

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onpattro 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém patisiran sódico equivalente a 2 mg de patisiran.

Cada frasco para injetáveis contém patisiran sódico equivalente a 10 mg de patisiran formulado como nanopartículas lipídicas.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada ml de concentrado contém 3,99 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução homogénea branca a esbranquiçada, opalescente (pH aproximadamente 7).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Onpattro é indicado para o tratamento de amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) em doentes adultos com polineuropatia de estadio 1 ou estadio 2.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada sob a supervisão de um clínico com experiência no seguimento de doentes com amiloidose.

Posologia

A dose recomendada de Onpattro é de 300 microgramas por kg de peso corporal, administrados por perfusão intravenosa (IV), uma vez a cada 3 semanas.

A dosagem é baseada no peso corporal real. Para doentes que tenham um peso ≥ 100 kg, a dose máxima recomendada é de 30 mg.

O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível após o início dos sintomas (ver secção 5.1). A decisão de continuar o tratamento nos doentes cuja doença progrida para polineuropatia de estadio 3 deve ser tomada pelo médico com base na avaliação global dos benefícios e riscos (ver secção 5.1).

Aconselha-se a suplementação com vitamina A com aproximadamente 2.500 UI de vitamina A por dia para doentes tratados com Onpattro (ver secção 4.4).

Medicação prévia necessária

Todos os doentes deverão receber medicação prévia antes da administração de Onpattro, por forma a reduzir o risco de reações relacionadas com a perfusão (RRP) (ver secção 4.4). Cada um dos seguintes medicamentos deverá ser administrado no dia da perfusão de Onpattro, pelo menos 60 minutos antes do início da perfusão:

- Corticosteroide intravenoso (10 mg de dexametasona ou equivalente)
- Paracetamol por via oral (500 mg)
- Bloqueador H1 intravenoso (50 mg de difenidramina ou equivalente)
- Bloqueador H2 intravenoso (50 mg de ranitidina ou equivalente)

Para pré-medicações não disponíveis, ou não toleradas por via intravenosa, os seus equivalentes poderão ser administrados oralmente.

Se clinicamente indicado, o corticosteroide poderá ser reduzido em decréscimos não superiores a 2,5 mg para uma dose mínima de 5 mg de dexametasona (IV), ou equivalente. O doente deve receber, pelo menos, 3 perfusões IV consecutivas de Onpattro sem ter RRP (reações relacionadas com a perfusão) antes de cada redução da medicação prévia com corticosteroide.

Poderão ser administradas doses adicionais ou mais elevadas de uma ou mais das pré-medicações para reduzir o risco de RRP, se necessário (ver secções 4.4 e 4.8).

Falha de dose

Se houver uma falha da dose, Onpattro deve ser administrado assim que possível.

- Se Onpattro for administrado nos 3 dias seguintes à falha da dose, o tratamento deverá ser continuado conforme inicialmente programado para o doente.
- Se Onpattro for administrado após os 3 dias seguintes à falha da dose, o tratamento deverá ser continuado a cada 3 semanas, a partir desta última dose.

Populações especiais

Doentes geriátricos

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com idade ≥ 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina ≤ 1 x limite da normalidade superior [LNS] e aspartato aminotransferase [AST] > 1 x LNS, ou bilirrubina $> 1,0$ a $1,5$ x LNS e qualquer valor de AST). Onpattro não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave e não deve ser utilizado nestes doentes, a menos que o benefício clínico esperado supere o risco potencial (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (taxa de filtração glomerular estimada [eGFR, estimated glomerular filtration rate] ≥ 30 a < 90 ml/min/1,73m²). Onpattro não foi estudado em doentes com compromisso renal grave ou doença renal terminal e não deve ser utilizado nestes doentes, a menos que o benefício clínico esperado supere o risco potencial (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Onpattro em crianças ou adolescentes com < 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Onpattro destina-se a ser usado por via intravenosa.

- Onpattro tem de ser diluído antes da perfusão intravenosa (ver secção 6.6).

- Terá de ser usado um acesso dedicado com um kit de perfusão que contenha um filtro integrado de polietersulfona (PES) com 1,2 micron. O kit de perfusão e os acessos não podem conter ftalato de bis(2-etil-hexilo) (DEHP).
- A solução diluída de Onpattro deverá ser administrada por via intravenosa durante, aproximadamente 80 minutos, a um ritmo de perfusão inicial de, aproximadamente, 1 ml/min durante os primeiros 15 minutos, seguido de um aumento para, aproximadamente, 3 ml/min durante o resto da perfusão. A duração da perfusão poderá estender-se caso haja uma RRP (ver secção 4.4).
- Onpattro terá de ser administrado através de uma linha de acesso venoso com fluxo livre. O local da perfusão deverá ser monitorizado para possíveis infiltrações durante a administração. As suspeitas de extravasamento deverão ser controladas de acordo com as práticas locais padronizadas para não-vesicantes.
- O(A) doente deverá ser observado(a) durante a perfusão e, se for clinicamente indicado, após a perfusão (ver secção 4.4).
- Após o término da perfusão, deverá fazer-se passar pelo kit de perfusão uma solução de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) para assegurar que todo o medicamento foi administrado.

A perfusão de Onpattro em casa poderá ser considerada para doentes que tenham tolerado bem pelo menos 3 perfusões no hospital. A decisão de um(a) doente receber perfusões em casa deverá ser tomada após a avaliação e recomendação por parte do clínico responsável pelo tratamento. As perfusões em casa deverão ser realizadas por um profissional de saúde.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade grave (por ex., reação anafilática) à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações relacionadas com a perfusão

Foram observadas RRP (reações relacionadas com a perfusão) em doentes tratados com Onpattro. Em doentes que tiveram uma RRP, a maioria teve a primeira RRP nas primeiras 2 perfusões (ver secção 4.8). Nos estudos clínicos, os sintomas mais frequentes (notificados numa percentagem $\geq 2\%$ dos doentes) de RRP foram rubor, dores de costas, náuseas, dor abdominal, dispneia e dores de cabeça. As RRP também podem incluir hipotensão e síncope.

Para reduzir o risco de RRP, os doentes deverão receber medicação prévia no dia da perfusão de Onpattro, pelo menos 60 minutos antes do início da perfusão (ver secção 4.2). Se ocorrer uma RRP, deverá considerar-se reduzir a velocidade de perfusão ou interrompê-la e instituir medidas de controlo (por ex., corticosteroides ou outro tratamento sintomático), segundo indicação médica. Se a perfusão for interrompida, poderá considerar-se a sua retoma com um ritmo de perfusão menor após a resolução dos sintomas. A perfusão deverá ser descontinuada, caso haja uma RRP grave ou que coloque a vida do(a) doente em risco.

Alguns doentes que têm RRP poderão beneficiar de um ritmo de perfusão mais lento ou de doses adicionais ou mais elevadas de uma ou mais das pré-medicações, em perfusões subsequentes, de forma a reduzir o risco de RRP.

Deficiência de vitamina A

Ao reduzir a proteína plasmática TTR, o tratamento com Onpattro leva a uma diminuição dos níveis séricos de vitamina A (retinol) (ver secção 5.1). Os níveis séricos de vitamina A inferiores ao limite inferior do normal devem ser corrigidos e quaisquer sinais ou sintomas oculares devidos a deficiência de vitamina A devem ser avaliados antes de se iniciar o tratamento.

Os doentes a receber Onpattro devem fazer suplementação oral com aproximadamente 2.500 UI de vitamina A por dia para reduzir o risco potencial de toxicidade ocular causada por deficiência de vitamina A. Recomenda-se reencaminhamento para avaliação oftalmológica se os doentes desenvolverem sintomas oculares sugestivos de deficiência de vitamina A, incluindo redução da visão noturna ou cegueira noturna, secura ocular persistente, inflamação ocular, inflamação ou ulceração da córnea, espessamento da córnea ou perfuração da córnea.

Os níveis séricos de vitamina A não devem ser utilizados para orientar a suplementação com vitamina A durante o tratamento com Onpattro (ver secção 4.5).

Durante os primeiros 60 dias da gravidez, tanto níveis demasiado altos como demasiados baixos de vitamina A poderão estar associados a um risco acrescido de malformação fetal. Por conseguinte, a gravidez deve ser excluída antes de iniciar Onpattro e as mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos de contraceção eficazes. Se uma mulher pretender engravidar, Onpattro e a suplementação com vitamina A devem ser interrompidos, e os níveis séricos de vitamina A devem ser monitorizados e normalizados antes de a mulher tentar engravidar.

No caso de uma gravidez não planeada, Onpattro deve ser interrompido (ver secção 4.6). A suplementação com vitamina A deve ser interrompida durante o primeiro trimestre da gravidez, a não ser que a mulher grávida apresente sinais clínicos de deficiência de vitamina A. Se esses sinais estiverem presentes, a suplementação com vitamina A não deverá exceder 2.500 UI por dia. Daí em diante, a suplementação com 2.500 UI de vitamina A por dia deverá ser recomeçada no segundo e terceiro trimestres se os níveis séricos de vitamina A não tiverem regressado aos valores normais, devido ao risco acrescido de deficiência em vitamina A no terceiro trimestre.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 3,99 mg de sódio por cada ml, o que equivale a 0,2% da dose diária recomendada pela OMS, de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foi realizado nenhum estudo clínico formal sobre interações medicamentosas. Em doses mais elevadas do que a dose clinicamente relevante, foi observada a indução e a inibição dependente do tempo da CYP2B6 *in vitro*. O efeito concreto nos substratos da CYP2B6 (p. ex., bupropiom e efavirenz) *in vivo* é desconhecido.

Não é esperado que Onpattro cause interações ou seja afetado por inibidores ou indutores de enzimas do citocromo P450.

Testes de Vitamina A

A TTR plasmática é uma proteína transportadora de ligação ao retinol, que facilita o transporte de vitamina A no sangue. O tratamento com Onpattro diminui os níveis séricos de TTR, o que resulta em níveis reduzidos da proteína de ligação ao retinol e de vitamina A a nível sérico. No entanto, o transporte e a entrada nos tecidos de vitamina A podem ocorrer através de mecanismos alternativos, na ausência da proteína de ligação ao retinol. Como resultado, durante o tratamento com Onpattro, os testes laboratoriais para a vitamina A plasmática não refletem a quantidade total desta no organismo e não devem ser utilizados como orientação para a suplementação de vitamina A (ver secções 4.4 e 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

O tratamento com Onpattro reduz os níveis séricos de vitamina A. Tanto níveis demasiado altos como demasiados baixos de vitamina A poderão estar associados a um risco acrescido de malformação fetal. Por conseguinte, a gravidez deve ser excluída antes de se iniciar o tratamento e as mulheres com potencial para engravidar devem usar métodos contraceptivos eficazes. Se uma mulher tencionar

engravidar, Onpattro e a suplementação com vitamina A devem ser interrompidos e os níveis séricos de vitamina A devem ser monitorizados e normalizados antes de a mulher tentar engravidar.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Onpattro em mulheres grávidas. Os estudos em animais são insuficientes no que diz respeito à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Devido ao potencial risco teratogénico resultante de níveis de vitamina A desequilibrados, Onpattro não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento. Como medida de precaução, os níveis de vitamina A e de tirotropina (TSH) devem ser determinados no início da gravidez (ver secção 5.3). Deve ser realizada uma monitorização rigorosa do feto no caso de uma gravidez não planeada, especialmente durante o primeiro trimestre (ver secção 4.4). As mulheres com potencial para engravidar têm de usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Onpattro.

Amamentação

Desconhece-se se Onpattro é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Os dados toxicológicos disponíveis sobre animais mostraram a excreção de pequenas quantidades dos componentes lipídicos Dlin-MC3-DMA e PEG₂₀₀₀-C-DMG no leite (ver secção 5.3).

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Onpattro, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de Onpattro na fertilidade humana. Não foi detetado qualquer impacto na fertilidade masculina ou feminina em estudos animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base nos perfis farmacodinâmico e farmacocinéticos, os efeitos de Onpattro sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas que ocorreram com maior frequência, notificadas em doentes tratados com Onpattro, foram edema periférico (29,7%) e reações relacionadas com a perfusão (18,9%). Um doente (0,7%) descontinuou o tratamento durante os estudos clínicos devido a uma reação relacionada com a perfusão.

Lista das reações adversas em tabela

As reações adversas são apresentadas como termos preferidos MedDRA, sob o Sistema de Classe de Órgãos (SCO) MedDRA por frequência. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. A frequência das reações adversas é expressa de acordo com as seguintes categorias:

- Muito frequentes ($\geq 1/10$)
- Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Tabela 1: Reações adversas notificadas para 300 microgramas de Onpattro por kg

Classe de Sistema de Órgãos	Reações Adversas	Frequência
Infeções e infestações	Bronquite	Frequentes
	Sinusite	Frequentes
	Rinite	Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Reação relacionada com a perfusão	Muito frequentes
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigem	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Dispepsia	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Eritema	Frequentes
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Frequentes
	Espasmos musculares	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Edema periférico	Muito frequentes
	Extravasamento	Pouco frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações relacionadas com a perfusão

Os sintomas de RRP incluem, entre outros: artralgia ou dor (incluindo dor nas costas, pescoço ou musculoesquelética), rubor (incluindo eritema da face ou aquecimento da pele), náuseas, dor abdominal, dispneia ou tosse, disfonia, desconforto ou dor no peito, dores de cabeça, erupção cutânea, prurido, arrepios, tonturas, fadiga, ritmo cardíaco acelerado ou palpitações, hipotensão que pode incluir síncope, hipertensão, edema facial.

Em estudos clínicos, todos os doentes receberam medicação prévia com um corticosteroide, paracetamol e bloqueadores H1 e H2 para reduzir o risco de RRP. No estudo em dupla ocultação controlado por placebo, 18,9% dos doentes tratados com Onpattro apresentaram RRP, em comparação com 9,1% dos doentes tratados com placebo. Em doentes tratados com Onpattro, todas as RRP foram leves (95,2%) ou moderadas (4,8%) em gravidade. Entre os doentes tratados com Onpattro que apresentaram uma RRP, 78,6% apresentaram a primeira RRP nas duas primeiras perfusões. A frequência de RRP diminuiu com o tempo. Alguns doentes ainda apresentaram RRP após 18 meses de tratamento e, em alguns doentes, as RRP continuaram a ser frequentes. Poucas RRP levaram à interrupção da perfusão. As RRP resultaram na descontinuação permanente de Onpattro em < 1% dos doentes em estudos clínicos. Para o controlo clínico de RRP, ver secção 4.4.

Edema periférico

No estudo controlado por placebo, foi notificado edema periférico em 29,7% dos doentes tratados com Onpattro e em 22,1% dos doentes tratados com placebo. Todos os acontecimentos foram leves ou moderados em gravidade e não levaram à descontinuação do tratamento. Em doentes tratados com Onpattro, os acontecimentos diminuíram em frequência ao longo do tempo.

Extravasamento

Foi observado extravasamento em < 0,5% das perfusões em estudos clínicos. Os sinais e sintomas incluíam flebite ou tromboflebite, edema no local da perfusão ou injeção, dermatite (inflamação subcutânea), celulite, eritema ou vermelhidão no local da injeção, sensação de ardor ou dor no local da injeção.

Outra(s) população(ões) especial(ais)

Recetores de transplante hepático

Num estudo aberto em 23 doentes com amiloidose ATTRh com progressão de polineuropatia pós-transplante hepático, o perfil de segurança de patisiran foi consistente com estudos clínicos anteriores (ver secção 5.1).

Imunogenicidade

Os anticorpos anti-fármaco para Onpattro foram avaliados através da medição de anticorpos específicos para PEG₂₀₀₀-C-DMG, um componente lipídico exposto na superfície de Onpattro. Nos estudos clínicos controlados com placebo e abertos, 7 de 194 (3,6%) doentes com amiloidose ATTRh desenvolveram anticorpos anti-fármaco durante o tratamento com Onpattro. Um doente adicional apresentou anticorpos anti-fármaco preexistentes. Os títulos de anticorpos anti-fármaco foram baixos e transitórios, sem evidência de um efeito sobre a eficácia clínica, o perfil de segurança ou os perfis farmacocinéticos ou farmacodinâmicos de Onpattro.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

No caso de uma sobredosagem, recomenda-se que o(a) doente seja monitorizado(a) para quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e seja administrado o tratamento sintomático, conforme apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos com ação no sistema nervoso; código ATC: N07XX12

Mecanismo de ação

Onpattro contém patisiran, um ácido ribonucleico de cadeia dupla de pequena interferência (siRNA, small interfering ribonucleic acid) que tem como alvo específico uma sequência conservada geneticamente na região 3' não traduzida do mRNA de todas as variantes da TTR e do tipo selvagem. Patisiran está formulado como nanopartículas lipídicas para levar o siRNA aos hepatócitos, a fonte primária de proteínas TTR na circulação. Através de um processo natural chamado de interferência no RNA (RNAi), o patisiran causa a degradação catalítica do mRNA da TTR no fígado, resultando numa redução da proteína TTR plasmática.

Efeitos farmacodinâmicos

A TTR plasmática média foi reduzida em, aproximadamente, 80% no espaço de 10 a 14 dias após uma única dose com 300 microgramas por kg de Onpattro. Com a dosagem repetida a cada 3 semanas, as reduções médias da TTR plasmática após 9 e 18 meses de tratamento foram de 83% e 84%, respetivamente. A redução da TTR plasmática foi mantida com uma dosagem continuada.

A TTR plasmática é uma proteína transportadora de ligação ao retinol, que facilita o transporte de vitamina A no sangue. Foram observadas reduções médias da proteína plasmática de ligação ao retinol de 45% e da vitamina A plasmática de 62% durante 18 meses (ver secções 4.4 e 4.5).

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Onpattro foi estudada num estudo controlado por placebo, aleatorizado, em dupla ocultação, em 225 doentes com amiloidose ATTRh com uma mutação da TTR e polineuropatia sintomática. Os doentes foram aleatorizados 2:1 para receber 300 microgramas por kg de Onpattro ou placebo, por perfusão intravenosa, uma vez a cada 3 semanas, durante 18 meses. Todos os doentes receberam medicação prévia com um corticosteroide, paracetamol e bloqueadores H1 e H2.

No estudo, 148 doentes receberam Onpattro e 77 doentes receberam placebo. A idade mediana de doentes na situação basal foi de 62 anos de idade (intervalo de 24 a 83 anos) e 74% dos doentes eram do sexo masculino, 26% do sexo feminino. Foram representadas trinta e nove (39) diferentes mutações da TTR; as mais frequentes ($\geq 5\%$) foram a V30M (43%), A97S (9%), T60A (7%), E89Q (6%) e S50R (5%). Aproximadamente 10% dos doentes tinham a mutação V30M e início precoce de sintomas (< 50 anos de idade). Na situação basal, 46% dos doentes tinham doença em estadio 1 (locomoção sem incapacidade; na maioria têm neuropatias ligeiras sensoriais, motoras e autónomas nos membros inferiores) e 53% tinham doença em estadio 2 (necessidade de apoio à locomoção, na maioria têm progressão moderada da incapacidade nos membros inferiores, superiores e no tronco). Aproximadamente metade (53%) dos doentes tinham recebido tratamento anterior com tafamidis meglumina ou diflunisal. Quarenta e nove por cento (49%) e 50% dos doentes tinham uma Classe I ou II da New York Heart Association (NYHA), respetivamente. Aproximadamente metade dos doentes (56%) cumpriram com critérios de envolvimento cardíaco predefinido (definido como uma espessura da parede do ventrículo esquerdo [VE] na situação basal ≥ 13 mm sem historial de hipertensão ou de doença valvular aórtica). Os dados demográficos do doente e as características na situação basal foram equilibrados entre grupos de tratamento, exceto uma proporção mais elevada de doentes no grupo de Onpattro com uma mutação não-V30M (62% vs. 48%). Noventa e três por cento (93%) dos doentes tratados com Onpattro e 62% dos doentes tratados com placebo completaram 18 meses do tratamento atribuído.

O parâmetro primário de eficácia foi a mudança desde a situação basal até aos 18 meses na Classificação de Incapacidade Neuropática modificada +7 (mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score +7). Este parâmetro é uma medição composta de polineuropatias motoras, sensoriais e autónomas, incluindo avaliações de força motora e reflexos, testes sensoriais quantitativos, estudos de condução nervosa e pressão sanguínea postural, com a classificação variando entre 0 e 304 pontos, onde um aumento da mesma indica agravamento da incapacidade.

Foi observado um benefício estatisticamente significativo na mNIS+7 com Onpattro relativamente ao placebo aos 18 meses (Tabela 2). Foram também observados benefícios relativamente ao placebo em todos os componentes mNIS+7. Foram igualmente observadas alterações aos 9 meses, a primeira avaliação após a situação basal no estudo, com o tratamento com Onpattro a resultar numa diferença entre tratamentos de 16,0 pontos, com uma diferença média em relação à situação basal de -2,0 pontos comparativamente a um aumento de 14,0 pontos com o placebo. Numa análise do limiar da mNIS+7 (alteração desde a situação basal < 0 pontos), 56,1% dos doentes tratados com Onpattro versus 3,9% dos doentes tratados com placebo tiveram melhorias na mNIS+7 ($p < 0,001$).

Os doentes tratados com Onpattro sentiram benefícios estatisticamente significativos em todos os parâmetros secundários, quando comparados com os doentes que receberam placebo (todos $p < 0,001$) (Tabela 2).

O parâmetro secundário chave foi a alteração a partir da situação basal para 18 meses na classificação total da Qualidade de Vida-Neuropatia Diabética de Norfolk (QoL-DN, Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy). O questionário QoL-DN de Norfolk (reportado pelo doente) inclui domínios relacionados com pequenas fibras, grandes fibras e função nervosa autónoma, sintomas e atividades do dia-a-dia, com um intervalo de classificação total de -4 a 136, onde um aumento da classificação

indica decréscimo na qualidade de vida. Aos 18 meses, um benefício com Onpattro em relação ao placebo foi observado em todos os domínios do QoL-DN de Norfolk, e 51,4% dos doentes tratados com Onpattro sentiram uma melhoria na qualidade de vida (alteração do QoL-DN de Norfolk desde a situação basal < 0 pontos) comparativamente a 10,4% dos doentes tratados com placebo. Foi observada uma melhoria aos 9 meses, a primeira avaliação após início do estudo.

Tabela 2: Resultados de eficácia clínica do estudo controlado por placebo

Parâmetro ^a	Situação Basal, Média (DP)		Mudança desde a situação basal aos 18 meses, média MQ (EPM)		(Onpattro – Placebo) diferença do tratamento, média MQ (95% IC)	valor de p
	Onpattro N=148	Placebo N=77	Onpattro	Placebo		
Primário						
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
Secundários						
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
teste de marcha de 10 metros (m/seg) ^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
mIMC ^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

DP, desvio padrão; Média MQ, média mínimosquadrados; EPM, erro padrão da média; IC, intervalo de confiança, NIS-W, fraqueza NIS (NIS-weakness) (força motora); R-ODS, Incapacidade Geral de Rasch-Built (Rasch-Built Overall Disability) (capacidade reportada pelo doente de realizar atividades do dia-a-dia); teste de caminhada de 10 metros (velocidade portão); mIMC, índice de massa corporal modificado (estado nutricional); COMPASS 31, Classificação Composta de Sintomas Autónomos 31 (Composite Autonomic Symptom Score 31) (classificação de sintomas reportada pelo doente)

^aTodos os parâmetros foram analisados usando o método das medições repetidas com modelo de efeitos mistos (MMRM, mixed-effect model repeated measures).

^bUm número mais baixo indica menor compromisso/menos sintomas.

^cUm número mais elevado indica menor incapacidade/menor compromisso.

^dmIMC: índice de massa corporal (IMC; kg/m²) multiplicado pela albumina plasmática (g/l); um número mais elevado indica um melhor estado nutricional; o estado nutricional favoreceu Onpattro tão cedo como aos 3 meses.

Doentes que receberam Onpattro tiveram benefícios semelhantes em relação ao placebo no mNIS+7 e na pontuação Norfolk QoL-DN em todos os subgrupos incluindo idade, sexo, raça, região, pontuação NIS, estado de mutação V30M, utilização anterior tafamidis meglumina ou diflunisal, estadió da doença e doentes com envolvimento cardíaco pré-definido. Os doentes tiveram benefícios em todas as mutações de TTR e em todo o espectro de gravidade da doença estudada.

Em doentes com envolvimento cardíaco predefinido, os ecocardiogramas avaliados centralmente mostraram diminuições na espessura da parede do VE (diferença de média MQ: -0,9 mm [IC de 95% 1,7, -0,2]) e pressão longitudinal (diferença de média MQ: -1,37% [IC de 95% -2,48, -0,27]) com tratamento com Onpattro em relação ao placebo. O peptídeo natriurético do tipo N-terminal pro-B (NT-proBNP) foi de 727 ng/L e 711 ng/L no início do tratamento (média

geométrica) em doentes tratados com Onpattro e tratados com placebo, respetivamente. Aos 18 meses, a média geométrica ajustada do rácio em relação ao início do estudo era de 0,89 com Onpattro e de 1,97 com placebo (rácio, 0,45; $p < 0,001$), representando uma diferença de 55% em favor de Onpattro.

Estudo de extensão aberto global

Dos 218 doentes que concluíram um dos dois estudos principais com patisiran (estudo controlado por placebo com duração de 18 meses [Estudo 004] ou o estudo aberto com duração de 2 anos [Estudo 003]), 211 doentes (25 tratados anteriormente com patisiran do Estudo 003, 49 tratados anteriormente com placebo e 137 tratados anteriormente com patisiran do Estudo 004) foram incluídos num estudo de extensão aberto global (Estudo 006). Todos os doentes do Estudo 006 receberam 300 microgramas por kg de patisiran através de perfusão IV uma vez a cada 3 semanas. No início do Estudo 006, os grupos anteriores de patisiran e placebo (Estudo 004), 42,3% e 28,6% apresentavam doença de estadió 1, 51,8% e 55,1% apresentavam doença de estadió 2 e 5,8% e 16,3% apresentavam doença de estadió 3, respetivamente.

Após o início do tratamento com patisiran no Estudo 006, observou-se um benefício clínico nos doentes que receberam anteriormente placebo demonstrado por medições estáveis das manifestações da doença. Embora estes doentes tenham alcançado estabilização da doença, as medições das manifestações da doença continuaram piores comparativamente ao grupo anterior de patisiran, apoiando o início precoce do tratamento com patisiran após o início dos sintomas. A continuação do tratamento com patisiran até ao terceiro ano, em vários estadios da doença, resultou num benefício contínuo.

Recetores de transplante hepático

Num estudo aberto, 23 doentes com amiloidose ATTRh e progressão de polineuropatia após a receção de um transplante hepático foram tratados com patisiran com uma dose de 300 microgramas por kg através de perfusão IV uma vez a cada 3 semanas. O tempo mediano desde o transplante até à primeira dose de patisiran foi de 9,4 anos e a duração mediana do tratamento com patisiran foi de 13,1 meses. Todos os doentes receberam imunossuppressores concomitantes. O estudo demonstrou uma redução mediana estatisticamente significativa nos níveis séricos de TTR desde o início do estudo de 91% ($p < 0,001$). Os doentes também apresentaram parâmetros de eficácia estáveis ou melhorados no Mês 12 em comparação com o início do estudo. Isto foi consistente com os achados do estudo de patisiran controlado por placebo.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Onpattro em todos os subgrupos da população pediátrica em amiloidose ATTRh (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de Onpattro foram caracterizadas através da medição das concentrações plasmáticas de patisiran e dos componentes lipídicos DLin-MC3-DMA e PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Absorção

Mais do que 95% de patisiran na circulação estão associados com nanopartículas lipídicas. No regime de dose de 300 microgramas por kg a cada 3 semanas, foi atingido um estado de equilíbrio cerca das 24 semanas de tratamento. A média estimada \pm DP de concentrações pico de patisiran em estado de equilíbrio ($C_{\text{máx}}$), concentrações mínimas ($C_{\text{mínima}}$) e área sob a curva (AUC_t) foram $7,15 \pm 2,14 \mu\text{g/ml}$, $0,021 \pm 0,044 \mu\text{g/ml}$ e $184 \pm 159 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respetivamente. A acumulação de AUC_t foi de 3,2 vezes no estado de equilíbrio, quando comparada com a primeira dose.

A média estimada \pm DP do PEG₂₀₀₀-C-DMG no estado de equilíbrio de ($C_{m\acute{a}x}$), ($C_{m\acute{i}nima}$) e AUCt foram $40,2 \pm 11,5$ $\mu\text{g/ml}$, $1,75 \pm 0,698$ $\mu\text{g/ml}$ e 1.403 ± 105 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respetivamente. A acumulação de AUCt foi de 1,76 vezes no estado de equilíbrio, quando comparada com a primeira dose.

A média estimada \pm DP do DLin-MC3-DMA no estado de equilíbrio de ($C_{m\acute{a}x}$), ($C_{m\acute{i}nima}$) e AUCt foram $4,22 \pm 1,22$ $\mu\text{g/ml}$, $0,0236 \pm 0,0093$ $\mu\text{g/ml}$ e $145 \pm 64,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respetivamente. Não ocorreu acumulação de AUCt no estado de equilíbrio, quando comparada com a primeira dose.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas de Onpattro é baixa, com uma ligação $\leq 2,1\%$ observada in vitro com albumina plasmática humana e glicoproteína $\alpha 1$ -ácida humana. No regime de dose de 300 microgramas por kg a cada 3 semanas, a média \pm DP de volume de distribuição (V_{ee}) de patisiran, DLin-MC3-DMA e PEG₂₀₀₀-C-DMG no estado de equilíbrio foi de $0,26 \pm 0,20$ l/kg, $0,47 \pm 0,24$ l/kg e $0,13 \pm 0,05$ l/kg, respetivamente.

Biotransformação

Patisiran é metabolizado por nucleases em nucleótidos de vários comprimentos. O DLin-MC3-DMA é metabolizado principalmente em ácido 4-dimetilaminobutírico (DMBA) por hidrólise. O metabolismo do PEG₂₀₀₀-C-DMG é reduzido ou inexistente.

Eliminação

No regime de dose de 300 microgramas por kg a cada 3 semanas, a média \pm DP de depuração plasmática no estado de equilíbrio (CL_{ee}) de patisiran foi de $3,0 \pm 2,5$ ml/h/kg. A média \pm DP de semivida na eliminação terminal ($t_{1/2\beta}$) de patisiran foi de $3,2 \pm 1,8$ dias. Foi recuperado menos de 1 % de patisiran da dose administrada na urina.

A média estimada \pm DP de CL_{ee} no estado de equilíbrio de DLin-MC3-DMA foi de $2,1 \pm 0,8$ ml/h/kg. Aproximadamente 5,5% do DLin-MC3-DMA foi recuperado após 96 horas sob a forma do seu metabolito (DMBA) na urina.

A média estimada \pm DP de CL_{ee} no estado de equilíbrio de PEG₂₀₀₀-C-DMG foi de $2,1 \pm 0,6$ ml/h/kg. Em ratos e macacos, o PEG₂₀₀₀-C-DMG é eliminado inalterado na bÍlis. A excreção de PEG₂₀₀₀-C-DMG nos humanos não foi quantificada.

Linearidade/não linearidade

A exposição ao patisiran e aos componentes lipídicos (DLin-MC3-DMA e PEG₂₀₀₀-C-DMG) aumentou exponencialmente com o aumento da dose além do intervalo avaliado nos estudos clÍnicos (10 a 500 microgramas por kg). Patisiran e os componentes lipídicos exibem uma farmacocinética linear e independente do tempo com dosagem crónica no regime de dose de 300 microgramas por kg a cada 3 semanas.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

O aumento da dose de patisiran resultou numa maior redução da TTR, com reduções máximas atingindo o seu planalto com exposições a patisiran obtidas com uma dosagem de 300 microgramas por kg a cada 3 semanas.

Interações

Os componentes de Onpattro não são inibidores ou indutores das enzimas do citocromo P450 ou transportadores, excetuando para a CYP2B6 (ver secção 4.5). Patisiran não é um substrato das enzimas do citocromo P450.

Populações especiais

Género e raça

Os estudos clínicos não identificaram diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio, nem uma redução de TTR de acordo com o género ou a raça (não-caucasiano vs. caucasiano).

Peso

Não existem dados disponíveis para doentes com peso ≥ 110 kg.

Doentes geriátricos

No estudo controlado por placebo, 62 (41,9%) dos doentes tratados com Onpattro tinham uma idade ≥ 65 anos e 9 (6,1%) doentes tinham uma idade ≥ 75 anos. Não existiram diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio ou redução de TTR entre doentes com idade < 65 anos e idade ≥ 65 anos.

Compromisso hepático

As análises populacionais farmacocinética e farmacodinâmica não indicaram qualquer impacto de um compromisso hepático ligeiro (bilirrubina ≤ 1 x LNS e AST > 1 x LNS ou bilirrubina $> 1,0$ a $1,5$ x LNS e qualquer AST) na exposição de patisiran ou redução de TTR, quando comparado com doentes com uma função hepática normal. Onpattro não foi estudado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

Transplante hepático

Num estudo clínico em doentes com amiloidose ATTRh que tinham sido submetidos a transplante hepático prévio, os parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio e a redução de TTR foram comparáveis aos observados em doentes sem um transplante hepático.

Compromisso renal

As análises populacionais farmacocinética e farmacodinâmica não indicaram qualquer impacto de um compromisso renal ligeiro ou moderado ($eGFR \geq 30$ a < 90 ml/min/1,73m²) na exposição de patisiran, ou na redução de TTR, quando comparado com participantes com uma função renal normal. Onpattro não foi estudado em doentes com compromisso renal grave ou doença renal terminal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia geral

O fígado e baço foram os órgãos-alvo primários da toxicidade, tanto em ratos, como em macacos. A administração intravenosa de Onpattro levou a aumentos séricos dos marcadores hepáticos (alanina aminotransferase [ALT], AST, fosfatase alcalina [ALP] e/ou bilirrubina total) e a achados histopatológicos no fígado (necros hepatocelular/de célula única, inflamação, deposição pigmentosa e/ou infiltração monocítica) em doses > 100 microgramas por kg a cada 4 semanas e $> 1,0$ mg/kg a cada 3 semanas em ratos e macacos, respetivamente. No baço, foi observada atrofia/necrose linfóide e histiocitose na matéria branca em ratos, e foi observada hipocelularidade da matéria vermelha em macacos.

No geral, todos os achados observados no fim da dosagem nos estudos de toxicidade em ratos e macacos tiveram recuperação total ou foram observados com intensidade reduzida no final do período de recuperação de 60-90 dias, indicando, pelo menos, reversibilidade parcial.

Carcinogenicidade

Onpattro não exibiu um potencial genotóxico *in vitro* e *in vivo* e não foi carcinogénico em ratos transgênicos rasH2.

Toxicidade reprodutiva

Embora se tenham observado decréscimos nos níveis séricos de TTR ($\geq 90\%$), tiroxina ($\geq 60\%$) e vitamina A ($\geq 75\%$) nos progenitores quando se utilizou um substituto de patisiran específico para ratos, não se constataram efeitos na fertilidade de machos ou fêmeas, no desenvolvimento embrio-fetal, ou no desenvolvimento pré-/pós-natal

Em coelhos, Onpattro gerou abortos espontâneos, sobrevivência embrio-fetal reduzida, e pesos corporais fetais reduzidos com doses tóxicas para as progenitoras ≥ 1 mg/kg (dose humana equivalente [DHE] 3,2 vezes a dose humana recomendada [DHR]). Uma vez que o patisiran não é farmacologicamente ativo em coelhos, estes efeitos não se devem a reduções dos níveis de TTR, tiroxina ou vitamina A.

A administração intravenosa de Onpattro não teve qualquer efeito na avaliação reprodutiva masculina em macacos *cynomolgus* sexualmente maduros.

Em ratos em lactação, o patisiran não esteve presente no leite, embora pequenas quantidades dos componentes lipídicos DLin-MC3-DMA e PEG₂₀₀₀-C-DMG estejam presentes no leite (até 7% das concentrações concomitantes plasmáticas maternas). Não foram registados efeitos adversos nas crias.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il-4-(dimetilamina) butanoato)

PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(miristiloxi)propanoxii]carbonilamina}propil)- ω -metoxi, polioxietileno)

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

Colesterol

Fosfato de hidrogénio disódico, heptahidratado

Fosfato de dihidrogénio potássico, anidro

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frascos para injetáveis por abrir

3 anos.

Após a diluição

Foi demonstrada estabilidade química e física em utilização até 16 horas, à temperatura ambiente (até 30°C). Sob um ponto de vista microbiológico, é recomendado que o produto seja utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em

utilização, antes da administração são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder as 16 horas entre 2°C e 8°C ou à temperatura ambiente (até 30°C), incluindo o tempo de perfusão.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).
Não congelar.

Se não estiver disponível refrigeração, Onpattro poderá ser armazenado à temperatura ambiente até 25°C e até 14 dias.

Para condições de conservação após a diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I com uma rolha de clorobutilo e uma tampa flip-off de alumínio. Tamanho da embalagem com 1 frasco para injetáveis contendo 5 ml de concentrado.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento é apenas para uso único.

Onpattro tem de ser diluído com uma solução de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) antes da perfusão intravenosa. A solução diluída para perfusão deverá ser preparada por um profissional de saúde, usando uma técnica asséptica conforme se segue:

- Remover Onpattro do frigorífico. Não agitar nem criar um vórtex.
- Eliminar o frasco para injetáveis caso tenha sido congelado.
- Inspeccionar visualmente para deteção de partículas de matéria e descoloração. Não usar se houver descoloração ou presença de partículas estranhas. Onpattro é uma solução homogénea branca a esbranquiçada, opalescente. Poderá ser observado um revestimento branco a esbranquiçado na superfície interna do frasco para injetáveis, tipicamente na zona de interface entre o líquido e o espaço vazio. A qualidade do produto não é influenciada pela presença do revestimento branco a esbranquiçado.
- Calcular o volume necessário de Onpattro com base na dosagem recomendada baseada no peso (ver secção 4.2).
- Retirar todo o conteúdo de um ou mais frascos para injetáveis para uma única seringa estéril.
- Filtrar Onpattro através de um filtro de seringa de 0,45 microns de polietersulfona (PES) para um recipiente estéril.
- Retirar o volume necessário de Onpattro filtrado do contentor estéril, utilizando uma seringa estéril.
- Diluir o volume necessário de Onpattro filtrado num saco de perfusão que contenha uma solução de 9 mg/ml de cloreto de sódio (0,9%) para um volume total de 200 ml. Utilizar sacos de perfusão livres de ftalato de bis(2-etil-hexilo) (DEHP).
- Inverter de forma suave o saco para misturar a solução. Não agitar. Não misturar ou diluir com outros medicamentos.
- Descartar qualquer porção não usada de Onpattro. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amesterdão
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1320/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de agosto de 2018

Data da última renovação: 04 de abril de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amesterdão
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento de Onpattro em cada Estado-Membro (EM), o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de acordar o conteúdo e o formato dos materiais educacionais, incluindo os meios de comunicação, as modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente (ANC).

O Titular da AIM irá garantir que, em cada EM no qual Onpattro é comercializado, todos os profissionais de saúde (PS) e os doentes recebem materiais educacionais, de modo a garantir uma administração segura e sustentável do medicamento no contexto doméstico, tendo como objetivo a

prevenção e/ou minimização do importante risco identificado “reações relacionadas com a perfusão (RRP)”.

O material educacional para os PS deve incluir informação sobre:

- Adequabilidade do doente para perfusão em casa;
- Requisitos para perfusão em casa, incluindo disponibilidade e administração atempada da medicação prévia apropriada;
- A velocidade de perfusão adequada;
- Sinais e sintomas de RRP;
- Medidas a tomar no caso de uma RRP e em caso de emergência;
- Medidas a considerar para evitar outras RRP;
- Motivos para levar os PS a considerar se o doente deve parar com as perfusões em casa e regressar ao hospital para receber as perfusões.

O material educacional para os doentes (um guia para perfusão em casa pormenorizando os passos necessários durante a perfusão em casa) deve incluir informação sobre:

- Como é administrada a perfusão;
- O potencial de ocorrência de RRP;
- Os sinais e sintomas de RRP;
- Os doentes devem informar o PS imediatamente se tiverem algum dos sinais e sintomas de RRP.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERNA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Onpattro 2 mg/mL concentrado para solução para perfusão
patisiran

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém patisiran sódico equivalente a 2 mg de patirisan.

Cada frasco para injetáveis contém patisiran sódico equivalente a 10 mg de patisiran formulado como nanopartículas lipídicas.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes:

DLin-MC3-DMA

PEG₂₀₀₀-C-DMG

DSPC

Colesterol

Fosfato de hidrogénio dissódico, heptahidratado

Fosfato de dihidrogénio potássico, anidro

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão

10 mg/5 ml

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa após diluição.

Não agitar nem criar um vórtex.

Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1320/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Onpattro

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Onpattro 2 mg/mL concentrado estéril
patisiran
Via IV após diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Não agitar nem criar um vórtex.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

10 mg/5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Onpattro 2 mg/mL concentrado para solução para perfusão patisiran

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Onpattro e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Onpattro
3. Como é Onpattro administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Onpattro
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Onpattro e para que é utilizado

A substância ativa no Onpattro é patisiran.

Onpattro é um medicamento que trata uma doença que aparece em determinadas famílias chamada de amiloidose mediada pela transtirretina hereditária (amiloidose ATTRh).

A amiloidose ATTRh é causada por problemas numa proteína do organismo chamada ‘transtirretina’ (TTR).

- Esta proteína é produzida, maioritariamente, no fígado e transporta vitamina A e outras substâncias no organismo
- Em pessoas com esta doença, as proteínas TTR com forma anómala agregam-se para formar depósitos chamados de ‘amiloides’.
- Os amiloides podem acumular-se em torno dos nervos, coração e outros locais no organismo, impedindo-os de funcionar normalmente. Isto causa os sintomas da doença.

Onpattro funciona diminuindo a quantidade de proteína TTR que o fígado produz.

- Isto significa que existe menos proteína TTR no sangue que possa formar amiloides.
- Isto pode ajudar a reduzir os efeitos desta doença.

Onpattro é usado apenas em adultos.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Onpattro

Não tome Onpattro

- se tem alergia ao patisiran, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se não tem a certeza, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de receber Onpattro.

Advertências e precauções

Reações relacionadas com a perfusão

Onpattro é administrado em soro numa veia (chamado de ‘perfusão intravenosa’). Poderão ocorrer reações a esta perfusão durante o tratamento com Onpattro. Antes de cada perfusão, irá receber medicamentos que ajudam a diminuir a probabilidade de haverem reações relacionadas com a perfusão (ver “Medicamentos administrados durante o tratamento com Onpattro” na secção 3).

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro, caso tenha quaisquer sinais de uma reação relacionada com a perfusão. Estes sinais estão listados no início da secção 4.

Se tiver uma reação relacionada com a perfusão, o seu médico ou enfermeiro poderá tornar mais lenta a perfusão, ou pará-la, e poderá ter de tomar outros medicamentos para controlar os sintomas. Quando estas reações param, ou melhoram, o seu médico ou enfermeiro podem decidir iniciar novamente a perfusão.

Deficiência de vitamina A

O tratamento com Onpattro diminui a quantidade de vitamina A no seu sangue. O seu médico irá medir os seus níveis de vitamina A. Se os seus níveis de vitamina A estiverem baixos, o seu médico irá esperar até que os seus níveis de vitamina A tenham regressado aos valores normais e que quaisquer sintomas causados pela deficiência de vitamina A estejam resolvidos antes de iniciar o tratamento com Onpattro. Os sintomas de deficiência de vitamina A pode incluir:

- Diminuição da visão noturna, olhos secos, má visão, visão enublada ou turva

Se tiver problemas com a visão ou qualquer outro problema dos olhos enquanto estiver a utilizar Onpattro, deve falar com o seu médico. O seu médico poderá encaminhá-lo para um especialista dos olhos para fazer uma avaliação, se for necessário.

O seu médico vai pedir-lhe para tomar um suplemento diário de vitamina A durante o tratamento com Onpattro.

Tanto níveis demasiado altos como demasiados baixos de vitamina A podem prejudicar o desenvolvimento do feto. Por conseguinte, as mulheres com potencial para engravidar não devem estar grávidas quando iniciam o tratamento com Onpattro e devem utilizar métodos de contraceção eficazes (ver secção “Gravidez, amamentação e contraceção” a seguir).

Informe o seu médico se estiver a planear engravidar. O médico poderá dizer-lhe para parar de tomar Onpattro. O seu médico vai certificar-se de que os seus níveis de vitamina A regressaram ao normal antes de tentar engravidar.

Informe o seu médico se tiver uma gravidez não planeada. O médico poderá dizer-lhe para parar de tomar Onpattro. Durante os primeiros 3 meses da gravidez, o seu médico poderá dizer-lhe para parar de tomar o suplemento de vitamina A. Durante os últimos 6 meses da gravidez, se os níveis de vitamina A no seu sangue ainda não tiveram regressado ao normal, deve recomeçar a suplementação com vitamina A, devido a um aumento do risco de deficiência de vitamina A durante os últimos 3 meses da gravidez.

Crianças e adolescentes

Onpattro não é recomendado a crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Onpattro

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tomou recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. É importante que informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos, pois o médico poderá ter de alterar a dose:

- Bupropiom, um medicamento utilizado para tratar a depressão e para ajudar a deixar de fumar
- Efavirenz, um medicamento utilizado para tratar a infeção pelo VIH e a SIDA

Gravidez, amamentação e contraceção

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Mulheres com potencial para engravidar

Onpattro irá reduzir os níveis de vitamina A no seu sangue, a qual é importante para o desenvolvimento normal dos fetos. Se for uma mulher com potencial para engravidar, deve utilizar métodos de contraceção eficazes durante o tratamento com Onpattro. Fale com o seu médico ou enfermeiro sobre métodos de contraceção adequados. Deve ter a certeza de que não está grávida antes de iniciar o tratamento com Onpattro.

Gravidez

Não deve utilizar Onpattro se estiver grávida, a não ser que o seu médico o aconselhe. Se for uma mulher com potencial para engravidar e pretenda utilizar Onpattro, deve utilizar métodos de contraceção eficazes.

Amamentação

Os componentes de Onpattro podem passar para o leite humano. Fale com o seu médico sobre parar de amamentar ou parar o tratamento com Onpattro.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Crê-se que os efeitos de Onpattro sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. O seu médico irá dizer-lhe se a sua condição permite que conduza veículos e utilize máquinas de forma segura.

Onpattro contém sódio

Este medicamento contém 3,99 miligramas (mg) de sódio (componente principal do sal de cozinha/mesa) por cada mililitro (ml). Isto é 0,2% da dose diária máxima na dieta recomendada de sódio para um adulto.

3. Como tomar Onpattro

Que quantidade de Onpattro é administrada

- O seu médico irá calcular quanto Onpattro irá administrar - isto irá depender do seu peso corporal.
- A dose habitual de Onpattro é de 300 microgramas por cada quilograma (kg) de peso corporal, administrada uma vez a cada 3 semanas.

Como tomar Onpattro

- Onpattro ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro.
- É administrado como soro numa veia (‘perfusão intravenosa’) geralmente durante cerca de 80 minutos.

Se não tiver problemas com as suas perfusões no hospital, o seu médico poderá falar consigo sobre um profissional de cuidados de saúde que lhe vá administrar as perfusões a sua casa.

Medicamentos administrados durante o tratamento com Onpattro

Cerca de 60 minutos antes de cada perfusão de Onpattro, irá receber medicamentos que ajudam a diminuir o risco de ter reações relacionadas com a perfusão (ver secção 4). Estes incluem anti-histamínicos, um corticosteroide (um medicamento que suprime a inflamação) e um analgésico.

Durante quanto tempo usar Onpattro

O seu médico irá dizer-lhe durante quanto tempo precisa de receber Onpattro. Não pare o tratamento com Onpattro, a menos que o seu médico lhe diga para parar.

Se tomar mais Onpattro do que deveria

Irá receber este medicamento através do seu médico ou enfermeiro. No caso pouco provável de lhe ser administrado demasiado (uma sobredosagem) medicamento, o seu médico ou enfermeiro irá vigiá-lo(a) para efeitos secundários.

Se se esquecer da sua dose de Onpattro

Se se esquecer de uma consulta para receber o Onpattro, pergunte ao seu médico ou enfermeiro quando deverá marcar o seu próximo tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações relacionadas com a perfusão

As reações relacionadas com a perfusão são muito frequentes (poderão afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas).

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro, caso tenha qualquer um dos seguintes sinais de uma reação relacionada com a perfusão durante o tratamento. A perfusão poderá precisar de ser mais lenta ou de ser interrompida, e poderá precisar de tomar outros medicamentos para controlar a reação.

- Dor de estômago
- Sensação de enjoo (náuseas)
- Corpo dorido ou dor, incluindo dor nas costas, pescoço ou articulações
- Dor de cabeça
- Sensação de cansaço (fadiga)
- Arrepios
- Tonturas

- Tosse, sentir falta de ar ou outros problemas respiratórios
- Vermelhidão na cara ou corpo (afrontamentos), pele quente, erupção na pele ou comichão
- Desconforto ou dor no peito
- Ritmo cardíaco acelerado
- Pressão sanguínea baixa ou alta; alguns doentes desmaiaram durante a perfusão devido a pressão sanguínea baixa
- Dor, vermelhidão, sensação de queimadura ou inchaço no local ou perto do local da perfusão
- Inchaço da cara
- Alterações no som ou tom da sua voz (rouquidão)

Outros efeitos secundários

Informe o seu médico ou enfermeiro se sentir algum dos seguintes efeitos secundários:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- Inchaço dos braços ou pernas (edema periférico)

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Dor nas articulações (artralgia)
- Espasmos musculares
- Indigestão (dispepsia)
- Falta de ar (dispneia)
- Vermelhidão da pele (eritema)
- Sentir-se tonto(a) ou desmaiar (vertigens)
- Nariz entupido ou com corrimento (rinite)
- Irritação ou infeção das vias aéreas (sinusite, bronquite)

Pouco frequentes: podem ocorrer em até 1 em 100 perfusões

- Fuga do medicamento para os tecidos circundantes no local de perfusão, o que pode causar inchaço ou vermelhidão

Informe o seu médico ou enfermeiro se notar qualquer um dos efeitos secundários listados acima.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Onpattro

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após 'VAL'. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C). Não congelar.

Se não estiver disponível refrigeração, Onpattro poderá ser armazenado à temperatura ambiente (até 25°C) até 14 dias.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Onpattro

- A(s) substância(s) ativa(s) é (são) patisiran.
- Cada ml contém patisiran sódico equivalente a 2 mg de patisiran.
- Cada frasco para injetáveis contém patisiran sódico, equivalente a 10 mg de patisiran.
- O(s) outro(s) componente(s) são DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il-4-(dimetilamina) butanoato), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(miristiloxi)propanoxii]carbonilamina}propil)- ω -metoxi, polioxi-etileno), DSPC (1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfocolina), colesterol, fosfato de hidrogénio dissódico heptahidratado, fosfato de dihidrogénio potássico anidro, cloreto de sódio e água para preparações injetáveis (ver "Onpattro contém sódio" na secção 2).

Qual o aspeto de Onpattro e conteúdo da embalagem

- Onpattro é um concentrado homogéneo branco a esbranquiçado, opalescente para solução para perfusão (concentrado estéril).
- Onpattro é fornecido em embalagens contendo, cada uma, um frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amesterdão
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sitio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Medicação prévia obrigatória

Todos os doentes deverão receber medicação prévia antes da administração de Onpattro, de forma a reduzir o risco de reações relacionadas com a perfusão (RRP). Cada um dos seguintes medicamentos deverá ser administrado no dia da perfusão de Onpattro, pelo menos 60 minutos antes do início da perfusão:

- Corticosteroide intravenoso (10 mg de dexametasona ou equivalente)
- Paracetamol por via oral (500 mg)
- Bloqueador H1 intravenoso (50 mg de difenidramina ou equivalente)
- Bloqueador H2 intravenoso (50 mg de ranitidina ou equivalente)

Para pré-medicações não disponíveis ou não toleradas por via intravenosa, os equivalentes poderão ser administrados por via oral.

Se clinicamente indicado, o corticosteroide poderá ser diminuído em decréscimos não superiores a 2,5 mg para uma dose mínima de 5 mg de dexametasona (intravenosa, IV). O doente deve receber, pelo menos, 3 perfusões consecutivas de Onpattro sem ter RRP antes de cada redução da medicação prévia com corticosteroide.

Poderão ser administradas doses adicionais ou mais elevadas de uma ou mais das pré-medicações, de forma a reduzir o risco de RRP, se necessário.

Preparação da solução para perfusão

Este medicamento é apenas para uso único.

Onpattro tem de ser diluído com uma solução de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) antes da perfusão intravenosa. A solução diluída para perfusão deverá ser preparada por um profissional de saúde, usando uma técnica assética conforme se segue:

- Remover Onpattro do frigorífico. Não agitar nem criar um vórtex.
- Eliminar o frasco para injetáveis se tiver sido congelado.
- Inspeccionar visualmente para deteção de partículas de matéria e descoloração. Não usar se houver descoloração ou presença de partículas estranhas. Onpattro é uma solução homogénea branca a esbranquiçada, opalescente. Poderá ser observado um revestimento branco a esbranquiçado na superfície interna do frasco para injetáveis, tipicamente na zona de interface entre o líquido e o espaço vazio. A qualidade do produto não é influenciada pela presença do revestimento branco a esbranquiçado.
- Calcular o volume necessário de Onpattro com base na dosagem recomendada baseada no peso.
- Retirar todo o conteúdo de um ou mais frascos para injetáveis para uma única seringa estéril.
- Filtrar Onpattro através de um filtro de seringa de 0,45 microns de polietersulfona (PES) para um contentor estéril.
- Retirar o volume necessário de Onpattro filtrado do contentor estéril, utilizando uma seringa estéril.
- Diluir o volume necessário de Onpattro filtrado num saco de perfusão que contenha uma solução de 9 mg/ml de cloreto de sódio (0,9%) para um volume total de 200 ml. Utilizar sacos de perfusão livres de di(2-etilhexil)ftalato (DEHP).
- Inverter de forma suave o saco para misturar a solução. Não agitar. Não misturar ou diluir com outros medicamentos.
- Descartar qualquer porção não usada de Onpattro. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

- Onpattro não contém conservantes. A solução diluída deverá ser administrada imediatamente após a sua preparação. Se não for usada imediatamente, conservar a solução diluída no saco de perfusão à temperatura ambiente (até 30°C) ou entre 2°C e 8°C até 16 horas (incluindo o tempo de perfusão). Não congelar.

Administração

Onpattro destina-se a ser usado por via intravenosa.

- Onpattro tem de ser diluído antes da perfusão intravenosa.
- Terá de ser usado um acesso dedicado com um kit de perfusão que contenha um filtro integrado de polietersulfona (PES) com 1,2 micron. O kit de perfusão e os acessos não podem conter ftalato de bis(2-etil-hexilo) (DEHP).
- A perfusão da solução diluída de Onpattro deverá ser administrada por via intravenosa durante, aproximadamente 80 minutos, a um ritmo de perfusão inicial de, aproximadamente, 1 ml/min durante os primeiros 15 minutos, seguido de um aumento para, aproximadamente, 3 ml/min durante o resto da perfusão. A duração da perfusão poderá estender-se, caso haja uma RRP.
- Onpattro tem de ser administrado através de uma linha de acesso venoso com fluxo livre. O local da perfusão deverá ser monitorizado para possíveis infiltrações durante a administração. O extravasamento suspeito deverá ser gerido de acordo com as práticas locais padronizadas para não-vesicantes.
- O(A) doente deverá ser observado(a) durante a perfusão e, se for clinicamente indicado, após a perfusão.
- Após o término da perfusão, deverá fazer-se passar pelo kit de perfusão uma solução de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%) para assegurar que todo o medicamento foi administrado.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para patisiran, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre disфонia provenientes de ensaio(s) clínico(s) e de notificações espontâneas incluindo, em alguns casos, uma relação temporal estreita, um *dechallenge* e/ou *rechallenge* positivo e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o Relator do PRAC considera que uma relação causal entre patisiran e disфонia é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O Relator do PRAC concluiu que a informação do medicamento de medicamentos que contém patisiran deve ser alterada em conformidade.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a patisiran, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) patisiran se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.