

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Onpattro 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει patisiran sodium ισοδύναμο με 2 mg patisiran.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει patisiran sodium ισοδύναμο με 10 mg patisiran, παρασκευασμένο ως νανοσωματίδια λιπιδίων.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε ml συμπυκνωμένου διαλύματος περιέχει 3,99 mg νάτριο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Λευκό έως υπόλευκο, ιριδίζων, ομοιογενές διάλυμα pH: (6,3 – 7,5).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Onpattro ενδείκνυται για χρήση σε κληρονομική αμυλοείδωση που προκαλείται από τρανσθυρετίνη (αμυλοείδωση hATTR) σε ενήλικες ασθενείς με πολυνευροπάθεια σταδίου 1 ή σταδίου 2.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ενός ιατρού που γνωρίζει τη διαχείριση της αμυλοείδωσης.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Onpattro είναι 300 μικρογραμμάρια ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, χορηγούμενη με ενδοφλέβια (ΕΦ) έγχυση άπαξ κάθε 3 εβδομάδες.

Η δοσολογία βασίζεται στο πραγματικό σωματικό βάρος. Για ασθενείς που ζυγίζουν ≥ 100 kg, η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 30 mg.

Συνιστάται υποκατάσταση της βιταμίνης Α σε ποσότητα περίπου 2500 IU βιταμίνης Α την ημέρα για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Onpattro (βλ. παράγραφο 4.4).

Απαιτούμενη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή πριν από τη χορήγηση του Onpattro για να μειώσουν τον κίνδυνο αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (IRRs) (βλ. παράγραφο 4.4). Κάθε ένα από τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χορηγείται την ημέρα της έγχυσης του Onpattro τουλάχιστον 60 λεπτά πριν από την έναρξη της έγχυσης:

- Ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές (δεξαμεθαζόνη 10 mg ή ισοδύναμο)
- Από του στόματος παρακεταμόλη (500 mg)
- Ενδοφλέβιος αναστολέας H1 (διφαινυδραμίνη 50 mg ή ισοδύναμο)
- Ενδοφλέβιος αναστολέας H2 (ρανιτιδίνη 50 mg ή ισοδύναμο)

Για προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές που δεν είναι διαθέσιμες ή δεν είναι ανεκτές ενδοφλεβίως, ισοδύναμα μπορούν να χορηγηθούν από του στόματος.

Εάν ενδείκνυται κλινικά, το κορτικοστεροειδές μπορεί να μειωθεί με σταδιακές μειώσεις όχι μεγαλύτερες των 2,5 mg σε ελάχιστη δόση 5 mg δεξαμεθαζόνης (ΕΦ) ή ισοδυνάμου. Ο ασθενής θα πρέπει να λάβει τουλάχιστον 3 διαδοχικές ΕΦ εγχύσεις Onpattro χωρίς να παρουσιάσει IRRs πριν από κάθε μείωση της προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής με κορτικοστεροειδή.

Πρόσθετες ή υψηλότερες δόσεις μίας ή παραπάνω από τις προκαταρκτικές αγωγές δύνανται να χορηγηθούν για τη μείωση κινδύνου των IRRs, εφόσον απαιτείται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Παράλειψη δόσης

Εάν παραλείψετε μια δόση, το Onpattro θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν.

- Εάν το Onpattro χορηγηθεί εντός 3 ημερών από τη δόση που παραλείφθηκε, η χορήγηση θα πρέπει να συνεχιστεί σύμφωνα με το αρχικό πρόγραμμα του ασθενούς.
- Εάν το Onpattro χορηγηθεί περισσότερες από 3 ημέρες μετά τη δόση που παραλείφθηκε, η χορήγηση θα πρέπει να συνεχιστεί κάθε 3 εβδομάδες στο εξής.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική ανεπάρκεια (χολερυθρίνη $\leq 1 \times \text{ULN}$ και $\text{AST} > 1 \times \text{ULN}$, ή χολερυθρίνη $> 1,0$ έως $1,5 \times \text{ULN}$ και οποιαδήποτε AST). Το Onpattro δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς, εκτός εάν το αναμενόμενο κλινικό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.2).

Μεταμόσχευση ήπατος

Το Onpattro δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προγενέστερη μεταμόσχευση ήπατος, ωστόσο, δεν θεωρούνται απαραίτητες οι προσαρμογές δόσεων.

Νεφρική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] ≥ 30 έως $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Το Onpattro δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή με ηπατική νόσο τελικού σταδίου και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς, εκτός εάν το αναμενόμενο κλινικό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Onpattro σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Onpattro προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση.

- Το Onpattro πρέπει να αραιωθεί πριν από την ενδοφλέβια έγχυση (βλ. οδηγίες στην παράγραφο 6.6).
- Πρέπει να χρησιμοποιηθεί αποκλειστική γραμμή με ένα σετ έγχυσης που περιέχει ένα φίλτρο 1,2 μm πολυαιθεροσουλφόνης (PES) στη γραμμή έγχυσης. Τα σετ έγχυσης και γραμμές δεν πρέπει να περιέχουν δι(2-αιθυλεξυλο)φθαλικό εστέρα (DEHP).
- Το αραιωμένο διάλυμα του Onpattro πρέπει να εγχύεται ενδοφλεβίως για περίπου 80 λεπτά με αρχικό ρυθμό έγχυσης περίπου 1 ml/min για τα πρώτα 15 λεπτά, ακολουθούμενο από αύξηση σε περίπου 3 ml/min για το υπόλοιπο της έγχυσης. Η διάρκεια της έγχυσης μπορεί να παραταθεί σε περίπτωση μιας IRR (βλ. παράγραφο 4.4).
- Το Onpattro πρέπει να χορηγηθεί μέσω γραμμής φλεβικής πρόσβασης ελεύθερης ροής. Το σημείο έγχυσης θα πρέπει να παρακολουθείται για πιθανή διήθηση κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Εάν υποψιάζεστε εξαγγείωση, πρέπει να τη διαχειριστείτε σύμφωνα με την τοπική συνήθη πρακτική για μη φλυκταινογόνες ουσίες.
- Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και εάν ενδείκνυται κλινικά, μετά την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).
- Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, το σετ ενδοφλέβιας χορήγησης θα πρέπει να εκπλένεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να βεβαιωθείτε ότι έχει χορηγηθεί όλο το φαρμακευτικό προϊόν.

Η έγχυση του Onpattro κατ' οίκον μπορεί να εξεταστεί για ασθενείς που έχουν ανεχθεί καλώς τουλάχιστον 3 εγχύσεις στην κλινική. Η απόφαση εάν ο ασθενής θα λάβει ενδοφλέβιες εγχύσεις κατ' οίκον θα πρέπει να ληφθεί έπειτα από αξιολόγηση και σύσταση από τον θεράποντα ιατρό. Οι εγχύσεις κατ' οίκον πρέπει να πραγματοποιούνται από επαγγελματία υγείας.

4.3 Αντενδείξεις

Σοβαρή υπερευαισθησία (π.χ. αναφυλαξία) στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (IRRs)

Έχουν παρατηρηθεί IRRs σε ασθενείς που έλαβαν Onpattro. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν IRRs, η πλειονότητα εμφάνισε την πρώτη IRR στις πρώτες 2 εγχύσεις (βλ. Παράγραφο 4.8). Σε όλες τις κλινικές μελέτες, τα πιο συχνά συμπτώματα (που αναφέρθηκαν σε $\geq 2\%$ των ασθενών) των IRR ήταν η έξαψη, ο πόνος στην πλάτη, η ναυτία, το κοιλιακό άλγος, η δύσπνοια και η κεφαλαλγία. Στις IRR ενδέχεται επίσης να περιλαμβάνονται η υπόταση και η συγκοπή.

Για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης των IRRs, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν προκαταρκτική θεραπεία την ημέρα της έγχυσης του Onpattro τουλάχιστον 60 λεπτά πριν από την έναρξη της έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν παρουσιαστεί μια IRR, θα πρέπει να εξεταστεί η επιβράδυνση ή η διακοπή της έγχυσης ωστόσο και η έναρξη ιατρικής διαχείρισης (π.χ. αγωγή κορτικοστεροειδή ή άλλη συμπτωματική θεραπεία) όπως ενδείκνυται κλινικά. Εάν διακοπεί η έγχυση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανάληψης της έγχυσης με πιο αργό ρυθμό εφόσον έχουν αποδράμει τα συμπτώματα. Η έγχυση του Onpattro θα πρέπει να διακοπεί σε περίπτωση σοβαρής ή απειλητικής για τη ζωή IRR.

Μερικοί ασθενείς που εμφανίζουν IRRs μπορούν να ωφεληθούν από βραδύτερο ρυθμό έγχυσης ή από πρόσθετες ή υψηλότερες δόσεις μιας ή περισσότερων από τις προκαταρκτικές φαρμακευτικές θεραπείες σε επακόλουθες εγχύσεις για μείωση του κινδύνου των IRRs.

Ανεπάρκεια βιταμίνης Α

Με τη μείωση της πρωτεΐνης TTR στον ορό, η θεραπεία με Onpattro οδηγεί σε μείωση των επιπέδων βιταμίνης Α (ρετινόλης) στον ορό (βλ. παράγραφο 5.1). Επίπεδα βιταμίνης Α στον ορό χαμηλότερα από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού θα πρέπει να διορθώνονται και τυχόν οφθαλμικά συμπτώματα ή σημεία λόγω ανεπάρκειας της βιταμίνης Α θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Onpattro.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Onpattro θα πρέπει να λαμβάνουν συμπλήρωση από του στόματος με περίπου 2500 IU βιταμίνης Α την ημέρα, για τη μείωση του δυνητικού κινδύνου οφθαλμικής τοξικότητας λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης Α. Συνιστάται παραπομπή για οφθαλμολογική αξιολόγηση εάν οι ασθενείς εκδηλώσουν οφθαλμικά συμπτώματα που υποδεικνύουν ανεπάρκεια της βιταμίνης Α, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης της νυχτερινής όρασης ή της νυκταλωπίας, της επίμονης ξηροφθαλμίας, της φλεγμονής των οφθαλμών, της φλεγμονής ή της εξέλκωσης του κερατοειδούς, της πάχυνσης του κερατοειδούς ή της διάτρησης του κερατοειδούς.

Τα επίπεδα της βιταμίνης Α στον ορό δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως οδηγός για τη συμπλήρωση της βιταμίνης Α κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Onpattro (βλ. παράγραφο 4.5).

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 60 ημερών της κύησης, τόσο τα πολύ υψηλά όσο και τα πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης Α μπορεί να συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμβρυϊκής δυσπλασίας. Συνεπώς, η κύηση θα πρέπει να αποκλείεται πριν από την έναρξη του Onpattro και οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Εάν μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος, το Onpattro και η συμπλήρωση της βιταμίνης Α θα πρέπει να διακόπτονται και τα επίπεδα βιταμίνης Α στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται και να έχουν επιστρέψει στο φυσιολογικό πριν από την προσπάθεια σύλληψης.

Σε περίπτωση μη προγραμματισμένης κύησης, το Onpattro θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.6). Η συμπλήρωση της βιταμίνης Α θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, εκτός εάν η έγκυος γυναίκα έχει κλινικά σημεία ανεπάρκειας βιταμίνης Α. Εάν υπάρχουν τέτοια σημεία, η συμπλήρωση της βιταμίνης Α δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 2500 IU την ημέρα. Κατόπιν, η συμπλήρωση με 2500 IU βιταμίνης Α την ημέρα θα πρέπει να ξαναρχίσει στο δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο εάν τα επίπεδα της βιταμίνης Α στον ορό δεν έχουν επιστρέψει στο φυσιολογικό, λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπάρκειας βιταμίνης Α στο τρίτο τρίμηνο.

Έκδοχα

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 3,99 mg νατρίου ανά ml, ισοδύναμο με 0,2% της μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης των 2 g νατρίου για ενήλικες, όπως συνιστάται από τον ΠΟΥ.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Το Onpattro δεν αναμένεται να επηρεαστεί από αναστολείς ή επαγωγείς των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 ή να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων, εκτός της επαγωγής και της χρονοεξαρτώμενης αναστολής του CYP2B6 in vitro. Η καθαρή επίδραση στα υποστρώματα του CYP2B6 (π.χ. βουπροπιόνη και εφαβιρένζη) in vivo είναι άγνωστη.

Εξετάσεις βιταμίνης Α

Η TTR στον ορό είναι ένας φορέας πρωτεΐνης σύνδεσης ρετινόλης, που διευκολύνει στη μεταφορά της βιταμίνης Α στο αίμα. Η θεραπεία με Onpattro μειώνει τα επίπεδα της TTR στον ορό, με αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα πρωτεΐνης δέσμευσης ρετινόλης και βιταμίνης Α στον ορό. Ωστόσο, η μεταφορά και η πρόσληψη βιταμίνης Α στους ιστούς μπορεί να συμβεί μέσω εναλλακτικών μηχανισμών, απουσία πρωτεΐνης δέσμευσης ρετινόλης. Ως αποτέλεσμα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Onpattro, οι εργαστηριακές εξετάσεις για τη βιταμίνη Α στον ορό δεν αντανakλούν τη

συνολική ποσότητα βιταμίνης Α στον οργανισμό και δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για να κατευθύνουν την αναπλήρωση της βιταμίνης Α (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης

Η θεραπεία με Onpattro μειώνει τα επίπεδα της βιταμίνης Α στον ορό. Τόσο τα πολύ υψηλά όσο και τα πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης Α μπορεί να συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμβρυϊκής δυσπλασίας. Συνεπώς, η κύηση θα πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας και οι γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Εάν μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος, το Onpattro και η συμπλήρωση της βιταμίνης Α θα πρέπει να διακόπτονται και τα επίπεδα της βιταμίνης Α στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται και να έχουν επιστρέψει στο φυσιολογικό πριν από την προσπάθεια σύλληψης.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Onpattro σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου τερατογένεσης που οφείλεται σε όχι ισορροπημένα επίπεδα βιταμίνης Α, το Onpattro δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία. Ως προληπτικό μέτρο, θα πρέπει να λαμβάνονται μετρήσεις των επιπέδων της βιταμίνης Α και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) σε πρώιμο στάδιο της κύησης (βλ. παράγραφο 5.3). Θα πρέπει να πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση του εμβρύου σε περίπτωση μη προγραμματισμένης κύησης, ειδικά κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου (βλ. παράγραφο 4.4). Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Onpattro.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το Onpattro εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση μικρών ποσοτήτων λιπιδικών συστατικών DLin-MC3-DMA και PEG₂₀₀₀-C-DMG στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Onpattro, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του Onpattro στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα σε μελέτες σε αρσενικά και θηλυκά ζώα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Onpattro δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Onpattro ήταν το περιφερικό οίδημα (29,7%) και οι αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (18,9%). Η μόνη ανεπιθύμητη ενέργεια που οδήγησε στη διακοπή του Onpattro ήταν μία αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (0,7%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ως προτιμώμενοι όροι της MedDRA ανά κατηγορία οργάνου συστήματος MedDRA (SOC) ανά συχνότητα. Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών εκφράζεται σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για το Onpattro, 300 μικρογραμμάρια ανά χιλιόγραμμα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Βρογχίτιδα	Συχνές
	Παραρρινοκολπίτιδα	Συχνές
	Ρινίτιδα	Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση	Πολύ συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Ίλιγγος	Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια	Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσπεψία	Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Ερύθημα	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Συχνές
	Μυϊκοί σπασμοί	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Περιφερικό οίδημα	Πολύ συχνές
	Εξαγγείωση	Όχι συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Τα συμπτώματα IRRs περιλαμβάνουν, χωρίς περιορισμό: αρθραλγία ή άλγος (συμπεριλαμβανομένου της πλάτης, του αυχένα ή μυοσκελετικού άλγους), έξαψη (συμπεριλαμβανομένου του ερυθήματος του προσώπου ή του θερμού δέρματος), ναυτία, κοιλιακό άλγος, δύσπνοια ή βήχας, δυσφορία ή άλγος στο θώρακα, κεφαλαλγίες, εξάνθημα, κνησμός, ρίγη, ζάλη, κόπωση, αυξημένος καρδιακός ρυθμός ή αίσθημα παλμών, υπόταση η οποία ενδέχεται να περιλαμβάνει συγκοπή, υπέρταση, οίδημα προσώπου.

Σε κλινικές μελέτες, όλοι οι ασθενείς έλαβαν προκαταρκτική φαρμακευτική θεραπεία με κορτικοστεροειδές, παρακεταμόλη και αναστολείς H1 και H2 για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης των IRR. Στη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, το 18,9% των ασθενών που έλαβαν Onpattro εμφάνισαν IRR, σε σύγκριση με το 9,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Onpattro, όλες οι IRR ήταν είτε ήπιες (95,2%) ή μέτριες (4,8%) σε σοβαρότητα. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Onpattro και οι οποίοι παρουσίασαν IRR, το 78,6% εμφάνισε την πρώτη IRR στις πρώτες 2 εγχύσεις. Η συχνότητα των IRR μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου. Λίγες IRR οδήγησαν σε διακοπή της έγχυσης. Οι IRR είχαν ως αποτέλεσμα τη μόνιμη διακοπή του Onpattro στο $< 1\%$ των ασθενών σε κλινικές μελέτες. Για την κλινική διαχείριση των IRR, βλ. παράγραφο 4.4.

Περιφερικό οίδημα

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, αναφέρθηκε το περιφερικό οίδημα στο 29,7% των ασθενών που έλαβαν Onpattro και στο 22,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Όλα τα

συμβάντα ήταν ήπιες ή μέτριας σοβαρότητας και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας. Σε ασθενείς που έλαβαν Onpattro, η συχνότητα των συμβάντων μειώθηκε με την πάροδο του χρόνου.

Εξαγγελίωση

Η εξαγγελίωση παρατηρήθηκε στο <0,5% των εγχύσεων στις κλινικές μελέτες. Τα σημεία και συμπτώματα συμπεριλάμβαναν φλεβίτιδα ή θρομβοφλεβίτιδα, οίδημα στο σημείο έγχυσης ή ένεσης, δερματίτιδα (υποδόρια φλεγμονή), κυτταρίτιδα, ερύθημα ή ερυθρότητα στο σημείο της ένεσης, αίσθημα καύσου ή άλγος στη θέση της ένεσης.

Ανοσογονικότητα

Τα αντισώματα κατά του φαρμάκου για το Onpattro αξιολογήθηκαν με μέτρηση των αντισωμάτων ειδικά για το PEG₂₀₀₀-C-DMG, ένα λιπιδικό συστατικό που εκτίθεται στην επιφάνεια του Onpattro. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και στις ανοικτού σχεδιασμού κλινικές μελέτες, 7 από τους 194 (3,6%) ασθενείς με αμυλοείδωση hATTR ανέπτυξαν αντισώματα κατά του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Onpattro. Ένας επιπλέον ασθενής είχε ήδη υπάρχοντα αντισώματα κατά του φαρμάκου. Οι τίτλοι αντισωμάτων κατά του φαρμάκου ήταν χαμηλοί και παροδικοί, χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις επίδρασης στην κλινική αποτελεσματικότητα, στο προφίλ ασφαλείας ή στα φαρμακοκινητικά ή φαρμακοδυναμικά προφίλ του Onpattro.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται ο ασθενής να παρακολουθείται για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να λαμβάνει συμπτωματική θεραπεία, αναλόγως.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα του νευρικού συστήματος ATC: N07XX12

Μηχανισμός δράσης

Το Onpattro περιέχει patisiran, ένα δίκλωνο μικτό παρεμβαλλόμενο ριβονουκλεϊκό οξύ (siRNA) που στοχεύει ειδικά μια γενετικά διατηρημένη αλληλουχία στην 3' μη μεταφραζόμενη περιοχή του συνόλου του μεταλλαγμένου και μη-μεταλλαγμένου (φυσιολογικού) γονιδίου mRNA της TTR. Το Patisiran διαμορφώνεται ως νανοσωματίδια λιπιδίων για τη μεταφορά του siRNA στα ηπατοκύτταρα, την πρωταρχική πηγή πρωτεΐνης TTR στην κυκλοφορία. Μέσω μιας φυσικής διεργασίας που ονομάζεται παρεμβολή RNA (RNAi), το patisiran προκαλεί την καταλυτική αποικοδόμηση του mRNA της TTR στο ήπαρ, με αποτέλεσμα τη μείωση της πρωτεΐνης TTR.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η μέση τιμή TTR στον ορό μειώθηκε περίπου κατά 80% εντός 10 έως 14 ημερών μετά από μία εφάπαξ δόση Onpattro των 300 μικρογραμμαρίων ανά χιλιόγραμμο. Με επαναλαμβανόμενη χορήγηση κάθε 3 εβδομάδες, οι μειώσεις των μέσων τιμών της TTR στον ορό μετά από 9 και 18 μήνες θεραπείας ήταν 83% και 84% αντίστοιχα. Η μείωση της TTR στον ορό διατηρήθηκε με τη συνεχιζόμενη χορήγηση δόσης.

Η TTR του ορού είναι ένας φορέας πρωτεΐνης σύνδεσης ρετινόλης, που διευκολύνει τη μεταφορά βιταμίνης A στο αίμα. Παρατηρήθηκαν σε διάστημα 18 μηνών μειώσεις μέσω των τιμών της πρωτεΐνης δέσμευσης ρετινόλης στον ορό κατά 45% και της βιταμίνης A στον ορό κατά 62% (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Onpattro μελετήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, 225 ασθενών με αμυλοειδωση hATTR και μετάλλαξη TTR και συμπτωματική πολυνευροπάθεια. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 για να λάβουν 300 μικρογραμμάρια ανά χιλιόγραμμο Onpattro ή εικονικό φάρμακο μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης μία φορά κάθε 3 εβδομάδες για 18 μήνες. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν προκαταρκτική φαρμακευτική θεραπεία με κορτικοστεροειδές, παρακεταμόλη και αναστολείς H1 και H2.

Στη μελέτη, 148 ασθενείς έλαβαν Onpattro και 77 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η μέση ηλικία ασθενών κατά την έναρξη ήταν 62 (εύρος από 24 έως 83) έτη και το 74% των ασθενών ήταν άνδρες, το 26% ήταν γυναίκες. Καταγράφηκαν τριάντα εννέα (39) διαφορετικές μεταλλάξεις της TTR· οι συχνότερες ($\geq 5\%$) ήταν V30M (43%), A97S (9%), T60A (7%), E89Q (6%) και S50R (5%). Περίπου το 10% των ασθενών είχαν την μετάλλαξη V30M και πρόωρη εμφάνιση συμπτωμάτων (<50 ετών). Κατά την έναρξη της μελέτης, το 46% των ασθενών εμφάνιζαν στάδιο 1 της νόσου (ασυμπτωματική, κινητική και αυτόνομη νευροπάθεια στα κάτω άκρα) και το 53% εμφάνισαν στάδιο 2 της νόσου (χρειάζονταν βοήθεια κινητικότητας, κυρίως μέτρια εξέλιξη βλάβης στα κάτω άκρα, τα άνω άκρα και τον κορμό). Περίπου το ήμισυ (53%) των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με tafamidis meglumine ή diflunisal. Το σαράντα εννέα τοις εκατό (49%) και το 50% των ασθενών είχαν Κλάση I ή II καρδιοπάθεια βάσει του Καρδιολογικού Συλλόγου της Νέας Υόρκης (NYHA) αντίστοιχα. Περίπου οι μισοί ασθενείς (56%) πληρούσαν προκαθορισμένα κριτήρια για καρδιακή επιπείμηση (οριζόμενη ως αρχικό πάχος τοιχώματος αριστεράς κοιλίας ≥ 13 mm χωρίς ιστορικό υπέρτασης ή νόσου αορτικής βαλβίδας). Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών και τα βασικά χαρακτηριστικά ήταν ισορροπημένα μεταξύ των ομάδων θεραπείας, με εξαίρεση υψηλότερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα του Onpattro που έφερε μη μετάλλαξη του V30M (62% έναντι 48%). Ενενήντα τρία τοις εκατό (93%) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Onpattro και το 62% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, ολοκλήρωσαν 18 μήνες της προκαθορισμένης θεραπείας.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αλλαγή από την τιμή βάσης αναφοράς στους 18 μήνες σε τροποποιημένη Βαθμολογία Νευροπαθητικής Βλάβης +7 (mNIS+7). Αυτό το καταληκτικό σημείο είναι ένα σύνθετο μέτρο της κινητικής, αισθητηριακής και αυτόνομης πολυνευροπάθειας που περιλαμβάνει εκτιμήσεις της κινητικής ισχύος και των αντανάκλαστικών, ποσοτικές αισθητηριακές δοκιμές, μελέτες αγωγιμότητας νύρων και αρτηριακή πίεση ορθοστασίας, με βαθμολογία που κυμαίνεται από 0 έως 304 βαθμούς, όπου μια αύξηση της βαθμολογίας καθορίζει επιδείνωση της βλάβης.

Στους 18 μήνες, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό όφελος του mNIS+7 με το Onpattro σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 2). Παρατηρήθηκαν επίσης οφέλη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε όλα τα στοιχεία του mNIS+7. Παρατηρήθηκαν επίσης αλλαγές στους 9 μήνες, κατά την πρώτη αξιολόγηση στη μελέτη μετά την αρχική, όπου η θεραπεία με Onpattro οδήγησε σε διαφορά της θεραπείας κατά 16,0 βαθμούς, με μέση αλλαγή από την αρχική τιμή ίση με -2,0 βαθμούς, συγκριτικά με αύξηση 14,0 βαθμών με το εικονικό φάρμακο. Σε μια ανάλυση ουδού του mNIS+7 (αλλαγή από την αρχική τιμή < 0 βαθμούς), ποσοστό 56,1% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Onpattro έναντι ποσοστού 3,9% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο παρουσίασε βελτίωση του mNIS+7 ($p < 0,001$).

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Onpattro εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά οφέλη σε όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (όλα τα $p < 0,001$) (Πίνακας 2).

Τα βασικά δευτερεύοντα σημεία ήταν η μεταβολή από την αρχική τιμή στους 18 μήνες στη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου Norfolk Ποιότητα ζωής-Διαβητική νευροπάθεια (QoL-DN). Το

ερωτηματολόγιο Norfolk QoL-DN (αναφερόμενο από τον ασθενή) περιλαμβάνει τομείς που σχετίζονται με νευρική λειτουργία μικρών ινών, μεγάλων ινών και αυτόνομη νευρική λειτουργία καθώς και δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, όπου η συνολική βαθμολογία κυμαίνεται από -4 ως 136, όπου η αύξηση της βαθμολογίας καταδεικνύει επιδείνωση της ποιότητας ζωής. Στους 18 μήνες, παρατηρήθηκε όφελος με το Onpattro σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε όλους τους τομείς του Norfolk QoL-DN και ποσοστό 51,4% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με Onpattro εμφάνισαν βελτίωση στην ποιότητα ζωής τους (Norfolk QoL-DN μεταβολή από τη αρχική τιμή κατά < 0 βαθμούς) σε σύγκριση με το 10,4% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση παρατηρήθηκε στους 9 μήνες, κατά την πρώτη αξιολόγηση της μελέτης μετά την αρχική.

Πίνακας 2: Αποτελέσματα κλινικής αποτελεσματικότητας από τη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη

Καταληκτικό σημείο ^α	Βάση αναφοράς, Μέση τιμή (SD)		Μεταβολή από τη βάση αναφοράς στους 18 μήνες, Μέση LS (SEM)		(Onpattro – Εικονικό φάρμακο) Διαφορά θεραπείας, μέση LS (95% ΔΕ)	τιμή p
	Onpattro N=148	Εικονικό φάρμακο N=77	Onpattro	Εικονικό φάρμακο		
Κύριο						
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
Δευτερεύοντα						
Norfolk QoL-DN ^β	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 ^β	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
Εξέταση βαδίσματος 10 μέτρων (m/sec) ^γ	0,80 (0,40)	0,79 (0,32)	0,08 (0,02)	-0,24 (0,04)	0,31 (0,23, 0,39)	p < 0,001
mBMI ^δ	970 (210)	990 (214)	-3,7 (9,6)	-119 (14,5)	116 (82, 149)	p < 0,001
COMPASS 31 ^β	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, τυπική απόκλιση· Μέση LS, μέσος όρος ελαχίστων τετραγώνων· SEM, τυπικό σφάλμα του μέσου· CI, διάστημα εμπιστοσύνης· NIS-W, NIS-weakness (κινητική δύναμη)· R-ODS, Rasch-Built Overall Disability (αναφερόμενη από τους ασθενείς ικανότητα διενέργειας δραστηριοτήτων καθημερινής ζωής)· δοκιμή βάρδισης 10 μέτρων (ταχύτητα βάρδισης)· mBMI, τροποποιημένος δείκτης μάζας σώματος (θρεπτική κατάσταση)· COMPASS 31, Composite Autonomic Symptom Score 31 (αναφερόμενη από τους ασθενείς βαθμολογία συμπτωμάτων)

^αΌλα τα καταληκτικά σημεία αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του μοντέλου επαναλαμβανόμενων μετρήσεων μικτού αποτελέσματος (MMRM).

^βΈνας μικρότερος αριθμός υποδεικνύει μικρότερη βλάβη/λιγότερα συμπτώματα.

^γΈνας μεγαλύτερος αριθμός υποδεικνύει χαμηλότερη αναπηρία/λιγότερη εξασθένηση.

^δmBMI: δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ· kg/m²) πολλαπλασιασμένο με την αλβουμίνη ορού (g/L)· ένας μεγαλύτερος αριθμός καθορίζει καλύτερη θρεπτική κατάσταση. Η θρεπτική κατάσταση ήταν υπέρ του Onpattro ήδη από τους 3 πρώτους μήνες.

Οι ασθενείς που λάμβαναν Onpattro παρουσίασαν παρόμοια οφέλη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε mNIS+7 και βαθμολογία Norfolk QoL-DN σε όλες τις υποομάδες, όπως ηλικία, φύλο, φυλή, περιοχή, βαθμολογία NIS, κατάσταση μετάλλαξης V30M, προηγούμενη χρήση tafamidis meglumine ή diflunisal, στάδιο νόσου και ασθενείς με προκαθορισμένη συμμετοχή καρδιακής νόσου. Οι ασθενείς

παρουσίασαν όφελος σε όλες τις μεταλλάξεις της TTR και στο πλήρες εύρος της σοβαρότητας της νόσου που μελετήθηκε.

Σε ασθενείς με προκαθορισμένη καρδιακή συμμετοχή, τα κεντρικά αξιολογημένα υπερηχοκαρδιογραφήματα έδειξαν μειώσεις στο πάχος τοιχώματος αριστερής κοιλίας (μέση διαφορά LS: $-0,9$ mm [95% ΔΕ $-1,7$, $-0,2$]) και στη διαμήκη παραμόρφωση (μέση διαφορά LS: $-1,37\%$ [95% ΔΕ $-2,48$, $-0,27$]) με θεραπεία με Onpattro σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Το N-τερματικό νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου pro-B (NT-proBNP) ήταν 727 ng/L και 711 ng/L στη βάση αναφοράς της θεραπείας (γεωμετρικός μέσος όρος) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Onpattro και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στους 18 μήνες, ο προσαρμοσμένος γεωμετρικός μέσος όρος του λόγου σε σχέση με την αρχική τιμή ήταν $0,89$ με το Onpattro και $1,97$ με το εικονικό φάρμακο (λόγος, $0,45$, $p < 0,001$), που αντιπροσωπεύει διαφορά 55% υπέρ του Onpattro.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Onpattro σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην αμυλοείδωση hATTR (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Onpattro χαρακτηρίστηκαν με μέτρηση των συγκεντρώσεων του patisiran στο πλάσμα και των λιπιδικών συστατικών DLin-MC3-DMA και PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Απορρόφηση

Περισσότερο από το 95% του patisiran στην κυκλοφορία σχετίζεται με λιπιδικά νανοσωματίδια. Στο δοσολογικό σχήμα των 300 μικρογραμμάρων ανά χιλιόγραμμα κάθε 3 εβδομάδες, η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται με 24 εβδομάδες θεραπείας. Η εκτιμώμενη μέση \pm SD σταθερή μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}), η ελάχιστη συγκέντρωση (C_{trough}) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC_t) του patisiran ήταν $7,15 \pm 2,14$ $\mu\text{g/ml}$, $0,021 \pm 0,044$ $\mu\text{g/ml}$ και 184 ± 159 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, αντίστοιχα. Η συσσώρευση της AUC_t ήταν $3,2$ φορές μεγαλύτερη σε σταθερή κατάσταση σε σύγκριση με την πρώτη δόση.

Η εκτιμώμενη μέση \pm SD μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}), ελάχιστη συγκέντρωση (C_{trough}) και AUC_t του DLin-MC3-DMA σε σταθερή κατάσταση ήταν $40,2 \pm 11,5$ $\mu\text{g/ml}$, $1,75 \pm 0,698$ $\mu\text{g/ml}$ και 1403 ± 105 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, αντίστοιχα. Η συσσώρευση της AUC_t ήταν $1,76$ φορές μεγαλύτερη σε σταθερή κατάσταση σε σύγκριση με την πρώτη δόση.

Η εκτιμώμενη μέση \pm SD μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}), ελάχιστη συγκέντρωση (C_{trough}) και AUC_t του PEG₂₀₀₀-C-DMG σε σταθερή κατάσταση ήταν $4,22 \pm 1,22$ $\mu\text{g/ml}$, $0,0236 \pm 0,0093$ $\mu\text{g/ml}$ και $145 \pm 64,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, αντίστοιχα. Δεν παρουσιάστηκε συσσώρευση της AUC_t σε σταθερή κατάσταση σε σύγκριση με την πρώτη δόση.

Κατανομή

Η δέσμευση του Onpattro σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι χαμηλή, με δέσμευση $\leq 2,1\%$ που παρατηρείται in vitro με αλβουμίνη ανθρώπινου ορού και ανθρώπινη γλυκοπρωτεΐνη $\alpha 1$ -οξέος. Στο δοσολογικό σχήμα των 300 μικρογραμμάρων ανά χιλιόγραμμα κάθε 3 εβδομάδες, ο μέσος \pm SD όγκος σταθερής κατάστασης κατανομής (V_{ss}) του patisiran, του DLin-MC3-DMA και του PEG₂₀₀₀-C-DMG ήταν $0,26 \pm 0,20$ L/kg, $0,47 \pm 0,24$ L/kg και $0,13 \pm 0,05$ L/kg, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός

Το Patisiran μεταβολίζεται από νουκλεάσες σε νουκλεοτίδια διαφόρων μηκών. Το DLin-MC3-DMA μεταβολίζεται κυρίως σε 4-διμεθυλο-αμινοβουτυρικό οξύ (DMBA) με υδρόλυση. Υπάρχει ελάχιστος έως καθόλου μεταβολισμός του PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Αποβολή

Στο δοσολογικό σχήμα των 300 μικρογραμμάρων ανά χιλιόγραμμο ανά 3 εβδομάδες, η μέση \pm SD αποβολή από το πλάσμα στη σταθερή κατάσταση (CL_{ss}) του patisiran ήταν $3,0 \pm 2,5$ ml/h/kg. Ο μέσος \pm SD τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ($t_{1/2\beta}$) του patisiran ήταν $3,2 \pm 1,8$ ημέρες. Λιγότερο από 1% του patisiran στη χορηγούμενη δόση ανακτήθηκε ανέπαφο στα ούρα.

Η εκτιμώμενη μέση \pm SD αποβολής από το πλάσμα στη σταθερή κατάσταση (CL_{ss}) του DLin-MC3-DMA σε σταθερή κατάσταση ήταν $2,1 \pm 0,8$ ml/h/kg. Περίπου το 5,5% του DLin-MC3-DMA ανακτήθηκε μετά από 96 ώρες, με τη μορφή του μεταβολίτη του (DMBA), στα ούρα.

Η εκτιμώμενη μέση \pm SD αποβολής από το πλάσμα στη σταθερή κατάσταση (CL_{ss}) του PEG₂₀₀₀-C-DMG σε σταθερή κατάσταση ήταν $2,1 \pm 0,6$ ml/h/kg. Στους αρουραίους και στους πιθήκους, το PEG₂₀₀₀-C-DMG αποβάλλεται αμετάβλητο στη χολή. Η απέκκριση του PEG₂₀₀₀-C-DMG στους ανθρώπους δεν μετρήθηκε.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση στο patisiran και τα λιπιδικά συστατικά (DLin-MC3-DMA και PEG₂₀₀₀-C-DMG) αυξήθηκε αναλογικά με αύξηση της δόσης στο εύρος που αξιολογήθηκε σε κλινικές μελέτες (10 έως 500 μικρογραμμάρια ανά κιλό). Το Patisiran και τα λιπιδικά συστατικά παρουσιάζουν γραμμική και ανεξάρτητη από το χρόνο φαρμακοκινητική με χρόνιες δόσεις στο δοσολογικό σχήμα 300 μικρογραμμάρων ανά χιλιόγραμμο κάθε 3 εβδομάδες.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Η αυξανόμενη δόση patisiran είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη μείωση της TTR, με τις μέγιστες μειώσεις να σταθεροποιούνται σε εκθέσεις στο patisiran που λήφθηκαν με 300 μικρογραμμάρια ανά χιλιόγραμμο ανά δόση κάθε 3 εβδομάδες.

Αλληλεπιδράσεις

Τα συστατικά του Onpattro δεν είναι αναστολείς ή επαγωγείς των ενζύμων ή μεταφορέων του κυτοχρώματος P450, εκτός από το CYP2B6 (βλ. παράγραφο 4.5). Το patisiran δεν είναι υπόστρωμα των ενζύμων του κυτοχρώματος P450.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο και φυλή

Οι κλινικές μελέτες δεν κατέδειξαν σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους σταθερής κατάστασης ή τη μείωση της TTR ανάλογα με το φύλο ή τη φυλή (μη Καυκάσιοι έναντι Καυκασίων).

Βάρος

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς που ζυγίζουν ≥ 110 kg.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, 62 (41,9%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Onpattro ήταν ≥ 65 ετών και 9 (6,1%) ασθενείς ήταν ≥ 75 ετών. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές

στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους σταθερής κατάστασης ή στη μείωση της TTR μεταξύ ασθενών < 65 ετών και ≥ 65 ετών.

Ηπατική ανεπάρκεια

Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αναλύσεις του πληθυσμού δεν έδειξαν επίδραση στην ήπια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ≤ 1 x ULN και AST > 1 x ULN ή χολερυθρίνη > 1,0 έως 1,5 x ULN και AST) στην έκθεση σε patisiran ή στη μείωση της TTR σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Το Onpattro δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Νεφρική ανεπάρκεια

Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αναλύσεις του πληθυσμού δεν έδειξαν επίδραση ήπιας ή μέτριας νεφρικής δυσλειτουργίας (eGFR ≥ 30 έως < 90 ml/min/1,73 m²) στην έκθεση σε patisiran ή στη μείωση της TTR σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το Onpattro δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικολογία

Το ήπαρ και ο σπλήνας ήταν τα κύρια όργανα στόχοι της τοξικότητας τόσο στους αρουραίους όσο και στους πιθήκους. Η ενδοφλέβια χορήγηση του Onpattro οδήγησε σε αυξήσεις στους δείκτες ήπατος του ορού (ALT, AST, ALP ή/και ολική χολερυθρίνη) και στα ιστοπαθολογικά ευρήματα στο ήπαρ (ηπατοκυτταρική/ μονή κυτταρική νέκρωση, φλεγμονή, εναπόθεση χρωστικής και/ή μονοκυτταρική διήθηση) σε δόσεις > 100 μικρογραμμάρια ανά χιλιόγραμμο κάθε 4 εβδομάδες και > 1,0 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες σε αρουραίους και πιθήκους, αντίστοιχα. Στον σπλήνα, παρατηρήθηκε λεμφοειδής ατροφία/ νέκρωση και ιστιοκυττάρωση στο λευκό πνεύμο σε αρουραίους και παρατηρήθηκε υποκυτταρικότητα του ερυθρού πνεύμου σε πιθήκους.

Γενικά, όλα τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν στο τέλος της δοσολογίας στις μελέτες τοξικότητας σε αρουραίους και πιθήκους παρουσίασαν πλήρη ανάρρωση ή παρατηρήθηκαν με μειωμένη σοβαρότητα στο τέλος της περιόδου ανάρρωσης 60-90 ημερών, υποδεικνύοντας ότι οι τοξικότητες ήταν τουλάχιστον εν μέρει αναστρέψιμες.

Γονοτοξικότητα/Καρκινογένεση

Το Onpattro δεν παρουσίασε γονοτοξικό δυναμικό in vitro και in vivo και δεν ήταν καρκινογόνο σε διαγονιδιακά ποντίκια rasH2.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε αρουραίους, παρότι παρατηρήθηκαν μειώσεις στα επίπεδα ορού της TTR (≥ 90%), της θυροξίνης (≥ 66%) και της βιταμίνης A (≥ 75%) στους γονείς, με χρήση ειδικού υποκατάστατου αρουραίων για το patisiran, δεν διαπιστώθηκαν επιδράσεις στην γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών ζώων, στην εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την προγεννητική ή μεταγεννητική ανάπτυξη.

Σε κόνικλους, το Onpattro προκάλεσε αυθόρμητες αποβολές, μειωμένη εμβρυϊκή επιβίωση και μειωμένο βάρος εμβρύου σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις ≥ 1 mg/kg (HED 3,2 φορές τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση, RHD). Καθώς το patisiran δεν είναι φαρμακολογικά δραστικό σε κόνικλους, αυτές οι επιδράσεις δεν οφείλονται σε μειώσεις της TTR, της θυροξίνης ή της βιταμίνης A.

Η ενδοφλέβια χορήγηση του Onpattro δεν είχε καμία επίδραση στις αξιολογήσεις της αναπαραγωγικής ικανότητας σε άρρενες σεξουαλικά ώριμους κυνομολογούς πιθήκους.

Σε θηλάζοντες αρουραίους, το patisiran δεν παρατηρήθηκε στο γάλα, αν και μικρές ποσότητες των συστατικών λιπιδίων DLin-MC3-DMA και PEG₂₀₀₀-C-DMG εμφανίστηκαν στο γάλα (έως 7% των

ταυτόχρονων συγκεντρώσεων στο πλάσμα της μητέρας). Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα νεογνά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

DLin-MC3-DMA

((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate)

PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(myristyloxy) propanoxy]carbonylamino}propyl)- ω -methoxy, polyoxyethylene)

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

Χοληστερόλη

Όξινο φωσφορικό δινάτριο, επταένυδρο

Διόξινο φωσφορικό κάλιο, άνυδρο

Χλωριούχο νάτριο

Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένα φιαλίδια

36 μήνες.

Μετά την αραίωση

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχτεί για 16 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30 °C). Από μικροβιολογικής άποψης, συνιστάται ότι το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 16 ώρες είτε σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C είτε σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30 °C), συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Εάν η ψύξη δεν είναι διαθέσιμη, το Onpattro μπορεί να φυλαχτεί σε θερμοκρασία δωματίου μέχρι τους 25 °C για έως και 14 ημέρες.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

5 ml πυκνό διάλυμα σε γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με ελαστικό πώμα από χλωροβουτύλιο και αλουμινένιο πτυσσόμενο καπάκι. Μέγεθος συσκευασίας 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι για μία μόνο χρήση.

Το Ονπάττρο πρέπει να αραιώνεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) πριν από την ενδοφλέβια έγχυση. Το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση πρέπει να παρασκευάζεται από έναν επαγγελματία υγείας χρησιμοποιώντας ασηπτική τεχνική ως εξής:

- Βγάλτε το Ονπάττρο από το ψυγείο. Μην ανακινείτε ή στροβιλίζετε.
- Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν έχει καταψυχθεί.
- Επιθεωρήστε οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Μην χρησιμοποιείτε αν υπάρχει αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια. Το Ονπάττρο είναι λευκό έως υπόλευκο, ιριδίζων, ομοιογενές διάλυμα. Μια λευκή έως υπόλευκη επικάλυψη μπορεί να παρατηρηθεί στην εσωτερική επιφάνεια του φιαλιδίου, συνήθως στο διάστημα μεταξύ υγρού και κενού χώρου. Η ποιότητα του προϊόντος δεν επηρεάζεται από την παρουσία της λευκής έως υπόλευκης επίστρωσης.
- Υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο του Ονπάττρο βάσει της συνιστώμενης δοσολογίας με βάση το βάρος (βλ. παράγραφο 4.2).
- Αναρροφήστε ολόκληρο το περιεχόμενο ενός ή περισσότερων φιαλιδίων σε μία αποστειρωμένη σύριγγα.
- Φιλτράρετε το Ονπάττρο μέσω αποστειρωμένου φίλτρου σύριγγας πολυαιθεροσουλφόνης 0,45 micron (PES) σε έναν αποστειρωμένο περιέκτη.
- Αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο φιλτραρισμένου Ονπάττρο από τον αποστειρωμένο περιέκτη, χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα.
- Αραιώστε τον απαιτούμενο όγκο του φιλτραρισμένου Ονπάττρο σε ένα σάκο έγχυσης που περιέχει διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για συνολικό όγκο 200 ml. Χρησιμοποιείτε σάκους έγχυσης που δεν περιέχουν δι(2-αιθυλεξυλο)φθαλικό εστέρα (DEHP).
- Αναποδογυρίστε απαλά το σάκο για να αναμίξετε το διάλυμα. Μην ανακινείτε. Μην αναμιγνύετε ή αραιώνετε με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.
- Απορρίψτε οποιαδήποτε αχρησιμοποίητη ποσότητα του Ονπάττρο. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1320/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Αυγούστο 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από την κυκλοφορία του Onpattro σε κάθε Κράτος Μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή των εκπαιδευτικών υλικών, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των όρων διανομής και οποιωνδήποτε άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Αρμόδια Εθνική Αρχή (ΑΕΑ).

Ο ΚΑΚ θα πρέπει να διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος όπου το Onpattro κυκλοφορεί στην αγορά, θα παρασχεθούν σε όλους τους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς τα ακόλουθα

εκπαιδευτικά υλικά, προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφαλής και διατηρήσιμη χορήγηση του προϊόντος κατ' οίκον, με στόχο την αποτροπή ή/και την ελαχιστοποίηση του σημαντικού αναγνωρισμένου κινδύνου αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (IRRs).

Το εκπαιδευτικό υλικό για τους επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες για τα εξής:

- Καταλληλότητα του ασθενούς για πραγματοποίηση έγχυσης κατ' οίκον.
- Απαιτήσεις για την πραγματοποίηση έγχυσης κατ' οίκον, συμπεριλαμβανομένης της διαθεσιμότητας και της έγκαιρης χορήγησης της κατάλληλης προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής.
- Τον κατάλληλο ρυθμό έγχυσης.
- Σημεία και συμπτώματα IRRs.
- Ενέργεια που πρέπει να ληφθεί σε περίπτωση IRRs και σε περίπτωση έκτακτης ανάγκης.
- Βήματα που πρέπει να εξεταστούν για την αποτροπή περαιτέρω IRRs.
- Λόγοι που αποτελούν έναυσμα για την εξέταση από τους επαγγελματίες υγείας εάν θα πρέπει να διακόψει ο ασθενής τις κατ' οίκον εγχύσεις και να επιστρέψει στην κλινική για να λαμβάνει εγχύσεις.

Το εκπαιδευτικό υλικό για ασθενείς (ένας οδηγός για την έγχυση κατ' οίκον που αναφέρει λεπτομερώς τα βήματα που πρέπει να ακολουθηθούν κατά τη διάρκεια της έγχυσης κατ' οίκον) θα πρέπει να περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τα εξής:

- Τρόπος χορήγησης της έγχυσης.
- Ενδεχόμενο εμφάνισης IRRs.
- Σημεία και συμπτώματα IRRs.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνουν αμέσως τον επαγγελματία υγείας εάν παρουσιάσουν οποιοδήποτε από τα σημεία και τα συμπτώματα IRRs.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Onpattro 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
patisiran

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml περιέχει 2 mg patisiran.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει patisiran sodium ισοδύναμο με 10 mg patisiran, παρασκευασμένο ως νανοσωματίδια λιπιδίων.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα:

DLin-MC3-DMA

PEG₂₀₀₀-C-DMG

DSPC

Χοληστερόλη

Όξινο φωσφορικό δινάτριο, επταένυδρο

Διόξινο φωσφορικό κάλιο, άνυδρο

Χλωριούχο νάτριο

Ενέσιμο ύδωρ

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο ένθετο της συσκευασίας.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
10 mg/5 ml
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Μην ανακινείτε ή στροβιλίζετε.

Για μία μόνο χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΙΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1320/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Onpattro

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Onpattro 2 mg/ml στείρο πυκνό διάλυμα
patisiran
IV χρήση μετά την αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μην ανακινείτε ή στροβιλίζετε.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

10 mg/5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Onpattro 2 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση patisiran

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε οποιοδήποτε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης:

1. Τι είναι το Onpattro και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Onpattro
3. Πώς να πάρετε το Onpattro
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Onpattro
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Onpattro και ποια είναι η χρήση του

Η δραστική ουσία στο Onpattro είναι το patisiran.

Το Onpattro είναι ένα φάρμακο που θεραπεύει μια ασθένεια που παρουσιάζεται σε οικογένειες και ονομάζεται κληρονομική αμυλοείδωση ATTR (hATTR).

Η αμυλοείδωση hATTR προκαλείται από προβλήματα με μια πρωτεΐνη στον οργανισμό που ονομάζεται «τρανσθυρετίνη» (TTR).

- Αυτή η πρωτεΐνη παράγεται ως επί το πλείστον στο ήπαρ και μεταφέρει βιταμίνη Α και άλλες ουσίες σε όλο τον οργανισμό.
- Σε άτομα με αυτή την ασθένεια, πρωτεΐνες TTR με ανώμαλο σχήμα συγκεντρώνονται και δημιουργούν εναποθέσεις που ονομάζονται «αμυλοειδή».
- Τα αμυλοειδή μπορούν να συσσωρευτούν γύρω από τα νεύρα, την καρδιά και άλλα μέρη του οργανισμού, εμποδίζοντάς τα να λειτουργούν φυσιολογικά. Αυτό προκαλεί τα συμπτώματα της νόσου.

Το Onpattro λειτουργεί μειώνοντας την ποσότητα της πρωτεΐνης TTR που παράγει το ήπαρ.

- Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει λιγότερη πρωτεΐνη TTR στο αίμα που μπορεί να σχηματίσει αμυλοειδή.
- Αυτό μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των επιπτώσεων αυτής της νόσου.

Το Onpattro χρησιμοποιείται μόνο σε ενήλικες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Onpattro

Μην πάρετε το Onpattro

- αν είχατε ποτέ σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο patisiran ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό αυτού του φαρμάκου (που αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν δεν είστε σίγουροι, μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Onpattro.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Το Onpattro χορηγείται με τη μορφή σταγόνων σε μια φλέβα (αυτό ονομάζεται «ενδοφλέβια έγχυση»). Αντιδράσεις σε αυτήν την έγχυση μπορούν να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Onpattro. Πριν από κάθε έγχυση θα σας δοθούν φάρμακα που συμβάλλουν στη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (βλ. «Φάρμακα που χορηγούνται κατά τη θεραπεία με Onpattro» στην παράγραφο 3).

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε σημείο αντίδρασης που σχετίζεται με την έγχυση. Αυτά τα σημεία παρατίθενται στην αρχή της παραγράφου 4.

Εάν παρουσιάσετε μια αντίδραση που σχετίζεται με την έγχυση, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας μπορεί να επιβραδύνει ή να σταματήσει την έγχυση και ίσως χρειαστεί να πάρετε και άλλα φάρμακα για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Όταν οι αντιδράσεις αυτές σταματήσουν ή βελτιωθούν, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας μπορεί να αποφασίσει να ξεκινήσει εκ νέου την έγχυση.

Ανεπάρκεια βιταμίνης Α

Η θεραπεία με το Onpattro μειώνει την ποσότητα της βιταμίνης Α στο αίμα σας. Ο γιατρός σας θα μετρήσει τα επίπεδα της βιταμίνης Α που έχετε και εάν είναι πολύ χαμηλά θα πρέπει να έχουν επιστρέψει στο φυσιολογικό και τυχόν συμπτώματα λόγω της ανεπάρκειας της βιταμίνης Α θα πρέπει να έχουν υποχωρήσει πριν από την έναρξη της θεραπείας με Onpattro. Στα συμπτώματα της ανεπάρκειας της βιταμίνης Α μπορεί να συγκαταλέγονται τα εξής:

- Μείωση της νυχτερινής όρασης, ξηροφθαλμία, κακή όραση, θολή ή θαμπή όραση

Εάν έχετε προβλήματα με την όρασή σας ή οποιαδήποτε άλλα οφθαλμικά προβλήματα κατά τη χρήση του Onpattro, θα πρέπει να μιλήσετε με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας παραπέμψει σε οφθαλμίατρο για έλεγχο, εάν είναι απαραίτητο.

Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να παίρνετε καθημερινό συμπλήρωμα βιταμίνης Α κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Onpattro.

Τόσο τα πολύ υψηλά όσο και τα πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης Α μπορούν να προξενήσουν βλάβη στην ανάπτυξη του αγέννητου μωρού σας. Συνεπώς, οι γυναίκες σε ηλικία τεκνοποίησης δεν θα πρέπει να είναι έγκυες όταν ξεκινούν τη θεραπεία με το Onpattro και θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο «Κύηση, θηλασμός και αντισύλληψη» παρακάτω).

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να διακόψετε τη λήψη του Onpattro. Ο γιατρός σας θα βεβαιωθεί ότι τα επίπεδα της βιταμίνης Α που έχετε έχουν επιστρέψει στο φυσιολογικό προτού προσπαθήσετε να μείνετε έγκυος.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε μη προγραμματισμένη κύηση. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να διακόψετε τη λήψη του Onpattro. Κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών της κύησής σας, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να διακόψετε τη λήψη συμπληρώματος βιταμίνης Α. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών της κύησής σας θα πρέπει να ξαναξεκινήσετε τη συμπλήρωση με βιταμίνη Α εάν τα επίπεδα της βιταμίνης Α στο αίμα σας δεν έχουν επιστρέψει στο φυσιολογικό, λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπάρκειας βιταμίνης Α κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών της κύησής σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Onpattro δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Onpattro

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη δόση:

- Βουπροπρόνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης ή για να συμβάλλει στη διακοπή του καπνίσματος
- Εφαβιρένζη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV και του AIDS

Κύηση, θηλασμός και αντισύλληψη

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν ξεκινήσετε αυτό το φάρμακο.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το Onpattro θα μειώσει το επίπεδο της βιταμίνης Α στο αίμα σας, η οποία είναι σημαντική για τη φυσιολογική ανάπτυξη του αγέννητου παιδιού σας. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Onpattro. Μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης. Η κύηση θα πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με Onpattro.

Κύηση

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε το Onpattro εάν είστε έγκυος, εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία και σκοπεύετε να χρησιμοποιήσετε το Onpattro, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη.

Θηλασμός

Συστατικά του Onpattro μπορεί να περνούν στο μητρικό γάλα. Μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τη διακοπή του θηλασμού ή της θεραπείας με Onpattro.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Onpattro δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν η κατάστασή σας σας επιτρέπει να οδηγείτε οχήματα και να χρησιμοποιείτε μηχανήματα με ασφάλεια.

Το Onpattro περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει 3,99 χιλιοστόγραμμα (mg) νατρίου (κύριο συστατικό του μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατιού) ανά χιλιοστόλιτρο (ml). Αυτό αποτελεί το 0,2% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου για ενήλικες.

3. Πώς να πάρετε το Onpattro

Πόσο Onpattro να πάρετε

- Ο γιατρός σας θα υπολογίσει την ποσότητα του Onpattro που θα σας δώσει - αυτό θα εξαρτηθεί από το σωματικό σας βάρος.
- Η συνιστώμενη δόση του Onpattro είναι 300 μικρογραμμάρια ανά χιλιόγραμμο (kg) σωματικού βάρους, χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.

Πώς χορηγείται το Onpattro

- Το Onpattro θα σας χορηγηθεί από έναν εκπαιδευμένο γιατρό ή νοσοκόμο.
- Χορηγείται με έγχυση σε φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση) για περίπου 80 λεπτά.

Εάν δεν είχατε προβλήματα με τις εγχύσεις σας στην κλινική, ο γιατρός σας μπορεί να συζητήσει μαζί σας για τις εγχύσεις στο σπίτι σας χορηγούμενες από επαγγελματία υγειονομικής περίθαλψης.

Φάρμακα που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Onpattro

Πριν από κάθε έγχυση με Onpattro, θα σας δοθούν φάρμακα που συμβάλλουν στη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση. Αυτά περιλαμβάνουν αντι-ισταμίνες, ένα κορτικοστεροειδές (ένα φάρμακο που καταστέλλει τη φλεγμονή) και ένα παυσίπονο.

Πόσο καιρό θα χρησιμοποιήσετε το Onpattro

Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο καιρό θα πρέπει να παίρνετε το Onpattro. Μην σταματήσετε τη θεραπεία με Onpattro εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Onpattro από την κανονική

Αυτό το φάρμακο θα σας χορηγηθεί μόνο από το γιατρό σας ή από έναν νοσοκόμο. Στην απίθανη περίπτωση που σας χορηγηθεί υπερβολική δόση (υπερδοσολογία), ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Onpattro

Εάν παραλείψετε ένα ραντεβού για χορήγηση του Onpattro, ρωτήστε το γιατρό σας ή τον νοσοκόμο σας πότε να κάνετε κράτηση για την επόμενη σας θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Οι αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση είναι πολύ συχνές (μπορούν να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα).

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση κατά τη θεραπεία. Η έγχυση μπορεί να χρειαστεί να επιβραδυνθεί ή να σταματήσει και μπορεί να χρειαστεί να πάρετε και άλλα φάρμακα για τη διαχείριση της αντίδρασης.

- Πόνος στο στομάχι
- Ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας)
- Σωματικοί πόνοι, συμπεριλαμβανομένου του πόνου στην πλάτη, στον αυχένα ή στις αρθρώσεις
- Κεφαλαλγία
- Κόπωση (αίσθημα κούρασης)
- Ρίγη
- Ζάλη
- Βήχας, αίσθημα δύσπνοιας ή άλλα προβλήματα αναπνοής
- Ερυθρότητα του προσώπου ή του σώματος (έξαψη), θερμό δέρμα, εξάνθημα ή κνίδωση
- Δυσφορία στο θώρακα ή πόνος στο θώρακα
- Γρήγορος καρδιακός ρυθμός
- Χαμηλή ή υψηλή αρτηριακή πίεση. Ορισμένοι ασθενείς έχουν λιποθυμήσει κατά τη διάρκεια της έγχυσης λόγω χαμηλής αρτηριακής πίεσης

- Πόνος, ερυθρότητα, αίσθημα καύσου ή διόγκωση στο σημείο της έγχυσης ή κοντά στο σημείο της έγχυσης
- Πρήξιμο στο πρόσωπο

Άλλες παρενέργειες

Ενημερώστε το γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω παρενέργειες:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Πρήξιμο των χεριών ή των ποδιών (περιφερικό οίδημα)

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- Μυϊκές κράμπες
- Δυσπεψία
- Δυσκολία αναπνοής (δύσπνοια)
- Ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα)
- Αίσθημα ζάλης ή εξασθένησης (ίλιγγος)
- Αποφραγμένη μύτη ή ρινική καταρροή (ρινίτιδα)
- Ερεθισμός ή λοίμωξη των αεραγωγών (ιγμορίτιδα, βρογχίτιδα)

Όχι συχνές: μπορεί να παρουσιαστούν σε έως και 1 στις 100 εγχύσεις

- Διαρροή του φαρμάκου στον περιβάλλοντα ιστό στο σημείο της έγχυσης, η οποία μπορεί να προκαλέσει διόγκωση ή ερυθρότητα

Ενημερώστε το γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Onpattro

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.

Εάν η ψύξη δεν είναι διαθέσιμη, το Onpattro μπορεί να φυλαχτεί σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι τους 25 °C) για έως και 14 ημέρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Onpattro

- Η δραστική ουσία είναι το patisiran.
- Κάθε ml περιέχει patisiran sodium ισοδύναμο με 2 mg patisiran.
- Κάθε φιαλίδιο 5 ml vial περιέχει patisiran sodium ισοδύναμο με 10 mg patisiran.
- Τα άλλα συστατικά είναι DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoate), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α-(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino}propyl)-ω-methoxy, polyoxyethylene), DSPC (1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine), χοληστερόλη, όξινο φωσφορικό δινάτριο, επταένυδρο, άνυδρο διόξινο φωσφορικό κάλιο, χλωριούχο νάτριο και ενέσιμο ύδωρ (βλ. «Το Onpattro περιέχει νάτριο» στην παράγραφο 2).

Εμφάνιση του Onpattro και περιεχόμενα της συσκευασίας

- Το Onpattro είναι λευκό έως υπόλευκο, ιριδίζων, ομοιογενές πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
- Το Onpattro διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν ένα φιαλίδιο το καθένα.

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Malta

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

Česká republika

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

Nederland

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

Danmark

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

Norge

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

Deutschland

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Portugal

Alnylam Portugal
Tel: 707201512 (+351 707502642)
medinfo@alnylam.com

España

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

France

Alnylam France SAS
Tél: 0805542656 (+33 187650921)
medinfo@alnylam.com

Hrvatska

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

Ireland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 1800 924260 (+353 7 667 05596)
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 22769946
medinfo@genesispharmagroup.com

România

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

Slovenija

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

Suomi/Finland

Alnylam Sweden AB
Puh/Tel: 0800 417 452 (+358 942 727 020)
medinfo@alnylam.com

Sverige

Alnylam Sweden AB
Tel: 020109162 (+46 842002641)
medinfo@alnylam.com

United Kingdom

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

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

Alnylam Netherlands B.V.
Tel/Sími: +31 20 369 7861
medinfo@alnylam.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Απαιτούμενη προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή πριν από τη χορήγηση του Onpattro για να μειώσουν τον κίνδυνο αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (IRRs). Κάθε ένα από τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χορηγείται την ημέρα της έγχυσης του Onpattro τουλάχιστον 60 λεπτά πριν από την έναρξη της έγχυσης:

- Ενδοφλέβιο κορτικοστεροειδές (δεξαμεθαζόνη 10 mg ή ισοδύναμο)
- Από του στόματος παρακεταμόλη (500 mg)
- Ενδοφλέβιος αποκλειστής H1 (διφαινυδραμίνη 50 mg ή ισοδύναμο)
- Ενδοφλέβιος αναστολέας H2 (ρανιτιδίνη 50 mg ή ισοδύναμο)

Για προκαταρκτικές φαρμακευτικές αγωγές που δεν είναι διαθέσιμες ή δεν είναι ανεκτές ενδοφλεβίως, ισοδύναμα μπορούν να χορηγηθούν από το στόμα.

Εάν ενδείκνυται κλινικά, το κορτικοστεροειδές μπορεί να μειωθεί με σταδιακές μειώσεις όχι μεγαλύτερες των 2,5 mg σε μια ελάχιστη δόση των 5 mg δεξαμεθαζόνης (ενδοφλέβια, ΕΦ) ή ισοδύναμης δόσης. Ο ασθενής θα πρέπει να λάβει τουλάχιστον 3 διαδοχικές εγχύσεις Onpattro χωρίς να παρουσιάσει IRRs πριν από κάθε μείωση της προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής με κορτικοστεροειδή.

Πρόσθετες ή υψηλότερες δόσεις μιας ή περισσότερων από τις προκαταρκτικές φαρμακευτικές θεραπείες μπορούν να χορηγηθούν για τη μείωση του κινδύνου IRRs, εφόσον απαιτείται.

Παρασκευή του διαλύματος προς έγχυση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι για μία μόνο χρήση.

Το Onpattro πρέπει να αραιώνεται με διάλυμα γλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) πριν από την ενδοφλέβια έγχυση. Το αραιωμένο διάλυμα για έγχυση πρέπει να παρασκευάζεται από έναν επαγγελματία του τομέα υγείας χρησιμοποιώντας ασηπτική τεχνική ως εξής:

- Βγάλτε το Onpattro από το ψυγείο. Μην ανακινείτε ή στροβιλίζετε.
- Απορρίψτε το φιαλίδιο εάν έχει καταψυχθεί.
- Επιθεωρήστε οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Μην χρησιμοποιείτε αν υπάρχει αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια. Το Onpattro είναι λευκό έως υπόλευκο, ιριδίζων, ομοιογενές διάλυμα. Μια λευκή έως υπόλευκη επικάλυψη μπορεί να παρατηρηθεί στην εσωτερική επιφάνεια του φιαλιδίου, συνήθως στο διάστημα μεταξύ υγρού και κενού χώρου. Η ποιότητα του προϊόντος δεν επηρεάζεται από την παρουσία της λευκής έως υπόλευκης επίστρωσης.
- Υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο του Onpattro βάσει της συνιστώμενης δοσολογίας με βάση το βάρος.
- Αναρροφήστε ολόκληρο το περιεχόμενο ενός ή περισσότερων φιαλιδίων σε μία αποστειρωμένη σύριγγα.
- Φιλτράρετε το Onpattro μέσω αποστειρωμένου φίλτρου σύριγγας πολυαιθεροσουλφόνης 0,45 micron (PES) σε έναν αποστειρωμένο περιέκτη.
- Αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο φιλτραρισμένου Onpattro από τον αποστειρωμένο περιέκτη, χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα.
- Αραιώστε τον απαιτούμενο όγκο του φιλτραρισμένου Onpattro σε ένα σάκο έγχυσης που περιέχει διάλυμα γλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για συνολικό όγκο 200 ml. Χρησιμοποιήστε τους σάκους έγχυσης που δεν περιέχουν δι(2-αιθυλεξυλ) φθαλικό εστέρα (DEHP).
- Αναποδογυρίστε απαλά το σάκο για να αναμιξέτε το διάλυμα. Μην ανακινείτε. Μην αναμειγνύετε ή αραιώνετε με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.
- Απορρίψτε οποιαδήποτε αχρησιμοποίητη ποσότητα του Onpattro. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.
- Το Onpattro δεν περιέχει συντηρητικά. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την παρασκευή. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, φυλάξτε το αραιωμένο διάλυμα στο σάκο έγχυσης σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30 °C) ή σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C για έως και 16 ώρες (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης). Μην καταψύχετε.

Τρόπος χορήγησης

Το Onpattro προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση.

- Το Onpattro πρέπει να αραιώνεται πριν από την ενδοφλέβια έγχυση.
- Πρέπει να χρησιμοποιείται μια αποκλειστική γραμμή με ένα σετ έγχυσης που περιέχει ένα φίλτρο στη γραμμή έγχυσης 1,2 micron πολυαιθεροσουλφόνης (PES). Το σετ έγχυσης δεν πρέπει να περιέχει δι(2-αιθυλεξυλο)φθαλικό εστέρα (DEHP).
- Το αραιωμένο διάλυμα του Onpattro θα πρέπει να εγχύεται ενδοφλεβίως για περίπου 80 λεπτά με αρχικό ρυθμό έγχυσης περίπου 1 ml/min για τα πρώτα 15 λεπτά ακολουθούμενο από αύξηση

σε 3 ml/min για το υπόλοιπο της έγχυσης. Η διάρκεια της έγχυσης μπορεί να παραταθεί σε περίπτωση μιας IRR.

- Το Onpattro πρέπει να χορηγείται μέσω ασφαλούς γραμμής φλεβικής πρόσβασης ελεύθερης ροής. Το σημείο έγχυσης θα πρέπει να παρακολουθείται για πιθανή διήθηση κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Εάν υποψιάζεστε εξαγγείωση, πρέπει να τη διαχειριστείτε σύμφωνα με την τοπική συνήθη πρακτική για μη φλυκταινογόνες ουσίες.
- Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και εάν ενδείκνυται κλινικά, μετά την έγχυση.
- Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, το σετ ενδοφλέβιας χορήγησης θα πρέπει να εκπλυθεί με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να βεβαιωθείτε ότι έχει χορηγηθεί όλο το φαρμακευτικό προϊόν.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ratisiran, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα για τον κνησμό που προέκυψαν από αυθόρμητες αναφορές, η PRAC θεωρεί ότι η πιθανή αιτιώδης σχέση μεταξύ της ratisiran και του κνησμού, ως σημείο αντιδράσεων σχετιζόμενων με έγχυση, αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες των προϊόντων που περιέχουν ratisiran πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ratisiran, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ratisiran παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.