

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Onpattro 2 mg/ml infúzny koncentrát

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Každá liekovka obsahuje patisíran sodný, čo zodpovedá 10 mg patisíranu 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: 6,3 – 7,5).

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Onpattro je indikovaný na liečbu dedičnej formy amyloidózy sprostredkovanej transtyreťínom (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  $\geq 100$  kg je maximálna odporúčaná dávka 30 mg.

Pacientom používajúcim Onpattro sa odporúča dopĺňať vitamín A v dennej dávke približne 2500 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 H<sub>1</sub>-receptorov (50 mg difenhydramín alebo ekvivalent),
- intravenózne podávaný blokátor H<sub>2</sub>-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  $\geq 65$  rokov (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (bilirubín  $\leq 1$  x HHN a 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).

##### *Transplantácia pečene*

Onpattro nebol skúmaný u pacientov s predchádzajúcou transplantáciou pečene, nevyžaduje sa však žiadna úprava dávok.

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [estimated glomerular filtration rate, eGFR]  $\geq 30$  až  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 dospelujúcich 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 pozri v časti 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 Onpattra 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).
- Onpattra 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 zväziť podávanie infúzie Onpattra v domácom prostredí. Rozhodnutie o podávaní infúzií pacientovi v domácom prostredí sa má vykonať na základe zhodnotenia a odporúčania ošetrovateľom. Podávanie infúzií v domácom prostredí má vykonávať zdravotnícky pracovník.

### 4.3 Kontraindikácie

Závažná precitlivosť (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 prvú IRR počas prvých 2 infúzií (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách boli najčastejšími príznakmi (hlásenými u  $\geq 2$  % 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 Onpattra dostať premedikácie, a to najmenej 60 minút pred začatím infúzie (pozri časť 4.2). V prípade výskytu IRR sa má zväziť 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 zväziť jej obnovenie pomalšou rýchlosťou. V prípade výskytu závažnej alebo život ohrozujúcej IRR sa má podávanie infúzie Onpattra 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 Onpattrom 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 Onpattra musia užívať perorálny doplnok obsahujúci vitamín A v dennej dávke približne 2500 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 šeroslepoty, 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 Onpattru 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 2500 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 2500 IU.

#### Pomocné látky

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. Neočakáva sa, že Onpattro bude ovplyvňovaný inhibítormi alebo induktormi enzýmov cytochrómu P450 alebo že bude spôsobovať liekové interakcie okrem indukcie a časovo závislej inhibície CYP2B6 *in vitro*. Celkový účinok na substráty CYP2B6 (napr. bupropión a efavirenz) *in vivo* nie je známy.

#### 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 Onpattru 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 Onpattru 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. Dostupné toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie malého množstva lipidových zložiek Dlin-MC3-DMA a PEG<sub>2000</sub>-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 %). Jedinou nežiaducou reakciou, ktorá viedla k prerušeniu liečby Onpattrom, bola reakcia súvisiaca s infúziou (0,7 %).

### 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 ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ )

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

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Frekvencia</b>
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
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, neprijemné 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 H<sub>1</sub>-receptorov a H<sub>2</sub>-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. 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.

### Imunogenita

Protilátky proti lieku Onpattro boli hodnotené meraním hladín protilátok špecifických pre PEG<sub>2000</sub>-C-DMG, lipidová zložka exponovaná na povrchu Onpattro. 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 Onpattru.

#### 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

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

V tejto štúdií 148 pacientov používalo Onpattro 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 ( $\geq 5$  %) 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 1. 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  $\geq 13$  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 <sup>a</sup>	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		
<b>Primárny</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>Sekundárny</b>						
Norfolk 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
Test chôdze na 10 metrov (m/sek) <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 31 <sup>b</sup>	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)

<sup>a</sup>Všetky ukazovatele analyzované metódou opakovaných meraní modelu zmiešaného účinku (mixed-effect model repeated measures, MMRM).

<sup>b</sup>Nižšie číslo indikuje menšie postihnutie/menej príznakov.

<sup>c</sup>Vyššie číslo indikuje menšie postihnutie/menšiu poruchu.

<sup>d</sup>mBMI: index telesnej hmotnosti (body mass index, BMI; kg/m<sup>2</sup>) 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 závažnostiach 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.

## 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 patisiranu a lipidových zložiek DLin-MC3-DMA a PEG<sub>2000</sub>-C-DMG.

### Absorpcia

Hodnoty presahujúce 95 % patisiranu v obehú 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 ( $AUC_{\tau}$ ) patisiranu 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  $AUC_{\tau}$  bola 3,2-násobná v rovnovážnom stave v porovnaní s prvou dávkou.

Odhadovaná priemerná hodnota  $\pm$  SD  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  a  $AUC_{\tau}$  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  $AUC_{\tau}$  bola 1,76-násobná v rovnovážnom stave v porovnaní s prvou dávkou.

Odhadovaná priemerná hodnota  $\pm$  SD  $C_{max}$ ,  $C_{trough}$  a  $AUC_{\tau}$  PEG<sub>2000</sub>-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  $AUC_{\tau}$ .

### Distribúcia

Väzba Onpattru na plazmatické proteíny je nízka, s hodnotou  $\leq 2,1$  % väzby pozorovanej *in vitro* pri ľudskom sérovom albumíne a ľudskom  $\alpha$ 1-kyslom glykoproteíne. Pri dávkovacej schéme 300 mikrogramov na kg každé 3 týždne bola priemerná hodnota  $\pm$  SD stabilizovaného objemu distribúcie ( $V_{ss}$ ) patisiranu, DLin-MC3-DMA a PEG<sub>2000</sub>-C-DMG  $0,26 \pm 0,20$  l/kg;  $0,47 \pm 0,24$  l/kg a  $0,13 \pm 0,05$  l/kg v uvedenom poradí.

### Biotransformácia

Patisiran je metabolizovaný nukleázami na nukleotidy rozličnej dĺžky. DLin-MC3-DMA je primárne metabolizovaný hydrolýzou na kyselinu 4-dimetylaminobutánovú (DMBA). PEG<sub>2000</sub>-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 ( $CL_{ss}$ ) patisiranu  $3,0 \pm 2,5$  ml/h/kg. Priemerná hodnota  $\pm$  SD polčasu konečnej eliminácie ( $t_{1/2\beta}$ ) patisiranu bola  $3,2 \pm 1,8$  dní. Menej ako 1 % patisiranu 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  $CL_{ss}$  PEG<sub>2000</sub>-C-DMG v ustálenom stave bola  $2,1 \pm 0,6$  ml/h/kg. U potkanov a opíc je PEG<sub>2000</sub>-C-DMG vylučovaný nezmenený do žlče. Vylučovanie PEG<sub>2000</sub>-C-DMG u ľudí nebolo merané.

## Linearita/nelinearita

Expozícia patisíranu a lipidovým zložkám (DLin-MC3-DMA a PEG<sub>2000</sub>-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  $\geq 110$  kg.

### *Starší pacienti*

V placebom kontrolovanej štúdií bolo 62 (41,9 %) pacientov liečených Onpattrom vo veku  $\geq 65$  rokov a 9 (6,1 %) pacientov bolo vo veku  $\geq 75$  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  $\geq 65$  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 redukciiu hladiny TTR pri porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. Onpattro nebolo skúmané u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene.

### *Porucha funkcie obličiek*

Pri analýzach farmakokinetiky a farmakodynamiky u populácie sa neprejavil žiaden vplyv miernej alebo stredne závažnej poruchy funkcie obličiek (eGFR  $\geq 30$  až  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) na expozíciu patisíranom ani na redukciiu 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 (ALT, AST, ALP a/alebo celkový bilirubínu) 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

Onpatro 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 špecifickej pre potkanov k zníženiam sérových hladín TTR ( $\geq 90\%$ ), tyroxínu ( $\geq 66\%$ ) a vitamínu A ( $\geq 75\%$ ), neboli zistené žiadne účinky na fertilitu u samcov alebo samíc, na embryo-fetálny vývin, ani na prenatálny/postnatálny vývin.

U králikov Onpatro viedol k spontánnym abortom, zníženému embryo-fetálnemu prežívaniu a zníženej fetálnej telesnej hmotnosti pri dávkach  $\geq 1$  mg/kg (HED 3,2-násobok RHD). Patisíran nie je farmakologicky aktívny u králikov, tieto účinky nie sú spôsobené poklesom hladiny TTR, tyroxínu ani vitamínu A.

Intravenózne podávanie Onpattra nemalo žiaden účinok na hodnotenia reprodukcie u pohlavne zreých samcov makakov dlhochvostých.

Patisíran nebol prítomný v mlieku samíc potkanov, aj keď malé množstvá lipidovej zložky DLin-MC3-DMA a PEG<sub>2000</sub>-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)

PEG<sub>2000</sub>-C-DMG ( $\alpha$ -(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]karbonylamino}propyl)- $\omega$ -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

36 mesiacov.

## 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**

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).  
Neuchovávajte 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**

5 ml koncentrát v liekovke zo skla typu I s chlórbutylovou zátkou a hliníkovým výklopným uzáverom. Veľkosť balenia je 1 liekovka.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Tento liek je určený len na jednorazové použitie.

Pred podaním intravenózne 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

## **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 (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE 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 (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) 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.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **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 Onpattru 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;
- príznakov 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;
- príznakov 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 2 mg patisíranu.

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

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

DLin-MC3-DMA  
PEG<sub>2000</sub>-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 DOHLĀDU 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

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**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 ATTR amyloidóza (z anglického hereditary ATTR, hATTR).

hATTR amyloidóza je spôsobená problémami s bielkovinou v organizme nazývanou „transtretín“ (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 sestre. 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, a ak budú nízke, bude potrebné ich spolu s akýmkoľvek príznakmi nedostatku vitamínu A pred začiatkom liečby Onpattrom upraviť na normálne. 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 sestre. Je dôležité, aby ste povedali svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, 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 miligramov 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**

Pred každým podaním infúzie Onpattro vám budú podané lieky, ktoré pomáhajú znížiť riziko výskytu reakcií súvisiacich s podávaním infúzie. Patria k nim lieky proti alergií, 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 nevyskytli 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 neprejavia 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

### **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 uchovávajte 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.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte 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 patisíraniu.
- Každá 5 ml liekovka obsahuje patisíran sodný, čo zodpovedá 10 mg patisíraniu.
- Pomocné látky sú DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriakonta-6,9,28,31-tetraén-19-yl-4-(dimetylamino) butanoát); PEG<sub>2000</sub>-C-DMG ( $\alpha$ -(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]karbonylamino}propyl)- $\omega$ -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.
- 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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

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

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

**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 Onpattro dostať premedikáciu na zníženie rizika vzniku reakcií súvisiacich s podávaním infúzie (infusion-related reaction, IRR). 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 H<sub>1</sub>-receptorov (50 mg difenhydramín alebo ekvivalent)
- intravenózne podávaný blokátor H<sub>2</sub>-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 Onpattro 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.
- 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 takmer bielu vrstvu. Kvalita lieku nie je za prítomnosti tejto bielej až takmer bielej vrstvy ovplyvnená.
- Vypočítajte požadovaný objem Onpattro 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 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 neobsahovať bis-(2-etylhexyl)ftalát (DEHP).



- Roztok premiešajte opatrným prevrátením vaku. Nepretrepávajte. Nemiešajte ani neried'te s inými liekmi.
- Všetok nepoužitý objem Onpattro 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 Onpattro 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 nožnej 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:

S ohľadom na dostupné údaje zo spontánnych hlásení týkajúce sa svrbenia, PRAC považuje kauzálny vzťah medzi patisíranom a svrbením ako prejavom reakcií súvisiacich s infúziou za minimálne odôvodnenú možnosť. PRAC rozhodol, že informácie o liekoch obsahujúcich patisíran majú byť príslušným spôsobom upravené.

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).