

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Onpattro 2 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient du patisiran sodique correspondant à 2 mg de patisiran.

Chaque flacon contient du patisiran sodique correspondant à 10 mg de patisiran formulé sous la forme de nanoparticules lipidiques.

Excipients à effet notoire

Chaque mL de solution à diluer contient 3,99 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

Solution homogène, opalescente, de couleur blanc à blanc cassé (pH d'environ 7).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Onpattro est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'amylose.

Posologie

La posologie recommandée d'Onpattro est de 300 microgrammes par kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse (IV) une fois toutes les 3 semaines.

La posologie est calculée d'après le poids corporel actuel du patient. Pour les patients de poids ≥ 100 kg, la posologie maximale recommandée est de 30 mg.

Le traitement doit être instauré le plus tôt possible après l'apparition des symptômes (voir rubrique 5.1). La décision de poursuivre le traitement chez les patients dont la maladie progresse vers une polyneuropathie de stade 3 doit être prise selon l'appréciation du médecin, en fonction de l'évaluation globale des bénéfices et des risques (voir rubrique 5.1).

Une supplémentation en vitamine A à la dose d'environ 2 500 UI de vitamine A par jour est recommandée pour les patients traités par Onpattro (voir rubrique 4.4).

Prémédication requise

Tous les patients doivent recevoir une prémédication avant l'administration d'Onpattro afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (RLP) (voir rubrique 4.4). Chacun des médicaments suivants doit être administré le jour de la perfusion d'Onpattro, au moins 60 minutes avant le début de la perfusion :

- Corticoïdes intraveineux (10 mg de dexaméthasone ou son équivalent)
- Paracétamol oral (500 mg)
- Antihistaminique H1 par voie intraveineuse (50 mg de diphénhydramine ou son équivalent)
- Antihistaminique H2 par voie intraveineuse (50 mg de ranitidine ou son équivalent)

Pour les médicaments non disponibles ou non tolérés par voie intraveineuse, des équivalents peuvent être administrés par voie orale.

Si le tableau clinique le justifie, la corticothérapie peut être diminuée par palier ne dépassant pas 2,5 mg jusqu'à une dose minimum de 5 mg de dexaméthasone (IV), ou équivalent. Les patients doivent recevoir au moins 3 perfusions IV consécutives d'Onpattro, sans survenue de RLP avant toute réduction de la prémédication par corticoïdes.

Des doses supplémentaires ou plus élevées d'un ou plusieurs médicaments utilisés en prémédication peuvent être administrées, si nécessaire, pour réduire le risque de RLP (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, Onpattro doit être administré dès que possible.

- Si Onpattro est administré dans les 3 jours suivant l'oubli de la dose, il faut poursuivre l'administration en suivant le calendrier initial des perfusions du patient.
- Si Onpattro est administré plus de 3 jours après l'oubli de la dose, il faut poursuivre l'administration toutes les 3 semaines à compter de la date de la nouvelle perfusion.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ 1 x la limite supérieure de la normale [LSN] et aspartate aminotransférase [AST] > 1 x LSN, ou bilirubine $> 1,0$ à $1,5$ x LSN et tout autre taux d'AST). Onpattro n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et ne doit pas être utilisé chez ces patients sauf si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] ≥ 30 à < 90 mL/min/1,73 m²). Onpattro n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale au stade terminal et ne doit pas être utilisé chez ces patients sauf si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Onpattro chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Onpattro est destiné à un usage intraveineux.

- Onpattro doit être dilué avant la perfusion intraveineuse (voir rubrique 6.6).
- Une ligne de perfusion dédiée contenant un filtre en polyéthylsulfone (PES) de 1,2 microns pour perfusion en ligne doit être utilisée. L'ensemble du matériel et des lignes de perfusion doivent être exempt de di(2-éthylhexyle)phtalate (DEHP).
- La solution diluée d'Onpattro doit être perfusée par voie intraveineuse, sur une durée de 80 minutes environ, à un débit initial de perfusion d'environ 1 mL/min pendant les 15 premières minutes, suivi d'un débit augmenté à environ 3 mL/min pour le reste de la perfusion. La durée de la perfusion pourra être prolongée en cas de RLP (voir rubrique 4.4).
- Onpattro doit être administré par le biais d'une ligne d'accès veineux à écoulement libre. Le site de perfusion doit être contrôlé pour déceler toute infiltration éventuelle pendant l'administration. Une suspicion d'extravasation doit être prise en charge conformément aux pratiques standard locales pour les agents non-vésicants.
- Le patient doit être surveillé pendant la perfusion et, si le tableau clinique le justifie, après la perfusion (voir rubrique 4.4).
- À l'issue de la perfusion, la ligne d'administration intraveineuse doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour avoir l'assurance que tout le médicament a été administré.

La perfusion d'Onpattro à domicile peut être envisagée pour les patients qui ont bien toléré au moins 3 perfusions en l'établissement de soins. La décision d'administrer des perfusions à domicile pour un patient doit être prise après évaluation et recommandation du médecin référent. Les perfusions à domicile doivent être effectuées par un professionnel de santé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité grave (p. ex. anaphylaxie) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions liées à la perfusion (RLP)

Des RLP ont été observées chez des patients traités par Onpattro. Chez les patients qui ont connu une RLP, la majorité d'entre eux ont présenté leur première RLP au cours des 2 premières perfusions (voir rubrique 4.8). Dans l'ensemble des études cliniques, les symptômes de RLP les plus fréquents (signalés chez ≥ 2 % des patients) étaient des bouffées vasomotrices, des douleurs dorsales, des nausées, des douleurs abdominales, une dyspnée et des céphalées. Les RLP peuvent également inclure l'hypotension et la syncope.

Pour réduire le risque de RLP, les patients doivent recevoir une prémédication le jour de la perfusion d'Onpattro, au moins 60 minutes avant le début de la perfusion (voir rubrique 4.2). Si une RLP se produit, le ralentissement ou l'interruption de la perfusion et l'instauration d'une prise en charge médicale (p. ex. corticoïdes ou autre traitement symptomatique) doivent être envisagés en fonction du tableau clinique. Si la perfusion est interrompue, la reprise de la perfusion à un débit plus lent peut être envisagée après la disparition des symptômes. La perfusion doit être arrêtée dans le cas d'une RLP grave ou mettant en jeu le pronostic vital.

Certains patients qui présentent des RLP peuvent bénéficier d'un débit de perfusion plus lent, ou de doses supplémentaires ou plus élevées d'un ou plusieurs médicaments utilisés en prémédication, lors des perfusions ultérieures pour réduire le risque de RLP.

Carence en vitamine A

En réduisant le taux de protéine TTR sérique, le traitement par Onpattro entraîne une diminution des taux sériques de vitamine A (rétinol) (voir rubrique 5.1). Les taux sériques de vitamine A se situant en-dessous de la limite inférieure de la normale doivent être corrigés et tout symptôme ou signe oculaire dû à une carence en vitamine A doit être évalué avant l'instauration du traitement.

Les patients traités par Onpattro doivent prendre une supplémentation orale d'environ 2 500 UI de vitamine A par jour afin de réduire le risque potentiel de toxicité oculaire due à une carence en vitamine A. Une consultation chez un ophtalmologue est recommandée chez les patients présentant des symptômes oculaires pouvant indiquer une carence en vitamine A, notamment une vision nocturne réduite ou une cécité nocturne, une sécheresse oculaire persistante, une inflammation oculaire, une inflammation ou une ulcération de la cornée, un épaississement ou une perforation de la cornée.

Les taux sériques de vitamine A ne doivent pas servir à guider la supplémentation en vitamine A pendant le traitement par Onpattro (voir rubrique 4.5).

Au cours des 60 premiers jours de la grossesse, des taux de vitamine A trop élevés ou trop faibles peuvent être associés à un risque accru de malformation fœtale. Par conséquent, toute grossesse doit être exclue avant l'instauration d'un traitement par Onpattro et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace. Si une femme planifie une grossesse, Onpattro et la supplémentation en vitamine A doivent être interrompus et les taux sériques de vitamine A doivent être surveillés et revenus à la normale avant la tentative de conception.

En cas de grossesse non planifiée, le traitement par Onpattro doit être interrompu (voir rubrique 4.6). La supplémentation en vitamine A doit être interrompue pendant le premier trimestre, sauf si la femme enceinte présente des signes cliniques de déficit en vitamine A. En cas de présence de ces signes cliniques, la supplémentation en vitamine A ne doit pas dépasser 2 500 UI par jour. Par la suite, une supplémentation en vitamine A de 2 500 UI par jour devra être reprise aux deuxième et troisième trimestres si les taux sériques de vitamine A ne sont pas revenus à la normale, en raison du risque accru de carence en vitamine A au troisième trimestre.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 3,99 mg de sodium par mL, ce qui équivaut à 0,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée. À des doses supérieures à la dose pertinente sur le plan clinique, une induction et une inhibition temps-dépendante du CYP2B6 ont été observées *in vitro*. L'effet net sur les substrats du CYP2B6 (par exemple, le bupropion et l'éfavirenz) *in vivo* n'est pas connu.

Onpattro ne devrait pas provoquer d'interactions ni être influencé par des inhibiteurs ou des inducteurs des enzymes du cytochrome P450.

Mesure du taux de vitamine A

La TTR sérique est un transporteur de la protéine de liaison au rétinol, qui facilite le transport de la vitamine A dans le sang. Le traitement par Onpattro réduit les taux sériques de TTR, ce qui entraîne une réduction des taux de protéine de liaison au rétinol et de vitamine A dans le sérum. Cependant, le transport et l'absorption tissulaire de la vitamine A peuvent intervenir par d'autres mécanismes en l'absence de protéine de liaison au rétinol. Par conséquent, pendant le traitement par Onpattro, les analyses de laboratoire mesurant le taux sérique de vitamine A ne reflètent pas la quantité totale de vitamine A dans l'organisme et ne doivent pas être utilisés pour orienter la supplémentation en vitamine A (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Le traitement par Onpattro diminue les taux sériques de vitamine A. Des taux de vitamine A trop élevés ou trop faibles peuvent être associés à un risque accru de malformation fœtale. Par conséquent toute grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace. Si une femme envisage une grossesse, le traitement par Onpattro et la supplémentation en vitamine A doivent être arrêtés, les taux sériques de vitamine A doivent être contrôlés et revenus à la normale avant la tentative de conception.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Onpattro chez la femme enceinte. Les études chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). En raison du risque possible de tératogénicité dû à des taux de vitamine A non équilibrés, Onpattro ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si la situation clinique de la femme exige un traitement. Par mesure de précaution, les taux de vitamine A et d'hormone stimulant la thyroïde (TSH) doivent être obtenus avant la grossesse. La surveillance étroite du fœtus doit être effectuée en cas de grossesse non planifiée, en particulier durant le premier trimestre (voir rubrique 4.4). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Onpattro.

Allaitement

On ne sait pas si Onpattro est excrété dans le lait maternel. Un risque pour le nouveau-né/nourrisson allaité ne peut être exclu. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de petites quantités des composants lipidiques DLin-MC3-DMA et PEG₂₀₀₀-C-DMG dans le lait (voir rubrique 5.3).

Il faudra décider d'interrompre l'allaitement ou bien d'interrompre/d'exclure le traitement par Onpattro, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport au bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant l'effet d'Onpattro sur la fertilité chez l'homme. Aucune incidence sur la fertilité mâle ou femelle n'a été détectée dans les études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sur la base des profils pharmacodynamique et pharmacocinétique, Onpattro est considéré comme n'ayant aucune influence, ou ayant une influence mineure, sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients traités par Onpattro étaient l'œdème périphérique (29,7 %) et les réactions liées à la perfusion (18,9 %). Un patient (0,7 %) a arrêté le traitement pendant les études cliniques en raison d'une réaction liée à la perfusion.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par termes préférentiels et par classe de systèmes d'organes (SOC) selon la terminologie MedDRA et par fréquence. Dans chaque groupe de fréquence, les effets

indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. La fréquence des effets indésirables est exprimée selon les catégories suivantes :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Tableau 1 : Effets indésirables signalés pour Onpattro à la dose de 300 microgrammes par kg

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections et infestations	Bronchite	Fréquent
	Sinusite	Fréquent
	Rhinite	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réaction liée à la perfusion	Très fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertiges	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Érythème	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgie	Fréquent
	Spasmes musculaires	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	Très fréquent
	Extravasation	Peu fréquent

Description d'effets indésirables particuliers

Réactions liées à la perfusion (RLP)

Les symptômes des RLP comprennent, sans toutefois s'y limiter : arthralgie ou douleurs (y compris les douleurs dorsales, cervicales ou musculo-squelettiques), bouffées vasomotrices (y compris un érythème de la face ou une sensation de chaleur cutanée), nausées, douleurs abdominales, dyspnée ou toux, dysphonie, gêne ou douleurs thoraciques, céphalées, éruption cutanée, prurit, frissons, étourdissements, fatigue, accélération de la fréquence cardiaque ou palpitations, hypotension pouvant inclure la syncope, hypertension, œdème facial.

Dans les études cliniques, tous les patients ont reçu une prémédication avec un corticoïde, du paracétamol et des antihistaminiques H1 et H2 pour réduire le risque de RLP. Dans l'étude contrôlée par placebo menée en double aveugle, 18,9 % des patients traités par Onpattro ont présenté des RLP, contre 9,1 % des patients traités par le placebo. Chez les patients traités par Onpattro, toutes les RLP étaient d'intensité légère (95,2 %) ou modérée (4,8 %). Parmi les patients traités par Onpattro qui ont connu une RLP, 78,6 % ont présenté leur première RLP au cours des 2 premières perfusions. La fréquence des RLP a diminué avec le temps. Certains patients présentaient encore des RLP après 18 mois de traitement, et chez quelques patients, les RLP sont restées fréquentes. Peu de RLP ont entraîné l'interruption de la perfusion. Les RLP ont entraîné l'arrêt définitif d'Onpattro chez moins de 1 % des patients lors des études cliniques. Pour la prise en charge clinique des RLP, voir la rubrique 4.4.

Œdème périphérique

Dans l'étude contrôlée par placebo, un œdème périphérique a été signalé chez 29,7 % des patients traités par Onpattro et 22,1 % des patients traités par le placebo. Tous les événements étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont pas entraîné l'interruption du traitement. Chez les patients traités par Onpattro, la fréquence des événements a diminué au fil du temps.

Extravasation

Une extravasation a été observée dans moins de 0,5 % des perfusions lors des études cliniques. Les signes et symptômes comprenaient une phlébite ou une thrombophlébite, un gonflement au site d'injection ou de perfusion, une dermatite (inflammation sous-cutanée), une cellulite, un érythème ou une rougeur au site d'injection, une sensation de brûlure ou une douleur au site d'injection.

Autre(s) population(s) particulière(s)

Patients ayant reçu une transplantation hépatique

Dans une étude menée en ouvert chez 23 patients atteints d'amylose hATTR et présentant une progression de la polyneuropathie après une transplantation hépatique, le profil de sécurité du patisiran était conforme à celui obtenu lors des études cliniques précédentes (voir rubrique 5.1).

Immunogénicité

La présence d'anticorps anti-médicament dirigés contre Onpattro a été évaluée en mesurant les titres d'anticorps spécifiques du PEG₂₀₀₀-C-DMG, un composant lipidique exposé à la surface d'Onpattro. Dans les études cliniques contrôlées par placebo et menées en ouvert, 7 des 194 patients (3,6 %) atteints d'amylose hATTR ont développé des anticorps anti-médicament pendant le traitement par Onpattro. Un autre patient avait des anticorps anti-médicament préexistants. Les titres d'anticorps anti-médicament étaient faibles et transitoires, sans aucun signe d'effets sur l'efficacité clinique, le profil de sécurité ou le profil pharmacocinétique ou pharmacodynamique d'Onpattro.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, il est recommandé de suivre le patient afin de déceler tout signe ou symptôme de réactions indésirables et de lui administrer un traitement symptomatique, si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux, Code ATC : N07XX12

Mécanisme d'action

Onpattro contient du patisiran, un petit acide ribonucléique interférent (pARNi) double brin, qui cible spécifiquement une séquence conservée génétiquement dans la région 3' non traduite de tous les ARNm variants et de type sauvage de la TTR. Le patisiran est formulé en nanoparticules lipidiques pour délivrer le pARNi aux hépatocytes, la principale source de protéine TTR dans la circulation. Grâce à un processus naturel appelé interférence ARN (ARNi), le patisiran provoque la dégradation catalytique de l'ARNm de la TTR dans le foie, ce qui entraîne une diminution du taux sériques de protéine TTR.

Effets pharmacodynamiques

Le taux sérique moyen de TTR était réduit d'environ 80 % dans les 10 à 14 jours suivant l'administration d'une dose unique de 300 microgrammes d'Onpattro par kilo. Avec des doses répétées toutes les 3 semaines, les réductions moyennes du taux sérique de TTR après 9 et 18 mois de traitement

étaient de 83 % et 84 %, respectivement. La réduction du taux sérique de TTR s'est maintenue avec une administration en continue.

La TTR sérique est un transporteur de la protéine de liaison au rétinol, qui facilite le transport de la vitamine A dans le sang. Des réductions moyennes de 45 % du taux sérique de protéine de liaison au rétinol et de 62 % du taux sérique de vitamine A ont été observées sur une durée de 18 mois (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Efficacité clinique

L'efficacité d'Onpattro a été évaluée dans une étude randomisée, contrôlée *versus* placebo et menée en double aveugle chez 225 patients atteints d'amylose hATTR présentant une mutation de la TTR et une polyneuropathie symptomatique. Les patients ont été randomisés selon une proportion de 2:1 pour recevoir 300 microgrammes d'Onpattro par kg ou un placebo, par perfusion intraveineuse une fois toutes les 3 semaines, pendant 18 mois. Tous les patients ont reçu une prémédication avec un corticoïde, du paracétamol et des antihistaminiques H1 et H2.

Dans l'étude, 148 patients ont reçu Onpattro et 77 patients ont reçu le placebo. L'âge médian des patients à l'entrée dans l'étude était de 62 ans (intervalle de 24 à 83 ans) ; 74 % des patients étaient des hommes et 26 % des femmes. Trente-neuf (39) mutations différentes de la TTR étaient représentées ; les plus fréquentes ($\geq 5\%$) étaient des mutations V30M (43 %), A97S (9 %), T60A (7 %), E89Q (6 %) et S50R (5 %). Environ 10 % des patients présentaient la mutation V30M et des symptômes d'apparition précoce (< 50 ans). À l'entrée dans l'étude, 46 % des patients étaient atteints d'une maladie de stade 1 (capacité ambulatoire non altérée ; principalement une neuropathie sensitive, motrice et autonome légère des membres inférieurs) et 53 % étaient atteints d'une maladie de stade 2 (aide à la marche nécessaire ; surtout une progression modérée de la déficience des membres inférieurs, des membres supérieurs et du tronc). Environ la moitié (53 %) des patients avaient déjà été traités par du tafamidis méglumine ou du diflunisal. Respectivement, quarante-neuf pour cent (49 %) et 50 % des patients présentaient une insuffisance cardiaque (IC) de classe I ou II, suivant la classification de la New York Heart Association (NYHA). Environ la moitié des patients (56 %) remplissaient les critères prédéfinis d'atteinte cardiaque (définie comme une épaisseur de la paroi du ventricule gauche [VG] ≥ 13 mm à l'entrée dans l'étude, sans antécédents d'hypertension ou de valvulopathie aortique). Les données démographiques des patients et leurs caractéristiques à l'entrée dans l'étude étaient équilibrées entre les groupes de traitement, à l'exception d'une proportion plus élevée de patients du groupe Onpattro présentant une mutation non-V30M (62 % contre 48 %). Quatre-vingt-treize pour cent (93 %) des patients traités par Onpattro et 62 % des patients traités par le placebo ont terminé les 18 mois du traitement qui leur avait été attribué.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le changement à 18 mois par rapport à sa valeur initiale du score modifié de déficience neuropathique mNIS+7 (modified Neuropathy Impairment Score). Ce critère d'évaluation est une mesure composite de la polyneuropathie motrice, sensitive et autonome comprenant des évaluations de la force motrice et des réflexes, des tests sensitifs quantitatifs, des études sur la conduction nerveuse, et de la tension artérielle orthostatique, avec un score allant de 0 à 304 points, où un score croissant indique une aggravation de la déficience.

Un bénéfice statistiquement significatif du score mNIS+7 avec Onpattro a été observé par rapport au placebo à 18 mois (Tableau 2). Des bénéfices ont également été observés par rapport au placebo pour toutes les composantes du score mNIS+7. Des changements ont également été observés à 9 mois, la première évaluation post-inclusion dans l'étude, où le traitement par Onpattro a entraîné une différence de traitement de 16 points, avec une variation moyenne par rapport à la référence de $-2,0$ points contre une augmentation de 14 points avec le placebo. Dans une analyse de seuil du score mNIS+7 (variation par rapport à la référence < 0 point), 56,1 % des patients traités par Onpattro *versus* 3,9 % des patients sous placebo ont présenté une amélioration du score mNIS+7 ($p < 0,001$).

Les patients traités par Onpattro ont présenté des bénéfices statistiquement significatifs de tous les critères d'évaluation secondaires par rapport aux patients qui ont reçu le placebo (tous $p < 0,001$) (Tableau 2).

Le principal critère d'évaluation secondaire était le changement à 18 mois, par rapport à sa valeur initiale, du score total au questionnaire de Norfolk sur la qualité de vie dans la neuropathie diabétique (QdV-ND). Le questionnaire sur la QdV-ND de Norfolk (résultats déclarés par le patient) comprend des domaines relatifs aux petites fibres, aux grosses fibres, à la fonction nerveuse autonome, aux symptômes et aux activités de la vie quotidienne, le score total allant de - 4 à 136, où un score croissant indique une détérioration de la qualité de vie. À 18 mois, un bénéfice par rapport au placebo a été observé avec Onpattro pour tous les domaines du score au questionnaire sur la QdV-ND de Norfolk ; 51,4 % des patients traités par Onpattro ayant présenté une amélioration de la qualité de vie (changement du score au questionnaire sur la QdV-ND de Norfolk par rapport à sa valeur initiale de < 0 point) contre 10,4% des patients traités par le placebo. L'amélioration a été observée dès le 9^{ème} mois, première évaluation post-inclusion dans l'étude.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité clinique de l'étude contrôlée contre placebo

Critère d'évaluation ^a	Référence, moyenne (E-T)		Évolution à 18 mois, par rapport à la référence, moyenne des MC (SEM)		(Onpattro – Placebo) Différence entre les traitements, moyenne des MC (IC à 95 %)	Valeur p
	Onpattro N=148	Placebo N=77	Onpattro	Placebo		
Principal						
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
Secondaire						
Norfolk QdL-DN ^b	59,6 (28,2)	55,5 (24,3)	-6,7 (1,8)	14,4 (2,7)	-21,1 (-27,2, -15,0)	p < 0,001
NIS-W ^b	32,7 (25,2)	29,0 (23,0)	0,05 (1,3)	17,9 (2,0)	-17,9 (-22,3, -13,4)	p < 0,001
R-ODS ^c	29,7 (11,5)	29,8 (10,8)	0,0 (0,6)	-8,9 (0,9)	9,0 (7,0, 10,9)	p < 0,001
Test de marche sur 10 mètres (m/sec) ^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
IMCm ^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

E-T : écart-type ; moyenne des MC : moyenne des moindres carrés ; SEM : erreur type de la moyenne ; IC : intervalle de confiance ; NIS-W : NIS-weakness (force motrice) ; R-ODS : Rasch-Built Overall Disability (capacité rapportée par le patient à réaliser les activités quotidiennes) ; test de marche sur 10 mètres (vitesse de la démarche) ; IMCm : indice de masse corporelle modifié (statut nutritionnel) ; COMPASS 31 : Composite Autonomic Symptom Score 31 (score des symptômes rapportés par le patient)

^aTous les critères d'évaluation analysés à l'aide de la méthode MMRM (modèle à effet mixte avec mesures répétées).

^bUn petit chiffre indique une altération moindre/moins de symptômes

^cUn chiffre élevé indique une incapacité moindre/une altération moindre

^dIMCm : indice de masse corporelle (IMC ; kg/m²) multiplié par albumine sérique (g/L) ; un chiffre élevé indique un meilleur statut nutritionnel ; le statut nutritionnel est amélioré avec Onpattro dès le 3^{ème} mois.

Par rapport au placebo, les patients recevant Onpattro ont connu des bénéfices similaires au niveau des scores du mNIS+7 et du questionnaire sur la QdV-ND de Norfolk dans tous les sous-groupes, y compris pour l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'origine géographique, le score sur l'échelle de déficience neurologique NIS, l'état mutationnel V30M, la prise antérieure de tafamidis méglumine ou de diflunisal, le stade de la maladie et les patients présentant une atteinte cardiaque prédéfinie. Le traitement était

bénéfique aux patients pour toutes les mutations de la TTR et sur tout l'éventail étudié de gravité de la maladie.

Chez les patients présentant une atteinte cardiaque prédéfinie, les échocardiographies évaluées de façon centralisée ont montré une diminution de l'épaisseur de la paroi du VG (différence moyenne du VG : -0,9 mm [IC à 95 % : -1,7 à -0,2]) et de la déformation le long de l'axe longitudinal (différence de moyenne des MM : -1,37 % [IC à 95 % : -2,48 à -0,27]) avec le traitement par Onpattro par rapport au placebo. Le taux de référence de la fraction N-terminale du peptide natriurétique de type B (NT-proBNP) était de 727 ng/L et de 711 ng/L (moyenne géométrique) chez les patients traités par Onpattro et placebo, respectivement. A 18 mois, le ratio de la moyenne géométrique ajustée par rapport à la valeur de référence était de 0,89 avec Onpattro et de 1,97 avec le placebo (ratio, 0,45 ; $p < 0,001$), représentant une différence de 55 % en faveur d'Onpattro.

Étude mondiale d'extension en ouvert

Sur les 218 patients ayant terminé l'une des deux études parentes sur le patisiran (étude de 18 mois contrôlée par placebo [étude 004] ou étude en ouvert de 2 ans [étude 003]), 211 patients (dont 25 avaient déjà reçu le patisiran dans le cadre de l'étude 003, 49 avaient déjà reçu un placebo et 137 avaient déjà reçu le patisiran dans le cadre de l'étude 004) ont participé à une étude mondiale d'extension en ouvert (étude 006). Tous les patients de l'étude 006 ont reçu 300 microgrammes par kg de patisiran par perfusion IV une fois toutes les 3 semaines. À l'inclusion dans l'étude 006, dans les groupes de patients ayant déjà reçu le patisiran et un placebo (étude 004), 42,3 % et 28,6 % d'entre eux présentaient une maladie de stade 1, 51,8 % et 55,1 % une maladie de stade 2, et 5,8 % et 16,3 % une maladie de stade 3, respectivement.

Après l'instauration du traitement par patisiran dans l'étude 006, un bénéfice clinique a été observé chez les patients qui avaient précédemment reçu un placebo, comme l'ont montré les mesures stables des manifestations de la maladie. Bien que ces patients aient obtenu une stabilisation de leur maladie, les mesures des manifestations de la maladie sont restées plus mauvaises que dans le groupe ayant déjà reçu le patisiran, ce qui justifie l'instauration précoce du traitement par patisiran après l'apparition des symptômes. La poursuite du traitement par patisiran jusqu'à l'année 3, à différents stades de la maladie, a permis de maintenir le bénéfice.

Patients ayant reçu une transplantation hépatique

Dans une étude menée en ouvert, 23 patients atteints d'amylose hATTR et présentant une progression de la polyneuropathie après une transplantation hépatique ont été traités par patisiran à une dose de 300 microgrammes par kg par perfusion IV une fois toutes les 3 semaines. Le délai médian entre la greffe et la première dose de patisiran était de 9,4 ans et la durée médiane du traitement par patisiran était de 13,1 mois. Tous les patients ont reçu des immunosuppresseurs de façon concomitante. L'étude a mis en évidence une réduction médiane statistiquement significative des taux sériques de TTR de 91 % par rapport aux valeurs de référence ($p < 0,001$). Les patients ont également présenté une stabilisation ou une amélioration des critères d'efficacité au douzième mois par rapport aux valeurs de référence. Ces résultats étaient conformes à ceux de l'étude contrôlée *versus* placebo sur le patisiran.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Onpattro dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique en cas d'amylose hATTR (voir rubrique 4.2 les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques d'Onpattro ont été caractérisées en mesurant les concentrations plasmatiques de patisiran et des composants lipidiques DLin-MC3-DMA et PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Absorption

Plus de 95 % du patisiran présent dans la circulation est associé aux nanoparticules lipidiques. Au schéma posologique de 300 microgrammes par kg toutes les 3 semaines, l'état d'équilibre a été atteint après 24 semaines de traitement. La concentration maximale (C_{max}), la concentration minimale (C_{min}) et l'aire sous la courbe ($ASC\tau$) en valeurs moyennes \pm ET estimées à l'état d'équilibre du patisiran étaient respectivement de $7,15 \pm 2,14$ $\mu\text{g/mL}$, $0,021 \pm 0,044$ $\mu\text{g/mL}$ et 184 ± 159 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. L'accumulation de l' $ASC\tau$ était 3,2 fois plus élevée à l'état d'équilibre qu'à la première dose.

La C_{max} , la C_{min} et l' $ASC\tau$ en valeurs moyennes \pm ET estimées à l'état d'équilibre du DLin-MC3-DMA étaient respectivement de $40,2 \pm 11,5$ $\mu\text{g/mL}$, $1,75 \pm 0,698$ $\mu\text{g/mL}$ et 1403 ± 150 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. L'accumulation de l' $ASC\tau$ était 1,76 fois plus élevée à l'état d'équilibre qu'à la première dose.

La C_{max} , la C_{min} et l' $ASC\tau$ en valeurs moyennes \pm ET estimées à l'état d'équilibre du PEG₂₀₀₀-C-DMG étaient respectivement de $4,22 \pm 1,22$ $\mu\text{g/mL}$, $0,0236 \pm 0,0093$ $\mu\text{g/mL}$ et $145 \pm 64,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. Aucune accumulation de l' $ASC\tau$ n'a été observée à l'état d'équilibre par rapport à la première dose.

Distribution

La liaison aux protéines plasmatiques d'Onpattro est faible, avec $\leq 2,1$ % de liaison observée in vitro avec l'albumine sérique humaine et la $\alpha 1$ -glycoprotéine acide. Au schéma posologique de 300 microgrammes par kg toutes les 3 semaines, le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V_{ee}) \pm ET du patisiran, du DLin-MC3-DMA et du PEG₂₀₀₀-C-DMG était respectivement de $0,26 \pm 0,20$ L/kg, $0,47 \pm 0,24$ L/kg et $0,13 \pm 0,05$ L/kg.

Biotransformation

Le patisiran est métabolisé par les nucléases en nucléotides de différentes longueurs. Le DLin-MC3-DMA est principalement métabolisé en acide 4-diméthyl-aminobutyrique (DMBA) par hydrolyse. Il y a peu ou pas de métabolisme du PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Élimination

Au schéma posologique de 300 microgrammes par kg toutes les 3 semaines, la clairance plasmatique moyenne à l'état d'équilibre (CL_{ee}) \pm ET du patisiran était de $3,0 \pm 2,5$ mL/h/kg. La demi-vie moyenne d'élimination terminale ($t_{1/2\beta}$) \pm ET du patisiran était de $3,2 \pm 1,8$ jours. Moins de 1 % du patisiran issu de la dose administrée a été retrouvé sous forme inchangée dans l'urine.

La CL_{ee} moyenne \pm ET estimée du DLin-MC3-DMA était de $2,1 \pm 0,8$ mL/h/kg. Environ 5,5 % du DLin-MC3-DMA ont été retrouvés dans l'urine, après 96 heures, sous la forme de son métabolite (DMBA).

La CL_{ee} moyenne \pm ET estimée du PEG₂₀₀₀-C-DMG était de $2,1 \pm 0,6$ mL/h/kg. Chez le rat et le singe, le PEG₂₀₀₀-C-DMG est éliminé dans la bile sous forme inchangée. L'excrétion du PEG₂₀₀₀-C-DMG n'a pas été mesurée chez l'homme.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition au patisiran et aux composants lipidiques (DLin-MC3-DMA et PEG₂₀₀₀-C-DMG) a augmenté proportionnellement avec l'augmentation de la dose dans l'intervalle de doses évalué lors des études cliniques (10 à 500 microgrammes par kg). Le patisiran et les composants lipidiques présentent une pharmacocinétique linéaire et indépendante du temps pour une administration chronique au schéma posologique de 300 microgrammes par kg toutes les 3 semaines.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'augmentation de la dose de patisiran a entraîné une réduction plus importante du taux de TTR, les réductions maximales atteignant un plateau pour un niveau d'exposition au patisiran obtenu avec 300 microgrammes par kg toutes les 3 semaines.

Interactions

Les composants d'Onpattro ne sont pas des inhibiteurs ni des inducteurs des enzymes ou des transporteurs du cytochrome P450, sauf pour le CYP2B6 (voir rubrique 4.5). Le patisiran n'est pas un substrat des enzymes du cytochrome P450.

Populations particulières

Sexe et origine ethnique

Les études cliniques n'ont pas permis d'identifier de différences significatives au niveau des paramètres pharmacocinétiques, à l'état d'équilibre, ou de la réduction du taux de TTR, en fonction du sexe ou de l'origine ethnique (non-Caucasiens comparativement aux Caucasiens).

Poids

Aucune donnée n'est disponible pour les patients pesant ≥ 110 kg.

Patients âgés

Dans l'étude contrôlée *versus* placebo, 62 patients (41,9 %) traités par Onpattro étaient âgés de ≥ 65 ans et 9 patients (6,1 %) étaient âgés de ≥ 75 ans. Il n'y avait pas de différences significatives au niveau des paramètres pharmacocinétiques, à l'état d'équilibre, ou de la réduction du taux de TTR, entre les patients âgés de moins de 65 ans et ceux de 65 ans ou plus.

Insuffisance hépatique

Les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de population n'ont indiqué aucune incidence d'une insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ 1 x LSN et AST > 1 x LSN, ou bilirubine $> 1,0$ à $1,5$ x LSN et tout autre taux d'AST) sur l'exposition au patisiran ou la réduction du taux de TTR par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. Onpattro n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Transplantation hépatique

Dans une étude clinique menée chez des patients atteints d'amylose hATTR ayant reçu une transplantation hépatique, les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre et la réduction du taux de TTR étaient comparables à ceux observés chez les patients n'ayant pas reçu de transplantation hépatique.

Insuffisance rénale

Les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de population n'ont indiqué aucune incidence d'une insuffisance rénale légère ou modérée (TFGe ≥ 30 à < 90 mL/min/1,73 m²) sur l'exposition au patisiran ou la réduction du taux de TTR par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Onpattro n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale au stade terminal.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie générale

Le foie et la rate étaient les principaux organes cibles de la toxicité observée chez le rat et le singe. L'administration intraveineuse d'Onpattro a entraîné une augmentation des marqueurs hépatiques sériques (alanine aminotransférase [ALT], AST, phosphatase alcaline [ALP] et/ou bilirubine totale) et des observations histopathologiques dans le foie (nécrose hépatocellulaire/unicellulaire, inflammation, dépôt de pigment et/ou infiltration monocytaire) à des doses > 100 microgrammes par kg toutes les 4 semaines et > 1,0 mg/kg toutes les 3 semaines chez le rat et le singe, respectivement. Dans la rate, une atrophie lymphoïde/nécrose et une histiocytose dans la pulpe blanche ont été observées chez le rat, tandis qu'une hypocellularité de la pulpe rouge a été observée chez le singe.

En général, l'ensemble des constatations effectuées à la fin des études de toxicité chez le rat et le singe ont présenté soit une récupération totale, soit une sévérité réduite, à la fin de la période de récupération de 60 à 90 jours, ce qui indique au moins une réversibilité partielle.

Génotoxicité / Carcinogénicité

Onpattro n'a pas montré un potentiel génotoxique *in vitro* ou *in vivo* et n'a pas été cancérigène chez les souris transgéniques RasH2.

Toxicité pour la reproduction

Chez le rat alors qu'on observait une diminution des taux sériques parentaux de TTR ($\geq 90\%$), de thyroxine ($\geq 66\%$), et de vitamine A ($\geq 75\%$), en utilisant un substitut du patisiran spécifique aux rats, aucun effet n'a été trouvé sur la fertilité des mâles ou des femelles ni sur le développement embryon-fœtal, ou le développement pré-/post-natal.

Chez le lapin, Onpattro a entraîné des avortements spontanés, une réduction de la survie embryon-fœtale et une réduction du poids fœtal à des doses materno-toxiques ≥ 1 mg/kg (dose équivalente chez l'homme [DEH] 3,2 fois la dose recommandée chez l'homme [DRH]). Comme le patisiran n'est pas pharmacologiquement actif chez le lapin, ces effets ne sont pas liés à la réduction de la TTR, de la thyroxine ou de la vitamine A.

Chez des singes mâles cynomolgus sexuellement matures, l'administration intraveineuse d'Onpattro n'a montré aucun effet sur la reproduction.

Chez les rates allaitantes, le patisiran n'était pas présent dans le lait maternel, bien que de petites quantités des composants lipidiques DLin-MC3-DMA et PEG₂₀₀₀-C-DMG étaient présentes dans le lait (jusqu'à 7 % des concentrations plasmatiques maternelles concomitantes). Il n'y a eu aucun effet indésirable sur les petits.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tétraène-19-yl-4-(diméthylamino)butanoate)

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

DSPC (1,2-distéaroyl-*sn*-glycéro-3-phosphocholine)

Cholestérol

Hydrogénophosphate disodique, heptahydraté

Dihydrogénophosphate de potassium, anhydre

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons avant ouverture

3 ans.

Après dilution

La stabilité physicochimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 16 heures à température ambiante (jusqu'à 30 °C). D'un point de vue microbiologique, il est recommandé que le produit soit utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, avant l'emploi, la durée et les précautions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 16 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou à température ambiante (jusqu'à 30 °C), y compris la durée de la perfusion.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)
Ne pas congeler.

Si la réfrigération s'avère impossible, Onpattro peut être conservé à température ambiante, jusqu'à 25 °C, pendant 14 jours maximum.

Pour les précautions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I, scellé par un bouchon en chlorobutyle et une capsule en aluminium à soulever.

Conditionnement de 1 flacon contenant 5 mL de solution à diluer.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament est à usage unique exclusivement.

Onpattro doit être dilué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant la perfusion intraveineuse. La solution diluée pour perfusion doit être préparée par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique comme suit :

- Sortir Onpattro du réfrigérateur. Ne pas secouer ou agiter.
- Éliminer le flacon si celui-ci a été congelé.
- Inspecter visuellement le flacon pour vérifier l'absence de particules ou de coloration anormale. Ne pas utiliser en présence de coloration anormale ou de particules étrangères. Onpattro est une solution homogène, opalescente, de couleur blanc à blanc cassé. Une couche de couleur blanc à blanc cassé peut être observée sur la surface interne du flacon, généralement à l'interface entre le liquide et l'espace libre. La présence d'une couche de couleur blanc à blanc cassé ne nuit pas à la qualité du produit.
- Calculer le volume d'Onpattro nécessaire d'après la dose recommandée en fonction du poids (voir rubrique 4.2).
- Prélever tout le contenu d'un ou de plusieurs flacons dans une seule seringue stérile.
- Filtrer Onpattro à travers un filtre stérile en polyéthersulfone (PES) de 0,45 micron et le déposer dans un récipient stérile.

- À l'aide d'une seringue stérile, prélever le volume nécessaire d'Onpattro filtré dans le récipient stérile.
- Diluer le volume nécessaire d'Onpattro filtré dans une poche de perfusion contenant une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour obtenir un volume total de 200 mL. Utiliser des poches de perfusion exemptes de di(2-éthylhexyle)phtalate (DEHP).
- Retourner délicatement la poche pour mélanger la solution. Ne pas secouer. Ne pas mélanger ou diluer avec d'autres médicaments.
- Jeter la solution d'Onpattro inutilisée. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1320/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 27 août 2018
Date du dernier renouvellement : 04 avril 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant la mise sur le marché d'Onpattro dans chaque état membre (EM), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) doit convenir avec l'autorité nationale compétente nationale (ANC) du contenu et du format des matériels éducatifs, incluant les médias de communication, les modalités de distribution et tous les autres aspects du programme.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) doit s'assurer que dans chaque État Membre (EM) dans lequel Onpattro est commercialisé, tous les professionnels de santé (PS) et les patients reçoivent le matériel éducatif afin d'assurer une administration sûre et durable du produit au domicile du patient, dans le but de prévenir et/ou de réduire le risque important identifié de réactions liées à la perfusion (RLP).

Le matériel éducatif pour les PS doit contenir des informations au sujet de :

- L'aptitude des patients à recevoir les perfusions à domicile ;

- Les éléments nécessaires à l'administration du produit à domicile, incluant la mise à disposition et l'administration au bon moment après une prémédication appropriée ;
- Le débit de perfusion approprié ;
- Les signes et symptômes des réactions liées à la perfusion (RLP) ;
- La conduite à tenir en cas de RLP et en cas d'urgence ;
- Les mesures à prendre pour prévenir les RLP ;
- Les raisons incitant les PS à décider que le patient doit arrêter les perfusions à domicile et retourner en établissement de soins pour recevoir la perfusion ;

Le matériel éducatif pour les patients (guide qui détaille les différentes étapes d'administration de la perfusion à domicile) doit contenir les informations au sujet de :

- La façon dont la perfusion est administrée ;
- La survenue possible d'une RLP ;
- Les signes et symptômes des RLP ;
- La nécessité d'informer immédiatement les PS si le patient présente des signes et symptômes de RLP.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Onpattro 2 mg/mL, solution à diluer pour perfusion
patisiran

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque mL contient du patisiran sodique correspondant à 2 mg de patisiran.

Chaque flacon contient du patisiran sodique correspondant à 10 mg de patisiran formulés sous la forme de nanoparticules lipidiques.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients

DLin-MC3-DMA

PEG₂₀₀₀-C-DMG

DSPC

Cholestérol

Hydrogénophosphate disodique, heptahydraté

Dihydrogénophosphate de potassium, anhydre

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables

Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

10 mg/5 mL

1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après dilution.

Ne pas secouer ou agiter.

À usage unique exclusivement.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1320/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Onpattro

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Onpattro 2 mg/mL, solution à diluer stérile
patisiran
Voie IV après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

Ne pas secouer ou agiter.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 mg/5 mL

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Onpattro 2 mg/mL, solution à diluer pour perfusion patisiran

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce qu'Onpattro et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Onpattro
3. Comment Onpattro est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Onpattro
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Onpattro et dans quels cas est-il utilisé

La substance active dans Onpattro est le patisiran.

Onpattro est un médicament qui traite une maladie qui se retrouve dans certaines familles, appelée « amylose à transthyréline héréditaire » (amylose hATTR).

L'amylose hATTR est causée par des problèmes au niveau d'une protéine de l'organisme appelée « transthyréline » (TTR).

- Cette protéine produite principalement dans le foie transporte la vitamine A et d'autres substances dans l'organisme.
- Chez les personnes atteintes de cette maladie, les protéines TTR de forme anormale s'agglomèrent entre elles pour former des dépôts « amyloïdes ».
- Les dépôts « amyloïdes » peuvent s'accumuler autour des nerfs, du cœur et d'autres parties du corps, ce qui les empêche de fonctionner normalement. C'est ce qui est responsable des symptômes de cette maladie.

Onpattro agit en diminuant la quantité de protéine TTR produite par le foie.

- Cela signifie qu'il y a moins de protéine TTR dans le sang pour constituer des dépôts « amyloïdes ».
- Cela peut contribuer à réduire les effets de cette maladie.

Onpattro n'est utilisé que chez l'adulte.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Onpattro

Vous ne devez surtout pas recevoir Onpattro

- Si vous avez déjà eu une réaction allergique sévère au patisiran ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). En cas de doute, consultez votre médecin ou votre infirmier/ère avant de recevoir Onpattro.

Avertissements et précautions

Réactions liées à la perfusion

Onpattro est administré en goutte à goutte par voie veineuse (une « perfusion intraveineuse »). Des réactions liées à cette perfusion peuvent survenir pendant le traitement par Onpattro. Avant chaque perfusion, vous recevrez des médicaments qui contribuent à réduire les risques de réactions liées à la perfusion (voir « Médicaments administrés pendant le traitement par Onpattro » à la rubrique 3).

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez les signes d'une réaction liée à la perfusion. Ces signes sont mentionnés au début de la rubrique 4.

Si vous présentez une réaction liée à la perfusion, votre médecin ou votre infirmier/ère pourra ralentir ou arrêter votre perfusion, et vous devrez peut-être prendre d'autres médicaments pour contrôler les symptômes. Lorsque ces réactions auront cessé, ou se seront améliorées, votre médecin ou votre infirmier/ère pourra décider de reprendre la perfusion.

Carence en vitamine A

Le traitement par Onpattro diminue la quantité de vitamine A présente dans le sang. Votre médecin mesurera vos taux de vitamine A. Si votre taux de vitamine A est faible, votre médecin attendra que votre taux de vitamine A soit revenu à la normale et que les éventuels symptômes d'une carence en vitamine A aient disparu avant d'initier le traitement par Onpattro. Les symptômes d'une carence en vitamine A peuvent inclure :

- Diminution de la vision nocturne, yeux secs, mauvaise vision, vision trouble ou floue

Si vous présentez des problèmes de vision ou d'autres problèmes oculaires lors de l'utilisation d'Onpattro, parlez-en à votre médecin. Votre médecin pourra vous demander de consulter un ophtalmologue pour que celui-ci vous prescrive des examens, si nécessaire.

Votre médecin vous demandera de prendre un supplément quotidien de vitamine A pendant le traitement par Onpattro.

Des taux de vitamine A trop élevés ou trop bas peuvent nuire au développement de l'enfant à naître. Par conséquent, les femmes en âge de procréer ne doivent pas être enceintes avant de commencer un traitement par Onpattro et doivent utiliser une méthode de contraception efficace (voir rubrique « Grossesse, allaitement et contraception » ci-dessous).

Informez votre médecin si vous planifiez une grossesse. Il est possible que votre médecin vous conseille d'arrêter de prendre Onpattro. Votre médecin s'assurera que vos taux de vitamine A sont revenus à la normale avant que vous ne soyez enceinte.

Informez votre médecin si vous êtes enceinte (grossesse non prévue). Il est possible que votre médecin vous conseille d'arrêter de prendre Onpattro. Pendant les 3 premiers mois de votre grossesse, le médecin peut vous dire d'arrêter la supplémentation en vitamine A. Pendant les 6 derniers mois de votre grossesse, vous pouvez reprendre la supplémentation en vitamine A si les taux de vitamine A dans le sang ne sont pas revenus à la normale, car il existe un risque augmenté de carence en vitamine A pendant les 3 derniers mois de votre grossesse.

Enfants et adolescents

Onpattro n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Onpattro

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Il est important d'informer votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez l'un des médicaments suivants, car votre médecin pourrait en changer la dose :

- Bupropion, un médicament utilisé pour traiter la dépression ou pour vous aider à arrêter de fumer
- Éfavirenz, un médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH et le SIDA

Grossesse, allaitement et contraception

Si vous êtes enceinte ou allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Femmes en âge de procréer

Onpattro réduira le taux de vitamine A dans votre sang primordial pour le développement normal de l'enfant à naître. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Onpattro. Discutez avec votre médecin ou votre infirmier/ère des méthodes de contraception appropriées. Toute grossesse doit être exclue avant de démarrer le traitement par Onpattro.

Grossesse

Vous ne devez pas utiliser Onpattro si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin vous l'a recommandé. Si vous êtes une femme en âge de procréer et qu'Onpattro vous a été prescrit, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace.

Allaitement

Les composants d'Onpattro peuvent passer dans le lait maternel. Discutez avec votre médecin de l'arrêt de l'allaitement ou du traitement par Onpattro.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

On estime qu'Onpattro n'a aucun effet ou un effet négligeable sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Votre médecin vous dira si votre état vous permet de conduire des véhicules et d'utiliser des machines en toute sécurité.

Onpattro contient du sodium

Ce médicament contient 3,99 milligrammes (mg) de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par millilitre (mL). Cela équivaut à 0,2 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment Onpattro est-il administré

Quelle quantité d'Onpattro est donnée

- Votre médecin calculera la quantité d'Onpattro à vous donner en fonction de votre poids.
- La dose habituelle d'Onpattro est de 300 microgrammes par kilogramme (kg) de poids corporel, administrés une fois toutes les 3 semaines.

Comment Onpattro est donné

- Onpattro vous sera donné par un médecin ou une infirmier/ère.
- Il est administré en goutte à goutte par voie veineuse (« perfusion intraveineuse »), généralement sur une durée de 80 minutes environ.

Si vos perfusions administrées à l'établissement de soins ne posent aucun problème, votre médecin pourra examiner avec vous la possibilité qu'un professionnel de santé vous administre les perfusions à domicile.

Médicaments administrés pendant le traitement par Onpattro

Environ 60 minutes avant chaque perfusion d'Onpattro, vous recevrez des médicaments qui contribuent à réduire les risques de réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4). Cela comprend des antihistaminiques, un corticoïde (un médicament qui supprime l'inflammation) et un traitement anti-douleur.

Quelle est la durée d'utilisation d'Onpattro

Votre médecin vous dira combien de temps vous devrez recevoir Onpattro. N'arrêtez pas le traitement par Onpattro à moins que votre médecin ne vous le demande.

Si vous avez reçu plus d'Onpattro que vous n'auriez dû

Ce médicament vous sera administré par votre médecin ou votre infirmier/ère. Dans l'éventualité peu probable où vous en recevriez trop (surdosage), votre médecin ou votre infirmier/ère contrôlera si vous présentez des effets indésirables.

Si vous omettez de recevoir votre dose d'Onpattro

Si vous manquez un rendez-vous pour recevoir Onpattro, consultez votre médecin ou votre infirmier/ère pour savoir quand vous devez recevoir votre prochain traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Réactions liées à la perfusion

Les réactions liées à la perfusion sont très fréquentes (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10).

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous présentez l'un des signes suivants d'une réaction liée à la perfusion pendant le traitement. Il se peut que l'on doive ralentir ou arrêter la perfusion, et que vous deviez prendre d'autres médicaments pour traiter la réaction.

- Maux d'estomac
- Sensation nauséuse (nausées)
- Maux ou douleurs corporelles, notamment au niveau du dos, de la nuque ou douleurs articulaires
- Maux de tête
- Sensation de fatigue (lassitude)
- Frissons
- Étourdissements

- Toux, essoufflement ou autres problèmes respiratoires
- Rougeur de la face ou sur le corps (bouffées de chaleur), sensation de chaleur cutanée, éruption cutanée ou démangeaisons
- Gêne ou douleur thoracique
- Accélération de la fréquence cardiaque
- Tension artérielle basse ou élevée ; certains patients se sont évanouis pendant la perfusion en raison d'une tension artérielle basse
- Douleur, rougeur, sensation de brûlure ou gonflement au niveau du site de perfusion ou à proximité
- Gonflement du visage.
- Altérations du son ou du ton de la voix (enrouement).

Autres effets indésirables

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquent : peut toucher plus de 1 personne sur 10

- Gonflement des bras ou des jambes (œdème périphérique)

Fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- Douleur dans les articulations (arthralgie)
- Spasmes musculaires
- Indigestion (dyspepsie)
- Essoufflement (dyspnée)
- Rougeur de la peau (érythème)
- Étourdissements ou sensation de faiblesse (vertiges)
- Nez bouché ou écoulement nasal (rhinite)
- Irritation ou infection des voies respiratoires (sinusite, bronchite)

Peu fréquent : peut se produire lors de 1 à 100 perfusions maximum

- Fuite du médicament dans les tissus à proximité du site de perfusion, pouvant provoquer un gonflement ou des rougeurs

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables énumérés ci-dessus.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Onpattro

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

En l'absence de réfrigération, Onpattro peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 14 jours au maximum.

Les médicaments ne doivent pas être éliminés avec les eaux usées ou les ordures ménagères. Votre professionnel de santé éliminera tous les médicaments qui ne sont plus utilisés. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Onpattro

- La substance active est le patisiran.
- Chaque mL contient du patisiran sodique correspondant à 2 mg de patisiran.
- Chaque flacon contient l'équivalent sodique de 10 mg de patisiran.
- Les autres composants sont les suivants : DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tétraène-19-yl-4-(diméthylamino) butanoate), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(myristyloxy) propanoxy]carbonylamino} propyl)- ω -méthoxy, polyoxyéthylène), DSPC (1,2-distéaroyl-*sn*-glycéro-3-phosphocholine), cholestérol, Hydrogénophosphate disodique heptahydraté, dihydrogénophosphate anhydre et de potassium, chlorure de sodium et eau pour préparations injectables (voir « Onpattro contient du sodium » à la rubrique 2).

Comment se présente Onpattro et contenu de l'emballage extérieur

- Onpattro est une solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile), homogène, opalescente, de couleur blanc à blanc cassé.
- Onpattro est fourni dans des emballages contenant chacun un flacon.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

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 (+353 818 882213)
medinfo@alnylam.com

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Polska

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 0800 000 218
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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Prémédication requise

Tous les patients doivent recevoir une prémédication avant l'administration d'Onpattro afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion (RLP). Chacun des médicaments suivants doit être administré le jour de la perfusion d'Onpattro, au moins 60 minutes avant le début de la perfusion :

- Corticoïde intraveineux (10 mg de dexaméthasone ou son équivalent)
- Paracétamol oral (500 mg)
- Antihistaminique H1 par voie intraveineuse (50 mg de diphenhydramine ou son équivalent)
- Antihistaminique H2 par voie intraveineuse (50 mg de ranitidine ou son équivalent)

Pour les médicaments non disponibles ou non tolérés par voie intraveineuse, des équivalents peuvent être administrés par voie orale.

Si le tableau clinique le justifie, le corticoïde peut être diminué par paliers ne dépassant pas 2,5 mg jusqu'à une dose minimale de 5 mg de dexaméthasone (par voie intraveineuse, IV), ou son équivalent. Les patients doivent recevoir au moins 3 perfusions consécutives d'Onpattro sans RLP avant la diminution de la prémédication par corticoïdes.

Des doses additionnelles ou plus élevées d'une ou de plusieurs prémédications peuvent être administrées, si nécessaire, pour réduire le risque de RLP.

Préparation de la solution pour perfusion

Ce médicament est à usage unique exclusivement.

Onpattro doit être dilué avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant la perfusion intraveineuse. La solution diluée pour perfusion doit être préparée par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique comme suit :

- Sortir Onpattro du réfrigérateur. Ne pas secouer ou agiter.
- Éliminer le flacon si celui-ci a été congelé.
- Inspecter visuellement le flacon pour vérifier l'absence de particules ou de coloration anormale. Ne pas utiliser en présence de coloration anormale ou de particules étrangères. Onpattro est une solution homogène, opalescente, de couleur blanc à blanc cassé. Une couche de couleur blanc à blanc cassé peut être observée sur la surface interne du flacon, généralement à l'interface entre le liquide et l'espace libre. La présence d'une couche de couleur blanc à blanc cassé ne nuit pas à la qualité du produit.
- Calculer le volume d'Onpattro nécessaire d'après la dose recommandée en fonction du poids.
- Prélever tout le contenu d'un ou de plusieurs flacons dans une seule seringue stérile.
- Filtrer Onpattro à travers un filtre stérile en polyéthersulfone (PES) de 0,45 micron et le déposer dans un récipient stérile.
- À l'aide d'une seringue stérile, prélever le volume nécessaire d'Onpattro filtré dans le récipient stérile.
- Diluer le volume nécessaire d'Onpattro filtré dans une poche de perfusion contenant une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour obtenir un volume total de 200 mL. Utiliser des poches de perfusion exemptes de di(2-éthylhexyle)phthalate (DEHP).
- Retourner délicatement la poche pour mélanger la solution. Ne pas secouer. Ne pas mélanger ou diluer avec d'autres médicaments.
- Jeter la solution d'Onpattro inutilisée. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.
- Onpattro ne contient pas de conservateurs. La solution diluée doit être administrée immédiatement après la préparation. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, conserver la solution diluée dans la poche de perfusion à température ambiante (jusqu'à 30 °C) ou à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, pendant 16 heures au maximum (y compris la durée de la perfusion). Ne pas congeler.

Administration

Onpattro est destiné à un usage intraveineux.

- Onpattro doit être dilué avant la perfusion intraveineuse.
- Une ligne de perfusion dédiée contenant un filtre pour perfusion en ligne en PES de 1,2 microns doit être utilisée. L'ensemble du matériel de perfusion doit être exempt de di(2-éthylhexyle)phtalate (DEHP).
- La solution diluée d'Onpattro doit être perfusée par voie intraveineuse, sur une durée de 80 minutes environ, à un débit initial de perfusion d'environ 1 mL/min pendant les 15 premières minutes, suivi d'une augmentation à environ 3 mL/min pour le reste de la perfusion. La durée de la perfusion pourra être prolongée en cas de RLP.
- Onpattro doit être administré par le biais d'une ligne d'accès veineux à écoulement libre et solidement fixée. Le site de perfusion doit être surveillé pour déceler toute infiltration éventuelle pendant l'administration. Une suspicion d'extravasation doit être prise en charge conformément aux pratiques standard locales pour les agents non-vésicants.
- Le patient doit être surveillé pendant la perfusion et, si le tableau clinique le justifie, après la perfusion.
- À l'issue de la perfusion, la ligne d'administration intraveineuse doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour s'assurer que tout le médicament a été administré.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES
AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le patisiran, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur la dysphonie provenant des essais cliniques et de déclarations spontanées, comprenant, dans certains cas, une relation temporelle étroite, un déchallenge positif et/ou un rechallenge positif, et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le rapporteur du PRAC considère qu'une relation causale entre le patisiran et la dysphonie est au moins une possibilité raisonnable. Le rapporteur du PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du patisiran devaient être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au patisiran, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du patisiran demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.