

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onpattro 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține patisiran sodic echivalent cu patisiran 2 mg.

Fiecare flacon conține patisiran sodic echivalent cu patisiran 10 mg sub formă de nanoparticule lipidice.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml de concentrat conține sodiu 3,99 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție omogenă de culoare albă până la aproape albă, opalescentă (pH aproximativ 7).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Onpattro este indicat pentru tratamentul amiloidozei ereditare mediată de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu polineuropatie de stadiu 1 sau stadiu 2.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a amiloidozei.

Doze

Doza recomandată de Onpattro este de 300 micrograme per kg greutate corporală, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase (i.v.) o dată la 3 săptămâni.

Doza se calculează în funcție de greutatea corporală efectivă. Pentru pacienții cu greutatea ≥ 100 kg, doza maximă recomandată este de 30 mg.

Tratamentul trebuie inițiat cât mai curând posibil după declanșarea simptomelor (vezi pct. 5.1). Decizia de a continua tratamentul la pacienții a căror boală avansează la neuropatie stadiul 3 trebuie luată de către medic, în funcție de evaluarea privind beneficiile generale și riscurile (vezi pct. 5.1).

Se recomandă suplimentarea vitaminei A cu aproximativ 2500 UI vitamina A pe zi la pacienții tratați cu Onpattro (vezi pct. 4.4).

Premedicație necesară

Tuturor pacienților trebuie să li se administreze premedicație înainte de administrarea Onpattro pentru a se reduce riscul de reacții asociate perfuziei (RAP) (vezi pct. 4.4). Trebuie administrat fiecare dintre

următoarele medicamente în ziua de administrare a perfuziei cu Onpattro, cu cel puțin 60 minute înainte de inițierea perfuziei:

- Corticosteroid intravenos (dexametazonă 10 mg sau echivalent)
- Paracetamol oral (500 mg)
- Blocant intravenos al H₁ (difenhidramină 50 mg sau echivalent)
- Blocant intravenos al H₂ (ranitidină 50 mg sau echivalent)

Pentru medicamentele administrate ca premedicație care nu sunt disponibile sau nu sunt tolerate pe cale intravenoasă, pot fi administrate pe cale orală medicamente echivalente.

Dacă este indicat din punct de vedere clinic, doza de corticosteroid poate fi redusă în trepte de cel mult 2,5 mg, până la o doză minimă de 5 mg de dexametazonă (i.v.) sau echivalent. Înainte de fiecare reducere a dozei de premedicație cu corticosteroid, pacientului trebuie să i se administreze cel puțin 3 perfuzii i.v. consecutive cu Onpattro și să nu fie prezente RAP.

Dacă este necesar, pot fi administrate doze suplimentare sau mai crescute dintr-unul sau mai multe medicamente din premedicație pentru a reduce riscul de RAP (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Doză omisă

În cazul în care se omite o doză, Onpattro trebuie administrat imediat ce este posibil.

- Dacă Onpattro este administrat în interval de 3 zile de la doza omisă, administrarea dozelor trebuie continuată conform schemei inițiale de tratament a pacientului.
- Dacă Onpattro este administrat după mai mult de 3 zile de la doza omisă, administrarea dozelor trebuie continuată o dată la 3 săptămâni ulterior.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina ≤ 1 x limita superioară normală [LSN] și aspartataminotransferază [AST] > 1 x LSN, sau bilirubina $> 1,0$ până la $1,5$ x LSN și orice valoare a AST). Onpattro nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă și nu trebuie utilizat la acești pacienți decât dacă beneficiul clinic anticipat depășește riscul potențial (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (rată de filtrare glomerulară estimată [RFGe] ≥ 30 până la < 90 ml/minut/1,73m²). Onpattro nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal și nu trebuie utilizat la acești pacienți decât dacă beneficiul clinic anticipat depășește riscul potențial (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Onpattro la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Onpattro este destinat administrării intravenoase.

- Onpattro trebuie diluat înainte de administrarea perfuziei intravenoase (vezi pct. 6.6).
- Trebuie utilizată o linie dedicată, cu un set de perfuzie care include un filtru de perfuzie încorporat din polietersulfonă (PES) de 1,2 microni. Seturile și liniile de perfuzie trebuie să nu conțină di(2-etilhexil)ftalat (DEHP).
- Soluția diluată de Onpattro trebuie perfuzată intravenos în decurs de aproximativ 80 minute, la o viteză inițială a perfuziei de aproximativ 1 ml/minut în primele 15 minute, urmată de o creștere

la aproximativ 3 ml/min pentru cantitatea din perfuzie rămasă. Durata perfuziei poate fi prelungită în cazul unei RAP (vezi pct. 4.4).

- Onpattro trebuie administrat numai printr-o linie venoasă de acces cu debit neobstrucționat. Trebuie monitorizat locul perfuziei din punct de vedere al apariției posibile a infiltrației în timpul administrării. Extravazarea suspectată trebuie abordată conform practicii standard pentru substanțe nevezicante.
- Pacientul trebuie ținut sub observație în timpul perfuziei și, dacă este indicat din punct de vedere clinic, trebuie ținut sub observație și ulterior administrării perfuziei (vezi pct. 4.4).
- După încheierea perfuziei, în setul de administrare intravenoasă trebuie introdusă soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a se asigura faptul că s-a administrat întreaga cantitate de medicament.

Poate fi luată în considerare administrarea la domiciliu a perfuziei de Onpattro pentru pacienții care au tolerat bine cel puțin 3 perfuzii la clinică. Decizia ca pacientului să i se administreze perfuzii la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării de către medicul curant. Perfuziile la domiciliu trebuie efectuate de un profesionist din domeniul sănătății.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții asociate perfuziei

La pacienții tratați cu Onpattro s-au observat RAP. La majoritatea pacienților care au manifestat RAP, prima RAP a apărut la primele 2 perfuzii (vezi pct. 4.8). În cadrul studiilor clinice, simptomele cele mai frecvente (raportate la $\geq 2\%$ dintre pacienți) ale RAP au fost înroșirea tegumentelor, dorsalgia, greața, durerea abdominală, dispneea și cefaleea. De asemenea, RAP pot include hipotensiune arterială și sincopă.

Pentru a se reduce riscul de RAP, pacienților trebuie să li se administreze premedicația în ziua de administrare a perfuziei de Onpattro, cu cel puțin 60 de minute înainte de inițierea perfuziei (vezi pct. 4.2). În cazul apariției unei RAP, trebuie luată în considerare încetinirea sau întreruperea perfuziei și instituirea tratamentului medical (de exemplu, tratament cu corticosteroizi sau alt tratament simptomatic), după cum este indicat din punct de vedere clinic. În cazul întreruperii perfuziei, poate fi luată în considerare reluarea acesteia cu o viteză mai redusă a perfuziei după remiterea simptomelor. Administrarea perfuziei trebuie oprită în cazul unei RAP grave sau cu risc letal.

Unii pacienți care manifestă RAP pot avea beneficii în urma unei viteze mai scăzute a perfuziei sau a unor doze suplimentare sau mai crescute dintr-una sau mai multe premedicații, la perfuziile ulterioare, pentru a reduce riscul de RAP.

Deficiența de vitamina A

Reducând concentrațiile serice de proteină TTR, tratamentul cu Onpattro determină o scădere a valorilor serice de vitamina A (retinol) (vezi pct. 5.1). Valorile serice de vitamina A sub limita inferioară a normalului trebuie corectate și orice semne sau simptome oculare datorate deficienței de vitamina A trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului.

Pacienților cărora li se administrează Onpattro trebuie să li se administreze suplimentare orală cu aproximativ 2500 UI vitamina A pe zi pentru a reduce riscul potențial de toxicitate oculară datorat deficienței de vitamina A. Se recomandă trimiterea pentru evaluare oftalmologică dacă pacienții dezvoltă simptome oculare care sugerează o deficiență de vitamina A, inclusiv reducerea vederii nocturne sau cecitate nocturnă, uscăciune oculară persistentă, inflamație a ochilor, inflamație sau ulcerare corneană, îngroșare a corneei sau perforație corneană.

Deciziile cu privire la suplimentarea vitaminei A în timpul tratamentului cu Onpattro nu trebuie să se bazeze pe valorile serice de vitamina A (vezi pct. 4.5).

În timpul primelor 60 de zile de sarcină, atât valorile prea mari sau prea mici de vitamina A pot fi asociate cu un risc crescut de malformații fetale. Prin urmare, trebuie exclusă sarcina înainte de a iniția Onpattro, iar femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente. Dacă o femeie are intenția de a rămâne gravidă, administrarea Onpattro și suplimentarea vitaminei A trebuie întrerupte, iar valorile serice de vitamina A trebuie monitorizate și trebuie să fi revenit la normal înainte să se încerce concepția.

În eventualitatea unei sarcini neplanificate, Onpattro trebuie întrerupt (vezi pct. 4.6). Suplimentarea vitaminei A trebuie întreruptă în primul trimestru, cu excepția situației în care femeia gravidă prezintă semne de deficiență de vitamina A. Dacă sunt prezente astfel de semne, suplimentarea vitaminei A nu trebuie să depășească 2500 UI pe zi. Ulterior, suplimentarea vitaminei A de 2500 UI pe zi trebuie să fie reluată în al doilea și al treilea trimestru dacă valorile serice ale vitaminei A nu au revenit la normal, din cauza riscului crescut de deficiență de vitamina A în trimestrul al treilea.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține 3,99 mg sodiu pe ml, echivalent cu 0,2% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii clinice formale privind interacțiunile medicamentoase. La doze mai mari decât doza relevantă clinic, inducerea și inhibarea dependente de timp ale CYP2B6 au fost observate *in vitro*. Nu se cunoaște efectul net asupra substraturilor CYP2B6 (de exemplu, bupropionă și efavirenz) *in vivo*.

Nu se preconizează ca Onpattro să provoace interacțiuni sau să fie influențat de inhibitorii sau inductorii enzimelor citocromului P450. .

Testarea vitaminei A

TTR serică este un transportor al proteinei de legare a retinolului, care facilitează transportul vitaminei A în sânge. Tratamentul cu Onpattro determină scăderea valorilor serice ale TTR, care duce la scăderea valorilor proteinei de legare a retinolului și ale vitaminei A în ser. Cu toate acestea, pot avea loc transportul și captarea tisulară a vitaminei A prin mecanisme alternative, în absența proteinei de legare a retinolului. Ca rezultat, în timpul tratamentului cu Onpattro, testele de laborator pentru vitamina A serică nu reflectă cantitatea totală de vitamina A din organism și nu trebuie utilizate pentru a ghida suplimentarea vitaminei A (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Tratamentul cu Onpattro reduce valorile serice ale vitaminei A. Atât valorile prea mari sau prea mici de vitamina A pot fi asociate cu un risc crescut de malformații fetale. Prin urmare, sarcina trebuie exclusă înainte de inițierea tratamentului și femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente. Dacă o femeie are intenția de a rămâne gravidă, administrarea Onpattro și suplimentarea vitaminei A trebuie întrerupte, iar valorile serice de vitamina A trebuie monitorizate și trebuie să fi revenit la normal înainte să se încerce concepția.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea Onpattro la femeile gravide. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Din cauza riscului

teratogen potențial care decurge din nivelurile dezechilibrate de vitamina A, Onpattro nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, decât dacă starea clinică a femeii necesită tratament. Ca o măsură de precauție, la începutul sarcinii trebuie măsurate valorile vitaminei A și ale hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) (vezi pct. 5.3). În eventualitatea unei sarcini neplanificate trebuie efectuată monitorizarea atentă a fătului, în special în timpul primului trimestru (vezi pct. 4.4). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Onpattro.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă Onpattro se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul privind nou-născutul/sugarul alăptat. Datele de toxicologie disponibile la animale au indicat excreția în lapte a unor cantități mici ale componentelor lipidice DLin-MC3-DMA și PEG₂₀₀₀-C-DMG (vezi pct. 5.3).

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Onpattro având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele Onpattro asupra fertilității la om. În studiile la animale nu s-a observat nicio influență asupra fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pe baza profilurilor farmacodinamice și farmacocinetice, se consideră că Onpattro nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse care au apărut cel mai frecvent la pacienții tratați cu Onpattro au fost edemul periferic (29,7%) și reacțiile asociate perfuziei (18,9%). Un pacient (0,7%) a întrerupt tratamentul în timpul studiilor clinice din cauza unei reacții asociate perfuziei.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate pe baza termenilor MedDRA preferați, pe baza clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO), în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvența reacțiilor adverse este exprimată conform următoarelor categorii:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Tabelul 1: Reacții adverse raportate pentru Onpattro 300 micrograme per kg

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvența
Infecții și infestări	Bronșită	Frecvente
	Sinuzită	Frecvente
	Rinită	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție asociată perfuziei	Foarte frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Dispepsie	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Frecvente
	Spasme musculare	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic	Foarte frecvente
	Extravazare	Mai puțin frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectateReacții asociate perfuziei

Simptomele RAP includ, fără limitare: artralgie sau durere (inclusiv dorsiălgie, durere de ceafă sau durere musculoscheletică), înroșirea tegumentelor (incluzând eritem al feței sau încălzirea pielii), greață, durere abdominală, dispnee sau tuse, disfonie, disconfort toracic sau durere toracică, cefalee, erupție cutanată tranzitorie, prurit, frisoane, amețeală, fatigabilitate, puls crescut sau palpitații, hipotensiune arterială, care poate include sincopă, hipertensiune arterială, edem facial.

În cadrul studiilor clinice, tuturor pacienților li s-a administrat premedicație cu un corticosteroid, paracetamol și blocante ale H₁ și H₂, pentru a se reduce riscul de RAP. În cadrul studiului în regim orb, controlat cu placebo, 18,9% dintre pacienții tratați cu Onpattro au manifestat RAP, în comparație cu 9,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. La pacienții tratați cu Onpattro, toate RAP au fost de severitate ușoară (95,2%) sau moderată (4,8%). În rândul pacienților tratați cu Onpattro care au manifestat o RAP, la 78,6% dintre pacienți prima RAP a apărut la primele 2 perfuzii. Frecvența RAP a scăzut în timp. Unii pacienți au manifestat în continuare RAP după 18 luni de tratament, iar la câțiva pacienți, RAP au continuat să fie frecvente. Puține RAP au dus la întreruperea perfuziei. RAP au dus la oprirea definitivă a administrării Onpattro la < 1% dintre pacienții din studiile clinice. Pentru abordarea clinică a RAP, vezi pct. 4.4.

Edem periferic

În cadrul studiului controlat cu placebo, s-a raportat edem periferic la 29,7% dintre pacienții tratați cu Onpattro și la 22,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Toate evenimentele au fost de severitate ușoară sau moderată și nu au dus la întreruperea tratamentului. La pacienții tratați cu Onpattro, severitatea evenimentelor s-a diminuat în timp.

Extravazare

S-a observat extravazare la < 0,5% dintre perfuziile din studiile clinice. Semnele și simptomele au inclus flebită sau tromboflebită, umflare la locul perfuziei sau al injectării, dermatită (inflamație subcutanată), celulită, eritem sau înroșire la locul de injectare, senzație de arsură sau durere la locul de injectare.

Alte grupe speciale de pacienți

Primitorii de transplant hepatic

Într-un studiu deschis efectuat la 23 de pacienți cu amiloidoză hATTR cu progresia polineuropatiei în urma transplantului hepatic, profilul de siguranță al patisiranului a fost consecvent cu cel din studiile clinice anterioare (vezi pct. 5.1).

Imunogenitate

Anticorpii anti-medicament Onpattro au fost evaluați prin măsurarea anticorpilor specifici PEG₂₀₀₀-C-DMG, o componentă lipidică expusă de pe suprafața Onpattro. În cadrul studiilor clinice controlate cu placebo și în regim deschis, la 7 dintre cei 194 (3,6%) pacienți cu amiloidoză hATTR au apărut anticorpi anti-medicament în timpul tratamentului cu Onpattro. Un alt pacient avea anticorpi anti-medicament preexistenți. Titrurile de anticorpi anti-medicament au fost scăzute și tranzitorii, fără dovezi ale vreunui efect asupra eficacității clinice, profilului de siguranță sau profilurilor farmacocinetice sau farmacodinamice ale Onpattro.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cazul unui supradozaj, se recomandă ca pacientul să fie monitorizat pentru depistarea oricăror semne sau simptome de reacții adverse și să i se administreze tratament simptomatic, după cum este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru sistemul nervos, codul ATC: N07XX12

Mecanism de acțiune

Onpattro conține patisiran, un acid ribonucleic interferent mic cu catenă dublă (siRNA), care țintește în mod specific o secvență conservată genetic din regiunea 3' fără translații a tuturor ARNm ai TTR cu variante și de tip sălbatic. Patisiranul este furnizat sub formă de nanoparticule lipidice, pentru a furniza siRNA în hepatocite, sursa primară a proteinei TTR din circulație. Printr-un proces natural, numit interferența ARN (ARNi), patisiranul provoacă degradarea catalitică a ARNm al TTR la nivelul ficatului, ducând la o scădere a valorilor serice ale proteinei TTR.

Efecte farmacodinamice

Concentrația serică medie a TTR a fost redusă cu aproximativ 80% în interval de 10 până la 14 zile după administrarea unei doze unice de Onpattro 300 micrograme/kg. După doze repetate administrate o dată la 3 săptămâni, reducerile medii ale concentrațiilor serice de TTR după 9 și 18 luni de tratament au fost de 83% și respectiv 84%. Reducerea concentrațiilor serice de TTR s-a menținut în cazul administrării continue.

TTR serică este un transportor al proteinei de legare a retinolului, care facilitează transportul vitaminei A în sânge. S-au observat reduceri medii ale concentrațiilor serice de proteină de legare a retinolului de 45% și ale valorilor serice ale vitaminei A de 62% în decurs de 18 luni (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Eficacitate clinică

Eficacitatea Onpattro a fost studiată în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 225 pacienți cu amiloidoză hATTR cu o mutație TTR și polineuropatie simptomatică. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra 300 micrograme per kg de Onpattro sau placebo, prin perfuzie intravenoasă, o dată la 3 săptămâni, timp de 18 luni. Tuturor pacienților li s-a administrat premedicație cu un corticosteroid, paracetamol și blocante ale H₁ și H₂.

În cadrul studiului s-a administrat Onpattro la 148 pacienți și placebo la 77 pacienți. Vârsta mediană a pacienților la momentul inițial a fost de 62 ani (interval 24 până la 83 ani), iar 74% din pacienți erau bărbați, 26% dintre pacienți fiind femei. Au fost reprezentate treizeci și nouă (39) de mutații TTR diferite; cele mai frecvente ($\geq 5\%$) au fost V30M (43%), A97S (9%), T60A (7%), E89Q (6%) și S50R (5%). Aproximativ 10% dintre pacienți prezentau mutația V30M și debutul precoce al simptomelor (vârsta < 50 ani). La momentul inițial, 46% dintre pacienți prezentau stadiul 1 al bolii (capacitate de deplasare neafectată, neuropatie motorie și a sistemului autonom, la nivelul membrelor inferioare, în majoritate ușoară), iar 53% dintre pacienți prezentau stadiul 2 al bolii (necesitatea asistenței pentru deplasare; progresie în majoritate moderată a afectării la nivelul membrelor inferioare, membrelor superioare și trunchiului). La aproximativ jumătate (53%) dintre pacienți li se administrase anterior tratament cu meglumină tafamidis sau diflunisal. Un procent de patruzeci și nouă (49%) și 50% dintre pacienți prezentau insuficiență cardiacă de clasa I sau respectiv II conform clasificării Asociației de Cardiologie din New York (NYHA). Aproximativ jumătate dintre pacienți (56%) au întrunit criteriile predefinite de implicare cardiacă (definită ca o valoare inițială a grosimii peretelui ventriculului stâng [VS] ≥ 13 mm, fără antecedente de hipertensiune arterială sau boală a valvei aortice). Datele demografice și caracteristicile de la momentul inițial ale pacienților erau echilibrate între grupurile de tratament, cu excepția existenței unei proporții mai mari de pacienți în grupul de tratament cu Onpattro care avea o mutație non-V30M (62% față de 48%). Nouăzeci și trei de procente (93%) dintre pacienții tratați cu Onpattro și 62% dintre pacienții tratați cu placebo au finalizat perioada de 18 luni de tratament alocat.

Criteriul final primar de eficacitate a fost reprezentat de modificarea față de momentul inițial, la 18 luni, a Scorului afectării neuropatice +7 (mNIS+7). Acest criteriu final este compus din polineuropatia motorie, senzorială și aferentă sistemului autonom, incluzând evaluări ale puterii motorii și ale reflexelor, testarea senzorială cantitativă, studii de conducere nervoasă și tensiunea arterială posturală, scorul variind de la 0 la 304 puncte, un scor mai crescut indicând afectarea agravată.

S-a observat un beneficiu semnificativ din punct de vedere clinic privind mNIS+7 cu Onpattro față de placebo la 18 luni (Tabelul 2). Beneficiile față de placebo s-au observat, de asemenea, pentru toate componentele mNIS+7. Modificările au fost de asemenea observate la 9 luni, prima evaluare ulterioară momentului inițial, când tratamentul cu Onpattro a condus la o diferență de 16,0 puncte în tratament, cu o modificare medie față de momentul inițial de -2,0 puncte comparativ cu o creștere de 14,0 puncte cu placebo. Într-o analiză de prag a mNIS+7 (modificări față de momentul inițial < 0 puncte), 56,1% dintre pacienții tratați cu Onpattro față de 3,9% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au prezentat o ameliorare a mNIS+7 ($p < 0,001$).

Pacienții tratați cu Onpattro au manifestat beneficii semnificative statistic din punct de vedere al tuturor criteriilor finale secundare în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (toate valorile $p < 0,001$) (Tabelul 2).

Criteriul final secundar important a fost reprezentat de modificarea față de momentul inițial, la 18 luni, a scorului total Norfolk privind calitatea vieții cu neuropatie diabetică (QoL-DN). Chestionarul QoL-DN Norfolk (raportat de pacient) include domeniile aferente funcției nervilor cu fibre mici, cu

fibre mari și ai sistemului nervos autonom, simptomelor și activităților traiului cotidian, scorul total variind de la -4 la 136, un scor crescut indicând o calitate a vieții agravată. La 18 luni s-a observat un beneficiu al Onpattro față de placebo pentru toate domeniile Norfolk QoL-DN, iar 51,4% dintre pacienții tratați cu Onpattro au manifestat o ameliorare a calității vieții (modificare a Norfolk QoL-DN față de momentul inițial < 0 puncte) în comparație cu 10,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. Ameliorarea s-a observat la 9 luni, prima evaluare ulterioară momentului inițial, din cadrul studiului.

Tabelul 2: Rezultate de eficacitate clinică din studiul controlat cu placebo

Criteriul final ^a	Valoarea inițială, media (AS)		Modificarea față de momentul inițial la 18 luni, media CMP (SEM)		(Onpattro - placebo) Diferența între tratamente, media CMP (ÎI 95%)	Valoarea p
	Onpattro N=148	Placebo N=77	Onpattro	Placebo		
Primar						
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
Secundar						
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
testul de mers pe o distanță de 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
IMCm ^d	970 (210)	990 (214)	-3,7 (9,6)	-119 (14,5)	116 (82, 149)	p < 0,001
COMPASS 31 ^b	30,6 (17,6)	30,3 (16,4)	-5,3 (1,3)	2,2 (1,9)	-7,5 (-11,9, -3,2)	p < 0,001

AS, abaterea standard; Media CMP, media celor mai mici pătrate; SEM, eroarea standard a mediei; ÎI, interval de încredere, NIS-W, NIS-slăbiciune (putere motorie); R-ODS, Scala Rasch-Built a dizabilității generale (capacitatea raportată de pacient de a efectua activitățile traiului zilnic); testul de mers pe o distanță de 10 metri (viteza mersului); IMCm, indicele de masă corporală modificat (status nutrițional); COMPASS 31, Scorul compus aferent simptomelor sistemului autonom 31 (scorul simptomelor raportat de pacient)

^aToate criteriile finale analizate utilizând metoda determinărilor repetate a modelului cu efecte mixte (MMRM).

^bUn număr mai scăzut indică afectare mai redusă/mai puține simptome.

^cUn număr mai crescut indică dizabilitate mai redusă/afectare mai redusă.

^dIMCm: indicele de masă corporală (IMC; kg/m²) multiplicat cu valoarea albuminei serice (g/l); un număr mai crescut indică un status nutrițional mai bun; statusul nutrițional a fost mai bun în cazul Onpattro chiar de la 3 luni.

Pacienții cărora li s-a administrat Onpattro au prezentat beneficii similare în comparație cu placebo la scorul mNIS+7 și QoL-DN Norfolk în toate subgrupurile, incluzând vârsta, sexul, rasa, regiunea, scorul NIS, statusul privind mutația V30M, utilizarea anterioară de meglumină tafamidis sau diflunisal, stadiul bolii și pacienții cu implicare cardiacă predefinită. Pacienții au prezentat beneficii în cazul tuturor mutațiilor TTR și al întregului interval de severitate a bolii studiat.

La pacienții cu implicare cardiacă predefinită, ecocardiogramele evaluate la nivel central au indicat scăderi ale grosimii peretelui VS (diferența între mediile CMP: -0,9 mm [ÎI 95% -1,7; -0,2]) și

întinderea longitudinală (diferența între mediile CMP: $-1,37\%$ [IÎ 95% $-2,48; -0,27$]) în cazul tratamentului cu Onpattro în comparație cu placebo. Valoarea peptidului natriuretic tip pro-B (NT-proBNP) a fost de 727 ng/l și 711 ng/l la momentul inițial (media geometrică), la pacienții tratați cu Onpattro și respectiv pacienții cărora li s-a administrat placebo. La 18 luni, raportul ajustat al mediei geometrice față de momentul inițial a fost de $0,89$ în cazul Onpattro, respectiv de $1,97$ în cazul placebo (raport, $0,45$; $p < 0,001$), ceea ce reprezintă o diferență de 55% în favoarea Onpattro.

Studiu deschis de extensie la nivel global

Din cei 218 pacienți care au încheiat unul dintre cele două studii inițiale cu patisiran (studiul pe 18 luni controlat cu placebo [Studiul 004] sau studiul deschis pe 2 ani [Studiul 003]), 211 pacienți (25 care anterior au utilizat patisiran din Studiul 003, 49 care anterior au utilizat placebo și 137 care anterior au utilizat patisiran din Studiul 004) s-au înscris într-un studiu extins deschis la nivel global (Studiul 006). Tuturor pacienților din Studiul 006 li s-a administrat patisiran $300 \text{ micrograme per kg}$, prin perfuzie intravenoasă, la interval de 3 săptămâni. La momentul inițial al Studiului 006, în grupurile la care anterior s-au administrat (Studiul 004) patisiran și placebo, $42,3\%$ și $28,6\%$ au prezentat boală în stadiul 1, $51,8\%$ și $55,1\%$ au prezentat boală în stadiul 2 și respectiv $5,8\%$ și $16,3\%$ au prezentat boală în stadiul 3.

După inițierea tratamentului cu patisiran în Studiul 006, s-a observat beneficiul clinic la pacienții cărora li s-a administrat anterior placebo, așa cum s-a demonstrat prin măsurile stabile privind manifestările bolii. Deși respectivii pacienți au obținut stabilizarea bolii, măsurile privind manifestările bolii au rămas mai grave, comparativ cu grupul la care anterior s-a administrat patisiran, sprijinind inițierea precoce a tratamentului cu patisiran după declanșarea simptomelor. Tratamentul continuu cu patisiran până în anul 3, într-o serie de stadii ale bolii, a dus la un beneficiu continuu.

Primitorii de transplant hepatic

Într-un studiu deschis, 23 de pacienți cu amiloidoză hATTR și progresia polineuropatiei în urma realizării unui transplant hepatic au fost tratați cu patisiran cu o doză de $300 \text{ micrograme per kg}$ prin perfuzie intravenoasă o dată la 3 săptămâni. Timpul median de la transplant până la prima doză de patisiran a fost de 9,4 ani, iar durata mediană a tratamentului cu patisiran a fost de 13,1 luni. Tuturor pacienților li s-au administrat concomitent imunosupresoare. Studiul a demonstrat o reducere mediană semnificativă statistic a nivelurilor de TTR seric față de momentul inițial de 91% ($p < 0,001$). De asemenea, pacienții au prezentat criterii finale de eficacitate stabile sau îmbunătățite în luna 12 comparativ cu momentul inițial. Acest aspect a fost în concordanță cu rezultatele studiului pentru patisiran controlat cu placebo.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Onpattro la toate subgrupele de copii și adolescenți în amiloidoză hATTR (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale Onpattro au fost caracterizate prin măsurarea concentrațiilor plasmatice de patisiran și ale componentelor lipidice DLin-MC3-DMA și PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Absorbție

Un procent mai mare de 95% din cantitatea de patisiran din circulație este asociat cu nanoparticulele lipidice. În cazul schemei privind dozele, de $300 \text{ micrograme per kg}$ o dată la 3 săptămâni, starea de echilibru s-a atins până în 24 săptămâni de tratament. Valoarea medie \pm AS estimată a concentrației maxime de patisiran la starea de echilibru (C_{max}), concentrației la nivelul de dinaintea administrării ($C_{\text{pre-doză}}$) și aria de sub curbă (ASC_{τ}) au fost de $7,15 \pm 2,14 \text{ } \mu\text{g/ml}$, $0,021 \pm 0,044 \text{ } \mu\text{g/ml}$ și respectiv

184 ± 159 µg·ora/ml. Acumularea ASCτ a fost de 3,2 ori mai mare la starea de echilibru în comparație cu prima doză.

Valorile medii ± AS estimate ale C_{max}, C_{pre-doză} și ASCτ pentru DLin-MC3-DMA la starea de echilibru au fost de 40,2 ± 11,5 µg/ml, 1,75 ± 0,698 µg/ml, și respectiv 1403 ± 105 µg·h/ml. Acumularea ASCτ a fost de 1,76 ori mai mare la starea de echilibru în comparație cu prima doză.

Valorile medii ± AS estimate ale C_{max}, C_{pre-doză} și ASCτ pentru PEG₂₀₀₀-C-DMG la starea de echilibru au fost de 4,22 ± 1,22 µg/ml, 0,0236 ± 0,0093 µg/ml, și respectiv 145 ± 64,7 µg·h/ml. Nu a existat nicio acumulare a ASCτ la starea de echilibru în comparație cu prima doză.

Distribuție

Legarea Onpattro de proteinele plasmatică este scăzută, observându-se o legare ≤ 2,1% *in vitro* la albumina serică umană și α1-acid glicoproteina umană. În cazul schemei privind dozele, de 300 micrograme per kg o dată la 3 săptămâni, valoarea medie ± AS a volumului de distribuție la starea de echilibru (V_{se}) al patisiranului, DLin-MC3-DMA și PEG₂₀₀₀-C-DMG a fost de 0,26 ± 0,20 l/kg, 0,47 ± 0,24 l/kg și respectiv 0,13 ± 0,05 l/kg.

Metabolizare

Patisiranul este metabolizat de nucleaze în nucleotide de diferite lungimi. DLin-MC3-DMA este metabolizat în principal în acid 4-dimetilaminobutiric (DMBA) prin hidroliză. Există un nivel redus sau absent de metabolizare a PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Eliminare

În cazul schemei privind dozele, de 300 micrograme per kg o dată la 3 săptămâni, valoarea medie ± AS a clearance-ului plasmatic la starea de echilibru al patisiranului (CL_{se}) a fost de 3,0 ± 2,5 ml/oră/kg. Valoarea medie ± AS a timpului terminal de eliminare prin înjumătățire (t_{1/2β}) al patisiranului a fost de 3,2 ± 1,8 zile. Mai puțin de 1% din doza administrată de patisiran a fost recuperată sub formă nemodificată în urină.

Valoarea medie estimată ± AS a CL_{se} pentru DLin-MC3-DMA la starea de echilibru a fost de 2,1 ± 0,8 ml/h/kg. Aproximativ 5,5% din DLin-MC3-DMA a fost recuperat după 96 ore sub forma metabolitului său (DMBA) în urină.

Valoarea medie estimată ± AS a CL_{se} la starea de echilibru pentru PEG₂₀₀₀-C-DMG a fost de 2,1 ± 0,6 ml/h/kg. La șobolani și maimuțe PEG₂₀₀₀-C-DMG este eliminat nemodificat în bilă. Excreția PEG₂₀₀₀-C-DMG la om nu a fost măsurată.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la patisiran și componentele lipidice (DLin-MC3-DMA și PEG₂₀₀₀-C-DMG) a crescut proporțional cu creșterea dozei în intervalul evaluat în studiile clinice (10 până la 500 micrograme per kg). Patisiranul și componentele lipidice prezintă o farmacocinetică liniară și independentă de timp la administrarea pe termen lung a dozelor conform schemei de administrare de 300 micrograme per kg o dată la 3 săptămâni.

Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

Creșterea dozei de patisiran a dus la o reducere mai mare a concentrațiilor de TTR, reducerile maxime atingând un platou la expuneri obținute cu doza de 300 micrograme per kg o dată la 3 săptămâni.

Interacțiuni

Componentele Onpattro nu sunt inhibitori sau inductori ai enzimelor citocromului P450 sau ale transportorilor, cu excepția CYP2B6 (vezi pct. 4.5). Patisiranul nu este un substrat al enzimelor citocromului P450.

Grupe speciale de pacienți

Sex și rasă

Studiile clinice nu au identificat diferențe semnificative între parametrii farmacocinetici la starea de echilibru sau reducerile TTR în funcție de sex sau rasă (non-caucaziană față de caucaziană).

Greutate

Nu există date disponibile pentru pacienții care cântăresc ≥ 110 kg.

Pacienți vârstnici

În cadrul studiului controlat cu placebo, 62 (41,9%) pacienți tratați cu Onpattro aveau vârsta ≥ 65 ani, iar 9 (6,1%) pacienți aveau vârsta ≥ 75 ani. Nu au existat diferențe semnificative cu privire la parametrii farmacocinetici la starea de echilibru sau reducerile TTR între pacienții cu vârsta < 65 ani și ≥ 65 ani.

Insuficiență hepatică

Analizele de farmacocinetică și farmacodinamică populațională nu au indicat niciun impact al insuficienței hepatice ușoare (bilirubina $\leq 1 \times$ LSN și AST $> 1 \times$ LSN, sau bilirubina $> 1,0$ până la $1,5 \times$ LSN și orice valoare a AST) asupra expunerii la patisiran sau reducerii TTR în comparație cu pacienții cu funcție hepatică normală. Onpattro nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Transplant hepatic

Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu amiloidoză hATTR care au fost supuși anterior unui transplant hepatic, parametrii farmacocinetici la starea de echilibru și reducerea valorilor TTR au fost comparabili cu cei observați la pacienții fără transplant hepatic.

Insuficiență renală

Analizele de farmacocinetică și farmacodinamică populațională nu au indicat niciun impact al insuficienței renale ușoare sau moderate (RFG ≥ 30 până la < 90 ml/minut/1,73m²) asupra expunerii la patisiran sau reducerii TTR în comparație cu subiecții cu funcție renală normală. Onpattro nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicologie generală

Ficatul și splina au reprezentat organele țintă primare ale toxicității, atât la șobolan, cât și la maimuță. Administrarea intravenoasă a Onpattro a determinat creșteri ale markerilor hepatici serici (alaninaminotransferază [ALT], AST, fosfatază alcalină [ALP] și/sau bilirubina totală) și ale parametrilor de histopatologie la nivelul ficatului (necroză hepatocelulară/de celulă unică, inflamație, depunerea de pigment și/sau infiltrare monocitară) la doze > 100 micrograme per kg o dată la 4 săptămâni și $> 1,0$ mg/kg o dată la 3 săptămâni, la șobolan și respectiv la maimuță. La nivelul splinei, la șobolan s-a observat atrofiă limfoidă/necroză și histiocitoză la nivelul pulpei albe, iar la maimuță s-a observat hipocelularitatea pulpei roșii.

În general, toate constatările observate la finalul administrării în cadrul studiilor de toxicitate la șobolan și maimuță au indicat fie o recuperare totală, fie o severitate redusă la finalul perioadei de recuperare de 60-90 zile, indicând cel puțin reversibilitate parțială.

Genotoxicitate/Carcinogenitate

Onpattro nu a prezentat potențial genotoxic *in vitro* și *in vivo* și nu a avut efecte carcinogene asupra șoarecilor transgenici rasH2.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

La șobolan, chiar dacă s-au înregistrat scăderi parentale ale valorilor serice de TTR ($\geq 90\%$), tiroxină ($\geq 66\%$) și vitamina A ($\geq 75\%$) în urma utilizării unui surogat al patisiran specific șobolanilor, nu s-au observat efecte asupra fertilității masculine sau feminine, asupra dezvoltării embrio-fetale, sau asupra dezvoltării pre-/post-natale.

La iepure, Onpattro a provocat avorturi spontane, supraviețuire embrio-fetală redusă și greutate corporale fetale reduse la doze maternotoxice de ≥ 1 mg/kg (doză umană echivalentă [HED] de 3,2 ori mai mare decât doza umană recomandată [RHD]). Având în vedere că patisiran nu este activ din punct de vedere farmacologic la iepuri, aceste efecte nu sunt cauzate de scăderile TTR, tiroxinei sau vitaminei A.

Administrarea intravenoasă de Onpattro nu a avut niciun efect asupra evaluărilor funcției de reproducere la masculii maturi sexual de maimuțe cynomolgus.

La femelele de șobolan aflate în perioada de lactație, patisiranul nu a fost prezent în lapte, deși mici cantități de componente lipidice DLin-MC3-DMA și PEG₂₀₀₀-C-DMG au fost prezente în lapte (până la 7% din concentrațiile plasmatice materne concomitente). Nu s-au observat reacții adverse la pui.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il-4-(dimetilamino) butanoat)
PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(miristiloxi)propanoxi]carbonilamino}propil)- ω -metoxi,
polioxietilenă)

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

Colesterol

Hidrogen fosfat disodic heptahidrat

Fosfat de dihidrogen potasiu anhidru

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise

3 ani.

După diluare

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată până la 16 ore la temperatura camerei (până la 30°C). Din punct de vedere microbiologic, se recomandă ca medicamentul să fie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în uz sunt în responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 16 ore fie la 2°C - 8°C sau la temperatura camerei (până la 30°C), incluzând timpul de administrare a perfuziei.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Dacă nu există posibilitatea de refrigerare, Onpattro poate fi păstrat la temperatura camerei, până la 25°C timp de până la 14 zile.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I cu dop din clorobutil și capac detașabil din aluminiu.

Ambalajul conține 1 flacon cu 5 ml de concentrat.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament este numai pentru o singură utilizare.

Onpattro trebuie diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) înainte administrării perfuziei intravenoase. Soluția perfuzabilă diluată trebuie preparată de un profesionist din domeniul sănătății, utilizând tehnica aseptică, după cum urmează:

- Scoateți Onpattro din frigider. Nu îl agitați și nu îl rotiți.
- Eliminați flaconul dacă a fost congelat.
- Examinați vizual pentru a verifica dacă nu există particule vizibile sau modificări de culoare. Nu-l utilizați dacă sunt prezente modificări de culoare sau particule străine. Onpattro este o soluție omogenă de culoare albă până la aproape albă, opalescentă. Se poate observa un strat de culoare albă până la aproape albă pe suprafața interioară a flaconului, în mod uzual la interfața dintre lichid și spațiu de sus. Calitatea medicamentului nu este afectată de prezența stratului de culoare albă până la aproape albă.
- Calculați volumul de Onpattro necesar pe baza dozei recomandate în funcție de greutate (vezi pct. 4.2).
- Extrageți întregul conținut al unuia sau mai multor flacoane într-o singură seringă sterilă.
- Filtrați Onpattro printr-un filtru de seringă din polietersulfonă (PES) de 0,45 micrometri, într-un recipient steril.
- Extrageți volumul necesar de Onpattro filtrat din recipientul steril, utilizând o seringă sterilă.
- Diluați volumul necesar de Onpattro filtrat într-o pungă de perfuzie care conține soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru un volum total de 200 ml. Utilizați pungă de perfuzie care nu conține di(2-etilhexil)ftalat (DEHP).
- Răsturnați ușor punga pentru a amesteca soluția. Nu agitați. Nu amestecați sau diluați cu alte medicamente.
- Eliminați orice cantitate neutilizată de Onpattro. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1320/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 August 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 04 aprilie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Țările de Jos

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de lansarea Onpattro în fiecare stat membru (SM), deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să ajungă la un acord în ceea ce privește conținutul și formatul materialelor educative, inclusiv mijloacele de comunicare, modalitățile de distribuție, respectiv orice alte aspecte ale programului, cu autoritatea națională competentă (ANC).

DAPP trebuie să se asigure că în fiecare SM în care Onpattro este pus pe piață, toți profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții primesc materialele educative, în vederea asigurării unei administrări sigure și sustenabile a medicamentului la domiciliu, cu scopul de a preveni și/sau reduce la minimum riscul semnificativ identificat al reacțiilor asociate perfuziei (RAP).

Materialul educativ pentru profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să conțină informații despre:

- eligibilitatea pacientului pentru administrarea perfuziei la domiciliu;
- cerințele pentru administrarea perfuziei la domiciliu, inclusiv disponibilitatea și administrarea la timp a premedicației corespunzătoare;
- viteza corespunzătoare a perfuziei;
- semnele și simptomele RAP;
- măsurile care trebuie întreprinse în situația apariției unei RAP și în caz de urgență;
- pașii care trebuie luați în considerare pentru a preveni viitoarele RAP;
- motivele care l-ar putea determina pe profesionistul din domeniul sănătății să decidă oprirea administrării perfuziilor la domiciliu și reluarea acestora în cadrul clinicii.

Materialul educativ pentru pacienți (un ghid pentru perfuzia la domiciliu detaliind pașii administrării perfuziei) trebuie să conțină detalii despre:

- modul de administrare a perfuziei;
- posibilitatea apariției RAP;
- semnele și simptomele RAP;
- necesitatea ca pacientul să informeze imediat profesionistul din domeniul sănătății în caz de apariție a oricăror semne și simptome de RAP.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Onpattro 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
patisiran

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml conține patisiran sodic echivalent cu patisiran 2 mg.

Fiecare flacon conține patisiran sodic echivalent cu patisiran 10 mg sub formă de nanoparticule lipidice.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

DLin-MC3-DMA

PEG₂₀₀₀-C-DMG

DSPC

Colesterol

Hidrogen fosfat disodic heptahidrat

Fosfat de dihidrogen potasiu anhidru

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

10 mg/5 ml

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă după diluare.

Nu îl agitați și nu îl rotiți.

Exclusiv de unică folosință.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Alnylam Netherlands B.V.

Antonio Vivaldistraat 150

1083 HP Amsterdam

Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1320/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Onpattro

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Onpattro 2 mg/ml concentrat steril
patisiran
Administrare IV după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Nu îl agitați și nu îl rotiți.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 mg/5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Onpattro 2 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă patisiran

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Onpattro și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Onpattro
3. Cum se administrează Onpattro
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Onpattro
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Onpattro și pentru ce se utilizează

Substanța activă din Onpattro este patisiran.

Onpattro este un medicament care tratează o boală transmisă în familie, numită amiloidoză ereditară mediată de transtiretină (amiloidoză hATTR).

Amiloidoza hATTR este provocată de existența unor probleme legate de o proteină din organism numită „transtiretină” (TTR).

- Această proteină este produsă în principal în ficat și transportă vitamina A și alte substanțe în organism.
- La persoanele cu această boală, proteinele TTR cu formă anormală se adună în depozite numite „amiloid”.
- Amiloidul se poate acumula în jurul nervilor, al inimii și în alte locuri din organism, împiedicând funcționarea normală a acestora. Acest lucru provoacă simptomele bolii.

Onpattro acționează prin reducerea cantității de proteine TTR pe care o produce ficatul.

- Aceasta înseamnă ca va exista o cantitate mai mică de proteină TTR în sânge care să formeze amiloide.
- Acest lucru poate contribui la reducerea efectelor acestei boli.

Onpattro se utilizează numai la adulți.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Onpattro

Nu trebuie să vi se administreze Onpattro

- dacă ați avut vreodată o reacție alergică severă la patisiran sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6). Dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicul dumneavoastră sau asistentei medicale înainte să vi se administreze Onpattro.

Atenționări și precauții

Reacții asociate perfuziei

Onpattro se administrează prin picurare într-o venă (numită „perfuzie intravenoasă”). În timpul tratamentului cu Onpattro pot apărea reacții asociate acestei perfuzii. Înainte de fiecare perfuzie vi se vor administra medicamente care pot ajuta la scăderea probabilității de apariție a reacțiilor asociate perfuziei (vezi „Medicamente administrate în timpul tratamentului cu Onpattro” de la pct. 3).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă prezentați vreun semn al unei reacții asociate perfuziei. Aceste semne sunt menționate la începutului pct. 4.

Dacă aveți o reacție asociată perfuziei, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală pot încetini sau opri perfuzia, și poate fi necesar să luați alte medicamente pentru a controla simptomele. Atunci când aceste reacții se opresc sau se ameliorează, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală poate decide să reia perfuzia.

Deficiența de vitamina A

Tratamentul cu Onpattro determină scăderea cantității de vitamina A din sângele dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va măsura concentrațiile de vitamina A. Dacă nivelurile dumneavoastră de vitamina A sunt scăzute, medicul dumneavoastră va aștepta până când nivelurile de vitamina A revin la normal și sunt rezolvate orice simptome cauzate de deficiența de vitamina A înainte să începeți tratamentul cu Onpattro. Simptomele deficienței de vitamina A pot include:

- Scăderea vederii nocturne, ochi uscați, vedere slabă, vedere neclară sau încețoșată

Dacă aveți probleme cu vederea sau orice alte probleme cu ochii în timp ce utilizați Onpattro, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate trimite la un specialist oftalmolog pentru o consultație dacă este necesar.

Medicul dumneavoastră vă va solicita să luați zilnic un supliment cu vitamina A în timpul tratamentului cu Onpattro.

Atât valorile prea mari, cât și valorile prea mici de vitamina A pot afecta dezvoltarea copilului nenăscut. Prin urmare, femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să rămână gravide atunci când încep tratamentul cu Onpattro și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente (vezi pct. „Sarcina, alăptarea și contracepția” de mai jos).

Spuneți medicului dumneavoastră dacă intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră vă poate spune să încetați să mai luați Onpattro. Medicul dumneavoastră se va asigura că nivelul concentrației de vitamina A din sângele dumneavoastră revine la normal înainte să încercați să rămâneți gravidă.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți o sarcină neplanificată. Medicul dumneavoastră vă poate spune să încetați să mai luați Onpattro. În timpul primelor 3 luni de sarcină, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă spună să opriți administrarea suplimentului de vitamina A. În ultimele 6 luni de sarcină, trebuie să reluați suplimentarea cu vitamina A dacă valorile concentrației vitaminei A în sângele dumneavoastră nu au revenit încă la normal, datorită unui risc crescut de deficiență de vitamina A în timpul ultimelor 3 luni de sarcină.

Copii și adolescenți

Onpattro nu este recomandat la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani.

Onpattro împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este important să spuneți medicului sau asistentei medicale dacă luați oricare dintre medicamentele următoare, întrucât medicul ar putea fi nevoit să vă modifice doza:

- bupropionă, un medicament utilizat pentru tratarea depresiei sau pentru a vă ajuta să vă lăsați de fumat
- efavirenz, un medicament utilizat pentru tratarea infecției cu HIV și a SIDA

Sarcina, alăptarea și contracepția

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a începe să luați acest medicament.

Femei aflate la vârsta fertilă

Onpattro va reduce cantitatea de vitamina A din sânge, o substanță importantă pentru dezvoltarea copilului dumneavoastră nenăscut. Dacă sunteți femeie aflată la vârsta fertilă trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Onpattro. Discutați cu medicul dumneavoastră sau asistenta medicală despre metodele eficiente de contracepție. Trebuie exclusă sarcina înainte de începerea tratamentului cu Onpattro.

Sarcina

Nu trebuie să utilizați Onpattro dacă sunteți gravidă, dacă nu vă recomandă medicul dumneavoastră. Dacă sunteți la vârsta fertilă și intenționați să utilizați Onpattro, trebuie să utilizați măsuri eficiente de contracepție.

Alăptarea

Componentele Onpattro pot trece în laptele matern. Discutați cu medicul dumneavoastră despre întreruperea alăptării sau a tratamentului cu Onpattro.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Se consideră că Onpattro nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă boala dumneavoastră vă permite să conduceți vehicule și să folosiți utilaje în condiții de siguranță.

Onpattro conține sodiu

Acest medicament conține 3,99 miligrame (mg) sodiu (componenta principală a gătitului/sare de masă) în fiecare mililitru (ml). Aceasta este echivalentă cu 0,2% din doza maximă zilnică recomandată de sodiu pentru un adult.

3. Cum se administrează Onpattro

Ce cantitate de Onpattro se administrează

- Medicul dumneavoastră va calcula cât Onpattro trebuie să vă administreze - acest lucru va depinde de greutatea dumneavoastră corporală.
- Doza uzuală de Onpattro este de 300 micrograme per kilogram (kg) de greutate corporală administrate o dată la 3 săptămâni.

Cum se administrează Onpattro

- Onpattro se administrează de către un medic sau o asistentă medicală.
- Se administrează prin picurare în venă („perfuzie intravenoasă”), de obicei, pe parcursul a aproximativ 80 minute.

Dacă nu aveți probleme cu perfuziile la clinică, medicul dumneavoastră poate discuta despre administrarea la domiciliu a perfuziilor de către un profesionist din domeniul sănătății.

Medicamente administrate în timpul tratamentului cu Onpattro

Cu aproximativ 60 de minute înainte de fiecare perfuzie de Onpattro, vi se vor administra medicamente care pot ajuta la scăderea riscului de apariție a reacțiilor asociate perfuziei (vezi pct. 4). Acestea includ antihistaminice, un corticosteroid (un medicament care suprimă inflamația) și un calmant.

Cât timp se utilizează Onpattro

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp va trebui să vi se administreze Onpattro. Nu încetați tratamentul cu Onpattro decât dacă medicul vă solicită acest lucru.

Dacă vi se administrează mai mult Onpattro decât trebuie

Acest medicament vă va fi administrat de către un medic sau o asistentă medicală. În cazul puțin probabil în care vi se administrează prea mult (supradozaj), medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor monitoriza pentru a depista apariția de reacții adverse.

Dacă omiteți doza de Onpattro

Dacă omiteți o programare pentru administrarea Onpattro, întrebați-l pe medicul dumneavoastră sau asistenta medicală când să programați următoarea administrare a tratamentului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții asociate perfuziei

Reacțiile asociate perfuziei sunt foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane).

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă prezentați vreunul din următoarele semne ale unei reacții asociate perfuziei, în timpul tratamentului. Poate fi necesar ca perfuzia să fie încetinită sau oprită, precum și să luați alte medicamente pentru a gestiona reacția.

- Durere de stomac
- Senzație de rău (greață)
- Disconfort sau durere corporală, incluzând durere de spate, de ceafă sau la nivelul articulațiilor
- Durere de cap
- Senzație de oboseală (fatigabilitate)
- Frisoane
- Amețeală
- Tuse, senzație de lipsă de aer sau alte probleme de respirație
- Înroșirea feței sau a corpului (înroșirea pielii), încălzirea pielii, erupție trecătoare pe piele sau mâncărimi
- Disconfort la nivelul pieptului sau dureri în piept
- Puls rapid
- Scădere sau creștere a tensiunii arteriale; unii pacienți au leșinat în timpul perfuziei din cauza scăderii tensiunii arteriale
- Durere, înroșire, senzație de arsură sau umflare la locul perfuziei sau în apropierea acestuia
- Umflarea feței
- Modificări ale sunetului sau tonalității vocii dumneavoastră (răgușeală)

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați vreuna dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Umflarea brațelor sau a picioarelor (edem periferic)

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- Spasme musculare
- Indigestie (dispepsie)
- Senzație de lipsă de aer (dispnee)
- Înroșirea pielii (eritem)
- Senzație de amețeală sau leșin (vertij)
- Nas înfundat sau care curge (rinită)
- Iritație sau infecție a căilor respiratorii (sinuzită, bronșită)

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 perfuzii

- Scurgerea medicamentului în țesuturile înconjurătoare la locul de perfuzare, ceea ce poate provoca umflare sau roșeață

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați vreuna dintre reacțiile adverse menționate mai sus.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Onpattro

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Dacă nu este există posibilitatea de refrigerare, Onpattro poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25°C) timp de până la 14 zile.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Profesionistul din domeniul sănătății va arunca orice medicamente care nu mai sunt utilizate. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Onpattro

- Substanța activă este patisiranul.
- Fiecare ml conține patisiran sodic echivalent cu patisiran 2 mg.
- Fiecare flacon conține patisiran sodic echivalent cu patisiran 10 mg
- Celelalte componente sunt Dlin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il-4-(dimetilamino) butanoat), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(miristoloxi)propanoxi]carbonilamino}propil)- ω -metoxi, polioxietilenă), DSPC (1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfocolină), colesterol, hidrogen fosfat disodic heptahidrat, fosfat de dihidrogen potasiu anhidru clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile (vezi „Onpattro conține sodiu” la pct. 2).

Cum arată Onpattro și conținutul ambalajului

- Onpattro este un concentrat pentru soluție perfuzabilă omogen, de culoare albă până la aproape albă, opalescent (concentrat steril).
- Onpattro este furnizat în cutii care conțin fiecare câte un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Deutschland

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

Ελλάδα

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

Ireland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Österreich

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

Slovenija

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

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Premedicație necesară

Tuturor pacienților trebuie să li se administreze premedicație înainte de administrarea Onpattro pentru a se reduce riscul de reacții asociate perfuziei (RAP). Trebuie administrat fiecare dintre următoarele medicamente în ziua de administrare a perfuziei cu Onpattro, cu cel puțin 60 minute înainte de inițierea perfuziei:

- Corticosteroid intravenos (dexametazonă 10 mg sau echivalent)
- Paracetamol oral (500 mg)
- Blocant intravenos al H₁ (difenhidramină 50 mg sau echivalent)
- Blocant intravenos al H₂ (ranitidină 50 mg sau echivalent)

Pentru premedicațiile care nu sunt disponibile sau nu sunt tolerate pe cale intravenoasă, pot fi administrate pe cale orală medicamente echivalente.

Dacă este indicat din punct de vedere clinic, doza de corticosteroid poate fi redusă în trepte de cel mult 2,5 mg, până la o doză minimă de 5 mg de dexametazonă (intravenos, i.v.) sau echivalent. Înainte de fiecare reducere a dozei de premedicație cu corticosteroid, pacientului trebuie să i se administreze cel puțin 3 perfuzii i.v. consecutive cu Onpattro și să nu fie prezente RAP.

Dacă este necesar, pot fi administrate doze suplimentare sau mai crescute dintr-una sau mai multe premedicații pentru a reduce riscul de RAP, dacă este necesar.

Prepararea soluției perfuzabile

Acest medicament este numai pentru o singură utilizare.

Onpattro trebuie diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) înaintea administrării perfuziei intravenoase. Soluția perfuzabilă diluată trebuie preparată de un profesionist din domeniul sănătății, utilizând tehnica aseptică, după cum urmează:

- Scoateți Onpattro din frigider. Nu îl agitați și nu îl rotiți.
- Eliminați flaconul dacă a fost congelat.
- Examinați vizual pentru a verifica dacă nu există particule vizibile sau modificări de culoare. Nu-l utilizați dacă sunt prezente modificări de culoare sau particule străine. Onpattro este o soluție omogenă de culoare albă până la aproape albă, opalescentă. Se poate observa un strat de culoare albă până la aproape albă pe suprafața interioară a flaconului, în mod uzual la interfața dintre lichid și spațiul din partea superioară. Calitatea medicamentului nu este afectată de prezența stratului de culoare albă până la aproape albă.
- Calculați volumul de Onpattro necesar pe baza dozei recomandate în funcție de greutate.
- Extrageți întregul conținut al unui sau mai multor flacoane într-o singură seringă sterilă.
- Filtrați Onpattro printr-un filtru de seringă din polietersulfonă (PES) de 0,45 micrometri, într-un recipient steril.
- Extrageți volumul necesar de Onpattro filtrat din recipientul steril, utilizând o seringă sterilă.
- Diluați volumul necesar de Onpattro filtrat într-o pungă de perfuzie care conține soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru un volum total de 200 ml. Utilizați pungi de perfuzie care nu conțin di(2-etilhexil)ftalat (DEHP).
- Răsturnați ușor punga pentru a amesteca soluția. Nu agitați. Nu amestecați sau diluați cu alte medicamente.
- Eliminați orice cantitate neutilizată de Onpattro. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

- Onpattro nu conține conservanți. Soluția diluată trebuie administrată imediat după preparare. Dacă nu se utilizează imediat, păstrați soluția diluată în punga de perfuzie la temperatura camerei (până la 30°C) sau la 2°C - 8°C timp de până la 16 ore (incluzând timpul de administrare a perfuziei). A nu se congela.

Administrare

Onpattro este destinat administrării intravenoase.

- Onpattro trebuie diluat înaintea administrării perfuziei intravenoase.
- Trebuie utilizată o linie dedicată, cu un set de perfuzie care include un filtru de perfuzie încorporat din PES de 1,2 microni. Seturile de perfuzie utilizate trebuie să nu conțină di(2-etilhexil)ftalat (DEHP).
- Soluția diluată de Onpattro trebuie perfuzată intravenos în decurs de aproximativ 80 minute, la o viteză inițială a perfuziei de aproximativ 1 ml/minut în primele 15 minute, urmată de o creștere la aproximativ 3 ml/minut pentru partea rămasă din perfuzie. Durata perfuziei poate fi prelungită în cazul unei RAP.
- Onpattro trebuie administrat printr-o linie venoasă de acces bine fixată, cu debit neobstrucționat. Trebuie monitorizat locul perfuziei din punct de vedere al apariției posibile a infiltrației în timpul administrării. Extravazarea suspectată trebuie abordată conform practicii standard pentru substanțe nevezicante.
- Pacientul trebuie ținut sub observație în timpul perfuziei și, dacă este indicat din punct de vedere clinic, și ulterior administrării perfuziei.
- După încheierea perfuziei, în setul de administrare intravenoasă trebuie introdusă soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a se asigura faptul că s-a administrat întreaga cantitate de medicament.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS-uri pentru patisiran, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind disfonia din studiul/studiile clinic(e) și din rapoartele spontane care includ în anumite situații o relație temporală strânsă, un răspuns pozitiv la întreruperea administrării/reluarea administrării și ținând cont de un mecanism de acțiune plauzibil, raportorul PRAC consideră că o relație cauzală între patisiran și disfonie este o posibilitate cel puțin rezonabilă. Raportorul PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin patisiran trebuie modificate corespunzător.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru patisiran, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin patisiran este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.