jest przenoszenie witaminy A i innych substancji w organizmie.
- U osób chorych na tę chorobę cząsteczki białka TTR o nieprawidłowym kształcie zlepią się z sobą i tworzą złogi zwane amyloidem.
- Amyloid może gromadzić się wokół nerwów, serca oraz w innych miejscach organizmu uniemożliwiając ich prawidłową pracę. Wywołuje to objawy choroby.

Lek Onpattro działa poprzez zmniejszenie stężenia białka TTR wytwarzanego przez wątrobę.

- Oznacza to, że we krwi obecna jest mniejsza ilość białka TTR, które może wytwarzać amyloid.
- Może to zmniejszyć wpływ choroby na organizm pacjenta.

Lek Onpattro stosowany jest wyłącznie u osób dorosłych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Onpattro

Kiedy nie stosować leku Onpattro

- jeśli u pacjenta wystąpiła w jakimkolwiek czasie ciężka reakcja alergiczna na patisyran lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). W przypadku wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką przed przyjęciem leku Onpattro.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Reakcje związane z infuzją

Lek Onpattro podaje się we wlewie dożylnym (inaczej „infuzji dożylnej”). Podczas stosowania leku Onpattro mogą wystąpić reakcje związane z infuzją. Przed każdą infuzją pacjent otrzyma leki, które pomogą zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji związanych z infuzją (patrz część „Leki podawane podczas leczenia preparatem Onpattro” w punkcie 3).

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeżeli wystąpią jakiekolwiek objawy reakcji związanej z infuzją. Objawy te wymieniono na początku punktu 4.

W przypadku wystąpienia reakcji na infuzję lekarz lub pielęgniarka mogą zwolnić szybkość infuzji lub wstrzymać infuzję i może zająć konieczność przyjęcia innych leków stosowanych w leczeniu tych objawów. Po ustąpieniu lub złagodzeniu tych reakcji lekarz lub pielęgniarka mogą zdecydować o wznowieniu infuzji.

Niedobór witaminy A

Leczenie lekiem Onpattro prowadzi do obniżenia stężenia witaminy A we krwi. Lekarz zleci wykonanie badań krwi pod kątem stężenia witaminy A. Jeżeli stężenie witaminy A u pacjenta będzie małe, lekarz odczeka do powrotu stężenia witaminy A do normy i do ustąpienia wszelkich objawów niedoboru witaminy A przed rozpoczęciem leczenia lekiem Onpattro. Do objawów niedoboru witaminy A zalicza się między innymi:

- osłabioną zdolność widzenia w nocy, suchość oczu, zaburzenia widzenia, zamglone lub niewyraźne widzenie.

Jeśli podczas stosowania leku Onpattro u pacjenta wystąpią zaburzenia widzenia lub inne problemy okulistyczne, należy skonsultować się z lekarzem. W razie konieczności lekarz skieruje pacjenta na konsultację okulistyczną.

Podczas stosowania leku Onpattro lekarz zaleci pacjentowi codzienne przyjmowanie witaminy A.

Zarówno zbyt duże, jak i za małe stężenie witaminy A może wywierać szkodliwy wpływ na rozwój płodu. W związku z tym kobiety w wieku rozrodczym nie powinny być w ciąży w momencie rozpoczynania stosowania leku Onpattro i powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i antykoncepcja” poniżej).

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę. Lekarz może zalecić zaprzestanie stosowania leku Onpattro. Przed zajściem pacjentki w ciążę lekarz upewni się, że stężenie witaminy A we krwi zostało unormowane.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka zaszła w nieplanowaną ciążę. Lekarz może wówczas zalecić zaprzestanie stosowania leku Onpattro. W ciągu pierwszych 3 miesięcy ciąży lekarz może zalecić zaprzestanie podawania witaminy A. Jeśli stężenie witaminy A we krwi wcześniej nie wróciło do normy, w ciągu ostatnich 6 miesięcy ciąży należy wznowić podawanie witaminy A ze względu na zwiększone ryzyko niedoboru witaminy A w ciągu ostatnich 3 miesięcy ciąży.

Dzieci i młodzież

Stosowanie leku Onpattro jest niezalecane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Onpattro a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Należy powiedzieć

lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków, ponieważ lekarz może zmienić dawkę tego leku:

- bupropion - lek stosowany w leczeniu depresji lub pomagający rzucić palenie
- efawirenz - lek stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV oraz w leczeniu AIDS

Ciąża, karmienie piersią i antykoncepcja

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed rozpoczęciem stosowania tego leku.

Kobiety w wieku rozrodczym

Lek Onpattro zmniejsza stężenie witaminy A we krwi. Witamina A jest niezbędna do prawidłowego rozwoju płodu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny podczas leczenia lekiem Onpattro stosować skuteczne metody antykoncepcji. W celu uzyskania informacji na temat odpowiednich metod antykoncepcji należy poradzić się lekarza lub pielęgniarki. Przed rozpoczęciem stosowania leku Onpattro należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.

Ciąża

Nie należy stosować leku Onpattro w okresie ciąży, chyba że lekarz zaleci inaczej. Kobiety w wieku rozrodczym, które zamierzają stosować lek Onpattro, powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Karmienie piersią

Składniki leku Onpattro mogą przenikać do mleka ludzkiego. Należy poradzić się lekarza, czy przerwać karmienie piersią, czy stosowanie tego leku Onpattro.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Uważa się, że lek Onpattro nie wywiera wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lekarz poinformuje, czy stan pacjenta pozwala mu/jej na bezpieczne prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Onpattro zawiera sól

Ten lek zawiera 3,99 miligrama (mg) sodu (głównego składnika soli kuchennej) na mililitr (ml). Stanowi to 0,2% zalecanego codziennego maksymalnego spożycia sodu przez osobę dorosłą.

3. Jak stosować lek Onpattro

Dawka leku Onpattro

- Lekarz ustali potrzebną dla pacjenta dawkę leku Onpattro, jest ona zależna od masy ciała pacjenta.
- Zazwyczaj stosowana dawka leku Onpattro to 300 mikrogramów na kilogram (kg) masy ciała, co 3 tygodnie.

Sposób podawania leku Onpattro

- Lek Onpattro będzie podawany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę.
- Lek podaje się w postaci wlewu dożylnego („infuzji dożylniej”) trwającego zazwyczaj około 80 minut.

Jeżeli u pacjenta nie występują problemy związane z infuzjami podawanymi w przychodni, lekarz może zaproponować, by osoba z odpowiednimi kwalifikacjami wykonywała infuzje w domu pacjenta.

Leki podawane podczas leczenia preparatem Onpattro

Około 60 minut przed każdą infuzją pacjent otrzyma leki, które pomogą w zmniejszeniu ryzyka wystąpienia reakcji związanych z infuzją (patrz punkt 4). Są to leki przeciwhistaminowe, kortykosteroid (lek stosowany w leczeniu stanów zapalnych) i lek przeciwbólowy.

Czas stosowania leku Onpattro

Lekarz poinformuje pacjenta o koniecznym czasie trwania terapii lekiem Onpattro. Nie należy przerywać terapii lekiem Onpattro bez zalecenia lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Onpattro

Lek będzie podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. Jest to mało prawdopodobne, ale jeżeli zdarzy się, że zostanie podana zbyt duża dawka leku (przedawkowanie), lekarz lub pielęgniarka będą kontrolować pacjenta pod kątem występowania działań niepożądanych.

Pominięcie dawki leku Onpattro

W przypadku pominięcia wizyty, podczas której miał być podany lek Onpattro, należy poprosić lekarza lub pielęgniarkę o wyznaczenie terminu podania kolejnej dawki leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją są bardzo częste (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10).

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeżeli podczas leczenia wystąpi którykolwiek z następujących objawów reakcji związanej z infuzją. Może zająć konieczność zwolnienia lub wstrzymania infuzji oraz przyjęcia innych leków stosowanych w leczeniu tych reakcji:

- ból brzucha;
- nudności (mdłości);
- dyskomfort lub ból ciała, w tym ból pleców, karku lub stawów;
- ból głowy;
- uczucie zmęczenia;
- dreszcze;
- zawroty głowy;
- kaszel, duszność lub innego rodzaju zaburzenia oddychania;
- zaczerwienie twarzy lub tułowia (uderzenia gorąca), ocieplenie skóry, wysypka lub swędzenie;
- dyskomfort lub ból w klatce piersiowej;
- szybkie bicie serca;
- obniżenie lub podwyższenie ciśnienia krwi; niektórzy pacjenci mdleją podczas infuzji z powodu obniżenia ciśnienia krwi;
- ból, zaczerwienienie, uczucie palenia lub obrzęk w miejscu infuzji lub jego pobliżu;
- obrzęk twarzy;
- zmiana brzmienia lub tonu głosu (chrypka).

Inne działania niepożądane

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce w przypadku zauważenia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- obrzęk kończyn górnych lub dolnych (obrzęk obwodowy);

Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10):

- ból stawów,
- kurcze mięśni,
- niestrawność (dyspepsja),
- duszność,
- zaczerwienienie skóry (rumień),
- zawroty głowy lub omdlenie,
- niedrożność nosa lub katar (zapalenie błony śluzowej nosa),
- podrażnienie lub zakażenie dróg oddechowych (zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli).

Niezbyt często (mogą wystąpić przy maksymalnie 1 infuzji na 100):

- wyciek leku do otaczającej tkanki w miejscu infuzji, który może powodować obrzęk lub zaczerwienienie

W przypadku zauważenia któregokolwiek z wymienionych powyżej działań niepożądanych należy zgłosić to lekarzowi lub pielęgniarce.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Onpattro

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym po: TERMIN WAŻNOŚCI (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2-8°C). Nie zamrażać.

W przypadku niedostępności lodówki produkt Onpattro można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez maksymalnie 14 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Pracownik służby zdrowia wyrzuci wszystkie leki, które nie będą już używane. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Onpattro

- Substancją czynną leku jest patisyran.

- W każdym mililitrze zawarty jest patisyran sodu w ilości stanowiącej odpowiednik 2 mg patisyranu.
- W każdej fiolce zawarty jest patisyran sodu w ilości stanowiącej odpowiednik 10 mg patisyranu.
- Pozostałe składniki leku to: DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraen-19-ylo-4-(dimetylamino) butanian), PEG₂₀₀₀-C-DMG-(α -(3'-{[1,2-di(myristyloksy)propanoksy]carbonylamino}propyl)- ω -metoksy, polioksyetylen), DSPC (1,2-distearoilo-*sn*-glicero-3-fosfocholiny), cholesterol, disodu wodorofosforan siedmiowodny, diwodorofosforan potasu bezwodny, sodu chlorek i woda do wstrzykiwań (patrz część „Lek Onpattro zawiera sól” w punkcie 2).

Jak wygląda lek Onpattro i co zawiera opakowanie

- Lek Onpattro jest białym lub koloru złamanej bieli, opalizującym, jednorodnym koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).
- Lek jest dostarczany w pudełkach zawierających jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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@genesispharmagroup.com

España

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Slovenija

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Wymagana premedykacja

Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją, przed podaniem produktu Onpattro u wszystkich pacjentów należy zastosować premedykację. W dniu infuzji produktu Onpattro, co najmniej 60 minut przed jej rozpoczęciem, należy podać każdy z następujących produktów leczniczych:

- kortykosteroid dożylnie (10 mg deksametazonu lub jego odpowiednik);
- paracetamol doustnie (500 mg);
- antagonistę receptora H1 dożylnie (50 mg difenhydraminy lub jej odpowiednik);
- antagonistę receptora H2 dożylnie (20 mg famotydyny lub jej odpowiednik).

W przypadku niedostępności lub nietolerancji dożylnych leków do premedykacji można zastosować równoważne środki doustnie.

W przypadku wskazań klinicznych dawkę kortykosteroidu można stopniowo obniżać każdorazowo o nie więcej niż 2,5 mg do dawki minimalnej wynoszącej 5 mg deksametazonu (dożylnie, iv.) lub odpowiednika. Przed każdym obniżeniem dawki kortykosteroidu stosowanego w ramach premedykacji pacjent powinien otrzymać co najmniej 3 kolejne wlewy dożylne produktu Onpattro, którym nie towarzyszyłoby wystąpienie IRR.

W razie konieczności można podać dodatkową lub większą dawkę jednego lub kilku leków stosowanych w premedykacji w celu redukcji ryzyka reakcji związanej z infuzją.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Ten produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Przed podaniem w infuzji dożylnej produkt Onpattro należy rozcieńczyć 0,9% roztworem (9 mg/ml) chlorku sodu. Rozcieńczony roztwór do infuzji powinien być przygotowany przez pracownika służby zdrowia z zachowaniem zasad aseptyki zgodnie z następującą instrukcją:

- Wyjąć produkt Onpattro z lodówki. Nie wstrząsać ani nie wirować.
- Jeśli fiolka uległa zamrożeniu, należy ją wyrzucić.
- Obejrzeć, czy roztwór nie zawiera cząstek stałych i nie zmienił barwy. Nie używać w przypadku stwierdzenia zmiany barwy lub obecności cząstek stałych. Produkt Onpattro jest białym lub koloru złamanej bieli, opalizującym, jednorodnym roztworem. Na wewnętrznej powierzchni fiolki może być obecna biała lub koloru złamanej bieli powłoka, zazwyczaj w przestrzeni nad płynem. Nie ma to wpływu na jakość produktu.
- Obliczyć potrzebną objętość produktu Onpattro zgodnie z zalecaną dawką ustalaną na podstawie masy ciała.
- Pobrać całą zawartość jednej lub więcej fiolek do jednej, jałowej strzykawki.
- Przelfiltrować produkt Onpattro przez jałowy filtr strzykawki z polieterosulfonu (PES) o średnicy porów 0,45 mikrona do jałowego pojemnika.
- Przy użyciu jałowej strzykawki pobrać potrzebną objętość przelfiltrowanego produktu Onpattro z jałowego pojemnika.
- Rozcieńczyć potrzebną objętość przelfiltrowanego produktu Onpattro do worka infuzyjnego zawierającego 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do całkowitej objętości 200 ml. Należy używać worków infuzyjnych niezawierających ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP).
- Delikatnie obracać worek w celu wymieszania roztworu. Nie wstrząsać. Nie mieszać ani nie rozcieńczać z innymi produktami leczniczymi.
- Wyrzucić wszelkie nieużyte pozostałości produktu Onpattro. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.
- Produkt Onpattro nie zawiera środków konserwujących. Rozcieńczony roztwór należy podać niezwłocznie po przygotowaniu. Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty niezwłocznie, można

przechowywać rozcieńczony roztwór w worku infuzyjnym w temperaturze pokojowej (do maksymalnie 30°C) lub w temperaturze 2–8°C przez maksymalnie 16 godzin (włącznie z czasem infuzji). Nie zamrażać.

Podanie

Produkt Onpattro jest przeznaczony do stosowania dożylnego.

- Produkt Onpattro należy rozcieńczyć przed podaniem w infuzji dożylnej.
- Należy użyć przeznaczonej do tego celu linii z zestawem do infuzji zawierającym wbudowany filtr polieterosulfonowy (PES) o średnicy porów 1,2 mikrona. Należy używać zestawów do infuzji niezawierających ftalanu bis(2-etyloheksylu) (DEHP).
- Infuzja dożylna rozcieńzonego produktu Onpattro powinna trwać około 80 minut – przez pierwszych 15 minut z szybkością około 1 ml/min zwiększoną następnie do około 3 ml/min przez jej pozostały czas. Czas infuzji może ulec wydłużeniu w przypadku wystąpienia reakcji związanej z infuzją.
- Produkt leczniczy Onpattro należy podawać przez bezpiecznie założoną linię dostępu dożylnego o swobodnym przepływie. Podczas podawania należy obserwować, czy w miejscu infuzji nie powstaje naciek. W razie podejrzenia wynaczynienia należy postępować zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką w przypadku leków nierozpuszczalnych.
- Podczas infuzji oraz w przypadku wskazań klinicznych po jej zakończeniu należy obserwować pacjenta.
- Po zakończeniu infuzji zestaw do podawania dożylnego należy przepłukać 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml), aby zapewnić podanie całego produktu leczniczego.