

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Onpattro 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder patisirannatrium svarende til 2 mg patisiran.

Hvert hætteglas indeholder patisiran natrium svarende til 10 mg patisiran formuleret som lipidnanopartikler.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml koncentrat indeholder 3,99 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Hvid til off-white, opaliserende, homogen opløsning (pH ca. 7).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Onpattro er indiceret til behandling af hereditær transthyretin-medieret amyloidose (hATTR amyloidose) hos voksne patienter med polyneuropati, stadie 1 og 2.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres under opsyn af en læge med erfaring i behandling af amyloidose.

Dosering

Den anbefalede dosis af Onpattro er 300 mikrogram per kg legemsvægt administreret via intravenøs (i.v.) infusion en gang hver 3. uge.

Dosering er baseret på faktisk legemsvægt. For patienter, som vejer ≥ 100 kg, er den maksimale anbefalede dosis 30 mg.

Behandling skal påbegyndes snarest muligt efter symptomstart (se pkt. 5.1). Beslutningen om at fortsætte behandling hos de patienter, der progredierer til polyneuropati i stadie 3, skal tages af lægen på baggrund af den samlede vurdering af fordele og risici (se pkt. 5.1).

Et dagligt tilskud af vitamin A på cirka 2.500 IE vitamin A dagligt tilrådes hos patienter, som behandles med Onpattro (se pkt. 4.4).

Påkrævet præmedikation

Alle patienter skal gives præmedikation inden administration af Onpattro for at reducere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er) (se pkt. 4.4). Hver af de følgende lægemidler skal gives på dagen for infusion af Onpattro mindst 60 minutter inden start af infusion:

- Intravenøst kortikosteroid (dexamethason 10 mg eller tilsvarende)
- Oral paracetamol (500 mg)
- Intravenøs H1-blokker (diphenhydramin 50 mg eller tilsvarende)
- Intravenøs H2-blokker (famotidin 20 mg eller tilsvarende)

For præmedikamenter, som ikke er tilgængelige eller ikke tolereres intravenøst, kan ækvivalenter gives oralt.

Hvis det er klinisk indiceret kan kortikosteroid nedtrappes i trin på maks. 2,5 mg til en minimumsdosis på 5 mg dexamethason (i.v.) eller tilsvarende. Patienten skal gives mindst 3 konsekutive i.v.-infusioner med Onpattro uden at have haft en IRR inden hver reduktion af præmedikation med kortikosteroid.

Der kan gives flere eller højere doser af et eller flere præmedikamenter for at reducere risikoen for IRR'er, hvis nødvendigt (se pkt. 4.4 og 4.8).

Glemt dosis

Hvis en dosis glemmes, skal Onpattro gives snarest muligt.

- Hvis Onpattro gives inden for 3 dage af den glemte dosis, skal dosering fortsætte i henhold til patientens oprindelige doseringsplan.
- Hvis Onpattro gives mere end 3 dage efter den glemte dosis, skal dosering fortsætte hver 3. uge derefter.

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter ≥ 65 år (se pkt 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (bilirubin $\leq 1 \times$ øvre normalgrænse [ULN] og aspartat-aminotransferase [ASAT] $> 1 \times$ ULN, eller bilirubin $> 1,0$ til $1,5 \times$ ULN og enhver ASAT). Onpattro er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion og bør ikke anvendes til disse patienter, medmindre den forventede kliniske fordel opvejer den mulige risiko (se pkt 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] ≥ 30 til < 90 ml/min/1,73 m²). Onpattro er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet og bør ikke anvendes til disse patienter, medmindre den forventede kliniske fordel opvejer den mulige risiko (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Onpattro hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Onpattro er beregnet til intravenøs anvendelse.

- Onpattro skal fortyndes inden intravenøs infusion (se pkt. 6.6).

- En dedikeret slange med et infusionssæt, der har et 1,2 mikron polyethersulfon (PES) in-line infusionsfilter skal bruges. Infusionssættet og slangerne må ikke indeholde di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP).
- Den fortyndede opløsning af Onpattro skal indgives intravenøst over cirka 80 minutter ved en initial infusionshastighed på cirka 1 ml/min. i de første 15 minutter, efterfulgt af en øgning af hastigheden til cirka 3 ml/min. under resten af infusionen. Infusionsvarigheden kan forlænges i tilfælde af en IRR (se pkt. 4.4).
- Onpattro skal indgives gennem et venekateter med frit indløb. Infusionsstedet skal overvåges for mulig infiltration under administration. Formodet ekstravasation skal behandles ifølge lokal standardpraksis for ikke-blæretrækkende midler.
- Patienten skal observeres under infusionen, og hvis det er klinisk indiceret efter infusionen (se pkt. 4.4).
- Efter fuldført infusion skal infusionssættet til intravenøs administration skylles med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridopløsning for at sikre, at alt lægemidlet blev indgivet.

Infusion af Onpattro i hjemmet kan overvejes for patienter, som har tolereret mindst tre infusioner på klinikken godt. Beslutningen om, hvorvidt en patient kan få infusioner i hjemmet, skal tages efter evaluering og anbefaling af den behandlende læge. Infusioner i hjemmet skal foretages af sundhedspersonale.

4.3 Kontraindikationer

Alvorlig overfølsomhed (f.eks. anafylaksi) over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Infusionsrelaterede reaktioner

IRR'er er blevet observeret hos patienter behandlet med Onpattro. De fleste patienter, som havde en IRR, oplevede deres første IRR i forbindelse med de første 2 infusioner (se pkt. 4.8). På tværs af kliniske studier var de mest almindelige symptomer (rapporteret hos ≥ 2 % af patienterne) på IRR'er rødmen, rygsmerter, kvalme, mavesmerter, dyspnø og hovedpine. IRR'er kan også inkludere hypotension og synkope.

For at reducere risikoen for IRR'er, bør patienter få præmedikamenter på dagen for infusion af Onpattro mindst 60 minutter inden start af infusion (se pkt. 4.2). Hvis en IRR skulle forekomme, bør det overvejes at reducere infusionshastigheden eller afbryde infusionen og starte medicinsk behandling (f.eks. kortikosteroider eller anden symptomatisk behandling), som det er klinisk indiceret. Hvis infusionen afbrydes, kan det overvejes at genstarte den ved en lavere infusionshastighed, efter symptomerne har fortaget sig. Infusionen skal seponeres i tilfælde af en alvorlig eller livstruende IRR.

Nogle patienter, som får IRR'er, kan have gavn af en langsommere infusionshastighed eller flere eller højere doser af en eller flere præmedikamenter med efterfølgende infusioner for at reducere risikoen for IRR'er.

A-vitaminmangel

Ved at reducere TTR protein i serum, medfører behandling med Onpattro en reduktion i vitamin A (retinol) niveauerne i serum (se pkt. 5.1). Serumkoncentrationerne af vitamin A under den nedre normalgrænse bør korrigeres, og eventuelle okulære symptomer eller tegn på A-vitaminmangel skal vurderes før iværksættelse af behandling.

Patienter, som får Onpattro, skal tage oralt tilskud med cirka 2.500 IE vitamin A dagligt for at reducere den potentielle risiko for okulær toksicitet på grund af A-vitaminmangel. Henvielse til oftalmologisk vurdering anbefales, hvis patienter udvikler okulære symptomer, der tyder på

A-vitaminmangel, herunder nedsat nattesyn eller natteblindhed, vedvarende tørre øjne, øjenbetændelse, korneal inflammation eller -sår, korneal fortykkelse eller korneal perforering.

Serumniveauer af vitamin A bør ikke anvendes til vejledning om tilskud af vitamin A under behandling med Onpattro (se pkt. 4.5).

I graviditetens første 60 dage kan både for høje og for lave niveauer af vitamin A være forbundet med en forøget risiko for føtale misdannelser. Graviditet skal derfor udelukkes før iværksættelse af behandling med Onpattro, og fertile kvinder skal anvende sikker kontraception. Hvis en kvinde ønsker at blive gravid, skal Onpattro og tilskud af vitamin A seponeres, og serumniveauerne af vitamin A skal monitoreres og være vendt tilbage til normal, før undfangelse forsøges.

I tilfælde af ikke-planlagt graviditet skal Onpattro seponeres (se pkt. 4.6). Tilskud af vitamin A skal seponeres under første trimester medmindre den gravide kvinde har kliniske tegn på A-vitaminmangel. Hvis sådanne tegn er til stede, må tilskud af vitamin A ikke overstige 2.500 IE per dag. Derefter skal tilskud af vitamin A på 2.500 IE per dag genoptages i andet og tredje trimester, hvis serumniveauer af vitamin A endnu ikke er vendt tilbage til det normale, på grund af den forhøjede risiko for A-vitaminmangel i tredje trimester.

Hjælpestoffer med kendt virkning

Lægemidlet indeholder 3,99 mg natrium per ml svarende til 0,2 % af det maksimale daglige indtag for voksne på 2 g natrium, som anbefales af Verdenssundhedsorganisationen (World Health Organisation, WHO).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier. Ved doser større end den klinisk relevante dosis blev der observeret induktion og tidsafhængig hæmning af CYP2B6 in vitro. Den endelige virkning af substrater af CYP2B6 (f.eks. bupropion og efavirenz) in vivo er ukendt. Onpattro forventes ikke at forårsage interaktioner eller være påvirket af hæmmere eller induktorer af cytokrom P450-enzymet.

Vitamin A-test

Serum TTR er en bærer af retinol-bindende protein, som fremmer transport af vitamin A i blodet. Behandling med Onpattro reducerer niveauerne af TTR i serum, hvilket medfører reducerede niveauer af retinol-bindende protein og vitamin A i serum. Transport og optagelse af vitamin A i vævet kan dog forekomme via alternative mekanismer ved fravær af retinol-bindende protein. Derfor afspejler laboratorietest af vitamin A i serum ikke den totale mængde vitamin A i kroppen, og de bør ikke anvendes til vejledning om tilskud af vitamin A under behandling med Onpattro (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Behandling med Onpattro reducerer serumniveauer af vitamin A. Både for høje og for lave niveauer af vitamin A kan være forbundet med en forøget risiko for føtale misdannelser. Derfor skal graviditet udelukkes inden iværksættelse af behandling, og fertile kvinder skal anvende sikker antikonception. Hvis en kvinde ønsker at blive gravid, skal Onpattro og tilskud af vitamin A seponeres og serumniveauer af vitamin A monitoreres og være vendt tilbage til normal, før undfangelse forsøges.

Graviditet

Der er ingen data om brugen af Onpattro hos gravide kvinder. Dyrestudier har ikke været tilstrækkelige med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). På grund af en mulig teratogen risiko ved ubalancerede niveauer af vitamin A, må Onpattro ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling. Som sikkerhedsforanstaltning skal niveauer

af thyroideastimulerende hormon (TSH) måles tidligt i graviditeten (se pkt. 5.3). Fosteret skal monitoreres tæt i tilfælde af en ikke-planlagt graviditet, navnlig i det første trimester (se pkt. 4.4). Fertile kvinder skal anvende sikker kontraception under behandling med Onpattro.

Amning

Det vides ikke, om Onpattro udskilles i human mælk. En risiko for den nyfødte/spædbarnet kan ikke udelukkes. Tilgængelige toksikologiske data hos dyr har påvist udskillelse af små mængder af de lipide komponenter DLin-MC3-DMA og PEG₂₀₀₀-C-DMG i mælk (se pkt. 5.3).

En beslutning om, hvorvidt amningen skal afbrydes, eller behandlingen med Onpattro skal seponeres/undlades, skal tages efter afvejning af barnets fordele ved amning og behandlingens fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningen af Onpattro på human fertilitet. Dyreforsøg angav ingen påvirkning af fertilitet hos hverken hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

På baggrund af den farmakodynamiske og den farmakokinetiske profil anses Onpattro ikke at påvirke eller kun i ubetydelig grad at påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger rapporteret hos patienter behandlet med Onpattro var perifert ødem (29,7 %) og infusionsrelaterede reaktioner (18,9 %). En patient (0,7 %) seponerede behandling under kliniske studier på grund af en infusionsrelateret reaktion.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger er angivet som MedDRA foretrukket term under MedDRA systemorganklasse (SOC) efter hyppighed. Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkninger efter aftagende sværhedsgrad. Hyppigheden af bivirkninger udtrykkes i henhold til de følgende kategorier:

- Meget almindelig ($\geq 1/10$)
- Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Tabel 1: Bivirkninger rapporteret for Onpattro 300 mikrogram per kg

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Bronkitis	Almindelig
	Sinuitis	Almindelig
	Rhinitis	Almindelig
Immunsystemet	Infusionsrelateret reaktion	Meget almindelig
Øre og labyrint	Vertigo	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Dyspnø	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Dyspepsi	Almindelig
Hud og subkutane væv	Erytem	Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Artralgi	Almindelig
	Muskelspasmer	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Perifert ødem	Meget almindelig
	Ekstravasation	Ikke almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infusionsrelaterede reaktioner

Symptomer på IRR'er inkluderer, men er ikke begrænsede til: Artralgi eller smerter (inklusive smerter i ryg, nakke eller bevægeapparatet), rødmen (inklusive erytem i ansigtet eller varm hud), kvalme, mavesmerter, dyspnø eller hoste, dysfoni, ubehag eller smerter i brystet, hovedpine, udslæt, hudkløe, kulderystelser, svimmelhed, træthed, øget hjerterefrekvens eller hjerterebanken, hypotension, som kan omfatte synkope, hypertension, ansigtsødem.

I kliniske studier fik alle patienter præmedikation med et kortikosteroid, paracetamol, og H1- og H2-blokkere for at reducere risikoen for IRR'er. I det dobbeltblindede, placebokontrollerede studie oplevede 18,9 % af patienter behandlet med Onpattro IRR'er sammenlignet med 9,1 % af patienter behandlet med placebo. Hos patienter behandlet med Onpattro var alle IRR'er enten af mild (95,2 %) eller moderat (4,8 %) sværhedsgrad. Blandt patienter behandlet med Onpattro, som havde en IRR, havde 78,6 % deres første IRR i forbindelse med de første 2 infusioner. Hyppigheden af IRR'er aftog over tid. Nogle patienter oplevede stadig IRR'er efter 18 måneders behandling, og hos få patienter var IRR'er fortsat hyppige. Få IRR'er resulterede i afbrydelse af infusion. IRR'er resulterede i permanent ophør af Onpattro hos < 1 % af patienter i kliniske studier. For klinisk behandling af IRR'er, se pkt. 4.4.

Perifert ødem

I det placebokontrollerede studie blev perifert ødem rapporteret hos 29,7 % af patienter behandlet med Onpattro og 22,1 % af patienter behandlet med placebo. Alle hændelser var af let til moderat sværhedsgrad og resulterede ikke i ophør af behandling. Hos patienter behandlet med Onpattro aftog hyppigheden af hændelser over tid.

Ekstravasation

Ekstravasation blev set ved < 0,5 % af infusioner i kliniske studier. Tegn og symptomer inkluderede phlebitis eller trombophlebitis, hævelse på infusions- eller injektionsstedet, dermatitis (subkutan inflammation), cellulitis, erytem eller rødme, en brændende fornemmelse, eller smerter på injektionsstedet.

Andre særlige populationer

Modtagere af levertransplantation

I et ikke-blindet studie hos 23 hATTR amyloidose-patienter med progression af polyneuropati efter levertransplantation var patisirans sikkerhedsprofil i overensstemmelse med tidligere kliniske studier (se pkt. 5.1).

Immunogenicitet

Antistoffer mod Onpattro blev evalueret ved at måle antistoffer specifikke for PEG₂₀₀₀-C-DMG, en lipidkomponent eksponeret på overfladen af Onpattro. I de placebokontrollerede og ublindede kliniske studier udviklede 7 ud af 194 (3,6 %) patienter med hATTR amyloidose antistoffer mod lægemidlet under behandling med Onpattro. En patient mere havde forudeksisterende antistoffer mod lægemidlet. Antistoftitre mod lægemidlet var lave og forbigående uden tegn på en indvirkning på klinisk effekt, sikkerhedsprofilen eller den farmakokinetiske eller farmakodynamiske profil af Onpattro.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering, anbefales det at patienten overvåges for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger og behandles symptomatisk derefter som relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07XX12

Virkningsmekanisme

Onpattro indeholder patisiran, en dobbelt-strengtet lille interfererende ribonukleinsyre (siRNA), som er specifikt rettet mod en genetisk bevaret sekvens i den 3' utranslaterede region af alle varianter og vildtype TTR mRNA. Patisiran er formuleret som lipidnanopartikler med henblik på at levere siRNA til hepatocytter, hovedkilden til TTR protein i kredsløbet. Gennem en naturlig proces kaldet RNA-interferens (RNAi), forårsager patisiran katalytisk nedbrydning af TTR mRNA i leveren, hvilket resulterer i en reduktion af TTR protein i serum.

Farmakodynamisk virkning

Gennemsnitlig serum TTR var reduceret med cirka 80 % inden for 10 til 14 dage efter en enkelt dosis Onpattro på 300 mikrogram per kg. Med gentagen dosering hver 3. uge var de gennemsnitlige reduktioner i serum TTR efter 9 og 18 måneders behandling hhv. 83 % og 84 %. Reduktionen i serum TTR opretholdes med vedvarende dosering.

Serum TTR er en bærer af retinol-bindende protein, som fremmer transport af vitamin A i blodet. Gennemsnitlige reduktioner i retinol-bindende protein i serum på 45 % og vitamin A i serum på 62 % blev observeret over 18 måneder (se pkt. 4.4 og 4.5).

Klinisk virkning

Effekten af Onpattro blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie hos 225 patienter med hATTR amyloidose med en TTR-mutation og symptomatisk polyneuropati. Patienter blev randomiseret i et forhold på 2:1 til at få Onpattro 300 mikrogram per kg eller placebo via intravenøs infusion en gang hver 3. uge i 18 måneder. Alle patienter fik præmedikation med et kortikosteroid, paracetamol, og H1- og H2-blokkere.

I studiet fik 148 patienter Onpattro, og 77 patienter fik placebo. Patienternes gennemsnitlige alder ved baseline var 62 (interval: 24 til 83 år). 74 % af patienterne var mænd og 26 % var kvinder. Niogtredive (39) forskellige TTR-mutationer var repræsenteret; de mest almindelige (≥ 5 %) var V30M (43 %), A97S (9 %), T60A (7 %), E89Q (6 %), og S50R (5 %). Cirka 10 % af patienterne havde V30M-mutationen og tidlig debut af symptomer (< 50 år). Ved baseline havde 46 % af patienterne stadie 1 sygdom (upåvirket gangfunktion; hovedsagelig let sensorisk, motorisk og autonom neuropati i underekstremiteterne), og 53 % havde stadie 2 sygdom (behøver hjælp til at gå; hovedsagelig moderat progredierende svækkelse af underekstremiteter, overekstremiteter og overkrop). Cirka halvdelen (53 %) af patienterne var tidligere blevet behandlet med tafamidis-meglumin eller diflunisal. Hhv. niogfyrre (49 %) og 50 % af patienterne var klassificeret som New York Heart Association (NYHA) Klasse I eller II. Omtrent halvdelen af patienterne (56 %) opfyldte prædefinerede kriterier for involvering af hjertet (defineret som tykkelse af venstre ventrikelvæg ≥ 13 mm ved baseline uden hypertension eller aortaklappsygdom i anamnesen). Patientdemografi og karakteristika ved baseline var afbalanceret mellem behandlingsgrupper med undtagelse af, at en højere andel af patienter i Onpattro-gruppen havde en non-V30M-mutation (62 % vs. 48 %). Treoghalvfems (93 %) af patienter behandlet med Onpattro og 62 % af patienter behandlet med placebo fuldførte 18 måneder af den tildelte behandling.

Det primære effektendepunkt var ændring fra baseline til 18 måneder i modificeret Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7). Endepunktet er et sammensat mål af motorisk, sensorisk og autonom polyneuropati, herunder vurderinger af motorisk styrke og reflekser, kvantitativ sensorisk testning, nerveledningsundersøgelser og ortostatisk hypotension med en score mellem 0 og 304 point, hvor en stigende score angiver tiltagende svækkelse.

En statistisk signifikant fordel ved mNIS+7 med Onpattro i forhold til placebo blev observeret efter 18 måneder (Tabel 2). Fordele i forhold til placebo blev også observeret på tværs af alle mNIS+7 komponenter. Der blev også set ændringer efter 9 måneder, den første vurdering efter baseline i studiet, hvor behandling med Onpattro gav en behandlingsforskel på 16,0-point med en middellændring fra baseline på -2,0 point sammenlignet med en stigning på 14,0 point med placebo. I en tærskelanalyse af mNIS+7 (ændring fra baseline på < 0 point) oplevede 56,1 % af patienter behandlet med Onpattro vs. 3,9 % af patienter behandlet med placebo en forbedring i mNIS+7 ($p < 0,001$).

Patienter, som blev behandlet med Onpattro, oplevede statistisk signifikante fordele i alle sekundære endepunkter sammenlignet med patienter, som fik placebo (alle $p < 0,001$) (Tabel 2).

Det vigtigste sekundære endepunkt var ændring fra baseline efter 18 måneder i Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN) total score. Norfolk QoL-DN spørgeskemaet (patientrapporteret) inkluderer domæner relateret til funktionen af små og store nervefibre samt autonom nervefunktion, symptomer og almindelige dagligdags aktiviteter med en total score mellem -4 og 136, hvor en stigende score angiver forværring af livskvalitet. Efter 18 måneder blev der observeret en fordel med Onpattro i forhold til placebo på tværs af alle domæner af Norfolk QoL-DN, og 51,4 % af patienter behandlet med Onpattro oplevede en forbedring i livskvalitet (Norfolk QoL-DN ændring fra baseline på < 0 point) sammenlignet med 10,4 % af patienter behandlet med placebo. Forbedring blev observeret efter 9 måneder, den første vurdering efter baseline i studiet.

Tabel 2: Resultater for klinisk effekt fra det placebokontrollerede studie

Endepunkt ^a	Baseline, gennemsnit (SD)		Ændring fra baseline efter 18 måneder, LS gennemsnit (SEM)		(Onpattro – Placebo) Behandlings forskel, LS gennemsnit (95 % KI)	p-værdi
	Onpattro N=148	Placebo N=77	Onpattro	Placebo		
Primær						
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
Sekundær						
Norfolk QoL-DN ^b	59,6 (28,2)	55,5 (24,3)	-6,7 (1,8)	14,4 (2,7)	-21,1 (-27,2, -15,0)	p <0.001
NIS-W ^b	32,7 (25,2)	29,0 (23,0)	0,05 (1,3)	17,9 (2,0)	-17,9 (-22,3, -13,4)	p <0.001
R-ODS ^c	29,7 (11,5)	29,8 (10,8)	0,0 (0,6)	-8,9 (0,9)	9,0 (7,0, 10,9)	p <0.001
10-meter gangtest (m/sek.) ^c	0,80 (0,40)	0,79 (0,32)	0,08 (0,02)	-0,24 (0,04)	0,31 (0,23, 0,39)	p <0.001
mBMI ^d	970 (210)	990 (214)	-3,7 (9,6)	-119 (14,5)	116 (82, 149)	p <0.001
COMPASS 31 ^b	30,6 (17,6)	30,3 (16,4)	-5,3 (1,3)	2,2 (1,9)	-7,5 (-11,9, -3,2)	p <0.001

SD, standardafvigelse; LS gennemsnit, mindste kvadraters metode; SEM, middelfejlen på middeltallet; KI, konfidensinterval, NIS-W, NIS-weakness (motorisk styrke); R-ODS, Rasch-Built Overall Disability (patientrapporteret evne til at udføre dagligdags aktiviteter); 10-meter gangtest (ganghastighed); mBMI, (modificeret kropsmasseindeks [mBMI]) (ernæringstilstand); COMPASS 31, Composite Autonomic Symptom Score 31 (patientrapporteret symptomscore)

^aAlle endepunkter analyseret ved brug af mixed-effect model repeated measures (MMRM) -metoden.

^bEt lavere tal angiver mindre svækkelse/færre symptomer

^cEt højere tal angiver mindre invaliditet/mindre svækkelse

^dmBMI: kropsmasseindeks (BMI; kg/m²) ganget med serumalbumin (g/l); et højere tal angiver bedre ernæringstilstand; ernæringstilstand var bedre for Onpattro så tidligt som efter 3 måneder

Patienter, som fik Onpattro, oplevede tilsvarende fordele i forhold til placebo i mNIS+7 og Norfolk QoL-DN score på tværs af alle undergrupper, herunder alder, køn, race, region, NIS-score, V30M-mutationsstatus, tidligere anvendelse af tafamidis meglumin eller diflunisal, sygdomsstadie og patienter med af hjertet. Patienter oplevede fordele på tværs af alle TTR-mutationer og det fulde spænd af sygdomssværhedsgrader, der blev studeret.

Hos patienter med prædefineret involvering af hjertet viste centralt vurderet ekkokardiogrammer reduktioner i tykkelsen af venstre ventrikelvæg (LS gennemsnitlig forskel: -0,9 mm [95 % KI -1,7, -0,2]) og longitudinel belastning (LS gennemsnitlig forskel: -1,37 % [95 % KI -2,48, -0,27]) med Onpattro-behandling i forhold til placebo. N-terminal pro-B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP) var 727 ng/l og 711 ng/l ved baseline (geometrisk gennemsnit) hos patienter behandlet med hhv. Onpattro og placebo. Ved 18 måneder var den justerede geometriske gennemsnitsratio i forhold til baseline på 0,89 med Onpattro og 1,97 med placebo (ratio, 0,45; p < 0,001), hvilket repræsenterer en forskel på 55 % til fordel for Onpattro.

Globalt ikke-blindet forlængelsesstudie

Ud af de 218 patienter, der gennemførte et af de to moderstudier med patisiran (18 måneders placebokontrolleret studie [studie 004] eller 2 års ikke-blindet studie [studie 003], deltog 211 patienter (25 tidligere patisiran fra studie 003, 49 tidligere placebo og 137 tidligere patisiran fra studie 004) i et globalt ikke-blindet forlængelsesstudie (studie 006). Alle patienterne i studie 006 fik patisiran 300

mikrogram pr. kg via i.v.-infusion en gang hver 3. uge. Ved baseline i studie 006 havde de tidligere grupper (studie 004) med patisiran og placebo henholdsvis 42,3 % og 28,6 % sygdom i stadie 1, 51,8 % og 55,1 % sygdom i stadie 2 og 5,8 % og 16,3 % sygdom i stadie 3.

Efter påbegyndelse af patisiran i studie 006 blev der observeret klinisk fordel hos patienter, som tidligere fik placebo, som påvist ved stabile grader af sygdomstegn. Selvom disse patienter opnåede stabilisering af deres sygdom, forblev graden af sygdomstegn værre sammenlignet med den tidligere gruppe med patisiran, hvilket understøtter tidlig påbegyndelse af behandling med patisiran efter symptomstart. Fortsat behandling med patisiran til og med år 3 på tværs af forskellige sygdomsstadier, resulterede i fortsat fordel.

Modtagere af levertransplantation

I et ikke-blindet studie blev 23 hATTR amyloidose-patienter med progression af polyneuropati efter at have fået en levertransplantation behandlet med patisiran ved en dosis på 300 mikrogram pr. kg gennem i.v.-infusion en gang hver 3. uge. Mediantiden fra transplantation til første dosis patisiran var 9,4 år, og patisiranbehandlingens medianvarighed var 13,1 måned. Alle patienter fik samtidig immunsupprimerende lægemidler. Studiet udviste en statistisk signifikant medianreduktion i serum-TTR-niveauer fra baseline på 91 % ($p < 0,001$). Patienter udviste også stabile eller forbedrede endepunkter for undersøgelse af effekt ved måned 12 sammenlignet med baseline. Dette var i overensstemmelse med resultaterne i det placebokontrollerede patisiran-studie.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Onpattro i alle undergrupper af den pædiatriske population med hATTR amyloidose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber af Onpattro blev karakteriseret ved at måle plasmakoncentrationerne af patisiran og lipidkomponenterne DLin-MC3-DMA og PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Absorption

Mere end 95 % af patisiran i kredsløbet er forbundet med lipidnanopartikler. Ved doseringsregimet på 300 mikrogram per kg hver 3. uge, blev steady-state nået efter 24 ugers behandling. Den estimerede gennemsnitlige $\pm$ SD peakkoncentration ($C_{\max}$), laveste koncentration (C_{through}), og arealet under kurven (AUC_{τ}) af patisiran ved steady-state var hhv. $7,15 \pm 2,14$ mikrog./ml, $0,021 \pm 0,044$ mikrog./ml, og 184 ± 159 mikrog. $\cdot$ t/ml. Akkumuleringen af AUC_{τ} var 3,2 gange højere ved steady-state sammenlignet med den første dosis.

Den estimerede DLin-MC3-DMA-middel $\pm$ SD $C_{\max}$, C_{through} og AUC_{τ} ved steady-state var hhv. $40,2 \pm 11,5$ mikrog./ml, $1,75 \pm 0,698$ mikrog./ml og 1.403 ± 105 mikrog. $\cdot$ t/ml. Akkumuleringen af AUC_{τ} var 1,76 gange højere ved steady-state sammenlignet med den første dosis.

Den estimerede PEG₂₀₀₀-C-DMG-middel $\pm$ SD $C_{\max}$, C_{through} og AUC_{τ} ved steady-state var hhv. $4,22 \pm 1,22$ mikrog./ml, $0,0236 \pm 0,0093$ mikrog./ml og $145 \pm 64,7$ mikrog. $\cdot$ t/ml. Der var ingen akkumulering af AUC_{τ} ved steady-state sammenlignet med den første dosis.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen af Onpattro er lav med $\leq 2,1$ % binding observeret in vitro med humant serumalbumin og human α 1-syre glykoprotein. Ved doseringsregimet på 300 mikrogram per kg hver 3. uge var det gennemsnitlige $\pm$ SD fordelingsvolumen (V_{ss}) af patisiran, DLin-MC3-DMA og PEG₂₀₀₀-C-DMG ved steady-state hhv. $0,26 \pm 0,20$ l/kg, $0,47 \pm 0,24$ l/kg og $0,13 \pm 0,05$ l/kg.

Biotransformation

Patisiran metaboliseres af nucleaser til nukleotider med forskellige længder. DLin-MC3-DMA metaboliseres primært til 4-dimethylamino-smørsyre (DMBA) via hydrolyse. Der er begrænset eller ingen metabolisering af PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Elimination

Ved doseringsregimen på 300 mikrogram per kg hver 3. uge var den gennemsnitlige $\pm$ SD plasmaclearance (CL_{ss}) af patisiran ved steady-state $3,0 \pm 2,5$ ml/t/kg. Patisirans gennemsnitlige $\pm$ SD terminale halveringstid ($t_{1/2\beta}$) var $3,2 \pm 1,8$ dage. Under 1 % af patisiran i den administrerede dosis blev genfundet i urinen.

Den estimerede gennemsnitlige DLin-MC3-DMA $\pm$ SD CL_{ss} ved steady-state var $2,1 \pm 0,8$ ml/t/kg. Cirka 5,5 % af DLin-MC3-DMA blev genfundet efter 96 timer som dets metabolit (DMBA) i urin.

Den estimerede gennemsnitlige PEG₂₀₀₀-C-DMG $\pm$ SD CL_{ss} ved steady-state var $2,1 \pm 0,6$ ml/t/kg. Hos rotter og aber elimineres PEG₂₀₀₀-C-DMG uændret i galden. Udskillelse af PEG₂₀₀₀-C-DMG hos mennesker blev ikke målt.

Linearitet/non-linearitet

Eksposering for patisiran og lipidkomponenterne (DLin-MC3-DMA og PEG₂₀₀₀-C-DMG) steg proportionalt med dosisstigning over hele området evalueret i kliniske studier (10 til 500 mikrogram per kg). Patisiran og lipidkomponenterne udviser lineær og tidsafhængig farmakokinetik med vedvarende dosering ved doseringsregimet på 300 mikrogram per kg hver 3. uge.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Øgning af patisirandosis resulterede i større reduktion i TTR, idet maksimale reduktioner nåede et plateau ved eksposering for patisiran på 300 mikrogram per kg med dosering hver 3. uge.

Interaktioner

Komponenterne i Onpattro er ikke hæmmere eller induktorer af cytokrom P450-enzymers eller-transportere undtagen for CYP2B6 (se pkt. 4.5). Patisiran er ikke et substrat af cytokrom P450-enzymers.

Særlige populationer

Køn og race

Kliniske studier identificerede ikke signifikante forskelle i farmakokinetiske parametre eller TTR-reduktion ved steady-state i henhold til køn eller race (ikke-kaucasisk vs. kaukasisk).

Vægt

Der foreligger ingen data for patienter, som vejer ≥ 110 kg.

Ældre patienter

I det placebokontrollerede forsøg var 62 (41,9 %) patienter behandlet med Onpattro ≥ 65 år og 9 (6,1 %) patienter var ≥ 75 år. Der var ingen signifikante forskelle i farmakokinetiske parametre eller reduktion i TTR ved steady-state mellem patienter < 65 år og ≥ 65 år.

Nedsat leverfunktion

Populationsfarmakokinetik og farmakodynamiske analyser angav ingen effekt af let nedsat leverfunktion (bilirubin $\leq 1 \times \text{ULN}$ og ASAT $> 1 \times \text{ULN}$, eller bilirubin $> 1,0$ til $1,5 \times \text{ULN}$ og enhver ASAT) på eksponering for patisiran eller reduktion i TTR sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Onpattro er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion.

Levertransplantation

I et klinisk studie hos hATTR amyloidose-patienter, som havde fået en levertransplantation, var steady state farmakokinetiske parametre og TTR-reduktion svarende til dem, der blev observeret hos patienter uden en levertransplantation.

Nedsat nyrefunktion

Populationsfarmakokinetiske og farmakodynamiske analyser angav ingen indvirkning af let eller moderat nedsat nyrefunktion ($\text{eGFR} \geq 30$ til $< 90 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) på eksponering for patisiran eller reduktion i TTR sammenlignet med hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Onpattro er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Generel toksikologi

Lever og milt var de primære målorganer for toksicitet hos både rotter og aber. Intravenøs administration af Onpattro resulterede i stigninger i levermarkører i serum (alanin-aminotransferase [ALAT], ASAT, alkalisk phosphatase [ALP], og/eller total bilirubin) og histopatologiske fund i leveren (hepatocellulær/encellet nekrose, inflammation, pigmentaflejringer, og/eller monocytinfiltration) ved doser > 100 mikrogram per kg hver 4. uge og $> 1,0 \text{ mg/kg}$ hver 3. uge hos hhv. rotter og aber. I milten sås lymfæatrofi/nekrose og histiocytose i den hvide pulpa hos rotter og hypocellularitet blev observeret i den røde pulpa hos aber.

Generelt blev der hos alle fund, som blev observeret ved afslutning af dosering i toksicitetsundersøgelser hos rotter og aber, enten observeret fuld restitution eller nedsat sværhedsgrad ved udgangen af restitutionsperioden på 60-90 dage. Dette angiver, at toksicitet som minimum er delvist reversibel.

Genotoksicitet/Karcinogenicitet

Onpattro viste ikke genotoksisk potentiale in vitro og in vivo og var ikke karcinogen i transgene rasH2-mus.

Reproduktionstoksicitet

Hos rotter blev der ikke set nogen effekt på fertilitet hos hanner eller hunner eller på embryo-føtal udvikling eller udvikling før og efter fødslen, selvom der var reduktioner i niveauer af TTR ($\geq 90 \%$) i serum, thyroxin ($\geq 66 \%$) og vitamin A ($\geq 75 \%$) med et rotte-specifikt surrogat for patisiran hos forældredyrene.

Hos kaniner forårsagede Onpattro spontane aborter, reduceret embryo-føtal overlevelse, og reduceret fostervægt ved maternelt toksiske doser $\geq 1 \text{ mg/kg}$, (humanækvivalent dosis [HED] 3,2 gange anbefalet humandosis [RHD]). Da patisiran ikke er farmakologisk aktivt hos kaniner, skyldes disse virkninger ikke reduktioner i TTR, thyroxin eller vitamin A.

Intravenøs administration af Onpattro havde ingen effekt på reproduktionsvurderinger hos kønsmodne cynomolgus-hanaber.

Hos diegivende rotter var patisiran ikke tilstede i mælk, omend små mængder af lipidkomponenterne DLin-MC3-DMA og PEG₂₀₀₀-C-DMG var tilstede i mælk (op til 7 % af samtidig maternelle plasmakoncentrationer). Der blev ikke set nogen bivirkninger hos ungerne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino)butanoat)

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

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

Kolesterol

Dinatriumhydrogenosfat, heptahydrat

Kaliumdihydrogenfosfat, vandfrit

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnede hætteglas

3 år.

Efter fortynding

Kemisk og fysisk stabilitet efter anbrud er påvist til 16 timer ved stuetemperatur (op til 30 °C). Fra et mikrobiologisk synspunkt anbefales det, at produktet bruges med det samme. Hvis det ikke bruges med det samme, er opbevaringstid og -forhold efter anbrud brugerens ansvar og skal højst være 16 timer ved enten 2 °C til 8 °C eller stuetemperatur (op til 30 °C), inklusive infusionstid.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Hvis der ikke er adgang til et køleskab, kan Onpattro opbevares ved stuetemperatur op til 25 °C i op til 14 dage.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type-I hætteglas af glas med en chlorbutylprop og en aftagelig aluminiumshætte.

Pakningsstørrelse: 1 hætteglas med 5 ml koncentrat.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

Onpattro skal fortyndes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning inden intravenøs infusion. Den fortyndede opløsning til infusion skal forberedes af sundhedspersonale ved brug af aseptisk teknik, som følger:

- Tag Onpattro ud af køleskabet. Undlad at ryste eller hvirvle.
- Bortskaf hætteglasset, hvis det har været nedfrosset.
- Efterse produktet for partikler og misfarvning. Undlad at bruge produktet, hvis det er misfarvet eller indeholder fremmedlegemer. Onpattro er en hvid til off-white, opaliserende, homogen opløsning. En hvid til off-white belægning kan ses på indersiden af hætteglasset, typisk ved kontaktfladen mellem væske og tomrum. Produktets kvalitet påvirkes ikke af tilstedeværelsen af den hvide eller off-white belægning.
- Beregn det påkrævede volumen af Onpattro ud fra den anbefalede vægtbaserede dosis (se pkt. 4.2).
- Træk hele indholdet af et eller flere hætteglas op i en enkelt steril injektionssprøjte.
- Filtrér Onpattro gennem et sterilt 0,45-mikron polyethersulfon (PES) filter til injektionssprøjten ind i en steril beholder.
- Træk det påkrævede volumen af filtreret Onpattro op fra den sterile beholder med en steril injektionssprøjte.
- Fortynd det påkrævede volumen af filtreret Onpattro i en infusionspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til et samlet volumen på 200 ml. Brug infusionsposer uden di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP).
- Vend forsigtigt posen for at blande opløsningen. Må ikke rystes. Bland eller fortynd ikke indholdet med andre lægemidler.
- Kassér eventuelt ubrugt Onpattro. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1320/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27 august 2018
Dato for seneste fornyelse: 04 april 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING
OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur,
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Inden Onpattro lanceres i hver medlemsstat, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den relevante nationale myndighed om indholdet og formatet af undervisningsmaterialerne, herunder kommunikationsmedier, distributionsmetoder og eventuelle andre aspekter af programmet.

MAH skal sikre sig, at alle relevante sundhedspersoner og patienter i hver medlemsstat, hvor Onpattro markedsføres, har fået undervisningsmateriale for at sikre, at administration af produktet i hjemmet sker på en sikker og holdbar måde, for at forebygge og/eller minimere den vigtige, identificerede risiko for infusionsrelaterede reaktioner (IRR).

Uddannelses materialet til sundhedspersonale bør indeholde oplysninger om:

- patientens egnethed til at foretage infusion i hjemmet,

- krav til hjemmeinfusion, herunder tilgængelighed og rettidig administration af passende præmedikation,
- den passende infusionshastighed,
- tegn og symptomer på IRR'er,
- nødvendige foranstaltninger i tilfælde af IRR'er og i nødstilfælde,
- trin, der skal overvejes for at forhindre yderligere IRR'er,
- omstændigheder som bør udløse, at sundhedspersonale overvejer, om patienten bør stoppe hjemmeinfusioner og vende tilbage til klinikken for at få infusionerne.

Uddannelses materialet til patienter (en vejledning i hjemmeinfusion, som beskriver de nødvendige trin ved hjemmeinfusion) bør indeholde oplysninger om:

- hvordan infusionen gives,
- muligheden for IRR'er,
- tegn og symptomer på IRR'er,
- at patienterne straks skal informere sundhedspersonalet, hvis de oplever tegn og symptomer på IRR'er.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Onpattro 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
patisiran

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder patisirannatrium svarende til 2 mg patisiran.

Hvert hætteglas indeholder patisirannatrium svarende til 10 mg patisiran formuleret som lipidnanopartikler.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer :

DLin-MC3-DMA

PEG₂₀₀₀-C-DMG

DSPC

Kolesterol

Dinatriumhydrogenfosfat, heptahydrat

Kaliumdihydrogenfosfat, vandfrit

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

10 mg/5 ml

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs brug efter fortynding.
Undlad at ryste eller hvirvle.
Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1320/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Onpattro

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Onpattro 2 mg/ml sterilt koncentrat
patisiran
i.v. brug efter fortynding.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Undlad at ryste eller hvirvle.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 mg/5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Onpattro 2 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning patisiran

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se pkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Onpattro
3. Sådan får du Onpattro
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Onpattro er patisiran.

Onpattro er et lægemiddel, som behandler en arvelig sygdom kaldet hereditær transthyretin-medieret amyloidose (hATTR-amyloidose).

hATTR amyloidose er forårsaget af problemer med et protein i kroppen, som kaldes “transthyretin” (TTR).

- Proteinet fremstilles primært i leveren og bærer vitamin A og andre stoffer rundt i kroppen.
- Hos patienter med denne sygdom klumper unormalt formede TTR proteiner sig sammen og producerer aflejringer, som kaldes “amyloid”.
- Amyloid kan ophobe sig omkring nerverne, hjertet og andre steder i kroppen og forhindrer dem i at fungere normalt. Dette forårsager symptomerne på sygdommen.

Onpattro virker ved at reducere mængden af TTR protein, som leveren fremstiller.

- Det betyder, at der er mindre TTR protein i blodet, som kan danne amyloid.
- Dette kan hjælpe med at reducere effekterne af denne sygdom.

Onpattro må kun bruges til voksne.

2. Det skal du vide, før du får Onpattro

Du må ikke få Onpattro:

- hvis du nogensinde har haft en allergisk reaktion over for patisiran eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i pkt. 6). Hvis du ikke er sikker, skal du tale med din læge eller sygeplejerske, inden du får Onpattro.

Advarsler og forsigtighedsregler

Infusionsrelaterede reaktioner

Onpattro gives som et drop i en vene (kaldet en "intravenøs infusion"). Reaktioner på denne infusion kan forekomme under behandling med Onpattro. Inden hver infusion vil du få lægemidler, som hjælper med at reducere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner (se "Brug af andre lægemidler sammen med Onpattro" i pkt. 3).

Fortæl det altid omgående til lægen eller sygeplejersken, hvis du får tegn på en infusionsrelateret reaktion. Disse tegn er angivet i begyndelsen af pkt. 4.

Hvis du har en infusionsrelateret reaktion, vil din læge eller sygeplejerske muligvis stoppe eller reducere hastigheden af din infusion, og du skal muligvis tage andre lægemidler for at behandle symptomerne. Når disse reaktioner stopper eller bliver bedre, kan din læge eller sygeplejerske beslutte at starte infusionen igen.

A-vitaminmangel

Behandling med Onpattro reducerer mængden af vitamin A i blodet. Din læge vil måle dine niveauer af vitamin A. Hvis dine niveauer af vitamin A er lave, vil lægen vente, indtil dine niveauer af vitamin A er vendt tilbage til det normale, og eventuelle symptomer, der skyldes mangel på vitamin A, skal være forsvundet, før du starter behandling med Onpattro. Symptomer på A-vitaminmangel kan omfatte:

- Nedsat nattesyn, tørre øjne, nedsat syn, sløret eller uklart syn.

Hvis du har problemer med synet eller andre øjenproblemer, når du bruger Onpattro, skal du tale med lægen. Lægen kan henvise dig til kontrol hos en øjenlæge, hvis det er nødvendigt.

Lægen vil bede dig tage et dagligt tilskud af vitamin A, mens du behandles med Onpattro.

Både for høje og for lave niveauer af vitamin A kan have en skadelig virkning på udviklingen af det ufødte barn. Kvinder i den fødedygtige alder må derfor ikke være gravide, når de starter behandlingen med Onpattro og skal bruge sikker prævention (se nedenstående punkt "Graviditet, amning og prævention").

Fortæl det til lægen, hvis du har planer om at blive gravid. Lægen kan beslutte, at du skal stoppe med at tage Onpattro. Lægen vil sikre, at dine niveauer af vitamin A er blevet normale igen, før du prøver at blive gravid.

Fortæl det til lægen, hvis du har en ikke planlagt graviditet. Lægen kan beslutte, at du skal stoppe med at tage Onpattro. I løbet af de første 3 måneder kan lægen beslutte, at du skal stoppe med at tage et tilskud af vitamin A. Du bør begynde at tage tilskud af vitamin A igen i graviditetens sidste 6 måneder, hvis niveauerne af vitamin A i dit blod endnu ikke er normale igen, på grund af en forøget risiko for mangel på vitamin A i graviditetens sidste 3 måneder.

Børn og unge

Onpattro anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Onpattro

Fortæl altid lægen eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det er vigtigt, at du fortæller lægen eller sygeplejersken, hvis du tager et af de følgende lægemidler, da lægen muligvis kan blive nødt til at ændre dosis:

- Bupropion, som er et lægemiddel der bruges til behandling af depression eller ved rygestop

- Efavirenz, som er et lægemiddel der bruges til behandling af hiv-infektion og aids

Graviditet, amning og prævention

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, inden du begynder tage dette lægemiddel.

Kvinder i den fødedygtige alder

Onpattro nedsætter mængden af vitamin A i blodet, som er vigtigt for et ufødt barns normale udvikling. Hvis du er kvinde og kan blive gravid, bør du anvende sikker prævention, mens du behandles med Onpattro. Tal med lægen eller sygeplejersken om egnede præventionsmetoder. Graviditet skal udelukkes, inden behandlingen med Onpattro påbegyndes.

Graviditet

Du bør ikke bruge Onpattro, hvis du er gravid, medmindre lægen anbefaler det. Hvis du er i den fødedygtige alder og planlægger at tage Onpattro, skal du bruge sikker prævention.

Amning

Indholdsstofferne i Onpattro kan udskilles i modermælk. Tal med lægen om at stoppe amning eller behandling med Onpattro.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Onpattro menes ikke eller kun i ubetydelig grad at påvirke din evne til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner. Din læge vil fortælle dig, om du sikkert kan føre motorkøretøj og betjene maskiner i din tilstand.

Onpattro indeholder natrium

Lægemidlet indeholder 3,99 milligram (mg) natrium (hovedkomponenten i bordsalt) per milliliter (ml). Det er 0,2 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium i kosten for en voksen.

3. Sådan får du Onpattro

Så meget Onpattro vil du få

- Din læge vil beregne, hvor meget Onpattro du skal have, da det vil afhænge af din legemsvægt.
- Den sædvanlige dosis af Onpattro er 300 mikrogram per kilogram (kg) legemsvægt indgivet en gang hver 3. uge.

Sådan får du Onpattro

- Du vil få Onpattro af en læge eller sygeplejerske.
- Det gives som et drop i en vene ("intravenøs infusion") som regel over 80 minutter.

Hvis du tolererer dine infusioner på klinikken godt, vil lægen muligvis tale med dig om, at sundhedspersonale kan give dig dine infusioner derhjemme.

Lægemidler givet under behandling med Onpattro

Omkring 60 minutter inden hver infusion af Onpattro vil du få lægemidler, som hjælper med at reducere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner (se pkt. 4). Disse inkluderer antihistaminer, et kortikosteroid (et lægemiddel, der undertrykker inflammation) og et smertestillende middel.

Så længe skal Onpattro bruges

Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal have Onpattro. Stop ikke behandling med Onpattro, med mindre din læge instruerer dig derom.

Hvis du har fået for meget Onpattro

Du vil få lægemidlet af en læge eller sygeplejerske. I det usandsynlige tilfælde, at du får for meget Onpattro (en overdosis), vil lægen eller sygeplejersken kontrollere dig for bivirkninger.

Hvis du har glemt at få din dosis af Onpattro

Hvis du ikke kommer til et besøg/en aftale, hvor du skal gives Onpattro, skal du spørge din læge eller sygeplejerske, hvornår du skal aftale en tid til din næste behandling.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner er meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 patienter).

Fortæl det altid omgående til lægen eller sygeplejersken, hvis du får nogen af de følgende tegn på en infusionsrelateret reaktion under behandling. Det er muligt, at infusionen skal stoppes eller hastigheden sænkes, eller at du skal tage andre lægemidler til at behandle reaktionen.

- Mavesmerter
- Opkastningsfornemmelser (kvalme)
- Ømhed eller smerter i kroppen, herunder smerter i ryg, nakke eller led.
- Hovedpine
- Træthed (udmattelse)
- Kuldegysninger
- Svimmelhed
- Hoste, åndenød eller andre vejrtrækningsproblemer
- Rødme i ansigtet eller på kroppen (blussen), varm hud, udslæt eller kløe
- Ubehag eller smerter i brystet
- Hurtig hjerterefrekvens
- Lavt eller højt blodtryk; nogle patienter er besvimmel under infusionen på grund af lavt blodtryk
- Smerter, rødme, brændende fornemmelse eller hævelse på eller nær infusionsstedet
- Hævelse i ansigtet
- Ændring i stemmelyden eller -lejet (hæshed)

Andre bivirkninger

Fortæl lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger:

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- Hævelse i arme eller ben (perifert ødem)

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- Ledsmerter (artralgi)
- Muskelspasmer

- Fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- Åndenød (dyspnø)
- Hudrødme (erytem)
- Svimmelhed eller besvimelse (vertigo)
- Stoppet eller løbende næse (rhinitis)
- Luftvejsirritation eller -infektion (sinuitis, bronkitis)

Ikke almindelig: kan forekomme ved op til 1 ud af 100 infusioner

- Lækage af lægemidlet ud i det omgivende væv på infusionsstedet, der kan forårsage hævelse eller rødme

Fortæl lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever nogen af bivirkningerne angivet ovenfor.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Hvis opbevaring i køleskab ikke er muligt, kan Onpattro opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i op til 14 dage.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Onpattro indeholder

- Aktivt stof: Patisiran
- Hver ml indeholder 2 mg patisirannatrium svarende til 2 mg patisiran.
- Hvert hætteglas indeholder patisirannatrium svarende til 10 mg patisiran
- Øvrige indholdsstoffer: DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(dimethylamino) butanoat), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino}propyl)- ω -methoxy, polyoxyethylen), DSPC (1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholin), kolesterol, dinatriumhydrogenfosfat, heptahydrat, kaliumdihydrogenfosfat, vandfrit, natriumklorid, og vand til injektionsvæsker (se "Onpattro indeholder natrium" i pkt. 2).

Udseende og pakningsstørrelser

- Onpattro er et hvidt til off-white, opaliserende, homogent koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

- Onpattro leveres i kartoner med et hætteglas i hver.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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@genesispharmagroup.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@genesispharmagroup.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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

Alnylam Italy S.r.l.
Tel: 800 90 25 37 (+39 02 89 73 22 91)
medinfo@alnylam.com

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22765715
medinfo@genesispfarmagroup.com

Sverige

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

Latvija

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Påkrævet præmedikation

Alle patienter skal gives præmedikation inden administration af Onpattro for at reducere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er). Hver af de følgende lægemidler skal gives på dagen for infusion af Onpattro mindst 60 minutter inden start af infusion:

- Intravenøst kortikosteroid (dexamethason 10 mg eller tilsvarende)
- Oral paracetamol (500 mg)
- Intravenøs H1-blokker (diphenhydramin 50 mg eller tilsvarende)
- Intravenøs H2-blokker (famotidin 20 mg eller tilsvarende)

For præmedikamenter, som ikke er tilgængelige eller ikke tolereres intravenøst kan ækvivalenter gives oralt.

Hvis det er klinisk indiceret kan kortikosteroid nedtrappes i trin på maks. 2,5 mg til en minimumsdosis på 5 mg dexamethason (intravenøst, i.v.) eller tilsvarende. Patienten skal gives mindst 3 konsekutive infusioner med Onpattro uden at have haft en IRR inden hver reduktion af præmedikation med et kortikosteroid.

Flere eller højere doser af en eller flere præmedikamenter kan gives for at reducere risikoen for IRR'er, hvis det er nødvendigt.

Forberedelse af infusionsvæsken, opløsningen

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

Onpattro skal fortyndes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning inden intravenøs infusion. Den fortyndede infusionsvæske, opløsning skal forberedes af sundhedspersonale ved brug af aseptisk teknik, som følger:

- Tag Onpattro ud af køleskabet. Undlad at ryste eller hvirvle.
- Bortskaf hætteglasset, hvis det har været nedfrosset.
- Efterse produktet for partikler og misfarvning. Undlad at bruge produktet, hvis det er misfarvet eller indeholder fremmedlegemer. Onpattro er en hvid til off-white, opaliserende, homogen opløsning. En hvid til off-white belægning kan ses på indersiden af hætteglasset, typisk ved kontaktfladen mellem væske og tomrum. Produktets kvalitet påvirkes ikke af tilstedeværelsen af den hvide eller off-white belægning.
- Beregn det påkrævede volumen af Onpattro ud fra den anbefalede vægtbaserede dosis.
- Træk hele indholdet af et eller flere hætteglas op i en enkelt steril injektionssprøjte.
- Filtrér Onpattro gennem et sterilt 0,45-mikron polyethersulfon (PES) filter til injektionssprøjten ind i en steril beholder.
- Træk det påkrævede volumen af filtreret Onpattro op fra den sterile beholder med en steril injektionssprøjte.
- Fortynd det påkrævede volumen af filtreret Onpattro i en infusionspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til et samlet volumen på 200 ml. Anvend infusionsposer uden di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP).
- Vend forsigtigt posen for at blande opløsningen. Må ikke rystes. Bland eller fortynd ikke indholdet med andre lægemidler.
- Kassér eventuelt ubrugt Onpattro. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.
- Onpattro indeholder ikke konserveringsmidler. Den fortyndede opløsning skal indgives umiddelbart efter forberedelse. Hvis den ikke skal anvendes med det samme, opbevares den fortyndede opløsning i infusionsposen ved stuetemperatur (i op til 30 °C) eller ved 2 °C til 8 °C i op til 16 timer (inklusive infusionstid). Må ikke nedfryses.

Administration

Onpattro er beregnet til intravenøs anvendelse.

- Onpattro skal fortyndes inden intravenøs infusion.
- En dedikeret slange med et infusionssæt, der har et 1,2 mikron PES in-line infusionsfilter skal bruges. Infusionssæt skal være uden di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP).
- Den fortyndede opløsning af Onpattro skal gives intravenøst over cirka 80 minutter ved en initial infusionshastighed på cirka 1 ml/min. i de første 15 minutter, efterfulgt af en øgning af hastigheden til cirka 3 ml/min. under resten af infusionen. Infusionsvarigheden kan forlænges i tilfælde af en IRR.
- Onpattro skal indgives gennem et sikkert venekateter med frit indløb. Infusionsstedet skal overvåges for mulig infiltration under administration. Formodet ekstravasation skal behandles ifølge lokal standardpraksis for ikke-blæretækkende midler.
- Patienten skal iagttages under infusion og, hvis det er klinisk indiceret, efter infusion.

- Efter fuldført infusion, skal infusionssættet til intravenøs administration skylles med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridopløsning for at sikre, at alt lægemidlet blev indgivet.