

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Onpattro 2 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml obsahuje patisíran sodný, čo zodpovedá 2 mg patisíraniu.

Každá liekovka obsahuje patisíran sodný, čo zodpovedá 10 mg patisíraniu vo forme lipidových nanočastíc.

Pomocné látky so známym účinkom

Každý ml koncentrátu obsahuje 3,99 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Biely až takmer biely, opalescentný, homogénny roztok (pH približne 7).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Onpattro je indikovaný na liečbu dedičnej formy amyloidózy sprostredkovej transtyreínom (hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, hATTR amyloidosis) dospelým pacientom s polyneuropatiou 1. alebo 2. stupňa.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v oblasti liečby amyloidózy.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Onpattro je 300 mikrogramov na kg telesnej hmotnosti podávaných intravenóznou (i.v.) infúziou každé 3 týždne.

Veľkosť dávky závisí od skutočnej telesnej hmotnosti. U pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 100 kg je maximálna odporúčaná dávka 30 mg.

Liečba sa má začať čo možno najskôr po nástupe príznakov (pozri časť 5.1). Rozhodnutie o pokračovaní liečby u pacientov s progresiou ochorenia na polyneuropatiu 3. stupňa sa má urobiť podľa úsudku lekára na základe celkového hodnotenia prínosu a rizika (pozri časť 5.1).

Pacientom používajúcim Onpattro sa odporúča dopĺňať vitamín A v dennej dávke približne 2 500 IU (pozri časť 4.4).

Požadovaná premedikácia

Všetci pacienti musia pred podaním Onpattro dostať premedikáciu na zníženie rizika vzniku reakcií súvisiacich s podávaním infúzie (infusion-related reactions, IRR) (pozri časť 4.4). Každý

z nasledovných liekov má byť podaný v deň podania infúzie Onpattro najmenej 60 minút pred začatím infúzie:

- intravenózne podávaný kortikosteroid (10 mg dexametazón alebo ekvivalent),
- perorálne podávaný paracetamol (500 mg),
- intravenózne podávaný blokátor H₁-receptorov (50 mg difenhydramín alebo ekvivalent),
- intravenózne podávaný blokátor H₂-receptorov (50 mg ranitidín alebo ekvivalent).

Ak niektoré premedikácie nie sú dostupné alebo nie sú tolerované pri intravenóznom podaní, môžu byť perorálne podané ekvivalenty.

Ak je to klinicky indikované, dávka kortikosteroidu môže byť postupne s každou dávkou znižovaná maximálne o 2,5 mg na minimálnu dávku 5 mg dexametazónu (intravenózne) alebo ekvivalentnú dávku. Pred každým znížením dávky kortikosteroidu v rámci premedikácie musia byť pacientovi podané aspoň 3 po sebe nasledujúce i.v. infúzie Onpattro bez toho, aby sa u neho objavili IRR.

Podľa potreby môžu byť podané dodatočné alebo vyššie dávky jednej alebo viacerých premedikácií na zníženie rizika vzniku IRR (pozri časti 4.4 a 4.8).

Vynechaná dávka

V prípade vynechania dávky má byť Onpattro podaný čo najskôr.

- Ak sa Onpattro podá do 3 dní od vynechania dávky, v dávkovaní sa má pokračovať tak, ako bolo pôvodne plánované u pacienta.
- Ak sa Onpattro podá neskôr ako do 3 dní od vynechania dávky, v dávkovaní sa má pokračovať každé 3 týždne od tohto podania.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Nevyžaduje sa žiadna úprava dávok u pacientov vo veku ≥ 65 rokov (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (bilirubín ≤ 1 x horná hranica normálu [HHN] a aspartátaminotransferáza [AST] > 1 x HHN, alebo bilirubín $> 1,0$ až $1,5$ x HHN a akákoľvek hodnota AST) nie je potrebná úprava dávky. Onpattro nebol skúmaný u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene a nemá sa používať u týchto pacientov, pokiaľ očakávaný klinický prínos nepreváži možné riziko (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [estimated glomerular filtration rate, eGFR] ≥ 30 až < 90 ml/min/1,73 m²) nie je potrebná úprava dávky. Onpattro nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s posledným štádiom ochorenia obličiek a nemá sa používať u týchto pacientov, pokiaľ očakávaný klinický prínos nepreváži možné riziko (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Onpattro u detí alebo dospievajúcich vo veku < 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Onpattro je určený na intravenózne použitie.

- Pred podaním intravenózne infúzie sa Onpattro musí zriediť (pokyny časť 6.6).
- Musí sa použiť príslušná hadička s infúznou súpravou obsahujúcou 1,2 mikrónový polyétersulfónový (PES) infúzny filter. Infúzne súpravy a hadičky nesmú obsahovať bis-(2-etylhexyl)ftalát (DEHP).

- Zriedený roztok Onpattro sa má podávať intravenóznou infúziou po dobu približne 80 minút so začiatkovou rýchlosťou podávania infúzie približne 1 ml/min počas prvých 15 minút, potom sa má rýchlosť zvýšiť približne na 3 ml/min až do konca podávania infúzie. Dĺžka trvania podávania infúzie sa môže predĺžiť v prípade výskytu IRR (pozri časť 4.4).
- Onpattro sa musí podávať cez voľný vstup do žily. Miesto podávania infúzie sa má sledovať kvôli novej infiltrácii počas podávania infúzie. Suspektná extravazácia sa má ošetriť v súlade s miestnym štandardným postupom týkajúcim sa nevezikantov.
- Pacienta je potrebné počas podávania infúzie sledovať, a ak je to klinicky indikované, tak aj po podaní infúzie (pozri časť 4.4).
- Po dokončení podávania infúzie sa má súprava na intravenózne podávanie prepláchnuť 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného, aby sa zabezpečilo podanie celého lieku.

U pacientov, ktorí dobre tolerovali najmenej 3 infúzie na klinike, sa môže zvážiť podávanie infúzie Onpattro v domácom prostredí. Rozhodnutie o podávaní infúzií pacientovi v domácom prostredí sa má vykonať na základe zhodnotenia a odporúčania ošetrojúcim lekárom. Podávanie infúzií v domácom prostredí má vykonávať zdravotnícky pracovník.

4.3 Kontraindikácie

Závažná precitlivenosť (napr. anafylaxia) na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie súvisiace s podávaním infúzie

IRR boli pozorované u pacientov liečených Onpattrom. Zo všetkých pacientov, u ktorých sa vyskytla IRR, väčšina z nich pozorovala prvé IRR počas prvých 2 infúzií (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách boli najčastejšími príznakmi (hlásenými u ≥ 2 % pacientov) IRR sčervenanie, bolesť chrbta, nauzea, abdominálna bolesť, dyspnoe a bolesť hlavy. IRR tiež môžu zahŕňať hypotenziu a synkopu.

Aby sa znížilo riziko vzniku IRR, pacienti majú v deň podania infúzie Onpattro dostať premedikácie, a to najmenej 60 minút pred začatím infúzie (pozri časť 4.2). V prípade výskytu IRR sa má zvážiť spomalenie alebo prerušenie podávania infúzie a začatie symptomatickej liečby (napr. kortikosteroidy alebo iná symptomatická liečba), ako je klinicky indikované. Po prerušení podávania infúzie možno po ustúpení príznakov zvážiť jej obnovenie pomalšou rýchlosťou. V prípade výskytu závažnej alebo život ohrozujúcej IRR sa má podávanie infúzie prerušiť.

Niektorým pacientom, u ktorých sa vyskytnú IRR, môže prospieť spomalenie rýchlosti podávania infúzie alebo podanie dodatočných alebo vyšších dávok jednej alebo viacerých premedikácií pri ďalšej infúzii na zníženie rizika vzniku IRR.

Nedostatok vitamínu A

Zníženie sérového TTR proteínu pri liečbe Onpattrom spôsobuje zníženie sérovej hladiny vitamínu A (retinolu) (pozri časť 5.1). Pred začatím liečby musia byť upravené sérové hladiny vitamínu A, ktoré sú pod dolnou hranicou normy, a musia byť vyhodnotené akékoľvek očné symptómy alebo prejavy spôsobené nedostatkom vitamínu A.

Pacienti používajúci Onpattro musia užívať perorálny doplnok obsahujúci vitamín A v dennej dávke približne 2 500 IU na zníženie potenciálneho rizika očnej toxicity v dôsledku nedostatku vitamínu A. Ak sa u pacientov objavia očné príznaky naznačujúce nedostatok vitamínu A ako je zhoršené nočné videnie alebo šeroslepota, dlhodobé suché oči, zápal očí, zápal alebo ulcerácie rohovky, zhrubnutie rohovky alebo perforácia rohovky, odporúča sa poslať ich na oftalmologické vyšetrenie.

Dávka doplnkového vitamínu A počas liečby Onpattrom sa nemá meniť na základe hladín vitamínu A v sére (pozri časť 4.5).

Počas prvých 60 dní tehotenstva môžu byť príliš vysoké aj príliš nízke hladiny vitamínu A asociované so zvýšeným rizikom malformácie plodu. Z tohto dôvodu je potrebné pred začatím liečby Onpattrom vylúčiť tehotenstvo a ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu. Pokiaľ žena plánuje otehotnieť, predtým, ako sa o to pokúsi, musí byť ukončené podávanie Onpattro a doplnku obsahujúceho vitamín A a sérové hladiny vitamínu A sa musia monitorovať a vrátiť do normálu.

V prípade neplánovaného tehotenstva musí byť liečba Onpattrom ukončená (pozri časť 4.6). Pokiaľ tehotná žena nemá klinické prejavy nedostatku vitamínu A, užívanie doplnku obsahujúceho vitamín A musí byť počas prvého trimestra ukončené. Pokiaľ sú takéto prejavy prítomné, dávka doplnkového vitamínu A nesmie presiahnuť 2 500 IU na deň. Pokiaľ sa sérové hladiny vitamínu A nevrátia do normálu, je následne potrebné kvôli zvýšenému riziku nedostatku vitamínu A v treťom trimestri pokračovať v druhom a treťom trimestri v užívaní doplnku obsahujúceho vitamín A v dennej dávke 2 500 IU.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 3,99 mg sodíka v každom ml, čo zodpovedá 0,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne oficiálne klinické interakčné štúdie s liekom. V dávkach vyšších ako klinicky relevantná dávka sa pozorovala *in vitro* indukcia a časovo závislá inhibícia CYP2B6. Celkový účinok na substráty CYP2B6 (napr. bupropión a efavirenz) *in vivo* nie je známy.

Neočakáva sa, že Onpattro spôsobí interakcie alebo bude ovplyvňovaný inhibítormi alebo induktormi enzýmov cytochrómu P450.

Testovanie vitamínu A

Sérový TTR je nosičom retinol viažuceho proteínu, ktorý sprostredkúva transport vitamínu A v krvi. Liečbou Onpattrom sa znižuje hladina TTR v sére, čo spôsobuje zníženie hladiny retinol viažuceho proteínu a vitamínu A v sére. K transportu vitamínu A a k jeho vychytávaniu tkanivami však môže dôjsť alternatívnymi mechanizmami v prípade neprítomnosti retinol viažuceho proteínu. V dôsledku toho sa počas liečby Onpattrom v laboratórnych testoch zameraných na hladinu vitamínu A v sére neprejaví celkové množstvo vitamínu A v organizme, a na základe týchto testov sa nemá meniť dávka doplnkového vitamínu A (pozri časť 4.4 a 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Liečba Onpattrom znižuje sérové hladiny vitamínu A. Príliš vysoké aj príliš nízke hladiny vitamínu A môžu byť asociované so zvýšeným rizikom malformácie plodu. Preto musí byť pred začatím liečby vylúčené tehotenstvo a ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu. Pokiaľ žena plánuje otehotnieť, predtým, ako sa o to pokúsi, musí byť ukončené podávanie Onpattro a doplnku obsahujúceho vitamín A a sérové hladiny vitamínu A sa musia monitorovať a vrátiť do normálu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití Onpattro u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú z hľadiska reprodukčnej toxicity nedostatočné (pozri časť 5.3). Kvôli potenciálnemu teratogénemu riziku vyplývajúcejmu z nevyvážených hladín vitamínu A sa Onpattro nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu týmto liekom. Ako preventívne opatrenie je potrebné vo včasnom štádiu tehotenstva stanoviť hladinu vitamínu A a hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (thyroid stimulating hormone, TSH) (pozri časť 5.3). V prípade neplánovaného tehotenstva, najmä

počas prvého trimestra, je potrebné podrobne sledovať plod (pozri časť 4.4). Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby Onpattrom používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Onpattro vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Dostupné toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie malého množstva lipidových zložiek Dlin-MC3-DMA a PEG₂₀₀₀-C-DMG do mlieka (pozri časť 5.3).

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Onpattrom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby týmto liekom pre ženu.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch Onpattro na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiaden vplyv na fertilitu u samcov alebo samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe farmakodynamického a farmakokinetického profilu nemá Onpattro žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie sa vyskytujúcimi nežiaducimi reakciami hlásenými u pacientov liečených Onpattrom boli periférny edém (29,7 %) a reakcie súvisiace s podávaním infúzie (18,9 %). Jeden pacient (0,7 %) prerušil liečbu počas klinických štúdií v dôsledku reakcie súvisiacej s infúziou.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa konvencií MedDRA do tried orgánových systémov (System Organ Class, SOC) podľa frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencia nežiaducich reakcií je uvedená podľa nasledujúcich kategórií:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Tabuľka č. 1: Nežiaduce reakcie hlásené pri lieku Onpattro 300 mikrogramov/kg

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Bronchitída	Časté
	Sínusitída	Časté
	Nádcha	Časté
Poruchy imunitného systému	Reakcie súvisiace s podávaním infúzie	Veľmi časté
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Dyspepsia	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Erytém	Časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia	Časté
	Svalové kŕče	Časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Periférny edém	Veľmi časté
	Extravazácia	Menej časté

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcie súvisiace s podávaním infúzie

K príznakom IRR patria okrem iných aj artralgia alebo bolesť (vrátane bolesti chrbta, krku alebo kostrovosvalovej bolesti), sčervenanie (vrátane erytému tváre alebo teplej kože), nauzea, abdominálna bolesť, dyspnoe alebo kašeľ, dysfónia, nepríjemné pocity alebo bolesť na hrudi, bolesť hlavy, vyrážka, svrbenie, triaška, závrat, únava, zvýšená srdcová frekvencia alebo palpitácie, hypotenzia, ktorá môže zahŕňať synkopu, hypertenzia, edém tváre.

V klinických štúdiách všetci pacienti dostávali ako premedikáciu kortikosteroid, paracetamol a blokátory H₁-receptorov a H₂-receptorov na zníženie rizika vzniku IRR. V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií sa u 18,9 % pacientov liečených Onpattrom vyskytli IRR v porovnaní s 9,1 % pacientov liečených placebom. Z hľadiska závažnosti, u pacientov liečených Onpattrom boli všetky IRR mierne (95,2 %) alebo stredne závažné (4,8 %). Spomedzi pacientov liečených Onpattrom, u ktorých sa vyskytli IRR, sa u 78,6 % pacientov vyskytli prvé IRR počas prvých 2 infúzií. Frekvencia výskytu IRR klesala v priebehu času. Niektoré IRR viedli k prerušeniu infúzie. U niektorých pacientov sa IRR vyskytovali aj po 18 mesiacoch liečby a u niekoľkých pacientov boli IRR naďalej časté. V klinických štúdiách viedli IRR u < 1 % pacientov k trvalému prerušeniu liečby Onpattrom. Informácie o klinickej liečbe IRR sú uvedené v časti 4.4.

Periférny edém

V placebom kontrolovanej štúdií bol periférny edém hlásený u 29,7 % pacientov liečených Onpattrom a u 22,1 % pacientov liečených placebom. Všetky udalosti boli mierne alebo stredne závažné a nevedli k prerušeniu liečby. U pacientov liečených Onpattrom frekvencia výskytu týchto udalostí klesala v priebehu času.

Extravazácia

V klinických štúdiách bola extravazácia pozorovaná pri < 0,5 % infúzií. K prejavom a príznakom patrili flebitída alebo tromboflebitída, opuch v mieste podania infúzie alebo injekcie, dermatitída (subkutánný zápal), celulitída, erytém alebo sčervenanie v mieste podania injekcie, pocit pálenia, alebo bolesť v mieste podania injekcie.

Iné špeciálne populácie

Prijemcovia transplantátu pečene

V otvorenej štúdií u 23 pacientov s hATTR amyloidózou s progresiou polyneuropatie po transplantácii pečene bol bezpečnostný profil patisiranu konzistentný s predchádzajúcimi klinickými štúdiami (pozri časť 5.1).

Imunogenita

Protilátky proti lieku Onpattro boli hodnotené meraním hladín protilátok špecifických pre PEG₂₀₀₀-C-DMG, lipidová zložka exponovaná na povrchu Onpattra. V placebom kontrolovaných a otvorených klinických štúdiách sa u 7 zo 194 (3,6 %) pacientov s hATTR amyloidózou vyskytli počas liečby Onpattrom protilátky proti lieku. Jeden ďalší pacient mal už existujúce protilátky proti lieku. Titre protilátok proti lieku boli nízke a prechodné a nepreukázal sa žiaden vplyv na klinickú účinnosť, profil bezpečnosti, profil farmakokinetiky a farmakodynamiky Onpattra.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa odporúča monitorovať pacienta vzhľadom na prejavy a príznaky nežiaducich reakcií a podávať príslušnú symptomatickú liečbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Ostatné lieky na nervový systém; ATC kód: N07XX12

Mechanizmus účinku

Onpattra obsahuje patisíran, dvojvláknovú malú interferujúcu ribonukleovú kyselinu (small interfering ribonucleic acid, siRNA), ktorý sa špecificky zameriava na geneticky konzervovaný reťazec v 3' netranslatovanej oblasti všetkých variantných a nekultivovaných TTR mRNA. Patisíran je pripravovaný vo forme lipidových nanočastíc na dodanie siRNA hepatocytom ako primárnemu zdroju TTR proteínu v obeh. Prostredníctvom prirodzeného procesu nazývaného interferencia RNA (RNA interference, RNAi) patisíran spôsobuje katalytickú degradáciu TTR mRNA v pečeni, čo spôsobuje zníženie sérovej hladiny TTR proteínu.

Farmakodynamické účinky

Priemerná hodnota sérovej hladiny TTR sa znížila približne o 80 % do 10 až 14 dní od podania jednorazovej dávky Onpattra 300 mikrogramov/kg. Pri opakovaných dávkach každé 3 týždne bolo priemerné zníženie sérovej hladiny TTR po 9 mesiacoch 83 % a po 18 mesiacoch 84 %. Zníženie sérovej hladiny TTR sa udržalo pri neustálom podávaní dávok.

Sérový TTR je nosičom retinol viažuceho proteínu, ktorý sprostredkúva transport vitamínu A v krvi. Za 18 mesiacov bola pozorovaná priemerná hodnota zníženia sérovej hladiny retinol viažuceho proteínu o 45 % a sérovej hladiny vitamínu A o 62 % (pozri časť 4.4 a 4.5).

Klinická účinnosť

Účinnosť Onpattra bola skúmaná v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu u 225 pacientov s hATTR amyloidózou s TTR mutantnou a symptomatickou polyneuropatiou. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 pre používanie dávky Onpattra 300 mikrogramov/kg alebo placebo intravenóznou infúziou každé 3 týždne po dobu 18 mesiacov. Všetci pacienti ako premedikáciu užívali kortikosteroid, paracetamol a blokátory H₁-receptorov a H₂-receptorov.

V tejto štúdiu 148 pacientov používalo Onpattra a 77 pacientov používalo placebo. Stredný vek pacientov vo východiskom stave bol 62 (rozmedzie 24 až 83) rokov a 74 % pacientov boli muži, 26 % boli ženy. Bolo zastúpených tridsaťdeväť (39) rozličných mutácií TTR; najčastejšími (≥ 5 %) boli V30M (43 %), A97S (9 %), T60A (7 %), E89Q (6 %) a S50R (5 %). Približne 10 % pacientov malo mutáciu V30M a skorý nástup príznakov (vo veku < 50 rokov). Pri východiskovom stave malo 46 % pacientov I. štádium ochorenia (nenarušená pohyblivosť; väčšinou mierna senzorická, motorická a autonómna neuropatia v dolných končatinách) a 53 % pacientov malo 2. štádium ochorenia (potrebná pomoc s pohyblivosťou; väčšinou stredná progresia poruchy dolných končatín, horných končatín a trupu). Približne polovica (53 %) pacientov predtým užívala tafamidis meglumín alebo diflunisal. Štyridsaťdeväť percent (49 %) pacientov malo I. triedu a 50 % pacientov malo II. triedu

podľa Newyorskej srdcovej asociácie (New York Heart Association, NYHA). Približne polovica pacientov (56 %) splnila vopred definované kritériá pre srdcové postihnutie (definované ako východisková hrúbka steny ľavej komory [LK] \geq 13 mm bez hypertenzie a ochorenia aortálnej chlopne v anamnéze). Demografické údaje a východiskové vlastnosti u pacientov boli vyvážené medzi jednotlivými liečebnými skupinami, okrem vyššieho podielu pacientov v skupine užívajúcej Onpattro, ktorí mali ne-V30M mutáciu (62 % oproti 48 %). Deväťdesiattri percent (93 %) pacientov liečených Onpattrom a 62 % pacientov liečených placebom dokončilo 18 mesiacov pridelenej liečby.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola zmena oproti východiskovému stavu za 18 mesiacov v modifikovanom skóre neuropatického postihnutia +7 (modified Neuropathy Impairment Score, mNIS+7). Tento ukazovateľ je kompozitným meradlom motorickej, senzorickej a autonómnej polyneuropatie vrátane hodnotenia motorickej sily a reflexov, kvantitatívneho senzorickeho testovania, analýz nervového vedenia a posturálneho krvného tlaku, pričom skóre sa pohybovalo v rozmedzí od 0 do 304 bodov, pri ktorom vyššie skóre indikuje zhoršujúce sa postihnutie.

V 18. mesiaci bolo s Onpattrom v porovnaní s placebom pozorované štatisticky signifikantné zlepšenie v mNIS+7 (tabuľka 2). Zlepšenia v porovnaní s placebom boli taktiež pozorované pri všetkých komponentoch mNIS+7. Zmeny boli taktiež zaznamenané v 9. mesiaci pri prvom povýchodiskovom hodnotení v rámci štúdie, kedy liečba Onpattrom viedla k 16,0-bodovému liečebnému rozdielu s priemernou zmenou oproti východiskovému stavu -2,0 bodov v porovnaní s nárastom o 14,0 bodov pri liečbe placebom. Pri prahovej analýze mNIS+7 (zmena oproti východiskovému stavu $<$ 0 bodov) došlo u 56,1 % pacientov liečených Onpattrom k zlepšeniu v mNIS+7 v porovnaní so zlepšením u 3,9 % pacientov liečených placebom ($p < 0,001$).

U pacientov liečených Onpattrom boli pozorované štatisticky významné zlepšenia vo všetkých sekundárnych ukazovateľoch oproti pacientom liečených placebom (všetci $p < 0,001$) (tabuľka 2).

Kľúčovým sekundárnym ukazovateľom bola zmena oproti východiskovému stavu za 18 mesiacov v celkovom skóre dosiahnutom v škále Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN). Dotazník Norfolk QoL-DN (podľa hlásenia pacientom) zahŕňal oblasti súvisiace s malým vláknom, veľkým vláknom a autonómnou nervovou funkciou, príznakmi a činnosťami každodenného života, s celkovým skóre v rozsahu od -4 do 136, pričom vyššie skóre indikuje zhoršujúcu sa kvalitu života. V 18. mesiaci boli zlepšenia s Onpattrom v porovnaní s placebom pozorované vo všetkých oblastiach dotazníka Norfolk QoL-DN a u 51,4 % pacientov liečených Onpattrom došlo k zlepšeniu kvality života (zmena v Norfolk QoL-DN oproti východiskovému stavu $<$ 0 bodov) v porovnaní s 10,4 % pacientov liečených placebom. Bolo pozorované zlepšenie v 9. mesiaci pri prvom povýchodiskovom hodnotení v rámci štúdie.

Tabuľka č. 2: Výsledky klinickej účinnosti z placebom kontrolovanej štúdie

Ukazovateľ ^a	Priemerná východisková hodnota (SD)		Zmena oproti východiskovému stavu v 18. mesiaci, priemerná hodnota LS (SEM)		(Onpattro – Placebo) liečebný rozdiel, priemerná hodnota LS (95 % CI)	P-hodnota
	Onpattro N = 148	Placebo N = 77	Onpattro	Placebo		
Primárny						
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)	$p < 0,001$
Sekundárny						
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	$p < 0,001$

Ukazovateľ ^a	Priemerná východisková hodnota (SD)		Zmena oproti východiskovému stavu v 18. mesiaci, priemerná hodnota LS (SEM)		(Onpattro – Placebo) liečebný rozdiel, priemerná hodnota LS (95 % CI)	P-hodnota
	Onpattro N = 148	Placebo N = 77	Onpattro	Placebo		
					(7,0, 10,9)	
Test chôdze na 10 metrov (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 = standard deviation – štandardná odchýlka; LS mean = least squares mean – priemerná hodnota najmenších štvorcov, SEM = standard error of the mean – štandardná chyba strednej hodnoty, CI = confidence interval – interval spoľahlivosti; NIS-W = NIS-weakness – slabosť v NIS (motorická sila); R-DOS = Rasch-Built Overall Disability Scale (schopnosť vykonávať každodenné činnosti hlásená pacientom); test chôdze na 10 metrov (rýchlosť chôdze); mBMI = modified body mass index – modifikovaný index telesnej hmotnosti (nutričný stav); COMPASS 31 – Composite Autonomic Symptom Score 31 (skóre autonómnych príznakov podľa hlásenia pacientom)

^aVšetky ukazovatele analyzované metódou opakovaných meraní modelu zmiešaného účinku (mixed-effect model repeated measures, MMRM).

^bNižšie číslo indikuje menšie postihnutie/menej príznakov.

^cVyššie číslo indikuje menšie postihnutie/menšiu poruchu.

^dmBMI: index telesnej hmotnosti (body mass index, BMI; kg/m²) násobený sérovou hladinou albumínu (g/l); vyššie číslo indikuje lepší nutričný stav; nutričný stav bol lepší u Onpattro už po 3 mesiacoch.

U pacientov užívajúcich Onpattro došlo oproti placebo k podobným zlepšeniam v skóre v mNIS+7 a Norfolk QoL-DN u všetkých vedľajších skupín vrátane veku, pohlavia, rasy, regiónu, skóre NIS, stavu mutácie V30M, predchádzajúceho užívania tafamidis meglumínu alebo diflunisalu, štádia ochorenia a pacientov s vopred definovaným srdcovým postihnutím. U pacientov došlo k zlepšeniu vo všetkých skúmaných mutáciách TTR a závažnosti ochorenia.

U pacientov s vopred definovaným srdcovým postihnutím centrálnu hodnotenia echokardiogramov preukázali pokles v hrúbke steny ľavej komory (priemerná hodnota LS rozdielu: -0,9 mm [95 % CI -1,7; -0,2]) a v dlhodobej záťaži (priemerná hodnota LS rozdielu: -1,37 % [95 % CI -2,48; -0,27]) pri liečbe Onpattrom oproti placebo. N-terminálny natriuretický peptid pro-B typu (N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP) mal vo východiskovom stave hodnotu 727 ng/l u pacientov liečených Onpattrom a hodnotu 711 ng/l u pacientov liečených placebo (geometrická priemerná hodnota). Upravený pomer geometrickej priemernej hodnoty v 18. mesiaci voči východiskovému stavu bol s Onpattrom 0,89 a s placebo 1,97 (pomer, 0,45; p < 0,001), čo predstavuje 55 % rozdiel v prospech Onpattro.

Globálna otvorená rozšírená štúdia

Z 218 pacientov, ktorí dokončili jednu z dvoch základných štúdií s patisíranom (18-mesačná placebo kontrovaná štúdia [štúdia 004] alebo 2-ročná otvorená štúdia [štúdia 003]), bolo 211 pacientov (25 pacientov, ktorí dostávali patisíran v štúdiu 003, 49 pacientov, ktorí predtým dostávali placebo, a 137 pacientov, ktorí dostávali patisíran v štúdiu 004) zaradených do globálnej otvorenej rozšírenej štúdie [štúdia 006]. Všetci pacienti v štúdiu 006 dostávali 300 mikrogramov patisíranu na kg prostredníctvom i.v. infúzie jedenkrát za 3 týždne. Vo východiskovom bode štúdie 006 malo 1. štádium ochorenia 42,3 % pacientov, ktorí predtým (v štúdiu 004) dostávali patisíran, a 28,6 % pacientov, ktorí dostávali placebo, 2. štádium ochorenia malo 51,8 % pacientov, ktorí dostávali

patisíran, a 55,1 % pacientov, ktorí dostávali placebo, a 3. štádium ochorenia malo 5,8 % pacientov, ktorí dostávali patisíran, a 16,3 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

Po začatí liečby patisíranom v štúdiu 006 sa u pacientov, ktorí predtým dostávali placebo, pozoroval klinický prínos, ktorý sa prejavil stabilnými nameranými hodnotami prejavov ochorenia. Hoci sa u týchto pacientov dosiahla stabilizácia ochorenia, namerané hodnoty prejavov ochorenia zostali horšie v porovnaní so skupinou, ktorá predtým dostávala patisíran, čo podporuje skoré začatie liečby patisíranom po nástupe príznakov. Pokračovanie liečby patisíranom počas 3. roku v rôznych štádiách ochorenia viedlo k pokračujúcemu prínosu.

Prijemcovia transplantátu pečene

V otvorenej štúdiu bolo 23 pacientov s hATTR amyloidózou a progresiou polyneuropatie po prijatí transplantátu pečene liečených patisíranom v dávke 300 mikrogramov na kg i.v. infúziou raz za 3 týždne. Medián času od transplantácie do prvej dávky patisírana bol 9,4 roka a medián trvania liečby patisíranom bol 13,1 mesiaca. Všetci pacienti dostávali súbežné imunosupresíva. V štúdiu sa preukázal štatisticky významný medián zníženia sérovej hladiny TTR oproti začiatku o 91 % ($p < 0,001$). Pacienti vykazovali v 12. mesiaci aj stabilné alebo zlepšené koncové ukazovatele účinnosti v porovnaní so začiatkom. To bolo v súlade so zisteniami v placebom kontrolovanej štúdiu s patisíranom.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Onpattrom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri hATTR amyloidóze (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti Onpattru boli charakterizované meraním plazmatických koncentrácií patisírana a lipidových zložiek DLin-MC3-DMA a PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Absorpcia

Hodnoty presahujúce 95 % patisírana v obehu súvisia s lipidovými nanočasticami. Pri dávkovacej schéme 300 mikrogramov/kg každé 3 týždne bol rovnovážny stav dosiahnutý do 24 týždňov liečby. Odhadovaná priemerná hodnota \pm SD maximálnej koncentrácie (C_{max}), najnižšej koncentrácie (C_{min}) a plochy pod krivkou (AUC_{τ}) patisírana v ustálenom stave boli $7,15 \pm 2,14 \mu\text{g/ml}$, $0,021 \pm 0,044 \mu\text{g/ml}$ a $184 \pm 159 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ v danom poradí. Akumulácia AUC_{τ} bola 3,2-násobná v rovnovážnom stave v porovnaní s prvou dávkou.

Odhadovaná priemerná hodnota \pm SD C_{max} , C_{min} a AUC_{τ} DLin-MC3-DMA v ustálenom stave boli $40,2 \pm 11,5 \mu\text{g/ml}$; $1,75 \pm 0,698 \mu\text{g/ml}$ a $1403 \pm 105 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ v danom poradí. Akumulácia AUC_{τ} bola 1,76-násobná v rovnovážnom stave v porovnaní s prvou dávkou.

Odhadovaná priemerná hodnota \pm SD C_{max} , C_{trough} a AUC_{τ} PEG₂₀₀₀-C-DMG v ustálenom stave boli $4,22 \pm 1,22 \mu\text{g/ml}$; $0,0236 \pm 0,0093 \mu\text{g/ml}$ a $145 \pm 64,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ v danom poradí. V porovnaní s prvou dávkou nedošlo v rovnovážnom stave k žiadnej akumulácii AUC_{τ} .

Distribúcia

Väzba Onpattru na plazmatické proteíny je nízka, s hodnotou $\leq 2,1$ % väzby pozorovanej *in vitro* pri ľudskom sérovom albumíne a ľudskom α 1-kyslom glykoproteíne. Pri dávkovacej schéme 300 mikrogramov na kg každé 3 týždne bola priemerná hodnota \pm SD stabilizovaného objemu distribúcie (V_{ss}) patisírana, DLin-MC3-DMA a PEG₂₀₀₀-C-DMG $0,26 \pm 0,20 \text{ l/kg}$; $0,47 \pm 0,24 \text{ l/kg}$ a $0,13 \pm 0,05 \text{ l/kg}$ v uvedenom poradí.

Biotransformácia

Patisíran je metabolizovaný nukleázami na nukleotidy rozličnej dĺžky. DLin-MC3-DMA je primárne metabolizovaný hydrolyzou na kyselinu 4-dimethylaminobutánovú (DMBA). PEG₂₀₀₀-C-DMG je metabolizovaný minimálne alebo vôbec.

Eliminácia

Pri dávkovacej schéme 300 mikrogramov/kg každé 3 týždne bola priemerná hodnota \pm SD stabilizovanej plazmatickej koncentrácie (CL_{ss}) patisíranu $3,0 \pm 2,5$ ml/h/kg. Priemerná hodnota \pm SD polčasu konečnej eliminácie ($t_{1/2\beta}$) patisíranu bola $3,2 \pm 1,8$ dní. Menej ako 1 % patisíranu v podanej dávke sa objavilo neporušené v moči.

Odhadovaná priemerná hodnota \pm SD CL_{ss} DLin-MC3-DMA v ustálenom stave bola $2,1 \pm 0,8$ ml/h/kg. Približne 5,5 % DLin-MC3-DMA sa vo forme metabolitu (DMBA) objavilo po 96 hodinách v moči.

Odhadovaná priemerná hodnota \pm SD CL_{ss} PEG₂₀₀₀-C-DMG v ustálenom stave bola $2,1 \pm 0,6$ ml/h/kg. U potkanov a opíc je PEG₂₀₀₀-C-DMG vylučovaný nezmenený do žlče. Vylučovanie PEG₂₀₀₀-C-DMG u ľudí nebolo merané.

Linearita/nelinearita

Expozícia patisíranu a lipidovým zložkám (DLin-MC3-DMA a PEG₂₀₀₀-C-DMG) sa zvyšovala úmerne so zvyšovaním dávky v rámci rozsahu hodnotenom v klinických štúdiách (10 až 500 mikrogramov/kg). Patisíran a lipidové zložky prejavujú lineárnu a časovo nezávislú farmakokinetiku pri chronickom dávkovaní pri dávkovacej schéme 300 mikrogramov/kg každé 3 týždne.

Farmakokinetické/farmakodynamické vzťahy

Pri zvýšení dávky patisíranu došlo k vyššej redukcii hladiny TTR, pričom maximálne stabilizované redukcie pri expozíciách patisíranu sa dosiahli pri dávke 300 mikrogramov/kg každé 3 týždne.

Interakcie

Zložky Onpattro nie sú inhibítormi ani induktormi enzýmov cytochrómu P450 ani transportérov okrem CYP2B6 (pozri časť 4.5). Patisíran nie je substrátom enzýmov cytochrómu P450.

Špeciálne populácie

Pohlavie a rasa

V klinických štúdiách sa nezistili významné rozdielnosti v stabilizovaných farmakokinetických parametroch ani v redukcii hladiny TTR podľa pohlavia a rasy (belošskej oproti nebelošskej).

Hmotnosť

Žiadne údaje nie sú k dispozícii u pacientov vážiacich ≥ 110 kg.

Starší pacienti

V placebom kontrolovanej štúdií bolo 62 (41,9 %) pacientov liečených Onpattrom vo veku ≥ 65 rokov a 9 (6,1 %) pacientov bolo vo veku ≥ 75 rokov. Nezistili sa žiadne významné rozdielnosti v rovnovážnych farmakokinetických parametroch ani v redukcii hladiny TTR pri porovnaní pacientov vo veku < 65 rokov a vo veku ≥ 65 rokov.

Porucha funkcie pečene

Pri analýzach farmakokinetiky a farmakodynamiky u populácie sa neprejavil žiaden vplyv miernej poruchy funkcie pečene (bilirubín $\leq 1 \times$ HHN a AST $> 1 \times$ HHN, alebo bilirubín $> 1,0$ až $1,5 \times$ HHN a akákoľvek hodnota AST) na expozíciu patisíranom ani na redukciu hladiny TTR pri porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Onpattro nebolo skúmané u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene.

Transplantácia pečene

V klinickej štúdiu u pacientov s hATTR amyloidózou, ktorí predtým podstúpili transplantáciu pečene, boli farmakokinetické parametre v rovnovážnom stave a zníženie TTR porovnateľné s tými, ktoré sa pozorovali u pacientov bez transplantácie pečene.

Porucha funkcie obličiek

Pri analýzach farmakokinetiky a farmakodynamiky u populácie sa neprejavil žiaden vplyv miernej alebo stredne závažnej poruchy funkcie obličiek (eGFR ≥ 30 až < 90 ml/min/1,73 m²) na expozíciu patisíranom ani na redukciu hladiny TTR pri porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Onpattro nebolo skúmané u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s posledným štádiom ochorenia obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxikológia

U potkanov aj opíc boli pečeň a slezina hlavnými cieľovými orgánmi toxicity. Pri intravenóznom podávaní Onpattro došlo ku zvýšeniu sérových pečeňových markerov (alanínaminotransferáza [ALT], AST, alkalická fosfatáza [ALP] a/alebo celkový bilirubín) a k histopatologickým nálezom v pečeni (hepatocelulárna nekróza/jednobunková nekróza, zápal, pigmentová depozícia a/alebo monocytová infiltrácia) pri dávke > 100 mikrogramov/kg každé 4 týždne u potkanov a pri dávke $> 1,0$ mg/kg každé 3 týždne u opíc. V slezine bola u potkanov pozorovaná lymfoidná atrofia/nekróza a histiocytóza v bielej dreni a u opíc bola pozorovaná hypocelularita červenej drene.

Vo všeobecnosti pri všetkých nálezoch pozorovaných na konci podávania dávok v štúdiách zameraných na toxicitu u potkanov a opíc došlo buď k úplnému zotaveniu alebo k zníženiu ich závažnosti na konci 60- až 90-dňového obdobia pre zotavenie, čo naznačuje, že toxicity boli aspoň čiastočne reverzibilné.

Genotoxicita/Karcinogenita

Onpattro nevykazoval genotoxický potenciál *in vitro* a *in vivo* a nebol karcinogénny u transgénnych rasH2 myší.

Reprodukčná toxicita

Hoci u potkanov došlo pri použití náhrady patisíranu špecifickejšie pre potkanov k zníženiam sérových hladín TTR (≥ 90 %), tyroxínu (≥ 66 %) a vitamínu A (≥ 75 %), neboli zistené žiadne účinky na fertilitu u samcov alebo samíc, na embryo-fetálny vývin, ani na prenatálny/postnatálny vývin.

U králikov Onpattro viedol k spontánnym abortom, zníženému embryo-fetálnemu prežívaniu a zníženej fetálnej telesnej hmotnosti pri dávkach ≥ 1 mg/kg (ekvivalentná dávka u človeka [HED] 3,2-násobok odporúčanej dávky u človeka [RHD]). Patisíran nie je farmakologicky aktívny u králikov, tieto účinky nie sú spôsobené poklesom hladiny TTR, tyroxínu ani vitamínu A.

Intravenózne podávanie Onpattro nemalo žiaden účinok na hodnotenia reprodukcie u pohlavne zrejlých samcov makakov dlhochvostých.

Patisíran nebol prítomný v mlieku samíc potkanov, aj keď malé množstvá lipidovej zložky DLin-MC3-DMA a PEG₂₀₀₀-C-DMG boli prítomné v mlieku (do 7 % konkomitantných plazmatických koncentrácií u matky). Neboli pozorované žiadne nežiaduce účinky u mláďat.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraén-19-yl-4-(dimetylamino)butanoát)

PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]karbonylamino}propyl)- ω -metoxy, polyoxyetylén)

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

cholesterol
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
dihydrogenfosforečnan draselný, bezvodý
chlorid sodný
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené liekovky

3 roky.

Po zriedení

Chemická a fyzikálna stabilita lieku bola preukázaná po dobu 16 hodín pri izbovej teplote (do 30 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď po zriedení. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania lieku pred použitím zodpovedá používateľ. Doba uchovávania nemá prekročiť 16 hodín pri 2 °C až 8 °C alebo pri izbovej teplote (do 30 °C) vrátane času podávania infúzie.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.

Ak nie je k dispozícii chladnička, Onpattro sa môže uchovávať pri izbovej teplote do 25 °C po dobu 14 dní.

Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liekovka zo skla typu I s chlórbutylovou zátkou a hliníkovým výklopným uzáverom.
Veľkosť balenia je 1 liekovka obsahujúca 5 ml koncentrátu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek je určený len na jednorazové použitie.

Pred podaním intravenózneho infúzie sa Onpattro musí zriediť 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného. Zriedenie roztoku na infúzne podanie musí vykonať zdravotnícky pracovník za aseptických podmienok podľa nasledovných pokynov:

- Vyberte Onpattro z chladničky. Nepretrepávajte ani nemiešajte.
- Ak bola liekovka zmrazená, zlikvidujte ju.
- Vizuálne skontrolujte prítomnosť častíc alebo zmenu sfarbenia. Nepoužívajte, ak sú prítomné cudzorodé častice alebo došlo k zmene sfarbenia. Onpattro je biely až takmer biely, opalescentný, homogénny roztok. Na vnútornej stene liekovky, zvyčajne pod uzáverom, možno pozorovať bielu až žltobielu vrstvu. Kvalita lieku nie je za prítomnosti tejto bielej až žltobielej vrstvy ovplyvnená.
- Vypočítajte požadovaný objem Onpattro na základe odporúčaného dávkovania podľa telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2).
- Natiahnite celý objem jednej alebo viacerých liekoviek do jednej sterilnej injekčnej striekačky.
- Prefiltrujte Onpattro cez sterilný 0,45 mikrónový polyétersulfónový (PES) filter injekčnej striekačky do sterilnej nádoby.
- Sterilnou injekčnou striekačkou natiahnite požadovaný objem prefiltrovaného Onpattro zo sterilnej nádoby.
- Zriedte požadovaný objem prefiltrovaného Onpattro v infúznom vaku obsahujúcom 9 mg/ml (0,9 %) roztok chloridu sodného tak, aby celkový objem bol 200 ml. Infúzne vaky nesmú obsahovať bis-(2-etylhexyl)ftalát (DEHP).
- Roztok premiešajte opatrným prevrátením vaku. Nepretrepávajte. Nemiešajte ani neriedte s inými liekmi.
- Všetok nepoužitý objem Onpattro zlikvidujte. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1320/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. august 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 04. apríl 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Onpattro na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii musí dohodnúť s príslušným vnútroštátnym orgánom na obsahu a formáte vzdelávacích materiálov vrátane komunikačných médií, spôsobov distribúcie a akýchkoľvek iných aspektov programu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby vo všetkých členských štátoch, v ktorých je Onpattro uvedený na trh, boli zdravotníckym pracovníkom a pacientom poskytnuté vzdelávacie materiály, aby bola zaistená bezpečnosť a správne podávanie lieku v domácom prostredí a aby sa zabránilo a/alebo minimalizovalo dôležité identifikované riziko reakcií súvisiacich s podávaním infúzie (IRR).

Vzdelávací materiál pre zdravotníckych pracovníkov musí obsahovať informácie o:

- tom, ktorí pacienti sú vhodní na infúziu v domácom prostredí;
- požiadavkách na infúziu v domácom prostredí vrátane informácií o dostupnosti a podávaní vhodnej premedikácie v správnu dobu;

- vhodnej rýchlosti infúzie;
- príznakoch a prejavoch IRR;
- opatreniach, ktoré je potrebné vykonať v prípade IRR a v prípade núdze;
- krokoch, ktoré je potrebné zvážiť, aby sa zabránilo ďalším IRR;
- dôvodoch, ktoré môžu viesť lekárov k zváženiu ukončenia podávania infúzií v domácom prostredí a ich opätovnému podávaniu na klinike.

Vzdelávací materiál pre pacientov (sprievodca infúziami v domácom prostredí, v ktorom sú podrobne opísané kroky, ktoré je potrebné uskutočniť počas infúzie v domácom prostredí) musí obsahovať informácie o:

- tom, ako sa podáva infúzia;
- možnosti výskytu IRR;
- príznakoch a prejavoch IRR;
- tom, že pacienti musia okamžite informovať zdravotníckych pracovníkov, pokiaľ sa u nich objavia akékoľvek príznaky a prejavy IRR.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Onpattro 2 mg/ml infúzny koncentrát
patisíran

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml obsahuje patisíran sodný, čo zodpovedá 2 mg patisíraniu.

Každá liekovka obsahuje patisíran sodný, čo zodpovedá 10 mg patisíraniu vo forme lipidových nanočastíc.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

DLin-MC3-DMA
PEG₂₀₀₀-C-DMG
DSPC
cholesterol
heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
bezvodý dihydrogenfosforečnan draselný
chlorid sodný
voda na injekciu

Pre ďalšie informácie, pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

10 mg/5 ml
1 liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie po zriedení.

Nepretrepávajte ani nemiešajte.

Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1320/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Onpattro

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Onpattro 2 mg/ml sterilný koncentrát
patisíran
Na i.v. použitie po zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Nepretrepávajújte ani nemiešajte.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

10 mg/5 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa: Informácia pre pacienta

Onpattro 2 mg/ml infúzny koncentrát patisíran

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Onpattro a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Onpattro
3. Ako používať Onpattro
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Onpattro
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Onpattro a na čo sa používa

Liečivom v Onpattre je patisíran.

Onpattro je liek, ktorým sa lieči ochorenie vyskytujúce sa v rámci rodiny nazývané dedičná amyloidóza sprostredkovaná transtyretínom (hATTR amyloidóza).

hATTR amyloidóza je spôsobená problémami s bielkovinou v organizme nazývanou „transtyretín“ (TTR).

- Táto bielkovina sa tvorí predovšetkým v pečeni a v tele prenáša vitamín A a iné látky.
- U ľudí s týmto ochorením sa chybné tvarované bielkoviny TTR spolu zhľukujú a vytvárajú zhľuky nazývané „amyloidy“.
- Amyloid sa môže ukladať na nervoch, v srdci alebo na iných miestach v organizme a brániť v ich správnom fungovaní. To spôsobuje príznaky tohto ochorenia.

Onpattro účinkuje tak, že znižuje množstvo bielkoviny TTR, ktorá sa tvorí v pečeni.

- To znamená, že v krvi sa nachádza menej bielkoviny TTR, ktorá môže vytvárať amyloid.
- To môže pomôcť zmierňovať účinky tohto ochorenia.

Onpattro sa používa iba u dospelých pacientov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Onpattro

Nepoužívajte Onpattro

- ak ste niekedy mali závažnú alergickú reakciu na patisíran alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si nie ste istý, predtým, ako začnete používať Onpattro, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Onpattro.

Upozornenia a opatrenia

Reakcie súvisiace s podávaním infúzie

Onpattro sa podáva kvapkaním do žily (intravenóznou infúziou). Počas liečby Onpattrom sa môžu vyskytnúť reakcie na túto infúziu. Pred každým podaním infúzie vám budú podané lieky, ktoré pomáhajú znížiť pravdepodobnosť výskytu reakcií súvisiacich s podávaním infúzie (pozri časť 3 „Lieky podávané počas liečby Onpattrom“).

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek prejavy reakcie súvisiacej s podávaním infúzie, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře. Tieto prejavy sú uvedené na začiatku časti 4.

Ak sa u vás vyskytne reakcia súvisiaca s podávaním infúzie, váš lekár alebo zdravotná sestra vám môžu spomaliť alebo zastaviť podávanie infúzie a je možné, že budete musieť užiť iné lieky na zvládnutie príznakov. Keď tieto reakcie ustúpia alebo sa zmiernia, váš lekár alebo zdravotná sestra môže rozhodnúť, že znova začne podávať infúziu.

Nedostatok vitamínu A

Pri liečbe Onpattrom sa znižuje hladina vitamínu A v krvi. Váš lekár vám zmeria hladiny vitamínu A. Ak máte hladinu vitamínu A nízku, lekár počká, kým sa u vás hladina vitamínu A nevráti na normálnu úroveň a nestratia sa všetky príznaky spôsobené nedostatkom vitamínu A predtým, ako začnete liečbu Onpattrom. Príznaky nedostatku vitamínu A môžu zahŕňať:

- zhoršenie nočného videnia, suché oči, slabý zrak, rozmazané alebo zakalené videnie

Pokiaľ máte pri používaní Onpattro problémy s videním alebo akékoľvek iné problémy s očami, obráťte sa na svojho lekára. Váš lekár vás môže v prípade potreby poslať na vyšetrenie k očnému lekárovi.

Váš lekár vám odporučí, aby ste počas liečby Onpattrom denne užívali doplnok obsahujúci vitamín A.

Príliš vysoké aj príliš nízke hladiny vitamínu A môžu poškodiť vývoj vášho nenarodeného dieťaťa. Ženy v plodnom veku preto nesmú byť pred začiatkom liečby Onpattrom tehotné a musia používať účinnú antikoncepciu (pozri časť „Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia“ nižšie).

Ak plánujete otehotnieť, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste prestali užívať Onpattro. Váš lekár sa predtým, ako sa pokúsíte otehotnieť, uistí, že sa hladiny vitamínu A vrátili do normálu.

Ak ste neplánovane otehotneli, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste prestali užívať Onpattro. Počas prvých 3 mesiacov tehotenstva vám váš lekár môže odporučiť, aby ste prestali užívať doplnok obsahujúci vitamín A. Ak sa hladiny vitamínu A v krvi nevrátia do normálu, pokračujte počas posledných 6 mesiacov tehotenstva v užívaní doplnku obsahujúceho vitamín A, kvôli zvýšenému riziku nedostatku vitamínu A počas posledných 3 mesiacov vášho tehotenstva.

Deti a dospelí

Onpattro sa nesmie podávať deťom a dospelým vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Onpattro

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře. Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestře, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov, pretože môže byť potrebné, aby vám lekár zmenil dávku:

- Bupropión, liek používaný na liečbu depresie alebo pri odvykaní od fajčenia
- Efavirenz, liek používaný na liečbu HIV infekcie a AIDS

Tehotenstvo, dojčenie a antikoncepcia

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ženy v plodnom veku

Onpattro znižuje vo vašej krvi hladinu vitamínu A, ktorý je dôležitý pre normálny vývoj vášho nenarodeného dieťaťa. Ak ste žena v plodnom veku, musíte počas liečby Onpattrom používať účinnú antikoncepciu. Poradte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou o vhodných metódach antikoncepcie. Pred začiatkom liečby Onpattrom je potrebné vylúčiť tehotenstvo.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, nepoužívajte Onpattro, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár. Ak ste v plodnom veku a plánujete používať Onpattro, máte používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Zložky Onpattro môžu prechádzať do materského mlieka. Poradte sa so svojim lekárom o ukončení dojčenia alebo liečby Onpattrom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Onpattro nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Váš lekár vám povie, či váš stav umožňuje bezpečne viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Onpattro obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 3,99 miligramov (mg) sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v jednom mililitri (ml). To sa rovná 0,2 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako používať Onpattro

Koľko Onpattro vám bude podané

- Váš lekár podľa vašej telesnej hmotnosti vypočíta, koľko Onpattro vám má byť podané.
- Zvyčajná dávka Onpattro je 300 mikrogramov na kilogram (kg) telesnej hmotnosti podávaná každé 3 týždne.

Ako sa Onpattro podáva

- Onpattro vám podá lekár alebo zdravotná sestra.
- Zvyčajne sa podáva po dobu približne 80 minút kvapkaním do žily (intravenóznou infúziou).

Ak nemáte problémy s infúziami podávanými na klinike, váš lekár vám môže navrhnúť, že infúzie vám môže podávať zdravotnícky pracovník v domácom prostredí.

Lieky podávané počas liečby Onpattrom

Asi 60 minút pred každým podaním infúzie Onpattro vám budú podané lieky, ktoré pomáhajú znížiť riziko výskytu reakcií súvisiacich s podávaním infúzie (pozri časť 4). Patria k nim lieky proti alergii, kortikosteroidy (lieky potláčajúce zápal) a lieky proti bolesti.

Ako dlho sa Onpattro používa

Váš lekár vám povie, ako dlho musíte užívať Onpattro. Neprerušujte liečbu Onpattrom, pokiaľ vám to nenariadi váš lekár.

Ak vám podajú viac Onpattro, ako máte použiť

Tento liek vám podá váš lekár alebo zdravotná sestra. V nepravdepodobnom prípade, že vám bude podaná príliš veľká dávka (predávkovanie), váš lekár alebo zdravotná sestra skontrolujú, či sa u vás nevyskytnú vedľajšie účinky.

Ak vynecháte dávku Onpattro

Ak nenavštívite lekára alebo zdravotnú sestru, aby vám podali Onpattro, požiadajte ich, aby vás objednali na iný termín.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Reakcie súvisiace s podávaním infúzie

Reakcie súvisiace s podávaním infúzie sú veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí).

Ihneď povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledovných prejavov reakcie súvisiacej s podávaním infúzie. Môžu vám spomaliť alebo zastaviť podávanie infúzie a je možné, že budete musieť užiť iné lieky na zvládnutie reakcie.

- Bolesť žalúdka
- Nevoľnosť (nauzea)
- Bolesť tela vrátane bolesti chrbta, krku a kĺbov
- Bolesť hlavy
- Pocit únavy
- Zimnica
- Závrat
- Kašeľ, pocit dýchavičnosti alebo iné ťažkosti s dýchaním
- Sčervenanie v tvári alebo na tele (nával), teplá koža, vyrážka alebo svrbenie
- Neprijemné pocity alebo bolesti na hrudi
- Zrýchlený tep srdca
- Vysoký alebo nízky krvný tlak; niektorí pacienti počas infúzie omdleli kvôli nízkemu krvnému tlaku
- Bolesť, začervenanie, pocit pálenia alebo opuch v mieste podania infúzie alebo v jeho okolí
- Opuch tváre
- Zmeny vo zvuku alebo v tóne vášho hlasu (chrapot)

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak spozorujete niektorý z nasledovných vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí

- Opuch rúk alebo nôh (periférny edém)

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí

- Bolesť kĺbov (artralgia)
- Svalové kŕče
- Tráviace ťažkosti (dyspepsia)
- Dýchavičnosť (dyspnoe)
- Sčervenanie kože (erytém)
- Pocit závratu alebo mdloby (vertigo)
- Upchatý nos alebo nádcha (rinitída)
- Podráždenie alebo infekcia dýchacích ciest (sinusitída, bronchitída)

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí

- Presakovanie lieku do okolitého tkaniva v mieste vpichu, čo môže spôsobiť opuch alebo začervenanie

Ak spozorujete niektorý z vyššie uvedených vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Onpattro

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Ak nie k dispozícii chladnička, Onpattro sa môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) po dobu 14 dní.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Zdravotnícky pracovník zlikviduje nepoužitý liek. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Onpattro obsahuje

- Liečivo je patisíran.
- Každý ml obsahuje patisíran sodný, čo zodpovedá 2 mg patisíranu.
- Každá liekovka obsahuje patisíran sodný, čo zodpovedá 10 mg patisíranu.
- Pomocné látky sú DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraén-19-yl-4-(dimetylamino) butanoát); PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]karbonylamino} propyl)- ω -metoxy, polyoxyetylén); DSPC (1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-fosfocholín); cholesterol; heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného; bezvodý dihydrogenfosforečnan draselný; chlorid sodný a voda na injekciu (pozri časť 2 „Onpattro obsahuje sodík“).

Ako vyzerá Onpattro a obsah balenia

- Onpattro je biely až takmer biely, opalescentný, homogénny infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).
- Onpattro sa dodáva v škatuliach obsahujúcich jednu liekovku v jednej škatuli.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Pre akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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@genesispharmagroup.com

България

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

France

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

Slovenija

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

Hrvatska

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

Ireland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 1800 924260 (+353 818 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@genesispharmagroup.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Požadovaná premedikácia

Všetci pacienti musia pred podaním Onpattra dostať premedikáciu na zníženie rizika vzniku reakcií súvisiacich s podávaním infúzie (infusion-related reaction, IRR). Každý z nasledujúcich liekov má byť podaný v deň podania infúzie Onpattra najmenej 60 minút pred začatím infúzie:

- intravenózne podávaný kortikosteroid (10 mg dexametazón alebo ekvivalent)
- perorálne podávaný paracetamol (500 mg)
- intravenózne podávaný blokátor H₁-receptorov (50 mg difenhydramín alebo ekvivalent)
- intravenózne podávaný blokátor H₂-receptorov (50 mg ranitidín alebo ekvivalent)

Ak niektoré premedikácie nie sú dostupné alebo nie sú tolerované pri intravenóznom podaní, môžu byť perorálne podané ekvivalenty.

Ak je to klinicky indikované, dávka kortikosteroidu môže byť postupne s každou dávkou znižovaná maximálne o 2,5 mg na minimálnu dávku 5 mg dexametazónu (intravenózne, i.v.) alebo ekvivalentnú dávku. Pred každým znížením dávky kortikosteroidu v rámci premedikácie musia byť pacientovi podané aspoň 3 po sebe nasledujúce infúzie Onpattra bez toho, aby sa u neho objavili IRR.

V prípade potreby môžu byť podané dodatočné alebo vyššie dávky jednej alebo viacerých premedikácií na zníženie rizika vzniku IRR.

Príprava roztoku na infúziu

Tento liek je určený len na jednorazové použitie.

Pred podaním intravenózne infúzie sa Onpattro musí zriediť s 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného. Zriedenie roztoku na infúzne podanie musí vykonať zdravotnícky pracovník za aseptických podmienok podľa nasledovných pokynov:

- Vyberte Onpattro z chladničky. Nepretrepávajte ani nemiešajte.
- Ak bola liekovka zmrazená, zlikvidujte ju.
- Vizualne skontrolujte prítomnosť častíc alebo zmenu sfarbenia. Nepoužívajte, ak sú prítomné cudzorodé častice alebo došlo k zmene sfarbenia. Onpattro je biely až takmer biely, opalescentný, homogénny roztok. Na vnútornej stene liekovky, zvyčajne pod uzáverom, možno pozorovať bielu až takmer bielu vrstvu. Kvalita lieku nie je za prítomnosti tejto bielej až takmer bielej vrstvy ovplyvnená.
- Vypočítajte požadovaný objem Onpattra na základe odporúčaného dávkovania podľa telesnej hmotnosti.
- Natiahnite celý objem jednej alebo viacerých liekoviek do jednej sterilnej injekčnej striekačky
- Prefiltrujte Onpattro cez sterilný 0,45 mikrónový polyétersulfónový (PES) filter injekčnej striekačky do sterilnej nádoby.
- Sterilnou injekčnou striekačkou natiahnite požadovaný objem prefiltrovaného Onpattra zo sterilnej nádoby.
- Zriedte požadovaný objem prefiltrovaného Onpattra v infúznom vaku obsahujúcom 9 mg/ml (0,9 %) roztok chloridu sodného tak, aby celkový objem bol 200 ml. Infúzne vaky nesmú neobsahovať bis-(2-etylhexyl)ftalát (DEHP).
- Roztok premiešajte opatrným prevrátením vaku. Nepretrepávajte. Nemiešajte ani neriedte s inými liekmi.
- Všetok nepoužitý objem Onpattra zlikvidujte. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.
- Onpattro neobsahuje konzervačné látky. Zriedený roztok sa má použiť ihneď po jeho príprave. Ak sa nepoužije ihneď, zriedený roztok uchovávať v infúznom vaku pri izbovej teplote (do 30 °C) alebo pri 2 °C až 8 °C najviac 16 hodín (vrátane času podávania infúzie). Neuchovávať v mrazničke.

Podávanie

Onpattro je určený na intravenózne použitie.

- Pred podaním intravenózne infúzie sa Onpattro musí zriediť.
- Musí sa použiť príslušná hadička s infúznou súpravou obsahujúcou 1,2 mikrónový polyétersulfónový (PES) infúzny filter. Infúzne súpravy nesmú obsahovať bis-(2-etylhexyl)ftalát (DEHP).
- Zriedený roztok Onpattra sa má podávať intravenóznou infúziou po dobu približne 80 minút so začiatočnou rýchlosťou podávania infúzie približne 1 ml/min počas prvých 15 minút, potom sa má rýchlosť zvýšiť približne na 3 ml/min až do konca podávania infúzie. V prípade výskytu IRR sa môže dĺžka trvania podávania infúzie predĺžiť.
- Onpattro sa musí podávať cez bezpečný a voľný vstup do žily. Miesto podávania infúzie sa má sledovať kvôli novej infiltrácii počas podávania infúzie. Suspektná extravazácia sa má ošetriť v súlade s miestnym štandardným postupom týkajúcim sa nevezikantov.
- Pacienta je potrebné počas podávania infúzie sledovať, a ak je to klinicky indikované, tak aj po podaní infúzie.
- Po dokončení podávania infúzie sa má súprava na intravenózne podávanie prepláchnuť 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného, aby sa zabezpečilo podanie celého lieku.
-

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK
ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre patisíran dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o dysfónii z klinického skúšania (klinických skúšaní) a spontánných hlásení zahŕňajúcich v niektorých prípadoch úzky časový súvis, pozitívny de-challenge (vymiznutie nežiaduceho účinku po prerušení liečby) a/alebo re-challenge (opätovný výskyt nežiaduceho účinku po opakovanom začatí liečby) a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku považuje spravodajca výboru PRAC príčinný vzťah medzi patisíranom a dysfóniou prinajmenšom za opodstatnenú možnosť. Spravodajca výboru PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce patisíran je potrebné príslušným spôsobom zmeniť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre patisíran je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) patisíran je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).