

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onpattro 2 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL contiene patisiran sodico equivalente a 2 mg di patisiran.

Ogni flaconcino contiene patisiran sodico equivalente a 10 mg di patisiran formulato come nanoparticelle lipidiche.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni mL di concentrato contiene 3,99 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione omogenea opalescente, di colore da bianco a biancastro (pH circa 7).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Onpattro è indicato per il trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o stadio 2.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione dell'amiloidosi.

Posologia

La dose raccomandata di Onpattro è 300 microgrammi per kg di peso corporeo, somministrata mediante infusione endovenosa (EV) una volta ogni 3 settimane.

Il dosaggio si basa sul peso corporeo effettivo. Per i pazienti con peso ≥ 100 kg, la dose massima raccomandata è 30 mg.

Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile dopo la comparsa dei sintomi (vedere paragrafo 5.1). Nei pazienti la cui malattia progredisce fino allo stadio 3 della polineuropatia, la decisione di proseguire il trattamento deve essere presa, a discrezione del medico, sulla base della valutazione complessiva del beneficio e del rischio (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti trattati con Onpattro è consigliata l'integrazione di vitamina A alla dose giornaliera di circa 2 500 UI (vedere paragrafo 4.4).

Premedicazione richiesta

Tutti i pazienti devono ricevere una premedicazione prima della somministrazione di Onpattro per ridurre il rischio di reazioni correlate a infusione (IRR) (vedere paragrafo 4.4). Ognuno dei seguenti medicinali deve essere somministrato il giorno dell'infusione di Onpattro almeno 60 minuti prima dell'inizio dell'infusione:

- Corticosteroide per via endovenosa (desametasone 10 mg o equivalente)
- Paracetamolo orale (500 mg)
- Bloccante H1 per via endovenosa (difenidramina 50 mg o equivalente)
- Bloccante H2 per via endovenosa (ranitidina 50 mg o equivalente)

Per le premedicazioni non disponibili o non tollerate per via endovenosa, gli equivalenti possono essere somministrati per via orale.

Se clinicamente indicato, il corticosteroide può essere diminuito in decrementi non superiori a 2,5 mg a una dose minima di 5 mg di desametasone (EV) o equivalente. Il paziente deve ricevere almeno 3 infusioni EV consecutive di Onpattro senza manifestare IRR prima di ogni riduzione della premedicazione con corticosteroide.

Dosi aggiuntive o più alte di una o più delle premedicazioni possono essere somministrate per ridurre il rischio di IRR, se necessario (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Dose dimenticata

Qualora venga dimenticata una dose, Onpattro deve essere somministrato il prima possibile.

- Se Onpattro viene somministrato entro 3 giorni dalla dose dimenticata, il dosaggio deve essere continuato secondo il programma originale del paziente.
- Se Onpattro viene somministrato oltre 3 giorni dopo la dose dimenticata, il dosaggio deve essere successivamente continuato ogni 3 settimane.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina ≤ 1 x limite superiore della norma [ULN] e aspartato aminotransferasi [AST] >1 x ULN, oppure bilirubina $>1,0-1,5$ x ULN e AST di qualsiasi valore). Onpattro non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa e non deve essere usato in questi pazienti a meno che il beneficio clinico previsto non superi il rischio potenziale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione renale lieve o moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] ≥ 30 fino a <90 mL/min/1,73 m²). Onpattro non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa o nefropatia allo stadio terminale e non deve essere usato in questi pazienti a meno che il beneficio clinico previsto non superi il rischio potenziale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Onpattro in bambini o adolescenti di età <18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Onpattro è destinato all'uso endovenoso.

- Onpattro deve essere diluito prima dell'infusione endovenosa (vedere paragrafo 6.6).

- Deve essere usata un'apposita linea con un set per infusione contenente un filtro in linea per infusione in polietersulfone (PES) da 1,2 micron. I set e le linee per infusione devono essere privi di di(2-etilesil)ftalato (DEHP).
- La soluzione diluita di Onpattro deve essere infusa nell'arco di circa 80 minuti a una velocità di infusione iniziale di circa 1 mL/min per i primi 15 minuti, seguita da un aumento a circa 3 mL/min per la restante parte dell'infusione. La durata dell'infusione può essere estesa in caso di una IRR (vedere paragrafo 4.4).
- Onpattro deve essere somministrato attraverso una linea di accesso venoso assicurandosi che sia pervia. Il sito d'infusione deve essere monitorato per eventuali infiltrazioni durante la somministrazione. Eventuali stravasi sospetti devono essere gestiti secondo la pratica standard locale per non vescicanti.
- Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione durante l'infusione e, se clinicamente indicato, dopo l'infusione (vedere paragrafo 4.4).
- Una volta completata l'infusione, il set di somministrazione endovenosa deve essere sottoposto a lavaggio con un getto di soluzione a base di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per garantire che tutto il medicinale sia stato somministrato.

È possibile valutare la somministrazione domiciliare di Onpattro per quei pazienti che hanno tollerato bene almeno 3 infusioni in clinica. La decisione di somministrare al paziente le infusioni domiciliari deve essere presa dopo valutazione e raccomandazione da parte del medico curante. Le infusioni domiciliari devono essere eseguite da un operatore sanitario.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità severa (ad es., anafilassi) al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni correlate a infusione

Nei pazienti trattati con Onpattro sono state osservate IRR. Nei pazienti che manifestano una IRR, la maggior parte ha manifestato la prima IRR entro le prime 2 infusioni (vedere paragrafo 4.8). Nel corso degli studi clinici, i sintomi più comuni (riportati in $\geq 2\%$ dei pazienti) di IRR sono stati vampate di calore, dolore alla schiena, nausea, dolore addominale, dispnea e cefalea. Le IRR possono includere anche ipotensione e sincope.

Per ridurre il rischio di IRR, i pazienti devono ricevere premedicazioni il giorno dell'infusione di Onpattro, almeno 60 minuti prima dell'inizio dell'infusione (vedere paragrafo 4.2). Qualora si verifichi una IRR, deve essere presa in considerazione la possibilità di rallentare o interrompere l'infusione e l'avvio di una gestione medica (ad es., corticosteroidi o altro trattamento sintomatico), se clinicamente indicato. Qualora l'infusione venga interrotta, può essere preso in considerazione un eventuale ripristino dell'infusione a una velocità minore dopo la risoluzione dei sintomi. L'infusione deve essere interrotta in caso di IRR serie o che mettono in pericolo la vita.

Alcuni pazienti che manifestano IRR possono trarre beneficio da una minore velocità di infusione o da dosi aggiuntive o più alte di una o più premedicazioni con le infusioni successive per ridurre il rischio di IRR.

Carenza di vitamina A

Riducendo i livelli sierici della proteina transtiretina (TTR), il trattamento con Onpattro determina una riduzione nei livelli sierici di vitamina A (retinolo) (vedere paragrafo 5.1). I livelli sierici di vitamina A inferiori al limite inferiore della norma devono essere corretti e qualsiasi sintomo o segno oculare dovuto a carenza di vitamina A deve essere valutato prima di iniziare il trattamento.

I pazienti che ricevono Onpattro devono assumere un'integrazione orale di circa 2 500 UI di vitamina A al giorno per ridurre il potenziale rischio di tossicità oculare dovuta a carenza di vitamina A. Si raccomanda il rinvio per una valutazione oftalmologica se i pazienti sviluppano sintomi oculari indicativi di carenza di vitamina A, tra cui visione notturna ridotta o cecità notturna, secchezza oculare persistente, infiammazione oculare, infiammazione o ulcerazione corneale, ispessimento corneale o perforazione corneale.

I livelli sierici di vitamina A non devono essere utilizzati come guida per l'integrazione di vitamina A durante il trattamento con Onpattro (vedere paragrafo 4.5).

Durante i primi 60 giorni di gravidanza, livelli di vitamina A troppo alti o troppo bassi possono essere associati a un aumento del rischio di malformazioni fetali. Pertanto, la gravidanza deve essere esclusa prima di iniziare Onpattro e le donne in età fertile devono praticare una contraccezione efficace. Se una donna intende iniziare una gravidanza, Onpattro e l'integrazione di vitamina A devono essere interrotti e i livelli sierici di vitamina A devono essere monitorati e riportati alla normalità prima di tentare il concepimento.

In caso di una gravidanza non pianificata, Onpattro deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.6). L'integrazione di vitamina A deve essere interrotta durante il primo trimestre, a meno che la donna incinta non mostri segni clinici di carenza di vitamina A. Se sono presenti tali segni, l'integrazione di vitamina A non deve superare 2 500 UI al giorno. Successivamente, l'integrazione di vitamina A di 2 500 UI al giorno deve essere ripresa nel secondo e terzo trimestre se i livelli sierici di vitamina A non sono tornati alla normalità, a causa dell'aumento del rischio di carenza di vitamina A nel terzo trimestre.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 3,99 mg di sodio per mL, equivalenti allo 0,2% della dose giornaliera massima raccomandata dall'OMS pari a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi formali d'interazione farmacologica. A dosi superiori alla dose clinicamente rilevante, sono state osservate induzione e l'inibizione tempo-dipendente di CYP2B6 in vitro. L'effetto netto sui substrati di CYP2B6 (ad es., bupropione ed efavirenz) in vivo non è noto. Onpattro non dovrebbe causare interazioni o essere influenzato da inibitori o induttori degli enzimi del citocromo P450.

Test della vitamina A

La TTR sierica è un trasportatore della proteina legante il retinolo, che facilita il trasporto della vitamina A nel sangue. Il trattamento con Onpattro riduce i livelli sierici della TTR, con conseguente riduzione nei livelli della proteina legante il retinolo e della vitamina A nel siero. Tuttavia, il trasporto e l'assorbimento tissutale della vitamina A possono avvenire attraverso meccanismi alternativi in assenza della proteina legante il retinolo. Di conseguenza, durante il trattamento con Onpattro, gli esami di laboratorio per la vitamina A nel siero non rispecchiano la quantità totale di vitamina A presente nell'organismo e non devono essere usati per indirizzare l'integrazione della vitamina A (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Il trattamento con Onpattro riduce i livelli sierici di vitamina A. Livelli di vitamina A troppo alti o troppo bassi possono essere associati a un aumento del rischio di malformazioni fetali. Pertanto, la gravidanza deve essere esclusa prima di iniziare il trattamento e le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci. Se una donna intende iniziare una gravidanza, Onpattro e l'integrazione

di vitamina A devono essere interrotti e i livelli sierici di vitamina A devono essere monitorati e riportati alla normalità prima di tentare il concepimento.

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di Onpattro in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali sono insufficienti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A causa del potenziale rischio teratogeno derivante da livelli di vitamina A sbilanciati, Onpattro non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano un trattamento. Come misura precauzionale, i livelli di vitamina A e TSH (ormone tiro-stimolante) dovrebbero essere ottenuti nella prima fase della gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Un attento monitoraggio del feto deve essere effettuato in caso di gravidanza non pianificata, specialmente durante il primo trimestre (vedere paragrafo 4.4). Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Onpattro.

Allattamento

Non è noto se Onpattro sia escreto nel latte umano. Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. I dati disponibili emersi da studi tossicologici sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di piccole quantità delle componenti lipidiche Dlin-MC3-DMA e PEG₂₀₀₀-C-DMG nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Onpattro, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non esiste alcun dato relativo agli effetti di Onpattro sulla fertilità umana. Negli studi condotti sugli animali non è stato riscontrato alcun impatto sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base dei profili farmacodinamico e farmacocinetico, si ritiene che Onpattro non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse verificatesi con maggiore frequenza riportate nei pazienti trattati con Onpattro sono state edema periferico (29,7%) e reazioni correlate a infusione (18,9%). Un paziente (0,7%) ha interrotto il trattamento durante gli studi clinici a causa di una reazione correlata a infusione.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono riportate come termini preferiti del Dizionario medico per le attività regolatorie (MedDRA) sotto la classificazione MedDRA per sistemi e organi (SOC) in base alla loro frequenza. All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente. La frequenza delle reazioni avverse è espressa secondo le seguenti categorie:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Tabella 1: Reazioni avverse riportate per Onpattro 300 microgrammi per kg

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Bronchite	Comune
	Sinusite	Comune
	Rinite	Comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione correlata a infusione	Molto comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Comune
Patologie gastrointestinali	Dispepsia	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eritema	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Comune
	Spasmi muscolari	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Molto comune
	Stravaso	Non comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni correlate all'infusione

I sintomi di una IRR includono, pur non essendo limitate a: artralgia o dolore (compreso dolore alla schiena, al collo o muscolo-scheletrico), vampate di calore (compreso eritema del viso o sensazione di calore cutaneo), nausea, dolore addominale, dispnea o tosse, disfonia, disagio o dolore toracico, cefalea, eruzione cutanea, prurito, brividi, capogiri, affaticamento, aumento della frequenza cardiaca o palpitazioni, ipotensione che può comprendere sincope, ipertensione, edema facciale.

Negli studi clinici, tutti i pazienti hanno ricevuto la premedicazione con un corticosteroide, paracetamolo e bloccanti H1 e H2 per ridurre il rischio di IRR. Nello studio in doppio cieco controllato con placebo, il 18,9% dei pazienti trattati con Onpattro ha manifestato IRR, rispetto al 9,1% dei pazienti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con Onpattro, tutte le IRR erano di gravità lieve (95,2%) o moderata (4,8%). Tra i pazienti trattati con Onpattro che hanno manifestato una IRR, il 78,6% ha manifestato la prima IRR entro le prime 2 infusioni. La frequenza delle IRR è diminuita nel tempo. Alcuni pazienti manifestavano ancora IRR dopo 18 mesi di trattamento e, in alcuni pazienti, le IRR continuavano ad essere frequenti. Poche IRR hanno portato all'interruzione dell'infusione. Le IRR hanno determinato l'interruzione permanente di Onpattro in <1% dei pazienti nel corso degli studi clinici. Per la gestione clinica delle IRR, fare riferimento al paragrafo 4.4.

Edema periferico

Nello studio controllato con placebo, l'edema periferico è stato riportato nel 29,7% dei pazienti trattati con Onpattro e nel 22,1% dei pazienti trattati con placebo. Tutti gli eventi erano di severità lieve o moderata e nessuno ha portato all'interruzione del trattamento. Nei pazienti trattati con Onpattro, la frequenza degli eventi è diminuita nel tempo.

Stravaso

Episodi di stravaso sono stati osservati in <0,5% delle infusioni eseguite nel corso degli studi clinici. I segni e sintomi comprendevano flebite o tromboflebite, gonfiore a livello del sito di infusione o iniezione, dermatite (infiammazione sottocutanea), cellulite, eritema o arrossamento nel sito di iniezione, sensazione di bruciore o dolore a livello del sito di iniezione.

Altre popolazioni speciali

Riceventi di trapianto di fegato

In uno studio in aperto condotto su 23 pazienti affetti da amiloidosi hATTR con progressione della polineuropatia dopo il trapianto di fegato, il profilo di sicurezza di patisiran è stato coerente con i precedenti studi clinici (vedere paragrafo 5.1).

Immunogenicità

Gli anticorpi anti-farmaco contro Onpattro sono stati valutati misurando anticorpi specifici anti-PEG₂₀₀₀-C-DMG, un componente lipidico esposto sulla superficie di Onpattro. Negli studi clinici controllati con placebo e in aperto, 7 pazienti su 194 (3,6%) con amiloidosi hATTR hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco durante il trattamento con Onpattro. Un ulteriore paziente presentava anticorpi anti-farmaco preesistenti. I titoli degli anticorpi anti-farmaco erano bassi e transitori, senza alcuna evidenza di un effetto sull'efficacia clinica, sul profilo di sicurezza o sul profilo farmacocinetico o farmacodinamico di Onpattro.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, si raccomandano il monitoraggio del paziente per eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e la somministrazione di un trattamento sintomatico, laddove appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci del sistema nervoso, codice ATC: N07XX12

Meccanismo d'azione

Onpattro contiene patisiran, un acido ribonucleico interferente breve a doppio filamento (siRNA) che agisce specificamente su una sequenza geneticamente conservata nella regione 3' non tradotta dell'intero mRNA di TTR variante e wild-type. Patisiran è formulato sotto forma di nanoparticelle lipidiche il cui scopo è distribuire il siRNA agli epatociti, la fonte primaria della proteina TTR presente nella circolazione. Attraverso un processo naturale, che prende il nome di interferenza dell'RNA (RNAi), patisiran provoca la degradazione catalitica dell'mRNA di TTR nel fegato, con conseguente riduzione nei livelli sierici della proteina TTR.

Effetti farmacodinamici

I livelli sierici medi di TTR si erano ridotti di circa l'80% entro 10-14 giorni dopo una dose singola di Onpattro da 300 microgrammi per Kg. Con somministrazioni ripetute ogni 3 settimane, le riduzioni medie dei livelli sierici di TTR dopo 9 e 18 mesi di trattamento erano rispettivamente dell'83% e 84%. La riduzione nei livelli sierici di TTR si è mantenuta con somministrazioni continue.

La TTR sierica è un trasportatore della proteina legante il retinolo, che facilita il trasporto della vitamina A nel sangue. Nell'arco di 18 mesi sono state osservate riduzioni medie del 45% nei livelli

sierici della proteina legante il retinolo e del 62% nei livelli sierici della vitamina A (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Efficacia clinica

L'efficacia di Onpattro è stata studiata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 225 pazienti affetti da amiloidosi hATTR con una mutazione di TTR e polineuropatia sintomatica. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere 300 microgrammi per kg di Onpattro o placebo mediante infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane per 18 mesi. Tutti i pazienti hanno ricevuto una premedicazione con un corticosteroide, paracetamolo e bloccanti H1 e H2.

Nel corso dello studio, 148 pazienti hanno ricevuto Onpattro e 77 pazienti hanno ricevuto placebo. L'età mediana dei pazienti al basale era di 62 anni (intervallo, 24-83) e il 74% dei pazienti era di sesso maschile, il 26% di sesso femminile. Erano rappresentate 39 diverse mutazioni di TTR: le più comuni ($\geq 5\%$) erano V30M (43%), A97S (9%), T60A (7%), E89Q (6%) e S50R (5%). Circa il 10% dei pazienti presentava la mutazione V30M e un esordio precoce dei sintomi (< 50 anni di età). Al basale, il 46% dei pazienti presentava malattia allo stadio 1 (deambulazione intatta; neuropatia sensitiva, motoria e autonoma a livello degli arti inferiori prevalentemente lieve) e il 53% presentava malattia allo stadio 2 (necessaria assistenza alla deambulazione; progressione della compromissione agli arti inferiori, superiori e al tronco prevalentemente moderata). Circa metà (53%) dei pazienti aveva ricevuto un trattamento precedente con tafamidis meglumine o diflunisal. Il 49% e il 50% dei pazienti presentava rispettivamente una classe I o II secondo la New York Heart Association (NYHA). Circa la metà dei pazienti (56%) soddisfaceva i criteri predefiniti di coinvolgimento cardiaco (definito come spessore della parete del ventricolo sinistro [VS] al basale ≥ 13 mm senza alcuna anamnesi di ipertensione o malattia della valvola aortica). I dati demografici e le caratteristiche basali dei pazienti erano bilanciati tra i gruppi di trattamento, ad eccezione del fatto che una maggiore percentuale di pazienti nel gruppo Onpattro presentava una mutazione non-V30M (62% rispetto a 48%). Il 93% dei pazienti trattati con Onpattro e il 62% dei pazienti trattati con placebo ha completato i 18 mesi del trattamento assegnato.

L'endpoint di efficacia primario era la variazione dal basale a 18 mesi nel Punteggio modificato della neuropatia +7 (mNIS+7). Questo endpoint è una misura composita di polineuropatia motoria, sensitiva e autonoma comprendente valutazioni della forza muscolare e dei riflessi, test sensitivi quantitativi, studi della conduzione nervosa e pressione sanguigna posturale, con il punteggio che oscilla tra 0 e 304 punti, dove un punteggio maggiore indica un peggioramento della compromissione.

Un beneficio statisticamente significativo in mNIS+7 con Onpattro rispetto al placebo è stato osservato a 18 mesi (Tabella 2). Benefici rispetto al placebo sono stati osservati anche in tutte le componenti del mNIS+7. Sono state rilevate modifiche anche a 9 mesi, la prima valutazione post-basale nello studio, in cui il trattamento con Onpattro ha determinato una differenza di trattamento di 16,0 punti, con una variazione media dal basale di -2,0 punti rispetto a un aumento di 14,0 punti con il placebo. In un'analisi soglia di mNIS+7 (variazione dal basale di < 0 punti), il 56,1% dei pazienti trattati con Onpattro rispetto al 3,9% dei pazienti trattati con placebo ha manifestato un miglioramento del mNIS+7 ($p < 0,001$).

I pazienti trattati con Onpattro hanno manifestato benefici statisticamente significativi in tutti gli endpoint secondari rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo ($p < 0,001$ in tutti i casi) (Tabella 2).

L'endpoint secondario principale era la variazione dal basale a 18 mesi nel punteggio totale del questionario di Norfolk sulla Qualità della vita-Neuropatia diabetica (QoL-DN). Il questionario di Norfolk QoL-DN (compilato dal paziente) include domini relativi alla funzione delle piccole fibre, delle grandi fibre e dei nervi autonomi, sintomi e attività di vita quotidiana, con il punteggio totale compreso tra -4 e 136, dove un punteggio maggiore indica un peggioramento nella qualità della vita. A 18 mesi, è stato osservato un beneficio con Onpattro rispetto al placebo in tutti i domini del Norfolk QoL-DN e il 51,4% dei pazienti trattati con Onpattro ha manifestato un miglioramento nella qualità della vita (variazione nel Norfolk QoL-DN rispetto al basale di < 0 punti) rispetto al 10,4% dei pazienti

trattati con placebo. È stato osservato un miglioramento a 9 mesi, la prima valutazione post-basale nello studio.

Tabella 2: Risultati sull'efficacia clinica dello studio controllato con placebo

Endpoint ^a	Basale, media (DS)		Variazione dal basale a 18 mesi, media degli LS (SEM)		(Onpattro – Placebo) differenza del trattamento, media degli LS (IC al 95%)	valore p
	Onpattro N=148	Placebo N=77	Onpattro	Placebo		
Primario						
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
Secondario						
Norfolk QoL-DN ^b	59,6 (28,2)	55,5 (24,3)	-6,7 (1,8)	14,4 (2,7)	-21,1 (-27,2, -15,0)	p < 0,001
NIS-W ^b	32,7 (25,2)	29,0 (23,0)	0,05 (1,3)	17,9 (2,0)	-17,9 (-22,3, -13,4)	p < 0,001
R-ODS ^c	29,7 (11,5)	29,8 (10,8)	0,0 (0,6)	-8,9 (0,9)	9,0 (7,0, 10,9)	p < 0,001
Test del cammino di 10 metri (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
mBMI ^d	970 (210)	990 (214)	-3,7 (9,6)	-119 (14,5)	116 (82, 149)	p < 0,001
COMPASS 31 ^b	30,6 (17,6)	30,3 (16,4)	-5,3 (1,3)	2,2 (1,9)	-7,5 (-11,9, -3,2)	p < 0,001

DS, deviazione standard; Media degli LS, media dei minimi quadrati; SEM, errore standard della media; IC, intervallo di confidenza; NIS-W, NIS-debolezza (forza muscolare); R-ODS, Scala di Rasch-Built sull'invalidità complessiva (capacità riferita dal paziente di svolgere attività quotidiane); test del cammino di 10 metri (velocità dell'andatura); mBMI, indice di massa corporea modificato (stato nutrizionale); COMPASS 31, Punteggio composito dei sintomi autonomici 31 (punteggio dei sintomi riferiti dal paziente)

^aTutti gli endpoint sono stati analizzati usando il metodo del modello a effetti misti per misure ripetute (MMRM).

^bUn numero più basso indica minore compromissione/meno sintomi

^cUn numero più alto indica minore invalidità/minore compromissione

^dmBMI: indice di massa corporea (BMI; kg/m²) moltiplicato per l'albumina sierica (g/l); un numero più alto indica un migliore stato nutrizionale, lo stato nutrizionale ha favorito Onpattro fin dal 3° mese.

I pazienti trattati con Onpattro hanno manifestato benefici simili rispetto al placebo nei punteggi del mNIS+7 e del Norfolk QoL-DN in tutti i sottogruppi, compresi quelli di età, sesso, razza, regione, punteggio NIS, stato mutazionale V30M, precedente uso di tafamidis meglumine o diflunisal, stadio della malattia, nonché nei pazienti con coinvolgimento cardiaco predefinito. I pazienti hanno manifestato benefici indipendentemente dal tipo di mutazione di TTR e in tutto lo spettro di severità della malattia studiato.

Nei pazienti con coinvolgimento cardiaco predefinito, gli ecocardiogrammi valutati centralmente hanno mostrato riduzioni nello spessore della parete del VS (differenza media degli LS: -0,9 mm [IC al 95%: -1,7, -0,2]) e nella tensione longitudinale (differenza media degli LS: -1,37% [IC al 95%: -2,48, -0,27]) durante il trattamento con Onpattro rispetto al placebo. Il peptide natriuretico pro-tipo B N-terminale (NT-proBNP) misurava 727 ng/L e 711 ng/L al basale (media geometrica), rispettivamente nei pazienti trattati con Onpattro e in quelli trattati con placebo. A 18 mesi, il rapporto

della media geometrica aggiustata rispetto al basale era 0,89 con Onpattro e 1,97 con il placebo (rapporto, 0,45; $p < 0,001$), rappresentando una differenza del 55% in favore di Onpattro.

Studio di estensione globale in aperto

Dei 218 pazienti che hanno completato uno dei due studi principali con patisiran (studio di 18 mesi controllato con placebo [Studio 004] o studio di 2 anni in aperto [Studio 003]), 211 pazienti (25 precedentemente trattati con patisiran nello Studio 003, 49 precedentemente trattati con il placebo e 137 precedentemente trattati con patisiran nello Studio 004), sono stati arruolati in uno studio di estensione globale in aperto (Studio 006). Tutti i pazienti dello Studio 006 hanno ricevuto 300 microgrammi/kg di patisiran attraverso infusione endovenosa, una volta ogni 3 settimane. Al basale dello Studio 006, per i gruppi precedentemente trattati con patisiran e placebo (Studio 004), rispettivamente, il 42,3% e 28,6% presentava malattia allo stadio 1, il 51,8% e 55,1% presentava malattia allo stadio 2 e il 5,8% e 16,3% presentava malattia allo stadio 3.

Nello Studio 006, dopo l'inizio del trattamento con patisiran, nei pazienti che avevano precedentemente ricevuto il placebo è stato osservato un beneficio clinico, come dimostrato dalle misure stabili delle manifestazioni della malattia. Sebbene questi pazienti abbiano raggiunto la stabilizzazione della loro malattia, le misure delle manifestazioni della malattia sono rimaste peggiori rispetto al gruppo precedentemente trattato con patisiran, a supporto dell'inizio precoce del trattamento con patisiran dopo la comparsa dei sintomi. La prosecuzione del trattamento con patisiran fino al 3° anno, nei diversi stadi della malattia, ha determinato un beneficio continuativo.

Riceventi di trapianto di fegato

In uno studio in aperto, 23 pazienti affetti da amiloidosi hATTR con progressione della polineuropatia dopo aver ricevuto un trapianto di fegato sono stati trattati con patisiran alla dose di 300 microgrammi per kg mediante infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane. Il tempo mediano dal trapianto alla prima dose di patisiran è stato di 9,4 anni e la durata mediana del trattamento con patisiran di 13,1 mesi. Tutti i pazienti hanno ricevuto in concomitanza immunosoppressori. Lo studio ha dimostrato una riduzione mediana statisticamente significativa dei livelli sierici di TTR dal basale del 91% ($p < 0,001$). I pazienti hanno mostrato anche endpoint di efficacia stabili o migliorati al mese 12 rispetto al basale. Questi esiti erano coerenti con quelli dello studio su patisiran controllato con placebo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Onpattro in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'amiloidosi hATTR (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di Onpattro sono state caratterizzate misurando le concentrazioni plasmatiche di patisiran e dei componenti lipidici DLin-MC3-DMA e PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Assorbimento

Oltre il 95% di patisiran nella circolazione è associato a nanoparticelle lipidiche. Alla posologia di 300 microgrammi per kg ogni 3 settimane, lo stato stazionario è stato raggiunto entro 24 settimane di trattamento. I valori medi stimati di patisiran \pm DS della concentrazione massima allo stato stazionario (C_{max}), della concentrazione minima (C_{min}) e dell'area sotto la curva (AUC_{τ}) erano rispettivamente $7,15 \pm 2,14 \mu\text{g/mL}$, $0,021 \pm 0,044 \mu\text{g/mL}$ e $184 \pm 159 \mu\text{g h/mL}$. L'accumulo dell' AUC_{τ} era 3,2 volte allo stato stazionario rispetto alla prima dose.

I valori medi stimati \pm DS della C_{max} allo stato stazionario, della C_{min} e dell'AUC di Dlin-MC3-DMA erano rispettivamente $40,2 \pm 11,5 \mu\text{g/mL}$, $1,75 \pm 0,698 \mu\text{g/mL}$ e $1403 \pm 105 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. L'accumulo dell'AUC $_{\tau}$ era 1,76 volte allo stato stazionario rispetto alla prima dose.

I valori medi stimati \pm DS della C_{max} allo stato stazionario, della C_{min} e dell'AUC di PEG₂₀₀₀-C-DMG erano rispettivamente $4,22 \pm 1,22 \mu\text{g/mL}$, $0,0236 \pm 0,0093 \mu\text{g/mL}$ e $145 \pm 64,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. Non vi era alcun accumulo dell'AUC $_{\tau}$ allo stato stazionario rispetto alla prima dose.

Distribuzione

Il legame di Onpattro alle proteine plasmatiche è basso, con $\leq 2,1\%$ del legame osservato in vitro con albumina sierica umana e $\alpha 1$ -glicoproteina acida. Alla posologia di 300 microgrammi per kg ogni 3 settimane, il valore medio \pm DS del volume di distribuzione (V_{ss}) di patisiran, Dlin-MC3-DMA e PEG₂₀₀₀-C-DMG allo stato stazionario era rispettivamente $0,26 \pm 0,20 \text{ L/kg}$, $0,47 \pm 0,24 \text{ L/kg}$ e $0,13 \pm 0,05 \text{ L/kg}$.

Biotrasformazione

Patisiran viene metabolizzato dalle nucleasi in nucleotidi di varia lunghezza. Dlin-MC3-DMA è metabolizzato principalmente in acido 4-dimetilamminobutirrico (DMBA) mediante idrolisi. Il metabolismo di PEG₂₀₀₀-C-DMG è minimo se non assente.

Eliminazione

Alla posologia di 300 microgrammi per kg ogni 3 settimane, il valore medio \pm DS della clearance plasmatica allo stato stazionario (CL_{ss}) di patisiran era $3,0 \pm 2,5 \text{ mL/h/kg}$. Il valore medio \pm DS dell'emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2\beta}$) di patisiran era $3,2 \pm 1,8$ giorni. Meno dell'1% di patisiran nella dose somministrata è stato recuperato intatto nelle urine.

Il valore medio stimato \pm DS della CL_{ss} di Dlin-MC3-DMA allo stato stazionario era $2,1 \pm 0,8 \text{ mL/h/kg}$. Il 5,5% circa di Dlin-MC3-DMA è stato recuperato dopo 96 ore come metabolita (DBMS) nelle urine.

Il valore medio stimato \pm DS della CL_{ss} di PEG₂₀₀₀-C-DMG allo stato stazionario era $2,1 \pm 0,6 \text{ mL/h/kg}$. Nel ratto e nella scimmia, PEG₂₀₀₀-C-DMG viene eliminato immodificato nella bile. L'escrezione di PEG₂₀₀₀-C-DMG nell'uomo non è stata misurata.

Linearità/Non linearità

L'esposizione a patisiran e ai componenti lipidici (Dlin-MC3-DMA e PEG₂₀₀₀-C-DMG) aumentava proporzionalmente con l'aumento della dose nell'intervallo valutato negli studi clinici (da 10 a 500 microgrammi per kg). Patisiran e i componenti lipidici mostrano una farmacocinetica lineare e tempo-indipendente con dosaggio cronico alla posologia di 300 microgrammi per kg ogni 3 settimane.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Dosi più elevate di patisiran hanno indotto una maggiore riduzione di TTR, con riduzioni massime che hanno raggiunto il plateau a esposizioni di patisiran ottenute con somministrazioni di 300 microgrammi per kg ogni 3 settimane.

Interazioni

I componenti di Onpattro non sono né inibitori né induttori degli enzimi del citocromo P450 o dei relativi trasportatori, eccetto per CYP2B6 (vedere paragrafo 4.5). Patisiran non è un substrato degli enzimi del citocromo P450.

Popolazioni speciali

Genere e razza

Gli studi clinici non hanno identificato differenze significative nei parametri farmacocinetici allo stato stazionario o riduzioni nei livelli di TTR in base al genere o alla razza (non caucasica rispetto a caucasica).

Peso

Non sono disponibili dati per pazienti di peso ≥ 110 kg.

Pazienti anziani

Nello studio controllato con placebo, 62 (41,9%) pazienti trattati con Onpattro avevano ≥ 65 anni e 9 (6,1%) pazienti avevano ≥ 75 anni. Non sono state riscontrate differenze significative nei parametri farmacocinetici allo stato stazionario né riduzioni nei livelli di TTR tra pazienti di età < 65 anni e ≥ 65 anni.

Compromissione epatica

Le analisi farmacocinetiche e farmacodinamiche di popolazione non hanno indicato alcun impatto della compromissione epatica lieve (bilirubina ≤ 1 x ULN e AST > 1 x ULN, oppure bilirubina $> 1,0-1,5$ x ULN e AST di qualsiasi valore) sull'esposizione a patisiran o sulla riduzione dei livelli di TTR rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale. Onpattro non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Trapianto di fegato

In uno studio clinico in pazienti con amiloidosi hATTR che erano stati precedentemente sottoposti a trapianto di fegato, i parametri farmacocinetici allo stato stazionario e la riduzione di TTR erano stati comparabili a quelli osservati in pazienti non trapiantati.

Compromissione renale

Le analisi farmacocinetiche e farmacodinamiche di popolazione non hanno indicato alcun impatto della compromissione renale lieve o moderata (eGFR ≥ 30 fino a < 90 mL/min/1,73m²) sull'esposizione a patisiran o sulla riduzione nei livelli di TTR rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Onpattro non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa o nefropatia allo stadio terminale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia generale

Il fegato e la milza sono stati i principali organi target di tossicità sia nei ratti che nelle scimmie. La somministrazione endovenosa di Onpattro ha determinato incrementi nei marcatori epatici nel siero (alanina aminotransferasi [ALT], AST, fosfatasi alcalina [ALP] e/o bilirubina totale) e nei riscontri istopatologici nel fegato (necrosi epatocellulare/di cellule singole, infiammazione, deposizione di pigmento e/o infiltrazione monocitaria) a dosi > 100 microgrammi per kg ogni 4 settimane e $> 1,0$ mg/kg ogni 3 settimane rispettivamente nei ratti e nelle scimmie. Nella milza, sono stati osservati fenomeni di atrofia/necrosi linfoidi e istiocitosi nella polpa bianca di ratti e ipocellularità della polpa rossa nelle scimmie.

In generale, tutti i riscontri osservati alla fine della somministrazione negli studi di tossicità su ratti e scimmie non sono stati osservati o sono stati osservati con minore gravità alla fine del periodo di recupero di 60-90 giorni, indicando che le tossicità erano reversibili o parzialmente reversibili.

Genotossicità/Cancerogenicità

Onpattro non ha mostrato un potenziale genotossico in vitro e in vivo e non è risultato cancerogeno in topi rasH2 transgenici.

Tossicità riproduttiva

Nei ratti, sebbene vi fossero diminuzioni genitoriali dei livelli sierici di TTR ($\geq 90\%$), tiroxina ($\geq 66\%$) e vitamina A ($\geq 75\%$) utilizzando un surrogato specifico per ratti del patisiran, non sono stati rilevati effetti sulla fertilità maschile o femminile, sullo sviluppo fetale dell'embrione o sullo sviluppo pre-/post-natale.

Nei conigli, Onpattro ha generato aborti spontanei, riduzione della sopravvivenza embrio-fetale e riduzione del peso corporeo fetale a dosi tossiche per la madre ≥ 1 mg/kg (dose umana equivalente [HED] 3,2 volte la dose umana raccomandata [RHD]). Poiché patisiran non è farmacologicamente attivo nei conigli, questi effetti non sono dovuti alle riduzioni di TTR, tiroxina o vitamina A.

La somministrazione endovenosa di Onpattro non ha avuto alcun effetto sulle valutazioni della capacità riproduttiva maschile in scimmie cinomolghe sessualmente mature.

Nei ratti in allattamento, patisiran non è stato rilevato nel latte, sebbene piccole quantità delle componenti lipidiche Dlin-MC3-DMA e PEG₂₀₀₀-C-DMG fossero presenti nel latte (fino al 7% delle concentrazioni concomitanti nel plasma materno). Non vi sono stati effetti avversi sui cuccioli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Dlin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-eptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il-4-(dimetilamino) butanoato)
PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(miristilossi)propanossi]carbonilamino}propil)- ω -metossi, poliossietilene)

DSPC (1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina)

Colesterolo

Sodio fosfato dibasico eptaidrato

Potassio fosfato monobasico anidro

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini non aperti

3 anni.

Dopo la diluizione

La stabilità chimica e fisica durante l'utilizzo è stata dimostrata per 16 ore a temperatura ambiente (fino a 30°C). Da un punto di vista microbiologico, si raccomanda di usare il prodotto immediatamente. Qualora non venga utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'utilizzo e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le

16 ore a un intervallo compreso tra 2°C e 8°C o a temperatura ambiente (fino a 30°C), compreso il tempo necessario per l'infusione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.

Se non è possibile refrigerarlo, Onpattro può essere conservato a temperatura ambiente fino a 25°C per un massimo di 14 giorni.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I con tappo in clorobutile e capsula rimovibile in alluminio.
Confezione da 1 flaconcino contenente 5 mL di concentrato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è esclusivamente monouso.

Onpattro deve essere diluito con una soluzione a base di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) prima dell'infusione endovenosa. La soluzione diluita per infusione deve essere preparata da un operatore sanitario usando la seguente tecnica asettica:

- Rimuovere Onpattro dal frigorifero. Non agitare o capovolgere.
- Smaltire il flaconcino se è stato congelato.
- Eseguire un'ispezione visiva per individuare eventuale particolato e scolorimento. Non usare in caso di scolorimento o in presenza di particelle estranee. Onpattro è una soluzione omogenea opalescente di colore da bianco a biancastro. È possibile osservare uno strato bianco/biancastro sulla superficie interna del flaconcino, solitamente a livello dell'interfaccia liquido-spazio di testa. La qualità del prodotto non è influenzata dalla presenza dello strato bianco/biancastro.
- Calcolare il volume richiesto di Onpattro secondo il dosaggio raccomandato basato sul peso (vedere paragrafo 4.2).
- Prelevare l'intero contenuto di uno o più flaconcini in un'unica siringa sterile.
- Filtrare Onpattro attraverso un filtro sterile per siringa in polietersulfone (PES) da 0,45 micron all'interno di un contenitore sterile.
- Prelevare il volume richiesto di Onpattro filtrato dal contenitore sterile usando una siringa sterile.
- Diluire il volume richiesto di Onpattro filtrato all'interno di una sacca per infusione contenente una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per un volume totale di 200 mL. Usare sacche per infusione prive di di(2-etilesil)ftalato (DEHP).
- Capovolgere delicatamente la sacca per mescolare la soluzione. Non agitare. Non miscelare o diluire con altri medicinali.
- Gettare qualsiasi frazione inutilizzata di Onpattro. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1320/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 Agosto 2018

Data del rinnovo più recente: 04 aprile 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Onpattro in ciascuno Stato membro (SM), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) deve concordare il contenuto e il formato del materiale educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma, con l'Autorità nazionale competente (NCA).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui è commercializzato Onpattro, tutti i professionisti sanitari (HCP) e i pazienti ricevano materiale educativo al fine di garantire una gestione domiciliare sicura e sostenibile del prodotto e prevenire e/o minimizzare l'importante rischio identificato di reazioni correlate a infusione (IRR).

Il materiale educativo per i professionisti sanitari dovrebbe includere informazioni in merito a:

- Idoneità del paziente all'infusione domiciliare;
- Requisiti per l'infusione domiciliare, compresa la disponibilità e la somministrazione tempestiva della premedicazione appropriata;
- La velocità di infusione appropriata;
- Segni e sintomi di IRR;
- Azione da intraprendere in caso di IRR e in caso di emergenza;
- Passi da considerare per prevenire ulteriori IRR;
- Ragioni che spingono gli operatori sanitari a valutare se il paziente debba interrompere le infusioni a domicilio e tornare in clinica per ricevere le infusioni.

Il materiale educativo per i pazienti (una guida per l'infusione domiciliare che descriva i passaggi da eseguire durante l'infusione domiciliare) deve includere informazioni in merito a:

- Come viene somministrata l'infusione;
- La probabilità che si verifichino IRR;
- Segni e sintomi di IRR;
- La necessità che i pazienti informino immediatamente l'operatore sanitario se presentano uno qualsiasi dei segni e sintomi di IRR.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Onpattro 2 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
patisiran

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni mL contiene patisiran sodico equivalente a 2 mg di patisiran.

Ogni flaconcino contiene patisiran sodico equivalente a 10 mg di patisiran formulato come nanoparticelle lipidiche.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:

DLin-MC3-DMA

PEG₂₀₀₀-C-DMG

DSPC

Colesterolo

Sodio fosfato dibasico eptaidrato

Potassio fosfato monobasico anidro

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

10 mg/5 mL

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Usò endovenoso dopo diluizione.

Non agitare o capovolgere.

Esclusivamente monouso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1320/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Onpattro

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Onpattro 2 mg/mL concentrato sterile
patisiran
Uso e.v. dopo diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare o capovolgere.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 mg/5 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Onpattro 2 mg/mL concentrato per soluzione per infusione patisiran

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per Lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Onpattro e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Onpattro
3. Come prendere Onpattro
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Onpattro
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Onpattro e a cosa serve

Il principio attivo contenuto in Onpattro è patisiran.

Onpattro è un medicinale per il trattamento di una malattia che si trasmette da una generazione all'altra chiamata amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR).

L'amiloidosi hATTR è causata da problemi con una proteina presente nell'organismo, che prende il nome di "transtiretina" (TTR).

- Si tratta di una proteina prodotta principalmente nel fegato e che trasporta vitamina A e altre sostanze nel corpo.
- Nelle persone affette da questa malattia, le proteine di TTR di forma anomala si aggregano formando depositi, che prendono il nome di "amiloide".
- L'amiloide può accumularsi nei nervi, nel cuore e in altre sedi del corpo, impedendo loro di funzionare come dovrebbero. Ciò provoca i sintomi che caratterizzano la malattia.

Onpattro agisce riducendo la quantità della proteina TTR prodotta dal fegato.

- Ciò comporta una minore quantità della proteina TTR nel sangue in grado di formare l'amiloide.
- Questo effetto può contribuire a ridurre gli effetti di questa malattia.

Onpattro viene usato solo negli adulti.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Onpattro

Non prenda Onpattro

- se in passato ha manifestato una reazione allergica grave a patisiran o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se non è sicuro, si rivolga al medico o all'infermiere prima di assumere Onpattro.

Avvertenze e precauzioni

Reazioni correlate a infusione

Onpattro viene somministrato mediante fleboclisi in una vena (chiamata “infusione endovenosa”). Durante il trattamento con Onpattro, possono verificarsi reazioni a questa infusione. Prima di ogni infusione, Le verranno somministrati dei farmaci che contribuiscono a ridurre il rischio di manifestare reazioni correlate a infusione (vedere “Farmaci somministrati durante il trattamento con Onpattro” nel paragrafo 3).

Informi immediatamente il medico o l’infermiere se manifesta un qualsiasi segno di una reazione correlata a infusione. Questi segni sono elencati all’inizio del paragrafo 4.

Se manifesta una reazione correlata a infusione, il medico o l’infermiere potrebbe rallentare o interrompere l’infusione e Lei potrebbe dover assumere altri farmaci per controllare i sintomi. Nel momento in cui queste reazioni si risolvono o migliorano, il medico o l’infermiere potrebbero decidere di riavviare l’infusione.

Carenza di vitamina A

Il trattamento con Onpattro riduce la quantità di vitamina A nel sangue. Il medico misurerà i livelli di vitamina A. Se i suoi livelli di vitamina A sono bassi, il medico attenderà fino a quando non saranno tornati alla normalità e che gli eventuali sintomi dovuti alla carenza di vitamina A si siano risolti prima di iniziare il trattamento con Onpattro. I sintomi della carenza di vitamina A possono includere:

- Diminuzione della visione notturna, secchezza oculare, visione scarsa, visione offuscata o appannata.

Se ha problemi con la vista o altri problemi agli occhi durante l'uso di Onpattro, si rivolga al medico. Se necessario, il medico potrà indirizzarLa ad un oculista per un controllo.

Il medico Le chiederà di assumere un’integrazione giornaliera di vitamina A durante il trattamento con Onpattro.

Livelli troppo alti e troppo bassi di vitamina A possono nuocere allo sviluppo del feto. Pertanto, le donne in età fertile non devono essere in stato di gravidanza quando iniziano il trattamento con Onpattro e devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci (vedere il paragrafo “Gravidanza, allattamento e contraccezione” di seguito).

Informi il medico se sta pianificando una gravidanza. Il medico potrebbe dirLe di interrompere l’assunzione di Onpattro. Il medico si assicurerà che i livelli di vitamina A siano tornati alla normalità prima di provare a rimanere incinta.

Informi il medico se è in stato di gravidanza non pianificata. Il medico potrebbe dirLe di interrompere l’assunzione di Onpattro. Durante i primi 3 mesi di gravidanza, il medico potrebbe dirLe di interrompere l’integrazione di vitamina A. Durante gli ultimi 6 mesi di gravidanza, deve riprendere l’integrazione di vitamina A se i livelli di vitamina A nel sangue non sono ancora tornati alla normalità, a causa di un aumento del rischio di carenza di vitamina A negli ultimi 3 mesi della gravidanza.

Bambini e adolescenti

Onpattro non è raccomandato per bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

Altri medicinali e Onpattro

Informi il medico o l’infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. È importante che informi il medico o l’infermiere se sta assumendo uno dei medicinali seguenti, poiché il medico potrebbe doverne cambiare il dosaggio:

- Bupropione, un medicinale utilizzato per trattare la depressione o per aiutare a smettere di fumare
- Efavirenz, un medicinale utilizzato per trattare l'infezione da HIV e l'AIDS

Gravidanza, allattamento e contraccezione

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Donne in età fertile

Onpattro ridurrà il livello di vitamina A nel sangue, importante per il normale sviluppo del feto. Se è una donna in età fertile, deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Onpattro. Parli con il medico o l'infermiere dei metodi di contraccezione appropriati. La gravidanza deve essere esclusa prima di iniziare il trattamento con Onpattro.

Gravidanza

Non deve assumere Onpattro se è incinta, se non dietro consiglio del medico. Se è in età fertile e intende usare Onpattro, deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace.

Allattamento

I componenti di Onpattro possono passare nel latte materno. Si rivolga al medico in relazione all'interruzione dell'allattamento o del trattamento con Onpattro.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Onpattro non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Il medico Le dirà se la Sua condizione Le consente di guidare veicoli e utilizzare macchinari in modo sicuro.

Onpattro contiene sodio

Questo medicinale contiene 3,99 milligrammi (mg) di sodio (componente principale del sale da cucina/tavolo) per millilitro (mL). Questo valore corrisponde allo 0,2% dell'ingestione alimentare giornaliera massima di sodio raccomandata per un adulto.

3. Come prendere Onpattro

In che quantità viene preso Onpattro

- Il medico stabilirà quanto Onpattro somministrareLe; ciò dipenderà dal Suo peso corporeo.
- La dose abituale di Onpattro è 300 microgrammi per chilogrammo (kg) di peso corporeo somministrati una volta ogni 3 settimane.

Come prendere Onpattro

- Onpattro Le sarà somministrato da un medico o un infermiere.
- Viene somministrato mediante fleboclisi in una vena (“infusione endovenosa”) solitamente nell'arco di circa 80 minuti.

Se non ha problemi con le infusioni presso la clinica, il medico potrebbe parlarLe della possibilità di farsi somministrare le infusioni a casa da parte di un operatore sanitario.

Farmaci somministrati durante il trattamento con Onpattro

Circa 60 minuti prima di ogni infusione di Onpattro, Le verranno somministrati dei farmaci che contribuiscono a ridurre il rischio di manifestare reazioni correlate a infusione (vedere paragrafo 4). Tra questi vi sono antistaminici, un corticosteroide (un medicinale che sopprime l'inflammation) e un antidolorifico.

Per quanto tempo usare Onpattro

Il medico Le dirà per quanto tempo dovrà assumere Onpattro. Non interrompa il trattamento con Onpattro a meno che non Le venga indicato dal medico.

Se prende più Onpattro di quanto deve

Questo medicinale Le verrà somministrato dal medico o dall'infermiere. Nell'improbabile eventualità che Le venga somministrata una quantità eccessiva (un sovradosaggio), il medico o l'infermiere La sottoporrà a un controllo per l'eventuale sviluppo di effetti indesiderati.

Se dimentica di prendere Onpattro

Se dimentica un appuntamento per la somministrazione di Onpattro, si rivolga al medico o all'infermiere per fissare il trattamento successivo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni correlate a infusione

Le reazioni correlate a infusione sono molto comuni (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10).

Informi immediatamente il medico o l'infermiere se manifesta uno qualsiasi dei seguenti segni di una reazione correlata a infusione durante il trattamento. Potrebbe presentarsi la necessità di rallentare o interrompere l'infusione e Lei potrebbe dover assumere altri medicinali per gestire la reazione.

- Dolore di stomaco
- Sensazione di star male (nausea)
- Fastidi e dolore al corpo, compreso dolore a schiena, collo o articolazioni
- Cefalea
- Sensazione di affaticamento (stanchezza)
- Brividi
- Capogiro
- Tosse, sentirsi mancare il respiro o altri problemi respiratori
- Arrossamento del viso o del corpo (vampate di calore), cute calda, eruzione cutanea o prurito
- Fastidio al torace o dolore toracico
- Battito cardiaco accelerato
- Pressione del sangue bassa o elevata; alcuni pazienti sono svenuti durante l'infusione a causa della pressione del sangue bassa
- Dolore, rossore, sensazione di bruciore o gonfiore nel o vicino al sito di infusione
- Gonfiore del viso
- Cambiamenti nel suono o nel tono della voce (raucedine)

Altri effetti indesiderati

Informi il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni: possono manifestarsi in più di 1 persona su 10

- Gonfiore a braccia o gambe (edema periferico)

Comuni: possono manifestarsi fino a 1 persona su 10

- Dolore alle articolazioni (artralgia)
- Spasmi muscolari
- Indigestione (dispepsia)
- Respiro affannoso (dispnea)
- Arrossamento della pelle (eritema)
- Sensazione di capogiro o mancamento (vertigini)
- Naso tappato o che cola (rinite)
- Irritazione o infezione delle vie aeree (sinusite, bronchite)

Non comuni: possono manifestarsi fino a 1 infusione su 100

- Perdita del medicinale nel tessuto circostante in sede di infusione, con conseguente gonfiore o rossore

Informi il medico o l'infermiere se nota uno qualsiasi degli effetti indesiderati descritti sopra.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Onpattro

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Qualora non sia possibile la refrigerazione, Onpattro può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un massimo di 14 giorni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Onpattro

- Il principio attivo è patisiran.
- Ogni mL contiene patisiran sodico equivalente a 2 mg di patisiran.
- Ogni flaconcino contiene patisiran sodico equivalente a 10 mg di patisiran.
- Gli altri componenti sono DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-eptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il-4-(dimetilamino) butanoato), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(miristilossi)propanossi]carbonilamino}propil)- ω -metossi, polioossietilene), DSPC (1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina), colesterolo, sodio fosfato

dibasico eptaidrato, potassio fosfato monobasico anidro, sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili (vedere “Onpattro contiene sodio” nel paragrafo 2).

Descrizione dell’aspetto di Onpattro e contenuto della confezione

- Onpattro è un concentrato omogeneo opalescente di colore da bianco a biancastro per soluzione per infusione (concentrato sterile).
- Onpattro è fornito in scatole contenenti un flaconcino ciascuna.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e produttore

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Malta

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

България

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

Nederland

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

Česká republika

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

Norge

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

Danmark

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

Österreich

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

Deutschland

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

Polska

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 0800 000 218
medinfo@alnylam.com

Ελλάδα

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

Portugal

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

España

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

România

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 0800 601 253
medinfo@alnylam.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato MM/AAAA.

Altre fonti d'informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito Web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Premedicazione richiesta

Tutti i pazienti devono ricevere una premedicazione prima della somministrazione di Onpattro per ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione (IRR). Ognuno dei seguenti medicinali deve essere somministrato il giorno dell'infusione di Onpattro almeno 60 minuti prima dell'inizio dell'infusione:

- Corticosteroide per via endovenosa (desametasone 10 mg o equivalente)
- Paracetamolo orale (500 mg)
- Bloccante H1 per via endovenosa (difenidramina 50 mg o equivalente)
- Bloccante H2 per via endovenosa (ranitidina 50 mg o equivalente)

Per le premedicazioni non disponibili o non tollerate per via endovenosa, gli equivalenti possono essere somministrati per via orale.

Se clinicamente indicato, il corticosteroide può essere diminuito in decrementi non superiori a 2,5 mg a una dose minima di 5 mg di desametasone (EV) o equivalente. Il paziente deve ricevere almeno 3

infusioni EV consecutive di Onpattro senza manifestare IRR prima di ogni riduzione della premedicazione con corticosteroide.

Dosi aggiuntive o più alte di una o più delle premedicazioni possono essere somministrate per ridurre il rischio di IRR, se necessario.

Preparazione della soluzione per infusione

Questo medicinale è esclusivamente monouso.

Onpattro deve essere diluito con soluzione a base di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) prima dell'infusione endovenosa. La soluzione diluita per infusione deve essere preparata da un operatore sanitario usando la seguente tecnica asettica:

- Rimuovere Onpattro dal frigorifero. Non agitare o capovolgere.
- Smaltire il flaconcino se è stato congelato.
- Eseguire un'ispezione visiva per individuare eventuale particolato e scolorimento. Non usare in caso di scolorimento o in presenza di particelle estranee. Onpattro è una soluzione omogenea opalescente di colore da bianco a biancastro. È possibile osservare uno strato bianco/biancastro sulla superficie interna del flaconcino, solitamente a livello dell'interfaccia liquido-spazio di testa. La qualità del prodotto non è influenzata dalla presenza dello strato bianco/biancastro.
- Calcolare il volume richiesto di Onpattro secondo il dosaggio raccomandato basato sul peso.
- Prelevare l'intero contenuto di uno o più flaconcini in un'unica siringa sterile.
- Filtrare Onpattro attraverso un filtro sterile per siringa in polietersulfone (PES) da 0,45 micron all'interno di un contenitore sterile.
- Prelevare il volume richiesto di Onpattro filtrato dal contenitore sterile usando una siringa sterile.
- Diluire il volume richiesto di Onpattro filtrato all'interno di una sacca per infusione contenente una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per un volume totale di 200 mL. Usare sacche per infusione prive di di(2-etilesil)ftalato (DEHP).
- Capovolgere delicatamente la sacca per mescolare la soluzione. Non agitare. Non miscelare o diluire con altri medicinali.
- Gettare qualsiasi frazione inutilizzata di Onpattro. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.
- Onpattro non contiene conservanti. La soluzione diluita deve essere somministrata subito dopo la preparazione. Se non viene usata immediatamente, conservare la soluzione diluita nella sacca per infusione a temperatura ambiente (fino a 30 °C) o a un intervallo compreso tra 2°C e 8 °C per un massimo di 16 ore (comprensive del tempo di infusione). Non congelare.

Somministrazione

Onpattro è destinato all'uso endovenoso.

- Onpattro deve essere diluito prima dell'infusione endovenosa.
- Deve essere usata un'apposita linea con un set per infusione contenente un filtro in linea per infusione in PES da 1,2 micron. I set per infusione devono essere privi di di(2-etilesil)ftalato (DEHP).
- La soluzione diluita di Onpattro deve essere infusa nell'arco di circa 80 minuti a una velocità di infusione iniziale di circa 1 mL/min per i primi 15 minuti, seguita da un aumento a circa 3 mL/min per la restante parte dell'infusione. La durata dell'infusione può essere estesa in caso di una IRR.
- Onpattro deve essere somministrato attraverso una linea di accesso venoso sicura e pervia. Il sito d'infusione deve essere monitorato per eventuali infiltrazioni durante la somministrazione. Eventuali stravasi sospetti devono essere gestiti secondo la pratica standard locale per non vescicanti.
- Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione durante l'infusione e, se clinicamente indicato, dopo l'infusione.

- Una volta completata l'infusione, il set di somministrazione endovenosa deve essere sottoposto a lavaggio con un getto di soluzione a base di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per garantire che tutto il medicinale sia stato somministrato.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per patisiran, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) sono le seguenti:

Tenuto conto dei dati disponibili sulla disfonia provenienti da studi clinici e da segnalazioni spontanee inclusa in alcuni casi, una stretta relazione temporale, una sospensione del farmaco (*de-challenge*) e/o una risomministrazione (*re-challenge*) positive, e sulla base di un plausibile meccanismo d'azione, il PRAC ritiene che una relazione causale tra patisiran e disfonia costituisca una possibilità almeno ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei prodotti contenenti patisiran debbano essere modificate di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su patisiran il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti patisiran sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.