

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Onpattro 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje patisiranum 2 mg jako patisiranum natrium.

Jedna injekční lahvička obsahuje patisiranum 10 mg jako patisiranum natrium ve formě lipidových nanočástic.

### Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml koncentrátu obsahuje 3,99 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Bílý až téměř bílý, opalescentní, homogenní roztok (pH přibližně 7).

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Onpattro je indikován k léčbě hereditární transthyretinové amyloidózy (hATTR amyloidóza) u dospělých pacientů s polyneuropatií v 1. či 2. stádiu.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře se znalostmi léčby amyloidózy.

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku Onpattro je 300 mikrogramů na kg tělesné hmotnosti podávaných v intravenózní (i.v.) infuzi jednou za 3 týdny.

Dávkování vychází z aktuální tělesné hmotnosti. U pacientů s tělesnou hmotností  $\geq 100$  kg je maximální doporučená dávka 30 mg.

Léčba má být zahájena co nejdříve po nástupu příznaků (viz bod 5.1). Rozhodnutí pokračovat v léčbě u těch pacientů, u nichž onemocnění progreduje do 3. stadia polyneuropatie, má provést lékař na základě celkového zhodnocení přínosů a rizik (viz bod 5.1).

U pacientů léčených přípravkem Onpattro je doporučena suplementace vitamínu A v dávce přibližně 2 500 IU vitamínu A denně (viz bod 4.4).

### Potřebná medikace

Všichni pacienti mají dostat před podáním přípravku Onpattro premedikaci pro omezení rizika reakcí souvisejících s infuzí (IRR) (viz bod 4.4). Každý z následujících léčivých přípravků má být podán v den infuze přípravku Onpattro nejméně 60 minut před zahájením infuze:

- intravenózní kortikosteroid (dexamethason 10 mg nebo ekvivalent)
- perorální paracetamol (500 mg)
- intravenózní H1 blokátor (difenhydramin 50 mg nebo ekvivalent)
- intravenózní H2 blokátor (ranitidin 50 mg nebo ekvivalent)

Pokud není k dispozici nebo není snášena intravenózní forma premedikace, mohou být podány perorální ekvivalenty.

Pokud je to z klinického hlediska indikováno, je možné snížit dávku kortikosteroidu po maximálně 2,5mg krocích na minimální dávku 5 mg dexamethasonu (i.v.) nebo ekvivalentu. Před každým snížením premedikační dávky kortikosteroidů musí pacient absolvovat nejméně 3 i.v. infuze přípravku Onpattro po sobě bez vzniku IRR.

V případě potřeby mohou být podány dodatečné nebo vyšší dávky jedné nebo více premedikací pro snížení rizika IRR (viz body 4.4 a 4.8).

### Vynechaná dávka

Pokud dojde k vynechání dávky, přípravek Onpattro má být podán co nejdříve.

- Pokud je přípravek Onpattro podán během 3 dnů od vynechané dávky, v dávkování se má pokračovat podle původního plánu pro pacienta.
- Pokud je přípravek Onpattro podán více než 3 dny po vynechané dávce, v dávkování se má poté pokračovat každé 3 týdny.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

U pacientů ve věku  $\geq 65$  let není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (bilirubin  $\leq 1$ násobek horní hranice normálu [HHN] a aminoaspartáttransferáza [AST]  $> 1$ násobek HHN nebo bilirubin  $> 1,0$  až  $1,5$ násobek HHN a jakákoli hladina AST) není nutná úprava dávky. Přípravek Onpattro nebyl hodnocen u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater a nemá se u těchto pacientů používat, pokud očekávaný klinický přínos nepřeváží nad potenciálními riziky (viz bod 5.2)

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR]  $\geq 30$  až  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) není nutná úprava dávky. Přípravek Onpattro nebyl hodnocen u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo s konečným stadiem onemocnění ledvin a nemá se u těchto pacientů používat, pokud očekávaný klinický přínos nepřeváží nad potenciálními riziky (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Onpattro u dětí nebo dospívajících ve věku  $< 18$  let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

### Způsob podání

Přípravek Onpattro je určený k intravenóznímu podání.

- Před intravenózní infuzí se přípravek Onpattro musí naředit (viz bod 6.6).

- Musíte použít vyhrazenou infuzní linku s infuzním setem obsahujícím 1,2mikronový polyethersulfonový (PES) in-line infuzní filtr. Musíte použít infuzní sety a linky, které neobsahují di(2-ethylhexyl)ftalát (DEHP).
- Naředěný roztok přípravku Onpattro má být aplikován intravenózně po dobu přibližně 80 minut při úvodní rychlosti infuze přibližně 1 ml/min po dobu prvních 15 minut, pak se rychlost zvýší přibližně na 3 ml/min po zbývající dobu podávání infuze. Doba trvání infuze může být prodloužena v případě IRR (viz bod 4.4).
- Přípravek Onpattro se musí podávat volně tekoucí nitrožilní infuzí. Místo podání infuze se musí monitorovat s ohledem na možnou infiltraci během podávání. Suspektní extravazace má být léčena podle standardní praxe pro nonvezikanty.
- Pacient musí být sledován během infuze, a je-li to klinicky indikováno, po podání infuze (viz bod 4.4).
- Po dokončení infuze se má intravenózní aplikační set propláchnout roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby se zajistilo, že byl podán veškerý léčivý přípravek.

U pacientů, kteří dobře snášeli nejméně 3 infuze na klinice, lze zvážit podávání infuzí přípravku Onpattro v domácím prostředí. Rozhodnutí k podávání infuzí pacientovi v domácím prostředí má být provedeno po vyhodnocení a doporučení ošetřujícího lékaře. Infuze v domácím prostředí mají být podávány zdravotnickým pracovníkem.

### 4.3 Kontraindikace

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaxe) na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Reakce související s infuzí

U pacientů léčených přípravkem Onpattro byly pozorovány IRR. U většiny pacientů s IRR došlo k první IRR během prvních 2 infuzí (viz bod 4.8). V klinických studiích byly nejčastějšími příznaky IRR (hlášenými u  $\geq 2$  % pacientů) zrudnutí, bolest zad, nauzea, bolest břicha, dušnost a bolest hlavy. IRR mohou zahrnovat hypotenzi a synkopu.

Pro snížení rizika IRR mají pacienti dostat premedikaci v den infuze přípravku Onpattro, nejméně 60 minut před zahájením infuze (viz bod 4.2). Pokud se objeví IRR, má se zvážit zpomalení nebo přerušování infuze a zavedení léčby (např. kortikosteroidy nebo jiná symptomatická léčba) podle klinické indikace. Pokud dojde k přerušování infuze, lze zvážit obnovení infuze s pomalejší rychlostí po odeznění příznaků. V případě závažné nebo život ohrožující IRR se má infuze ukončit.

Někteří pacienti, kteří mají IRR, mohou mít prospěch z pomalejší rychlosti infuze nebo dodatečných či vyšších dávek jedné nebo více premedikací s následnými infuzemi pro snížení rizika IRR.

#### Deficit vitamínu A

Snížením sérového proteinu TTR vede léčba přípravkem Onpattro ke snížení hladin vitamínu A (retinolu) v séru (viz bod 5.1). Hladiny vitamínu A v séru nižší než spodní limit normálu je třeba korigovat a případné oční příznaky nebo příznaky plynoucí z deficitu vitamínu A je třeba vyšetřit ještě před zahájením léčby.

Pacienti dostávající přípravek Onpattro mají dostávat perorální suplementaci přibližně 2 500 IU vitamínu A denně, aby se snížilo možné riziko oční toxicity způsobené deficitem vitamínu A. Pokud se u pacienta objeví oční příznaky svědčící pro deficit vitamínu A, jako je zhoršené vidění v noci nebo noční slepota, přetrvávající suché oči, zánět oka, zánět nebo ulcerace rohovky, ztlustění rohovky nebo perforace rohovky, doporučuje se odeslat pacienta na oční vyšetření.

Při stanovování suplementace vitamínu A během léčby přípravkem Onpattro se neříďte sérovými hladinami tohoto vitamínu (viz bod 4.5).

V prvních 60 dnech těhotenství mohou být jak příliš vysoké, tak příliš nízké hladiny vitamínu A spojeny se zvýšeným rizikem malformace plodu. Před zahájením podávání přípravku Onpattro je proto třeba vyloučit možnost těhotenství a ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci. Pokud má žena v plánu otěhotnět, léčbu přípravkem Onpattro a suplementaci vitamínu A je nutné ukončit a monitorovat hladiny vitamínu A, dokud se nevrátí do normálního stavu. Až poté se žena může pokusit o početí.

Pokud dojde k neplánovanému otěhotnění, podávání přípravku Onpattro se musí ukončit (viz bod 4.6.). U těhotných žen je třeba suplementaci vitamínu A ukončit během prvního trimestru, pokud se u těhotné ženy neobjeví klinické známky jeho nedostatku. Pokud se tyto známky objeví, suplementace vitamínu A nesmí přesáhnout 2 500 IU denně. Pokud se sérové hladiny vitamínu A dosud nevrátily do normálního stavu, ve druhém a třetím trimestru se znovu zahájí suplementace vitamínu A v dávce 2 500 IU denně, a to z důvodu zvýšeného rizika deficitu vitamínu A ve třetím trimestru.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,99 mg sodíku v 1 ml, což odpovídá 0,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné formální klinické studie interakcí. Ve vyšších dávkách, než je klinicky relevantní dávka, byly in vitro pozorovány indukce a časově závislá inhibice isoenzymu CYP2B6. Celkový účinek na substráty CYP2B6 (např. bupropion a efavirenz) in vivo není znám.

Neočekává se, že by přípravek Onpattro způsobil interakce nebo byl ovlivněn inhibitory nebo induktory enzymů cytochromu P450.

#### Vyšetření vitamínu A

TTR v séru je nosičem retinol-vážícího proteinu, který podporuje transport vitamínu A v krvi. Léčba přípravkem Onpattro snižuje sérové hladiny TTR, což vede ke sníženým hladinám retinol-vážícího proteinu a vitamínu A v séru. V nepřítomnosti retinol-vážícího proteinu může transport a vychytávání vitamínu A v tkáních probíhat alternativním mechanismem. V důsledku toho neodráží při léčbě přípravkem Onpattro laboratorní testy na vitamin A v séru celkové množství vitamínu A v těle a nemají se používat jako vodítko pro suplementaci vitamínem A (viz body 4.4 a 5.1).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku

Léčba přípravkem Onpattro snižuje sérové hladiny vitamínu A. Jak příliš vysoké, tak příliš nízké hladiny vitamínu A mohou být spojeny se zvýšeným rizikem malformace plodu. Je tedy nutné před zahájením léčby vyloučit možnost těhotenství a ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci. Pokud žena plánuje otěhotnění, léčbu přípravkem Onpattro a suplementaci vitamínu A je třeba přerušit a sledovat hladinu vitamínu A v séru. Před pokusem o početí se tato hodina musí vrátit k normálu.

##### Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Onpattro těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). Nevyvážené hladiny vitamínu A s sebou nesou potenciální riziko teratogenity. Přípravek Onpattro se proto nemá během těhotenství používat, dokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu. V rámci preventivního opatření mají být v časně fázi těhotenství

stanoveny hladiny vitamínu A a hladiny mateřského tyreostimulačního hormonu (TSH) (viz bod 5.3). V případě neplánovaného těhotenství je nutné plod pečlivě monitorovat, a to zejména v prvním trimestru (viz bod 4.4). Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Onpattro používat účinnou antikoncepci.

### Kojení

Není známo, zda se přípravek Onpattro vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit. Dostupné toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování malých množství lipidových složek DLin-MC3-DMA a PEG<sub>2000</sub>-C-DMG do mléka (viz bod 5.3).

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Onpattro.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Onpattro na lidskou fertilitu. Ve studiích u zvířat nebyl pozorován žádný vliv na fertilitu samců nebo samic (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Na základě farmakodynamického a farmakokinetického profilu se má za to, že přípravek Onpattro nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo používat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji vyskytující se nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených přípravkem Onpattro byly periferní edém (29,7 %) a reakce související s infuzí (18,9 %). V klinických studiích byla u jednoho pacienta (0,7 %) léčba ukončena v důsledku reakce související s infuzí.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle preferovaných termínů MedDRA podle třídy orgánových systémů (SOC) MedDRA podle frekvence. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence nežádoucích účinků je uvedena podle následujících kategorií:

- Velmi časté ( $\geq 1/10$ )
- Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené u přípravku Onpattro 300 mikrogramů na kg**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Frekvence</b>
Infekce a infestace	Bronchitida	Časté
	Sinusitida	Časté
	Rinitida	Časté
Poruchy imunitního systému	Reakce související s infuzí	Velmi časté
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Časté
Gastrointestinální poruchy	Dyspepsie	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Erytém	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie	Časté
	Svalové křeče	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Periferní edém	Velmi časté
	Extravazace	Méně časté

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Reakce související s infuzí

Příznaky IRR zahrnují mimo jiné: artralgií nebo bolest (včetně bolesti zad, krku nebo muskuloskeletální bolesti), zrudnutí (včetně erytému obličeje nebo teplé kůže), nauzeu, bolest břicha, dušnost nebo kašel, dysfonii, hrudní diskomfort nebo bolest na hrudi, bolest hlavy, vyrážku, pruritus, třesavku, závrať, únavu, zvýšenou srdeční frekvenci nebo palpitace, hypotenzi včetně synkopy, hypertenzi a edém obličeje.

V klinických studiích byli všichni pacienti premedikováni kortikosteroidem, paracetamolem a H1 a H2 blokátory pro snížení rizika IRR. Ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii mělo 18,9 % pacientů léčených přípravkem Onpattro IRR, v porovnání s 9,1 % pacientů dostávajících placebo. U pacientů léčených přípravkem Onpattro byly všechny IRR buď mírné (95,2 %), nebo středně závažné (4,8 %). Z pacientů léčených přípravkem Onpattro, kteří měli IRR, se první IRR vyskytly u 78,6 % během prvních 2 infuzí. Frekvence IRR se časem snížila. U některých pacientů se IRR vyskytovaly i po 18 měsících léčby a u několika pacientů byly IRR i nadále časté. Několik IRR vedlo k přerušení infuze. IRR vedly k trvalému ukončení léčby přípravkem Onpattro u < 1 % pacientů v klinických studiích. Klinická léčba IRR je uvedena v bodě 4.4.

### Periferní edém

V placebem kontrolované studii byl periferní edém hlášen u 29,7 % pacientů léčených přípravkem Onpattro a u 22,1 % pacientů dostávajících placebo. Všechny příhody byly mírné nebo středně závažné a nevedly k ukončení léčby. U pacientů léčených přípravkem Onpattro se frekvence příhod časem snižovala.

### Extravazace

Extravazace byla pozorována u < 0,5 % infuzí v klinických studiích. Známky a příznaky zahrnovaly flebitidu nebo tromboflebitidu, otok v místě podání infuze nebo injekce, dermatitidu (subkutánní záněť), celulitidu, erytém nebo zarudnutí v místě podání injekce, pocit pálení nebo bolest v místě podání injekce.

## Další zvláštní populace

### Příjemci jaterního transplantátu

V otevřené studii s 23 pacienty s hATTR amyloidózou a s progresí polyneuropatie po transplantaci jater byl bezpečnostní profil patisiranu konzistentní s předchozími klinickými studiemi (viz bod 5.1).

## Imunogenita

Protilátky proti přípravku Onpattro byly hodnoceny měřením protilátek specifických pro PEG<sub>2000</sub>-C-DMG, což je lipidová složka exponovaná na povrchu přípravku Onpattro. V placebem kontrolovaných a otevřených klinických studiích se u 7 ze 194 (3,6 %) pacientů s hATTR amyloidózou vytvořily během léčby přípravkem Onpattro protilátky proti léku. Jeden další pacient již měl dříve protilátky proti léku. Titry protilátek proti léku byly nízké a přechodné bez průkazu ovlivnění klinické účinnosti, bezpečnostního profilu nebo farmakokinetického nebo farmakodynamického profilu přípravku Onpattro.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

V případě předávkování se doporučuje, aby byl pacient monitorován s ohledem na známky nebo příznaky nežádoucích účinků a aby mu byla podána vhodná symptomatická léčba.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Ostatní léky pro nervový systém ATC kód: N07XX12

#### Mechanismus účinku

Přípravek Onpattro obsahuje patisiran, dvouvláknovou malou interferující ribonukleovou kyselinu (siRNA), který je specificky zacílen na geneticky konzervovanou sekvenci ve 3' nepřeloženém regionu všech variantních a divokých TTR mRNA. Patisiran je ve formě lipidových nanočástic, které doručují siRNA do hepatocytů, což je primární zdroj TTR proteinu v oběhu. Prostřednictvím přirozeného procesu zvaného RNA interference (RNAi) způsobuje patisiran v játrech katalytickou degradaci TTR mRNA, což vede k poklesu sérového proteinu TTR.

#### Farmakodynamické účinky

Střední hodnota sérového TTR se po jednorázové dávce přípravku Onpattro 300 mikrogramů na kg snížila přibližně o 80 % během 10 až 14 dnů. Při opakovaném podávání každé 3 týdny bylo střední snížení sérového TTR po 9 měsících léčby 83 % a po 18 měsících léčby 84 %, snížení TTR v séru se při pokračujícím dávkování udrželo.

TTR v séru je nosičem retinol-vážícího proteinu, který podporuje transport vitamínu A v krvi. Během 18 měsíců bylo pozorováno střední snížení sérového retinol-vážícího proteinu o 45 % a sérového vitamínu A o 62 % (viz body 4.4 a 4.5).

#### Klinická účinnost

Účinnost přípravku Onpattro byla studována v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u 225 pacientů s hATTR amyloidózou s mutací TTR a symptomatickou polyneuropatií. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k podávání přípravku Onpattro v dávce 300 mikrogramů na kg nebo placebo v intravenózní infuzi jednou za každé 3 týdny po dobu 18 měsíců. Všichni pacienti byli premedikováni kortikosteroidem, paracetamolem a H1 a H2 blokátory.

Ve studii dostávalo 148 pacientů přípravek Onpattro a 77 pacientů dostávalo placebo. Medián věku pacientů byl 62 (rozmezí od 24 do 83) let, 74 % pacientů byli muži a 26 % byly ženy. Bylo zastoupeno třicet devět (39) různých mutací TTR: nejčastější ( $\geq 5$  %) byly V30M (43 %), A97S (9 %), T60A (7 %), E89Q (6 %) a S50R (5 %). Přibližně 10 % pacientů mělo mutaci V30M a časný nástup příznaků (věk < 50 let). Ve výchozím stavu mělo 46 % pacientů onemocnění stadia 1 (bez poruch chůze; většinou mírná sensorická, motorická a autonomní neuropatie dolních končetin) a 53 % mělo onemocnění stadia 2 (nutná pomoc s chůzí; většinou progresivní mírného postižení dolních končetin, horních končetin a trupu). Přibližně polovina (53 %) pacientů byla dříve léčena tafamidis megluminem nebo diflunisalem. Čtyřicet devět procent (49 %) pacientů mělo třídu I podle klasifikace newyorské kardiologické společnosti (New York Heart Association, NYHA) a 50 % pacientů třídu II. Přibližně polovina pacientů (56 %) splňovala předem definovaná kritéria pro srdeční poruchu (definovanou jako výchozí tloušťka stěny levé komory srdeční [LK]  $\geq 13$  mm bez hypertenze nebo onemocnění aortální chlopně v anamnéze). Demografické a výchozí charakteristiky pacientů byly vyvážené mezi léčebnými skupinami, kromě vyššího podílu pacientů ve skupině s přípravkem Onpattro a mutací non-V30M (62 % vs 48 %). Devadesát tři procent (93 %) pacientů léčených přípravkem Onpattro a 62 % pacientů dostávajících placebo dokončilo 18 měsíců přiřazené léčby.



Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna modifikovaného skóre neurologického poškození (modified Neuropathy Impairment Score +7, mNIS+7) za 18 měsíců od výchozího stavu. Tento cílový parametr je kompozitním parametrem motorické, senzorycké a autonomní polyneuropatie, včetně vyšetření motorické síly a reflexů, kvantitativního senzoryckého vyšetření, vyšetření nervového vedení a posturálního krevního tlaku, se skóre od 0 do 304, kde zvyšující se skóre ukazuje zhoršující se postižení.

Za 18 měsíců byl pozorován statisticky významný přínos v mNIS+7 s přípravkem Onpattro v porovnání s placebem (tabulka 2). Přínos v porovnání s placebem byl také pozorován ve všech složkách mNIS+7. Změny byly také pozorovány za 9 měsíců, s prvním pozitivním hodnocením po výchozím stavu ve studii, kde léčba přípravkem Onpattro vedla k 16,0 bodovému rozdílu mezi léčbami, přičemž průměrný rozdíl od výchozího stavu byl -2,0 bodu v porovnání s nárůstem o 14,0 bodu v případě placeba. Při prahové analýze mNIS+7 (změna od výchozího stavu < 0 bodů) se u 56,1 % pacientů léčených přípravkem Onpattro zlepšilo mNIS+7 v porovnání s 3,9 % pacientů dostávajících placebo (p < 0,001).

Pacienti léčení přípravkem Onpattro vykázali statisticky významný přínos u všech sekundárních cílových parametrů v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (všichni p < 0,001) (tabulka 2).

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla změna celkového skóre podle norfolkského dotazníku na kvalitu života – diabetickou neuropatii (Quality of Life-Diabetic Neuropathy, QoL-DN) za 18 měsíců od výchozího stavu. Norfolkský dotazník QoL-DN (hlášený pacientem) zahrnuje domény týkající se funkce tenkých, velkých a autonomních nervových vláken, příznaků a každodenních činností s celkovým skóre od -4 do 136, kde zvyšující se skóre ukazuje zhoršující se kvalitu života. Za 18 měsíců byl pozorován přínos přípravku Onpattro v porovnání s placebem ve všech složkách norfolkského dotazníku QoL-DN a 51,4 % pacientů léčených přípravkem Onpattro zaznamenalo zlepšení kvality života (změna norfolkského skóre QoL-DN oproti výchozímu stavu < 0 bodů) v porovnání s 10,4 % pacientů dostávajících placebo. Zlepšení bylo pozorováno za 9 měsíců, s prvním pozitivním hodnocením po výchozím stavu ve studii.

**Tabulka 2: Výsledky klinické účinnosti z placebem kontrolované studie**

Cílový parametr <sup>a</sup>	Výchozí stav, střed (SD)		Změna od výchozího stavu za 18 měsíců, průměr LS (SEM)		(Onpattro – placebo) léčebný rozdíl, střed LS (95% interval spolehlivosti [IS])	p-hodnota
	Onpattro N = 148	Placebo N = 77	Onpattro	Placebo		
<b>Primární</b>						
mNIS+7 <sup>b</sup>	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
<b>Sekundární</b>						
Norfolkský QoL-DN <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	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
10metrový test chůze (m/s) <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	970 (210)	990 (214)	-3,7 (9,6)	-119 (14,5)	116 (82, 149)	p < 0,001
COMPASS	30,6 (17,6)	30,3 (16,4)	-5,3 (1,3)	2,2 (1,9)	-7,5	p < 0,001

Cílový parametr <sup>a</sup>	Výchozí stav, střed (SD)		Změna od výchozího stavu za 18 měsíců, průměr LS (SEM)		(Onpattro – placebo) léčebný rozdíl, střed LS (95% interval spolehlivosti [IS])	p-hodnota
	Onpattro N = 148	Placebo N = 77	Onpattro	Placebo		
31 <sup>b</sup>					(-11,9, -3,2)	

SD, standardní odchylka; Střed LS, střední hodnota nejmenších čtverců; SEM, standardní chyba středu; IS, interval spolehlivosti, NIS-W, NIS- slabost (motorická síla); R-ODS, škála celkové invalidity (Rasch-Built Overall Disability Scale) (schopnost provádět běžné každodenní činnosti hlášená pacientem); 10metrový test chůze (rychlost chůze); mBMI, modifikovaný index tělesné hmotnosti (nutriční stav); COMPASS 31, Composite Autonomic Symptom Score 31 (skóre příznaků hlášených pacientem)

<sup>a</sup>Všechny cílové parametry byly analyzovány za použití metody modelu smíšených efektů u opakovaných měření (mixed-effect model repeated measures, MMRM).

<sup>b</sup>Nižší číslo ukazuje menší postižení / méně příznaků.

<sup>c</sup>Vyšší číslo ukazuje menší invaliditu / menší postižení.

<sup>d</sup>mBMI: index tělesné hmotnosti (BMI; kg/m<sup>2</sup>) vynásobený hladinou albuminu v séru (g/l); vyšší číslo ukazuje lepší nutriční stav; hodnoty nutričního stavu byly ve prospěch přípravku Onpattro již za 3 měsíce.

Pacienti, kteří dostávali přípravek Onpattro, měli v porovnání s placebem podobný přínos u skóre mNIS+7 a norfolkského skóre QoL-DN ve všech podskupinách zahrnujících věk, pohlaví, rasu, oblast, skóre NIS, stav mutace V30M, předchozí léčbu tafamidis megluminem nebo diflunisalem, stádium onemocnění a pacienty s předem definovaným onemocněním srdce. U pacientů se projevil prospěch napříč všemi mutacemi TTR a celým spektrem hodnocené závažnosti onemocnění.

U pacientů s předem definovaným onemocněním srdce prokázaly centrálně hodnocené echokardiogramy snížení tloušťky stěny levé srdeční komory (střední rozdíl LS: -0,9 mm [95% IS -1,7; -0,2]) a longitudinálního napětí (střední rozdíl LS: -1,37 % [95%IS -2,48; -0,27]) u léčby přípravkem Onpattro oproti placebo. N-terminální pro-B typ natriuretického peptidu (NT-proBNP) byl ve výchozím stavu 727 ng/l (geometrický průměr) u pacientů léčených přípravkem Onpattro a 711 ng/l u pacientů dostávajících placebo. Po 18 měsících činil korigovaný poměr geometrických průměrů nové a vstupní hodnoty 0,89 u přípravku Onpattro a 1,97 u placeba (poměrná hodnota, 0,45; p < 0,001), což znamená 55% rozdíl ve prospěch přípravku Onpattro.

#### Globální otevřené prodloužení studie

Z 218 pacientů, kteří dokončili jednu ze dvou základních studií s patisiranem (18měsíční placebem kontrolovanou studii [studii 004] nebo 2letou otevřenou studii [studii 003]), bylo do globálního otevřeného prodloužení studie (studie 006) zařazeno 211 pacientů (25 dříve léčených patisiranem ve studii 003, 49 dříve léčených placebem a 137 dříve léčených patisiranem ve studii 004). Všichni pacienti ve studii 006 dostávali patisiran v dávce 300 mikrogramů na kg i.v. infuzí jednou za 3 týdny. Na počátku studie 006 mělo 1. stádium onemocnění 42,3 % pacientů dříve (ve studii 004) léčených ve skupině s patisiranem a 28,6 % pacientů dříve (ve studii 004) léčených ve skupině s placebem, 2. stádium onemocnění mělo 51,8 % pacientů ve skupině s patisiranem a 55,1 % pacientů ve skupině s placebem a 3. stádium onemocnění mělo 5,8 % pacientů ve skupině s patisiranem a 16,3 % pacientů ve skupině s placebem.

Po zahájení léčby patisiranem ve studii 006 byl u pacientů, kteří byli dříve léčeni placebem, pozorován klinický přínos, což prokázaly stabilní naměřené hodnoty projevů onemocnění. Přestože se u těchto pacientů dosáhlo stabilizace onemocnění, naměřené hodnoty projevů onemocnění zůstaly horší v porovnání s pacienty dříve léčenými ve skupině s patisiranem; to podporuje časně zahájení léčby patisiranem po nástupu příznaků. Pokračování léčby patisiranem ve 3. roce vedlo u všech stadií onemocnění k přetrvávajícímu přínosu léčby.

### Příjemci jaterního transplantátu

V otevřené studii bylo 23 pacientů s hATTR amyloidózou a s progresí polyneuropatie po transplantaci jater léčeno patisiranem v dávce 300 mikrogramů na kg v i.v. infuzi jednou za 3 týdny. Medián doby od transplantace do první dávky patisiranu byl 9,4 let a medián trvání léčby patisiranem byl 13,1 měsíce. Všichni pacienti byli souběžně léčeni imunosupresivy. Ve studii bylo prokázáno statisticky významné snížení mediánu hodnot TTR v séru o 91 % ( $p < 0,001$ ) oproti výchozímu stavu. Pacienti také ve 12. týdnu vykázali stabilní nebo zlepšené cílové parametry účinnosti v porovnání s výchozím stavem. To odpovídalo zjištěním v placebem kontrolované studii s patisiranem.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Onpattro u všech podskupin pediatrické populace s hATTR amyloidózou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti přípravku Onpattro byly popsány měřením plazmatických koncentrací patisiranu a lipidových složek DLin-MC3-DMA a PEG<sub>2000</sub>-C-DMG.

### Absorpce

Vyšší než 95% podíl patisiranu v cirkulaci souvisí s lipidovými nanočásticemi. Při režimu dávkování 300 mikrogramů na kg každé 3 týdny bylo ustáleného stavu dosaženo do 24 týdnů léčby. Odhadovaná průměrná  $\pm$  SD koncentrace patisiranu při ustáleném stavu ( $C_{max}$ ) byla  $7,15 \pm 2,14$   $\mu\text{g/ml}$ , minimální koncentrace ( $C_{min}$ )  $0,021 \pm 0,044$   $\mu\text{g/ml}$  a plocha pod křivkou ( $AUC_{\tau}$ )  $184 \pm 159$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Kumulace  $AUC_{\tau}$  byla 3,2násobná při ustáleném stavu v porovnání s první dávkou.

Odhadovaná průměrná  $\pm$  SD koncentrace  $C_{max}$  DLin-MC3-DMA při ustáleném stavu byla  $40,2 \pm 11,5$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $C_{min}$   $1,75 \pm 0,698$   $\mu\text{g/ml}$  a  $AUC_{\tau}$   $1403 \pm 105$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Kumulace  $AUC_{\tau}$  byla 1,76násobná při ustáleném stavu v porovnání s první dávkou.

Odhadovaná průměrná  $\pm$  SD koncentrace  $C_{max}$  PEG<sub>2000</sub>-C-DMG byla  $4,22 \pm 1,22$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $C_{min}$   $0,0236 \pm 0,0093$   $\mu\text{g/ml}$  a  $AUC_{\tau}$   $145 \pm 64,7$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Při ustáleném stavu nebyla v porovnání s první dávkou pozorována žádná kumulace  $AUC_{\tau}$ .

### Distribuce

Vazba přípravku Onpattro na plazmatické proteiny je nízká,  $\leq 2,1$  % navázaného léku pozorovaného in vitro s humánním sérovým albuminem a humánním  $\alpha$ 1-kyselým glykoproteinem. Při režimu dávkování 300 mikrogramů na kg každé 3 týdny byl průměrný  $\pm$  SD distribuční objem ( $V_{ss}$ ) patisiranu při ustáleném stavu  $0,26 \pm 0,20$  l/kg, DLin-MC3-DMA  $0,47 \pm 0,24$  l/kg a PEG<sub>2000</sub>-C-DMG  $0,13 \pm 0,05$  l/kg.

### Biotransformace

Patisiran se metabolizuje nukleázami na nukleotidy různé délky, DLin-MC3-DMA se primárně metabolizuje hydrolyzou na kyselinu 4-dimethylaminomáselnou (DMBA). PEG<sub>2000</sub>-C-DMG se téměř nebo vůbec nemetabolizuje.

### Eliminace

Při režimu dávkování 300 mikrogramů na kg každé 3 týdny byla průměrná  $\pm$  SD plazmatická clearance patisiranu při ustáleném stavu ( $CL_{ss}$ )  $3,0 \pm 2,5$  ml/h/kg. Průměrný  $\pm$  SD terminální eliminační poločas ( $t_{1/2\beta}$ ) patisiranu byl  $3,2 \pm 1,8$  dne. Méně než 1 % patisiranu v podané dávce bylo zjištěno v nezměněné formě v moči.

Odhadovaná průměrná  $\pm$  SD  $CL_{ss}$  DLin-MC3-DMA při ustáleném stavu byla  $2,1 \pm 0,8$  ml/h/kg. Přibližně 5,5 % DLin-MC3-DMA bylo zjištěno po 96 hodinách ve formě metabolitu (DMBA) v moči.

Odhadovaná průměrná  $\pm$  SD  $CL_{ss}$  PEG<sub>2000</sub>-C-DMG při ustáleném stavu byla  $2,1 \pm 0,6$  ml/h/kg. U potkanů a opic je PEG<sub>2000</sub>-C-DMG eliminováno v nezměněné formě ve žluči. Vylučování PEG<sub>2000</sub>-C-DMG u člověka nebylo měřeno.

#### Linearita/nelinearita

Expozice patisiranu a lipidovým složkám (DLin-MC3-DMA a PEG<sub>2000</sub>-C-DMG) se úměrně zvyšovala se zvýšeným dávkou v rozmezí hodnoceném v klinických studiích (10 až 500 mikrogramů na kg). Patisiran a lipidové složky vykazují lineární a časově závislou farmakokinetiku při dlouhodobém dávkování v režimu dávkování 300 mikrogramů na kg každé 3 týdny.

#### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Zvýšení dávky patisiranu vedlo k většímu snížení TTR, s maximálními sníženími, která se udržela při expozicích patisiranu v dávkování 300 mikrogramů na kg každé 3 týdny.

#### Interakce

Složky přípravku Onpattro nejsou inhibitory či induktory enzymů či transportérů cytochromu P450, s výjimkou isoenzymu CYP2B6 (viz bod 4.5). Patisiran není substrátem enzymů cytochromu P450.

#### Zvláštní populace

##### *Pohlaví a rasa*

Klinické studie neidentifikovaly významné rozdíly ve farmakokinetických parametrech při ustáleném stavu nebo snížení TTR podle pohlaví nebo rasy (jiná než bělošská vs bělošská).

##### *Hmotnost*

Pro pacienty s hmotností  $\geq 110$  kg nejsou dostupné žádné údaje.

##### *Starší pacienti*

V placebem kontrolované studii bylo 62 (41,9 %) pacientů léčených přípravkem Onpattro ve věku  $\geq 65$  let a 9 (6,1 %) pacientů bylo ve věku  $\geq 75$  let. U pacientů ve věku  $< 65$  let a  $\geq 65$  let se nevyskytly žádné významné rozdíly ve farmakokinetických parametrech při ustáleném stavu nebo snížení TTR.

##### *Porucha funkce jater*

Populační farmakokinetické a farmakodynamické analýzy neprokázaly žádný vliv mírné poruchy funkce jater (bilirubin  $\leq 1$ násobek HHN a AST  $> 1$ násobek HHN nebo bilirubin  $> 1,0$ násobek až  $1,5$ násobek HHN a jakákoli hladina AST) na expozici patisiranu nebo snížení TTR v porovnání s pacienty s normální funkcí jater. Přípravek Onpattro nebyl hodnocen u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater.

##### *Transplantace jater*

V klinické studii s pacienty s hATTR amyloidózou, kterým byla dříve provedena transplantace jater, byly farmakokinetické parametry při ustáleném stavu a snížení TTR srovnatelné s odpovídajícími nálezy u pacientů bez transplantace jater.

##### *Porucha funkce ledvin*

Populační farmakokinetické a farmakodynamické analýzy neprokázaly žádný vliv mírné nebo středně závažné poruchy funkce ledvin ( $eGFR \geq 30$  až  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) na expozici patisiranu nebo snížení TTR v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Přípravek Onpattro nebyl hodnocen u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo s konečným stadiem onemocnění ledvin.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### Obecná toxikologie

Játra a slezina byly primárními cílovými orgány toxicity jak u potkanů, tak u opic. Intravenózní podávání přípravku Onpattro vedlo ke zvýšení sérových jaterních markerů (alaninaminotransferáza [ALT], AST, alkalická fosfatáza [ALP] a/nebo celkový bilirubin) a k histopatologickým nálezům v játrech (hepatocelulární/jednobuněčná nekróza, zánět, pigmentová depozita a/nebo monocytární infiltrace) v dávkách > 100 mikrogramů na kg každé 4 týdny u potkanů a > 1,0 mg/kg každé u opic 3 týdny. Ve slezině byla pozorována u potkanů lymfoidní atrofie/nekróza a histiocytóza bílé dřene a hypocelularita červené dřene byla pozorována u opic.

Obecně všechny nálezy pozorované na konci dávkování ve studiích toxicity u potkanů a opic buď zcela vymizely, nebo byly pozorovány se sníženou závažností na konci 60–90denního období zotavení, což ukazuje na alespoň částečnou reverzibilitu těchto účinků.

#### Genotoxicita/karcinogenita

Přípravek Onpattro nejevil genotoxický potenciál in vitro ani in vivo a nebyl karcinogenní u rasH2 transgenních myší.

#### Reprodukční toxicita

U potkanů došlo po podávání druhově specifického analogu patisiranu ke snížení hladin TTR ( $\geq 90\%$ ), tyroxinu ( $\geq 66\%$ ) a vitamínu A ( $\geq 75\%$ ) u rodičů, nebyly však zjištěny žádné účinky na fertilitu samců či samic, vývoj embrya či fetu nebo jejich pre- a postnatální vývoj.

U králíků způsoboval přípravek Onpattro při maternálně toxických dávkách ( $\geq 1$  mg/kg, ekvivalentní dávka pro člověka [HED] = 3,2x doporučená dávka pro člověka [RHD] spontánní potraty, zhoršoval přežití embrya a fetu a snižoval tělesnou hmotnost plodu. Patisiran ovšem není u králíků farmakologicky aktivní, takže tyto účinky nejsou způsobeny snížením hladin TTR, tyroxinu či vitamínu A.

Intravenózní podávání přípravku Onpattro nemělo žádný účinek na hodnocenou reprodukci u samců sexuálně dospělých opic rodu cynomolgus.

U kojících potkanů nebyl patisiran přítomen v mléce, ačkoli malá množství lipidových složek DLin-MC3-DMA a PEG<sub>2000</sub>-C-DMG byla přítomna v mléce (až 7 % souběžných plazmatických maternálních koncentrací). U mláďat se nevyskytovaly žádné nežádoucí účinky.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Dilinoleylmethanol  
Methoxymakrogol 2000 karbamoyl-dimyristoylglycerol  
Kolfosceryl-stearát  
Cholesterol  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Dihydrogenfosforečnan draselný  
Chlorid sodný  
Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Neotevřené injekční lahvičky

3 roky.

#### Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 16 hodin při pokojové teplotě (až 30 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a doba nemá být delší než 16 hodin při 2 °C – 8 °C, nebo při pokojové teplotě (do 30 °C), včetně doby infuze.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).  
Chraňte před mrazem.

Pokud není chladnička k dispozici, přípravek Onpattro může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 14 dnů.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Skleněná injekční lahvička typu I se zátkou z chlorobutylové pryže a hliníkovým flip-off uzávěrem. Balení obsahuje 1 injekční lahvičku s obsahem 5 ml koncentráту.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Přípravek Onpattro musí být před intravenózní infuzí naředěn roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Naředěný infuzní roztok má být připraven zdravotnickým pracovníkem za použití aseptické techniky následujícím způsobem:

- Vyjměte přípravek Onpattro z chladničky. Neprotřepávejte ani nepromíchávejte rychlým krouživým pohybem.
- Pokud byla lahvička zamražena, zlikvidujte ji.
- Proveďte vizuální kontrolu na přítomnost částic a změnu barvy. Nepoužívejte, pokud došlo ke změně barvy nebo jsou přítomny cizí částice. Přípravek Onpattro je bílý až téměř bílý, opalescentní, homogenní roztok. Na vnitřním povrchu injekční lahvičky můžete vidět bílou až téměř bílou vrstvu, typicky na rozhraní tekutiny a prostoru nad ní. Kvalita přípravku není ovlivněna přítomností bílé nebo téměř bílé vrstvy.
- Vypočítejte požadovaný objem přípravku Onpattro na základě doporučené dávky podle tělesné hmotnosti (viz bod 4.2).
- Natáhněte celý obsah jedné nebo více injekčních lahviček do jedné sterilní injekční stříkačky.
- Přefiltrujte přípravek Onpattro přes sterilní 0,45mikronový polyethersulfonový (PES) filtr pro injekční stříkačky do sterilní nádoby.
- Pomocí sterilní injekční stříkačky natáhněte požadovaný objem filtrovaného přípravku Onpattro ze sterilní nádoby.
- Nařeďte požadovaný objem přípravku Onpattro do infuzního vaku obsahujícího roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na celkový objem 200 ml. Používejte infuzní vaky, které neobsahují di(2-ethylhexyl)ftalát (DEHP).

- Opatrně převraťte vak vzhůru nohama, aby se roztok promíchal. Neprotřepávejte. Přípravek se nesmí mísit ani ředit s jinými léčivými přípravky.
- Veškerý nepoužitý přípravek Onpattro zlikvidujte. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/18/1320/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. srpna 2018  
Datum posledního prodloužení registrace: 04. dubna 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**



## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- Při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Onpattro na trh v každém členském státě se musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dohodnout s příslušnou národní regulační autoritou na obsahu a formě edukačních materiálů, včetně komunikačních prostředků, způsobu distribuce a dalších aspektů programu.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, ve kterém je Onpattro uváděn na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti k dispozici edukační materiály, a bylo tak zajištěno bezpečné a udržitelné podávání přípravku v domácnostech. Cílem je prevence a minimalizace závažných rizik souvisejících s reakcí na infuzi (IRR).

Edukační materiál pro zdravotnické pracovníky má obsahovat tyto informace:

- pacienti vhodní pro aplikaci infuze v domácím prostředí;
- požadavky na domácí aplikaci infuzí, včetně dostupnosti a včasného podání vhodné premedikace;
- vhodná rychlost infuze;

- symptomy IRR;
- opatření, která je nutné přijmout v případě IRR a v naléhavých případech;
- kroky k prevenci dalších IRR;
- důvody, které mají být impulsem pro zdravotnického pracovníka, aby zvážil, zda pacient nemá ukončit aplikaci infuzí v domácím prostředí a vrátit se k jejich podávání na klinice.

Edukační materiál pro pacienty (návod s podrobným popisem jednotlivých kroků při přípravě a podávání infuzí v domácím prostředí) má obsahovat tyto informace:

- způsob podávání infuze;
- možné riziko IRR;
- symptomy IRR;
- pokyn, aby pacient okamžitě kontaktoval lékaře, pokud se objeví symptomy IRR.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Onpattro 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok  
patisiranum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje patisiranum 2 mg jako patisaranum natricum.

Jedna injekční lahvička obsahuje patisiranum 10 mg jako patisiranum natricum ve formě lipidových nanočástic.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky:

Dilinoleylmethanol  
Methoxymakrogol 2000 karbamoyl-dimyristoylglycerol  
Kolfosceryl-stearát  
Cholesterol  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Dihydrogenfosforečnan draselný  
Chlorid sodný  
Voda pro injekci

Pro další informace si přečtěte příbalovou informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

10 mg / 5 ml

1 injekční lahvička

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání po naředění.

Neprotřepávejte ani nepromíchávejte rychlým krouživým pohybem.

Pouze k jednorázovému použití.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU1/18/1320/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Onpattro

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Onpattro 2 mg/ml sterilní koncentrát  
patisiranum  
i.v. podání po naředění

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Neprotrpávejte ani nepromíchávejte rychlým krouživým pohybem.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

10 mg/5 ml

**6. JINÉ**



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Onpattro 2 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok patisiranum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Onpattro a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Onpattro používat
3. Jak se přípravek Onpattro používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Onpattro uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Onpattro a k čemu se používá**

Léčivou látkou přípravku Onpattro je patisiran.

Přípravek Onpattro léčí onemocnění, které se vyskytuje v rodinách a označuje se jako hereditární (dědičná) transthyretinová amyloidóza (hATTR amyloidóza).

hATTR amyloidóza je způsobena problémy s bílkovinou v těle označovanou jako „transthyretin“ (TTR).

- Tato bílkovina se vytváří většinou v játrech a přenáší v těle vitamin A a další látky.
- U lidí s tímto onemocněním se mohou abnormálně tvarované bílkoviny TTR hromadit a ukládat se ve formě „amyloidu“.
- Amyloid se může hromadit kolem nervů, v srdci a v dalších místech těla, což zabraňuje normálním tělesným funkcím. Tak vznikají příznaky onemocnění.

Přípravek Onpattro působí tak, že snižuje množství bílkoviny TTR, která se tvoří v játrech.

- To znamená, že v krvi je méně bílkoviny TTR, která může tvořit amyloid.
- To může pomoci omezit účinky tohoto onemocnění.

Přípravek Onpattro používají pouze dospělí.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Onpattro používat**

##### **Nepoužívejte přípravek Onpattro**

- jestliže jste někdy měl(a) závažnou alergickou reakci na patisiran nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, než Vám bude přípravek Onpattro podán.

## **Upozornění a opatření**

### Reakce související s infuzí

Přípravek Onpattro se podává v infuzi do žíly (tomu se říká „nitrožilní infuze“). Během léčby přípravkem Onpattro se mohou objevit reakce na tuto infuzi. Před každou infuzí přípravku Onpattro dostanete léky, které pomohou omezit možnost výskytu reakcí souvisejících s infuzí (viz „Léky podávané během léčby přípravkem Onpattro“ v bodě 3).

Informujte ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás objeví jakékoli příznaky reakce související s infuzí. Tyto příznaky jsou uvedeny na začátku bodu 4.

Pokud budete mít reakci související s infuzí, Váš lékař nebo zdravotní sestra mohou zpomalit nebo zastavit infuzi a je možné, že dostanete jiné léky k léčbě příznaků. Když tyto reakce odezní nebo se zlepší, Váš lékař nebo zdravotní setra se mohou rozhodnout zahájit znovu podávání infuze.

### Nedostatek vitamínu A

Léčba přípravkem Onpattro snižuje množství vitamínu A v krvi. Váš lékař Vám změří hladinu vitamínu A. Pokud je u Vás hladina vitamínu A nízká, Váš lékař vyčká se zahájením léčby přípravkem Onpattro, dokud se u Vás hladina vitamínu A nevrátí do normálního stavu a dokud nevyzmizí všechny příznaky způsobené nedostatkem vitamínu A.

Mezi příznaky nedostatku vitamínu A může patřit:

- Zhoršená schopnost vidění v noci, suché oči, slabozrakost, zamlžené nebo zakalené vidění.

Pokud budete mít potíže s viděním nebo jiné problémy s očima během užívání přípravku Onpattro, promluvte si se svým lékařem. Může Vás odeslat na prohlídku k očnímu lékaři, pokud to bude potřeba.

Lékař Vás požádá, abyste během léčby přípravkem Onpattro každý den užíval(a) doplňky s vitamínem A.

Jak příliš vysoké, tak příliš nízké hladiny vitamínu A mohou poškodit vývoj nenarozeného dítěte. Ženy v plodném věku by proto při zahájení léčby přípravkem Onpattro neměly být těhotné a po dobu léčby musí používat účinnou antikoncepci (viz bod „Těhotenství, kojení a antikoncepce“ dále).

Pokud máte v plánu otěhotnět, informujte svého lékaře. Lékař Vám možná řekne, abyste ukončila užívání přípravku Onpattro a zajistí, aby se Vaše hladina vitamínu A vrátila do normálních hodnot dříve, než se pokusíte otěhotnět

Informujte svého lékaře, jestliže jste neplánovaně otěhotněla. Lékař Vám možná řekne, abyste ukončila užívání přípravku Onpattro. Během prvních 3 měsíců těhotenství může Váš lékař užívání doplňkového vitamínu A přerušit. Pokud se poté hladina vitamínu A v krvi ještě nevrátí k normálu, během posledních 6 měsíců těhotenství byste měla v jeho užívání pokračovat. Během posledních 3 měsíců těhotenství totiž hrozí zvýšené riziko nedostatku vitamínu A.

## **Děti a dospívající**

Přípravek Onpattro se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím mladším 18 let.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Onpattro**

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Užíváte-li některé z dále uvedených léciv, oznamte to svému lékaři nebo zdravotní sestře – možná bude nutné jejich dávky změnit:

- bupropion, lék užívaný k léčbě deprese nebo při odvykání kouření,
- efavirenz, lék užívaný k léčbě infekce HIV a AIDS.

## **Těhotenství, kojení a antikoncepce**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

### Ženy v plodném věku

Přípravek Onpattro snižuje krevní hladinu vitamínu A, který je důležitý pro normální vývoj plodu během těhotenství. Pokud jste žena v plodném věku, musíte během léčby přípravkem Onpattro používat účinnou antikoncepci. Poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou o vhodných metodách antikoncepce. Před zahájením léčby přípravkem Onpattro je nutné vyloučit možnost, že jste těhotná.

### Těhotenství

Pokud jste těhotná, přípravek Onpattro byste neměla používat, pokud Vám to nedoporučí Váš lékař. Pokud jste v plodném věku a hodláte používat přípravek Onpattro, musíte používat účinnou antikoncepci.

### Kojení

Složky přípravku Onpattro mohou přecházet do mateřského mléka. Se svým lékařem se poraďte, zda byste měla ukončit kojení, nebo léčbu přípravkem Onpattro.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Předpokládá se, že přípravek Onpattro nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Váš lékař Vám řekne, zda Vám onemocnění umožňuje bezpečně řídit vozidla a obsluhovat stroje.

## **Přípravek Onpattro obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,99 miligramů (mg) sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jednom mililitru (ml). To odpovídá 0,2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

## **3. Jak se přípravek Onpattro používá**

### **Jaká dávka přípravku Onpattro se podává**

- Lékař vypočítá Vaši dávku přípravku Onpattro – ta bude záviset na Vaší tělesné hmotnosti.
- Obvyklá dávka přípravku Onpattro je 300 mikrogramů na kilogram (kg) tělesné hmotnosti podávaná každé 3 týdny.

### **Jak se přípravek Onpattro používá**

- Přípravek Onpattro Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra.
- Podává se do žíly („nitrožilní infuzí“) obvykle po dobu asi 80 minut.

Pokud nebudete mít problém s infuzemi na klinice, Váš lékař si s Vámi může promluvit o tom, že by Vám mohl zdravotník podávat infuze doma.

## **Léky podávané během léčby přípravkem Onpattro**

Přibližně 60 minut před každou infuzí přípravku Onpattro dostanete léky, které pomohou snížit riziko výskytu reakcí souvisejících s infuzí (viz bod 4). Patří sem antihistaminika, kortikosteroid (lék, který potlačuje zánět) a lék proti bolesti.

## **Jak dlouho se přípravek Onpattro používá**

Váš lékař Vám řekne, jak dlouho budete muset přípravek Onpattro dostávat. Neukončujte léčbu přípravkem Onpattro, pokud Vám to neřekne Váš lékař.

## **Jestliže jste použil(a) více přípravku Onpattro, než jste měl(a)**

Tento přípravek Vám bude podávat Váš lékař nebo zdravotní sestra. V nepravděpodobném případě, že dostanete příliš velkou dávku (předávkování), Váš lékař nebo zdravotní sestra budou kontrolovat výskyt nežádoucích účinků.

## **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Onpattro**

Pokud vynecháte návštěvu u lékaře pro podání přípravku Onpattro, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry, kdy se máte dostavit k další léčbě.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

### **Reakce související s infuzí**

Reakce související s infuzí jsou velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob).

Informujte ihned svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás objeví následující příznaky reakce spojené s infuzí během léčby. Může být nutné infuzi zpomalit nebo zastavit a možná dostanete jiné léky, které reakci vyléčí.

- Bolest břicha
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Bolení nebo bolest těla, včetně bolesti zad, krku nebo kloubů
- Bolest hlavy
- Pocit únavy (vyčerpanost)
- Zimnice
- Závrať
- Kašel, pocit dušnosti nebo jiné potíže s dýcháním
- Zčervenání obličeje nebo těla (zarudnutí), teplá kůže, vyrážka nebo svědění
- Nepříjemné pocity na hrudi nebo bolest na hrudi
- Zrychlený srdeční tep
- Nízký nebo vysoký krevní tlak; někteří pacienti v průběhu infuze omdleli kvůli nízkému krevnímu tlaku
- Bolest, zarudnutí, pocit pálení nebo otok v místě nebo kolem místa podání infuze
- Otok obličeje
- Změna zvuku nebo tónu hlasu (chrapot)

## Další nežádoucí účinky

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků:

**Velmi časté:** mohou postihovat více než 1 z 10 osob

- Otok paží nebo nohou (periferní edém)

**Časté:** mohou postihovat až 1 z 10 osob

- Bolest v kloubech (artralgie)
- Svalové křeče
- Trávicí potíže (dyspepsie)
- Dušnost (dyspnoe)
- Zarudnutí kůže (erytém)
- Pocit závratě nebo mdloby (vertigo)
- Ucpaný nos nebo rýma (rinitida)
- Podráždění nebo infekce dýchacích cest (sinusitida, bronchitida)

**Méně časté:** mohou se vyskytnout až při 1 ze 100 infuzí

- Pronikání léku do okolní tkáně v místě infuze, což může vést k otoku nebo zarudnutí

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků uvedených výše.

## Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Onpattro uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Pokud není chladnička k dispozici, přípravek Onpattro může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 14 dnů.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Onpattro obsahuje

- Léčivou látkou je patisiranum.
- Jeden ml obsahuje patisiranum 2 mg jako patisiranum natrium.
- Jedna injekční lahvička obsahuje patisiranum 10 mg jako patisiranum natrium.

- Dalšími složkami jsou dilinoleylmethanol, methoxymakrogol 2000 karbamoyl-dimyristoylglycerol, kolfosceryl-stearát, cholesterol, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný a voda pro injekci (viz „Přípravek Onpattro obsahuje sodík“ v bodě 2).

#### **Jak přípravek Onpattro vypadá a co obsahuje toto balení**

- Přípravek Onpattro je téměř bílý, opalescentní homogenní koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).
- Přípravek Onpattro je dodáván v baleních obsahujících jednu injekční lahvičku.

#### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Malta**

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

#### **България**

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

#### **Nederland**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Norge**

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

#### **Danmark**

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

#### **Österreich**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Polska**

Alnylam Netherlands B.V.  
Tel: 0800 000 218  
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

#### **România**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Alnylam Netherlands B.V.  
Tel: 0800 601 253  
medinfo@alnylam.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 (Northern Ireland)**

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

**Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

**Požadovaná premedikace**

Všichni pacienti mají dostat před podáním přípravku Onpattro premedikaci pro omezení rizika reakcí souvisejících s infuzí (IRR). Každý z následujících léčivých přípravků má být podán v den infuze přípravku Onpattro nejméně 60 minut před zahájením infuze:

- intravenózní kortikosteroid (dexamethason 10 mg nebo ekvivalent)
- perorální paracetamol (500 mg)
- intravenózní H1 blokátor (difenhydramin 50 mg nebo ekvivalent)
- intravenózní H2 blokátor (ranitidin 50 mg nebo ekvivalent)

Pokud není k dispozici nebo není snášena intravenózní forma premedikace, mohou být podány perorální ekvivalenty.

Pokud je to z klinického hlediska indikováno, je možné snížit dávku kortikosteroidu po maximálně 2,5mg kročích na minimální dávku 5 mg dexamethasonu (intravenózně, i.v.) nebo ekvivalentu. Před



každým snížením premedikační dávky kortikosteroidů musí pacient absolvovat nejméně 3 infuze přípravku Onpattro po sobě bez vzniku IRR.

V případě potřeby lze podat dodatečné nebo vyšší dávky jedné nebo více premedikací pro snížení rizika IRR.

### Příprava infuzního roztoku

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Přípravek Onpattro musí být před intravenózní infuzí naředěn roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Naředěný infuzní roztok má být připraven zdravotnickým pracovníkem za použití aseptické techniky následujícím způsobem:

- Vyjměte přípravek Onpattro z chladničky. Neprotřepávejte ani nepromíchávejte rychlým krouživým pohybem.
- Pokud byla lahvička zamrazena, zlikvidujte ji.
- Proveďte vizuální kontrolu na přítomnost částic a změnu barvy. Nepoužívejte, pokud došlo ke změně barvy nebo jsou přítomny cizí částice. Přípravek Onpattro je téměř bílý, opalescentní, homogenní roztok. Na vnitřním povrchu injekční lahvičky můžete vidět bílou až téměř bílou vrstvu, typicky na rozhraní tekutiny a prostoru nad ní. Kvalita přípravku není ovlivněna přítomností bílé nebo téměř bílé vrstvy.
- Vypočítejte požadovaný objem přípravku Onpattro na základě doporučené dávky podle tělesné hmotnosti.
- Natáhněte celý obsah jedné nebo více injekčních lahviček do jedné sterilní injekční stříkačky.
- Přefiltrujte přípravek Onpattro pomocí sterilního 0,45mikronového polyethersulfonového (PES) filtru pro injekční stříkačky do sterilní nádoby.
- Pomocí sterilní injekční stříkačky natáhněte požadovaný objem filtrovaného přípravku Onpattro ze sterilní nádoby.
- Nařeďte požadovaný objem přípravku Onpattro do infuzního vaku obsahujícího roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na celkový objem 200 ml. Použijte infuzní vaky, které neobsahují di(2-ethylhexyl)ftalát (DEHP).
- Opatrně převraťte vak vzhůru nohama, aby se roztok promíchal. Neprotřepávejte. Přípravek se nesmí mísit ani ředit s jinými léčivými přípravky.
- Veškerý nepoužitý přípravek Onpattro zlikvidujte. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.
- Přípravek Onpattro neobsahuje žádné konzervační látky. Naředěný roztok má být podán okamžitě po přípravě. Pokud není použit okamžitě, uchovejte naředěný roztok v infuzním vaku při pokojové teplotě (do 30 °C), nebo při 2 °C – 8 °C po dobu až 16 hodin (včetně doby infuze). Chraňte před mrazem.

### Podávání

Přípravek Onpattro je určený k intravenóznímu podání.

- Před intravenózní infuzí se přípravek Onpattro musí naředit.
- Musíte použít vyhrazenou infuzní linku s infuzním setem obsahujícím 1,2mikronový PES in-line infuzní filtr. Musíte použít infuzní sety, které neobsahují di(2-ethylhexyl)ftalát (DEHP).
- Naředěný roztok přípravku Onpattro má být aplikován intravenózně po dobu přibližně 80 minut při úvodní rychlosti infuze přibližně 1 ml/min po dobu prvních 15 minut, pak se zvýší rychlost přibližně na 3 ml/min po zbývající dobu podávání infuze. Doba trvání infuze může být prodloužena v případě IRR.
- Přípravek Onpattro se musí podávat volně tekoucí nitrožilní infuzí. Místo podání infuze se musí monitorovat s ohledem na možnou infiltraci během podávání. Suspektní extravazace má být léčena podle standardní praxe pro nonvezikanty.
- Pacient musí být sledován během infuze a je-li to klinicky indikováno, po podání infuze.
- Po dokončení infuze se má intravenózní aplikační set propláchnout roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby se zajistilo, že byl podán veškerý léčivý přípravek.

#### **PŘÍLOHA IV**

#### **VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) patisiranu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o dysfonii z klinického hodnocení / klinických hodnocení a spontánních hlášení zahrnujících v některých případech těsnou časovou souvislost, k pozitivní dechallenge a/nebo rechallenge a vzhledem k pravděpodobnému mechanismu účinku považuje zpravodaj výboru PRAC kauzální vztah mezi patisiranem a dysfonií za přinejmenším přijatelnou možnost. Zpravodaj výboru PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících patisiran mají být příslušným způsobem pozměněny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se patisiranu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících patisiran zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.