

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onpattro 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene patisirán sódico equivalente a 2 mg de patisirán.

Cada vial contiene patisirán sódico equivalente a 10 mg de patisirán formulado en forma de nanopartículas lipídicas.

Excipientes con efecto conocido

Cada ml de concentrado contiene 3,99 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución homogénea opalescente, blanca o blanquecina (pH: 6,3–7,5).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Onpattro está indicado para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRh) en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento se deberá iniciar bajo la supervisión de un médico familiarizado con el manejo de la amiloidosis.

Posología

La dosis recomendada de Onpattro es de 300 microgramos por kg de peso corporal administrados mediante perfusión intravenosa (IV) una vez cada 3 semanas.

La posología se basa en el peso corporal real. En los pacientes que pesen ≥ 100 kg, la dosis máxima recomendada es de 30 mg.

Se recomienda el aporte complementario de vitamina A de aproximadamente 2500 UI de vitamina A al día a los pacientes tratados con Onpattro (ver sección 4.4).

Premedicación necesaria

Todos los pacientes deben recibir premedicación antes de la administración de Onpattro para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) (ver sección 4.4). El día de la perfusión de

Onpattro, al menos 60 minutos antes del inicio de la perfusión, se deberán administrar los siguientes medicamentos:

- Corticosteroide intravenoso (10 mg de dexametasona o equivalente)
- Paracetamol oral (500 mg)
- Bloqueante de H1 intravenoso (50 mg de difenhidramina o equivalente)
- Bloqueante de H2 intravenoso (50 mg de ranitidina o equivalente)

En caso de premedicación no disponible o no tolerada por vía intravenosa, se podrá administrar un equivalente por vía oral.

Si está indicado clínicamente, el corticosteroide se podrá reducir progresivamente en disminuciones no superiores a 2,5 mg hasta una dosis mínima de 5 mg de dexametasona (IV) o equivalente. El paciente debe recibir al menos 3 perfusiones IV consecutivas de Onpattro sin experimentar RRP antes de cada reducción en la premedicación con corticosteroides.

En caso necesario, se podrán administrar dosis adicionales o más elevadas de uno o varios medicamentos de la premedicación para reducir el riesgo de RRP (ver secciones 4.4 y 4.8).

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se debe administrar Onpattro lo antes posible.

- Si Onpattro se administra en los 3 días posteriores a la dosis omitida, la administración deberá continuar según la pauta original del paciente.
- Si Onpattro se administra más de 3 días después de la dosis omitida, después la administración deberá continuar cada 3 semanas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes ≥ 65 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina ≤ 1 x LSN y AST > 1 x LSN o bilirrubina de $> 1,0$ a $1,5$ x LSN y cualquier AST). Onpattro no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y no se debe utilizar en estos pacientes a menos que el beneficio clínico previsto supere el riesgo potencial (ver sección 5.2).

Trasplante hepático

Onpattro no se ha estudiado en pacientes con trasplante hepático previo; no obstante, no se considera necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (velocidad de filtración glomerular estimada [VFGe] de ≥ 30 a < 90 ml/min/1,73 m²). Onpattro no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal y no se debe utilizar en estos pacientes a menos que el beneficio clínico previsto supere el riesgo potencial (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y eficacia de Onpattro en niños o adolescentes de menos de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Onpattro es de vía intravenosa.

- Onpattro se debe diluir antes de la perfusión intravenosa (consulte las instrucciones de la sección 6.6).

- Se debe usar una vía especial con un equipo de perfusión que contenga un filtro de perfusión integrado de polietileno sulfonato (PES) de 1,2 micrómetros. Los equipos y vías de perfusión no deben contener di(2-etilhexil)ftalato (DEHP).
- La solución diluida de Onpattro se debe perfundir por vía intravenosa durante unos 80 minutos a una velocidad de perfusión inicial aproximada de 1 ml/min durante los primeros 15 minutos, seguidos de un incremento a 3 ml/min aproximadamente durante el resto de la perfusión. La duración de la perfusión se podrá aumentar en caso de RRP (ver sección 4.4).
- Onpattro se debe administrar a través de una vía de acceso venoso de flujo libre. Es necesario vigilar el lugar de la perfusión para detectar una posible infiltración durante la administración. Si se sospecha una extravasación, se debe manejar según la práctica estándar local para sustancias no vesicantes.
- Se debe observar al paciente durante la perfusión y, si está indicado clínicamente, después de la misma (ver sección 4.4).
- Una vez finalizada la perfusión, el equipo de administración intravenosa se debe lavar con una solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) para garantizar que se ha administrado todo el medicamento.

Se podrá considerar la perfusión de Onpattro en el domicilio de aquellos pacientes que hayan tolerado de forma adecuada al menos 3 perfusiones en la clínica. La decisión de que el paciente reciba las perfusiones en su domicilio se debe tomar tras una evaluación y recomendación del médico responsable del tratamiento. Las perfusiones en el domicilio debe realizarlas un profesional sanitario.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave (p. ej., anafilaxis) al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han observado RRP en pacientes tratados con Onpattro. De los pacientes que experimentaron una RRP, la mayoría sufrió la primera RRP en las 2 primeras perfusiones (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos, los síntomas más frecuentes (notificados en ≥ 2 % de los pacientes) de RRP fueron rubor, dolor de espalda, náuseas, dolor abdominal, disnea y cefalea. Los RRP también pueden incluir hipotensión y síncope.

Para reducir el riesgo de RRP, los pacientes deben recibir premedicación el día de la perfusión de Onpattro al menos 60 minutos antes del inicio de la misma (ver sección 4.2). Si se produce una RRP, se debe considerar ralentizar o interrumpir la perfusión y aplicar un tratamiento médico (p. ej., corticosteroides u otro tratamiento sintomático) que esté indicado clínicamente. Si se interrumpe la perfusión, se puede considerar volver a reanudarla, a una velocidad de perfusión menor, una vez resueltos los síntomas. La perfusión de Onpattro se debe suspender en caso de RRP grave o potencialmente mortal.

Algunos pacientes que experimentan RRP se podrían beneficiar de una menor velocidad de perfusión o de dosis adicionales o más elevadas de uno o varios de los medicamentos de la premedicación en las perfusiones posteriores para reducir el riesgo de RRP.

Deficiencia de vitamina A

Al reducir la proteína TTR en suero, el tratamiento con Onpattro produce un descenso de los niveles séricos de vitamina A (retinol) (ver sección 5.1). Se deben corregir los niveles séricos de vitamina A por debajo del límite inferior de la normalidad, y se deben evaluar los síntomas o signos oculares debidos a la deficiencia de vitamina A antes de iniciar el tratamiento con Onpattro.

Los pacientes que reciben Onpattro deben tomar suplementos orales de aproximadamente 2500 UI de vitamina A al día para reducir el riesgo potencial de toxicidad ocular debido a la deficiencia de vitamina A. Se recomienda la derivación para una evaluación oftalmológica si los pacientes presentan síntomas oculares indicativos de deficiencia de vitamina A como, por ejemplo, visión nocturna reducida o ceguera nocturna, ojos secos persistentes, inflamación ocular, inflamación o ulceración corneal, engrosamiento corneal o perforación corneal.

Los niveles séricos de vitamina A no deben utilizarse como guía para el aporte complementario de vitamina A durante el tratamiento con Onpattro (ver sección 4.5).

Durante los primeros 60 días de embarazo, los niveles de vitamina A demasiado altos o demasiado bajos pueden estar relacionados con un mayor riesgo de malformación fetal. Por lo tanto, se debe excluir el embarazo antes de iniciar el tratamiento con Onpattro y las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tiene intención de quedarse embarazada, se debe interrumpir el tratamiento con Onpattro y el aporte complementario de vitamina A y se deben vigilar los niveles séricos de vitamina A, que deben volver a la normalidad antes de que se intente la concepción.

En el caso de un embarazo no planificado, se debe suspender la administración de Onpattro (ver sección 4.6). Se debe suspender el aporte complementario de vitamina A durante el primer trimestre, a menos que la mujer embarazada presente signos clínicos de deficiencia de vitamina A. Si se presentan tales signos, el aporte complementario de vitamina A no debe superar las 2500 UI al día. A partir de entonces, el aporte complementario de vitamina A de 2500 UI al día se debe reanudar en el segundo y tercer trimestre si los niveles séricos de vitamina A no han vuelto a la normalidad, debido al mayor riesgo de deficiencia de vitamina A en el tercer trimestre.

Excipientes

Este medicamento contiene 3,99 mg de sodio por ml, que equivalen al 0,2 % de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos formales de interacciones del medicamento. No se prevé que a Onpattro le influyan los inhibidores o inductores de las enzimas del citocromo P450 o que cause interacciones farmacológicas, a excepción de la inducción y la inhibición dependiente del tiempo del CYP2B6 *in vitro*. Se desconoce el efecto neto sobre los sustratos de CYP2B6 (p. ej., bupropión y efavirenz) *in vivo*.

Pruebas de la vitamina A

La TTR sérica es un transportador de la proteína de unión del retinol, que facilita el transporte de la vitamina A en la sangre. El tratamiento con Onpattro reduce los niveles séricos de TTR, lo que da lugar a niveles inferiores de proteína de unión del retinol y vitamina A en suero. Sin embargo, en ausencia de proteína de unión del retinol, el transporte y la captación tisular de vitamina A pueden tener lugar a través de mecanismos alternativos. En consecuencia, durante el tratamiento con Onpattro, las pruebas analíticas de vitamina A en suero no reflejan la cantidad total de vitamina A en el organismo y no se deben utilizar como guía para un aporte complementario de vitamina A (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

El tratamiento con Onpattro reduce los niveles séricos de vitamina A. Unos niveles de vitamina A demasiado altos o demasiado bajos pueden estar relacionados con un mayor riesgo de malformación fetal. Por lo tanto, se debe excluir el embarazo antes de iniciar el tratamiento con Onpattro y las

mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tiene intención de quedarse embarazada, se debe interrumpir el tratamiento con Onpattro y el aporte complementario de vitamina A y se deben vigilar los niveles séricos de vitamina A, que deben volver a la normalidad antes de que se intente la concepción.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Onpattro en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Debido al riesgo teratogénico potencial derivado de niveles de vitamina A desequilibrados, no se debe utilizar Onpattro durante el embarazo, a menos que el estado clínico de la mujer requiera tratamiento. Como medida de precaución, se deben medir los niveles de vitamina A y TSH (hormona estimulante de la tiroides) al comienzo del embarazo (ver sección 5.3). Se debe llevar a cabo una vigilancia estrecha del feto en caso de un embarazo no planificado, especialmente durante el primer trimestre (ver sección 4.4). Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Onpattro.

Lactancia

Se desconoce si Onpattro se excreta en la leche humana. Los datos toxicológicos disponibles en animales han revelado la excreción de pequeñas cantidades de los componentes lipídicos DLin-MC3-DMA y PEG₂₀₀₀-C-DMG en la leche (ver sección 5.3).

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Onpattro tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de Onpattro en la fertilidad humana. No se han detectado efectos en la fertilidad masculina o femenina en estudios con animales (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sobre la base del perfil farmacodinámico y farmacocinético, se considera que la influencia de Onpattro sobre la capacidad para conducir o usar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Onpattro fueron edema periférico (29,7 %) y reacciones relacionadas con la perfusión (18,9 %). La única reacción adversa que dio lugar a la suspensión de Onpattro fue una reacción relacionada con la perfusión (0,7 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan como términos preferidos de MedDRA según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y por frecuencias. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. La frecuencia de las reacciones adversas se expresa según las categorías siguientes:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con 300 microgramos por kg de Onpattro

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Bronquitis	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones relacionadas con la perfusión	Muy frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Muy frecuentes
	Extravasación	Poco frecuentes

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la perfusión

Los síntomas de las RRP son, entre otros: artralgia o dolor (incluido el dolor de espalda, de cuello o musculoesquelético), rubor (incluidos el eritema facial o el calor cutáneo), náuseas, dolor abdominal, disnea o tos, molestias torácicas o dolor torácico, cefalea, exantema, prurito, escalofríos, mareos, fatiga, frecuencia cardíaca elevada o palpitaciones, hipotensión, que puede incluir síncope, hipertensión y edema facial.

En los estudios, todos los pacientes recibieron premedicación con un corticosteroide, paracetamol y bloqueantes de H1 y H2 para reducir el riesgo de RRP. En el estudio controlado con placebo doble ciego, el 18,9 % de los pacientes tratados con Onpattro experimentaron RRP, en comparación con el 9,1 % de los pacientes tratados con placebo. En los pacientes tratados con Onpattro, todas las RRP fueron de intensidad leve (95,2 %) o moderada (4,8 %). De los pacientes tratados con Onpattro que experimentaron una RRP, el 78,6 % experimentó la primera RRP en las 2 primeras perfusiones. La frecuencia de las RRP disminuyó con el tiempo. Pocas RRP dieron lugar a la interrupción de la perfusión. Las RRP provocaron la suspensión permanente de Onpattro en < 1 % de los pacientes de los estudios clínicos. Para conocer el manejo clínico de las RRP, ver sección 4.4.

Edema periférico

En el estudio controlado con placebo, se notificó edema periférico en el 29,7 % de los pacientes tratados con Onpattro y el 22,1 % de quienes recibieron placebo. Todos los acontecimientos fueron de intensidad leve o moderada y no dieron lugar a la suspensión del tratamiento. En los pacientes tratados con Onpattro, la frecuencia de los acontecimientos disminuyó con el tiempo.

Extravasación

Se observó extravasación en < 0,5 % de las perfusiones en los ensayos clínicos. Los signos y síntomas fueron flebitis o tromboflebitis, hinchazón del lugar de la perfusión o la inyección, dermatitis (inflamación subcutánea), celulitis, eritema o enrojecimiento del lugar de la inyección, sensación de quemazón o dolor en el lugar de la inyección.

Inmunogenicidad

Los anticuerpos antifármaco contra el Onpattro se evaluaron midiendo los anticuerpos específicos para PEG₂₀₀₀-C-DMG, un componente lipídico expuesto en la superficie de Onpattro. En los ensayos clínicos controlados con placebo y abiertos, 7 de los 194 (3,6 %) pacientes con amiloidosis ATTRh desarrollaron anticuerpos antifármaco durante el tratamiento con Onpattro. Un paciente adicional presentaba anticuerpos antifármaco preexistentes. Los títulos de anticuerpos antifármaco fueron bajos

y transitorios, sin signos de que tuvieran efectos en la eficacia clínica, el perfil de seguridad o el perfil farmacocinético o farmacodinámico de Onpattro.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático que corresponda.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos del Sistema Nervioso, código ATC: N07XX12

Mecanismo de acción

Onpattro contiene patisirán, un ácido ribonucleico pequeño de interferencia (siRNA) bicatenario que aborda específicamente una secuencia conservada genéticamente en la región 3' no traducida del ARNm de todas las TTR mutantes y naturales. El patisirán está formulado en nanopartículas lipídicas para administrar el siRNA a los hepatocitos, la principal fuente de proteína TTR en la circulación. A través de un proceso natural denominado interferencia de ARN (RNAi), el patisirán produce la degradación catalítica del ARNm de la TTR en el hígado, lo que da lugar a una reducción de la proteína TTR en suero.

Efectos farmacodinámicos

La TTR sérica media descendió el 80 % aproximadamente entre 10 y 14 días después de una única dosis de 300 microgramos por kg de Onpattro. Con la administración repetida cada 3 semanas, la reducción media de la TTR sérica al cabo de 9 y 18 meses de tratamiento se situó en el 83 % y el 84 % respectivamente. La reducción de la TTR sérica se mantuvo con la administración continua.

La TTR sérica es un transportador de la proteína de unión del retinol, que facilita el transporte de la vitamina A en la sangre. A lo largo de 18 meses se observó una reducción media de la proteína de unión del retinol en suero del 45 % y de la vitamina A del 62 % (ver secciones 4.4 y 4.5).

Eficacia clínica

La eficacia de Onpattro se estudió en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 225 pacientes con amiloidosis ATTRh con una mutación en TTR y polineuropatía sintomática. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 a recibir 300 microgramos por kg de Onpattro o placebo mediante perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas durante 18 meses. Todos los pacientes recibieron premedicación con un corticosteroide, paracetamol y bloqueantes de H1 y H2.

En el estudio, 148 pacientes recibieron Onpattro y 77 pacientes recibieron placebo. La mediana de la edad de los pacientes en el momento inicial era de 62 (intervalo, de 24 a 83) años; el 74 % de los pacientes eran de sexo masculino y el 26 %, de sexo femenino. Había 39 mutaciones diferentes de la TTR; las más frecuentes ($\geq 5\%$) eran V30M (43 %), A97S (9 %), T60A (7 %), E89Q (6 %) y S50R (5 %). Aproximadamente el 10 % de los pacientes presentaban la mutación V30M y síntomas de inicio

temprano (< 50 años). En el momento inicial, el 46 % de los pacientes tenían enfermedad en estadio 1 (ambulación no alterada; en su mayor parte, neuropatía sensorial leve, motora y autónoma en los miembros inferiores) y el 53 %, enfermedad en estadio 2 (necesidad de ayuda en la ambulación; en su mayor parte, progresión moderada del deterioro a los miembros inferiores, los miembros superiores y el tronco). Aproximadamente la mitad (53 %) de los pacientes había recibido tratamiento previo con tafamidis meglumina o diflunisal. El 49 % y el 50 % de los pacientes presentaban la clase I o II de la New York Heart Association (NYHA) respectivamente. Aproximadamente la mitad de los pacientes (56 %) cumplía los criterios de afectación cardíaca predefinida (definida como grosor del tabique VI inicial ≥ 13 mm sin antecedentes de hipertensión o valvulopatía aórtica). Las características demográficas e iniciales de los pacientes estaban equilibradas en los grupos de tratamiento, con excepción de que la proporción de pacientes que presentaba una mutación no-V30M (62 % frente a 48 %) era mayor en el grupo de Onpatro. El 93 % de los pacientes tratados con Onpatro y el 62 % de los tratados con placebo llegaron al final de los 18 meses del tratamiento asignado.

La variable principal de la eficacia fue el cambio desde el momento inicial hasta los 18 meses en la Puntuación de alteración de la neuropatía +7 modificada (mNIS+7). Esta variable consiste en una medida compuesta de la polineuropatía motora, sensorial y autónoma que incluye valoraciones de la fuerza motora y los reflejos, pruebas sensoriales cuantitativas, estudios de conducción nerviosa y presión arterial postural, con puntuaciones situadas entre 0 y 304 puntos en las que una mayor puntuación indica una mayor afectación.

Se observó un beneficio estadísticamente significativo en la mNIS+7 con Onpatro con respecto al placebo a los 18 meses (tabla 2). También se observaron beneficios con respecto al placebo en todos los componentes de la mNIS+7. También se observaron cambios a los 9 meses, la primera evaluación posterior al momento inicial del estudio, donde el tratamiento con Onpatro produjo una diferencia de tratamiento de 16,0 puntos, con un cambio medio desde el inicio del estudio de 2,0 puntos en comparación con un aumento de 14,0 puntos con placebo. En un análisis del umbral de mNIS+7 (cambio desde el momento inicial < 0 puntos), el 56,1 % de los pacientes tratados con Onpatro experimentaron una mejora en la mNIS+7 frente al 3,9 % de los pacientes tratados con placebo ($p < 0,001$).

Los pacientes tratados con Onpatro experimentaron beneficios estadísticamente significativos en todas las variables secundarias en comparación con quienes recibieron placebo (todos $p < 0,001$) (tabla 2).

La variable secundaria clave fue el cambio desde el inicio hasta los 18 meses en la puntuación total del cuestionario Calidad de vida de Norfolk-Neuropatía diabética (QoL-DN). El cuestionario QoL-DN de Norfolk (notificado por el paciente) incluye dominios relativos a la función nerviosa de fibras pequeñas, fibras grandes y la función neurovegetativa, los síntomas y las actividades de la vida diaria, con puntuaciones totales situadas entre -4 y 136, en las que una mayor puntuación indica una peor calidad de vida. A los 18 meses, se observó un beneficio con Onpatro respecto al placebo en todos los dominios de la QoL-DN de Norfolk, y el 51,4 % de los pacientes tratados con Onpatro experimentaron una mejoría de la calidad de vida (cambio en la QoL-DN de Norfolk respecto al valor inicial < 0 puntos) en comparación con el 10,4 % de los pacientes tratados con placebo. La mejoría se observó a los 9 meses, la primera evaluación posterior al momento inicial del ensayo.

Tabla 2: Resultados de la eficacia clínica del ensayo controlado con placebo

Variable ^a	Momento basal, media (DE)		Cambio desde el momento basal a los 18 meses, media de MC (EEM)		(Onpattro – Placebo) Diferencia entre los tratamientos, media de MC (IC 95 %)	Valor de P
	Onpattro N = 148	Placebo N = 77	Onpattro	Placebo		
Primaria						
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
Secundaria						
QoL-DN de Norfolk ^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
Prueba de marcha de 10 metros (m/s) ^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

DE, desviación estándar; media de MC, media de mínimos cuadrados; EEM, error estándar de la media; IC, intervalo de confianza, NIS-W, NIS-debilidad (fuerza motora); R-ODS, Escala de discapacidad global Rasch (capacidad para realizar las actividades de la vida diaria notificada por el paciente); prueba de marcha de 10 metros (velocidad de la marcha); IMCm, índice de masa corporal modificado (estado nutricional); COMPASS 31, Puntuación compuesta de síntomas neurovegetativos 31 (puntuación de síntomas notificada por el paciente)

^aTodas las variables se analizaron utilizando el método de los modelos mixtos de medidas repetidas (MMRM).

^bUn número inferior indica menos afectación/menos síntomas.

^cUn número superior indica menos discapacidad/menos afectación.

^dIMCm: índice de masa corporal (IMC; kg/m²) multiplicado por la albúmina sérica (g/l); un número superior indica un mejor estado nutricional; el estado nutricional favoreció a Onpattro ya a los 3 meses.

Los pacientes que recibieron Onpattro experimentaron beneficios parecidos en relación con el placebo en la puntuación de la mNIS+7 y la QoL-DN de Norfolk en todos los subgrupos, incluidos edad, sexo, raza, región puntuación en la NIS, estado mutacional de V30M, uso anterior de tafamidis meglumina o diflunisal, estadio de la enfermedad y pacientes con afectación cardíaca predefinida. Los pacientes experimentaron beneficio en todas las mutaciones de TTR y en el intervalo completo de la gravedad de la enfermedad estudiado.

En los pacientes con afectación cardíaca predefinida, las electrocardiografías evaluadas centralmente revelaron disminuciones en el grosor del tabique VI (diferencia de la media de CM: -0,9 mm [IC 95 %: -1,7, -0,2] y la contractilidad longitudinal (diferencia de la media de CM: -1,37 % [IC 95 %: -2,48, -0,27] con el tratamiento con Onpattro en comparación con el placebo. El péptido natriurético de tipo B N-terminal (NT-proBNP) se situaba en 727 mg/l y 711 ng/l en el momento inicial (media geométrica) en los pacientes tratados con Onpattro y placebo respectivamente. A los 18 meses, el cociente de la media geométrica ajustada respecto al valor inicial fue de 0,89 con Onpattro y de 1,97 con placebo (cociente, 0,45; p < 0,001), lo que representa una diferencia del 55 % a favor de Onpattro.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Onpattro en todos los grupos de la población pediátrica en la amiloidosis ATTRh (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de Onpattro se caracterizaron mediante la medición de las concentraciones plasmáticas de patisirán y los componentes lipídicos DLin-MC3-DMA y PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Absorción

Más del 95 % del patisirán de la circulación está asociado a nanopartículas lipídicas. A la pauta posológica de 300 microgramos por kg cada 3 semanas, el estado de equilibrio se alcanzó a las 24 semanas de tratamiento. La media estimada de patisirán \pm DE de la concentración máxima en estado de equilibrio (C_{max}), la concentración mínima (C_{min}) y el área bajo la curva (AUC_{τ}) fueron de $7,15 \pm 2,14$ $\mu\text{g/ml}$, $0,021 \pm 0,044$ $\mu\text{g/ml}$ y 184 ± 159 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ respectivamente. La acumulación del AUC_{τ} fue de 3,2 veces en estado estable en comparación con la primera dosis.

La media estimada de DLin-MC3-DMA \pm DE de la C_{max} , la C_{min} y el AUC_{τ} en estado de equilibrio fue de $40,2 \pm 11,5$ $\mu\text{g/ml}$, $1,75 \pm 0,698$ $\mu\text{g/ml}$ y 1403 ± 105 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente. La acumulación del AUC_{τ} fue de 1,76 veces en estado de equilibrio en comparación con la primera dosis.

La media estimada de PEG₂₀₀₀-C-DMG \pm DE de la C_{max} , la C_{min} y el AUC_{τ} en estado de equilibrio fue de $4,22 \pm 1,22$ $\mu\text{g/ml}$, $0,0236 \pm 0,0093$ $\mu\text{g/ml}$ y $145 \pm 64,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectivamente. No hubo acumulación del AUC_{τ} en estado de equilibrio en comparación con la primera dosis.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas de Onpattro es baja, con una unión $\leq 2,1$ % observada in vitro con albúmina sérica humana y $\alpha 1$ -glucoproteína ácida humana. A la pauta posológica de 300 microgramos por kg cada 3 semanas, la media \pm DE del volumen de distribución (V_{ss}) del patisirán, DLin-MC3-DMA y PEG₂₀₀₀-C-DMG en estado de equilibrio se situó en $0,26 \pm 0,20$ l/kg, $0,47 \pm 0,24$ l/kg y $0,13 \pm 0,05$ l/kg, respectivamente.

Biotransformación

El patisirán es metabolizado por nucleasas a nucleótidos de diferentes longitudes. DLin-MC3-DMA se metaboliza principalmente al ácido 4-dimetilamino-butírico (DMBA) por hidrólisis. Hay poco o ningún metabolismo de PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Eliminación

A la dosis de 300 microgramos por kg cada 3 semanas, la media \pm DE del aclaramiento plasmático en estado de equilibrio (CL_{ss}) del patisirán fue de $3,0 \pm 2,5$ ml/h/kg. La media \pm DE de la semivida de eliminación terminal ($t_{1/2\beta}$) del patisirán fue de $3,2 \pm 1,8$ días. Menos del 1 % del patisirán de la dosis administrada se recuperó intacto en la orina.

La media estimada de DLin-MC3-DMA \pm DE del CL_{ss} en estado de equilibrio fue de $2,1 \pm 0,8$ ml/h/kg. Aproximadamente el 5,5 % de DLin-MC3-DMA se recuperó después de 96 horas como su metabolito (DMBA) en la orina.

La media estimada de PEG₂₀₀₀-C-DMG \pm DE del CL_{ss} en estado de equilibrio fue de 2,1 \pm 0,6 ml/h/kg. En ratas y monos, PEG₂₀₀₀-C-DMG se elimina sin cambios en la bilis. La excreción de PEG₂₀₀₀-C-DMG en humanos no se ha medido.

Linealidad/No linealidad

La exposición al patisirán y los componentes lipídicos (DLin-MC3-DMA y PEG₂₀₀₀-C-DMG) aumentó de manera proporcional al aumento de la dosis en el intervalo evaluado en los ensayos clínicos (de 10 a 500 microgramos por kg). El patisirán y los componentes lipídicos muestran una farmacocinética lineal e independiente del tiempo con una administración prolongada a la dosis de 300 microgramos por kg cada 3 semanas.

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica

El aumento de la dosis de patisirán dio lugar a una mayor reducción de la TTR; las reducciones máximas se estabilizaron con las exposiciones al patisirán obtenidas con 300 microgramos por kg cada 3 semanas.

Interacciones

Los componentes de Onpattro no son inhibidores ni inductores de las enzimas del citocromo P450 o los transportadores, a excepción del CYP2B6 (ver sección 4.5). El patisirán no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450.

Poblaciones especiales

Sexo y raza

Los ensayos clínicos no identificaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos del equilibrio dinámico o la reducción de la TTR en función del sexo o la raza (blanca o no blanca).

Peso

No se dispone de datos para pacientes con un peso \geq 110 kg.

Pacientes de edad avanzada

En el estudio controlado con placebo, 62 (41,9 %) pacientes tratados Onpattro tenían \geq 65 años y 9 (6,1 %), \geq 75 años. No se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos del equilibrio dinámico o la reducción de la TTR entre los pacientes $<$ 65 años y \geq 65 años.

Insuficiencia hepática

Los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos poblacionales no permitieron suponer un efecto de la insuficiencia hepática leve (bilirrubina \leq 1 x LSN y AST $>$ 1 x LSN o bilirrubina de $>$ 1,0 a 1,5 x LSN y cualquier AST) en la exposición al patisirán o la reducción de la TTR en comparación con los pacientes con función hepática normal. Onpattro no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Insuficiencia renal

Los análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos poblacionales no permitieron suponer un efecto de la insuficiencia renal leve o moderada (VFGe de \geq 30 a $<$ 90 ml/min/1,73 m²) en la exposición al patisirán o la reducción de la TTR en comparación con los pacientes con función renal normal. Onpattro no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave o nefropatía terminal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología general

El hígado y el bazo fueron los principales órganos diana de la toxicidad tanto en ratas como en monos. La administración intravenosa de Onpattro produjo incrementos de los marcadores hepáticos séricos

(ALT, ASP, ALP y/o bilirrubina total) y hallazgos histopatológicos en el hígado (necrosis hepatocelular/unicelular, inflamación, acumulación de pigmento y/o infiltración monocítica) a dosis > 100 microgramos por kg cada 4 semanas y > 1,0 mg/kg cada 3 semanas en ratas y monos respectivamente. En el bazo, se observó atrofia/necrosis linfoide e histiocitosis en la pulpa blanca en ratas e hipocelularidad de la pulpa roja en monos.

En general, todos los hallazgos observados al final de la administración en los estudios de toxicidad en ratas y monos presentaron una recuperación completa o una menor gravedad al final del período de recuperación de 60-90 días, lo que indica una reversibilidad al menos parcial.

Genotoxicidad/Carcinogenicidad

Onpattro no mostró un potencial genotóxico *in vitro* e *in vivo* y no fue cancerígeno en ratones transgénicos rasH2.

Toxicidad para la reproducción

En ratas, aunque hubo disminuciones parentales de los niveles séricos de la TTR (≥ 90 %), tiroxina (≥ 66 %) y vitamina A (≥ 75 %) usando un sustituto específico de patisirán para las ratas, no se encontraron efectos en la fertilidad masculina ni femenina, ni en el desarrollo embriofetal, prenatal o posnatal.

En conejos, Onpattro produjo abortos espontáneos, supervivencia embriofetal reducida y pesos corporales fetales reducidos a dosis tóxicas para la madre ≥ 1 mg/kg (DEH 3,2 veces la DRH). Como patisirán no es farmacológicamente activo en conejos, estos efectos no se deben a reducciones en la TTR, tiroxina o vitamina A.

La administración intravenosa de Onpattro no tuvo efecto alguno en las evaluaciones reproductivas de los machos en macacos sexualmente maduros.

En ratas lactantes, el patisirán no estaba presente en la leche, aunque sí pequeñas cantidades de los componentes lipídicos DLin-MC3-DMA y PEG₂₀₀₀-C-DMG (hasta el 7 % de las concentraciones plasmáticas maternas concomitantes). No hubo efectos adversos en las crías.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

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

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

Colesterol

Fosfato disódico de hidrógeno heptahidratado

Dihidrógenofosfato de potasio anhidro

Cloruro de sodio

Agua inyectable

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Viales sin abrir

36 meses.

Después de la dilución

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 16 horas a temperatura ambiente (de hasta 30 °C). Desde el punto de vista microbiológico, se recomienda utilizar el medicamento de manera inmediata. Si no se usa de inmediato, los periodos y condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y no deberán superar las 16 horas a entre 2 °C y 8 °C o a temperatura ambiente (de hasta 30 °C), incluido el tiempo de perfusión.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.

Si no se dispone de nevera, Onpattro se puede almacenar a temperatura ambiente hasta 25 °C durante un máximo de 14 días.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

5 ml de concentrado en un vial de vidrio transparente de tipo I con tapón de clorobutilo y tapa de aluminio con cierre a presión. Tamaño de envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es para un solo uso.

Onpattro se debe diluir con una solución con 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio antes de la perfusión intravenosa. La solución para perfusión diluida debe prepararla un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica de la manera siguiente:

- Saque Onpattro de la nevera. No lo agite ni remueva.
- Deseche el vial si se ha congelado.
- Haga una inspección visual para detectar partículas y coloración. No lo use si hay coloración o partículas extrañas. Onpattro es una solución homogénea opalescente blanca o blanquecina. Se puede observar un recubrimiento blanco o blanquecino en la superficie interior del vial, normalmente en la superficie de contacto entre el líquido y el espacio vacío. La presencia del recubrimiento blanco o blanquecino no afecta a la calidad del producto.
- Calcule el volumen necesario de Onpattro partiendo de la posología según el peso recomendada (ver sección 4.2).
- Extraiga todo el contenido de uno o varios viales en una única jeringa estéril.
- Filtre Onpattro con un filtro de jeringa de polietilensulfona (PES) estéril de 0,45 micrómetros a un recipiente estéril.
- Extraiga el volumen necesario de Onpattro filtrado del recipiente estéril con una jeringa estéril.
- Diluya el volumen necesario de Onpattro filtrado en una bolsa de perfusión que contenga una solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) hasta un volumen total de 200 ml. Use bolsas de perfusión que no contengan di(2-etilhexil)ftalato (DEHP).
- Invierta la bolsa suavemente para mezclar la solución. No agitar. No mezclar ni diluir con otros medicamentos.

- Deseche las partes no utilizadas de Onpattro. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Ámsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1320/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27/Agosto/ 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Ámsterdam
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

Antes del lanzamiento de Onpattro en cada Estado miembro (EM), el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato de los materiales informativos, incluidos los medios de comunicación, las modalidades de distribución y cualquier otro aspecto del programa, con la Autoridad Nacional Competente (ANC).

El TAC garantizará que en cada EM en el que se comercialice Onpattro, todos los profesionales sanitarios (PS) y los pacientes reciban materiales informativos para garantizar la administración segura

y sostenible del medicamento en el ámbito del hogar, con el objetivo de prevenir y/o minimizar el importante riesgo identificado de reacciones relacionadas con la perfusión (RRP).

El material informativo para los PS debe incluir información sobre:

- La idoneidad del paciente para la perfusión en su domicilio.
- Los requisitos para la perfusión en el domicilio del paciente, incluida la disponibilidad y administración oportuna de la premedicación apropiada.
- La velocidad de perfusión apropiada.
- Los signos y síntomas de las RRP.
- Las medidas que deben tomarse en caso de RRP y en caso de emergencia.
- Los pasos a tener en cuenta para prevenir RRP adicionales.
- Las razones por las cuales los PS deben considerar si el paciente debe suspender las perfusiones en el domicilio y regresar al centro de salud para recibir las perfusiones.

El material informativo para los pacientes (una guía para la perfusión en el domicilio que detalla los pasos a seguir durante la perfusión en el domicilio) debe incluir información sobre:

- Cómo se administra la perfusión.
- La posibilidad de que se produzcan RRP.
- Los signos y síntomas de las RRP.
- La necesidad de que los pacientes informen inmediatamente al PS si experimentan cualquiera de los signos o síntomas de las RRP.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Onpattro 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión
patisirán

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene 2 mg de patisirán.

Cada vial contiene patisirán sódico equivalente a 10 mg de patisirán formulado en forma de nanopartículas lipídicas.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

DLin-MC3-DMA

PEG₂₀₀₀-C-DMG

DSPC

Colesterol

Fosfato disódico de hidrógeno heptahidratado

Dihidrógenofosfato de potasio anhidro

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

10 mg/5 ml

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa tras dilución.

No agitar ni remover.

Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1320/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Onpattro

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN LAS UNIDADES MÍNIMAS
EMPAQUETADAS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Onpattro 2 mg/ml concentrado estéril
patisirán
IV tras dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

No agitar ni remover.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 mg/5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Onpattro 2 mg/ml concentrado para solución para perfusión patisirán

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Onpattro y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de recibir Onpattro
3. Cómo se administra Onpattro
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Onpattro
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Onpattro y para qué se utiliza

El principio activo de Onpattro es el patisirán.

Onpattro es un medicamento que trata una enfermedad hereditaria llamada amiloidosis hereditaria ATTR (ATTRh).

La amiloidosis ATTRh está causada por problemas de una proteína del organismo llamada “transtiretina” (TTR).

- Esta proteína se forma en su mayor parte en el hígado y transporta vitamina A y otras sustancias por el organismo.
- En las personas con esta enfermedad, las proteínas TTR con forma anómala se agrupan para formar depósitos llamados “amiloide”.
- El amiloide se puede acumular en torno a los nervios, el corazón y otros lugares del cuerpo e impedir que trabajen con normalidad. Esto provoca los síntomas de la enfermedad.

Onpattro actúa reduciendo la cantidad de proteína TTR que fabrica el hígado.

- De esta manera, hay menos proteína TTR en la sangre que pueda formar amiloide.
- Esto puede ayudar a reducir los efectos de la enfermedad.

Onpattro solo se utiliza en adultos.

2. Qué necesita saber antes de recibir Onpattro

No debe recibir Onpattro

- si ha sufrido alguna vez una reacción alérgica grave al patisirán o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si no está seguro, consulte a su médico o enfermero antes de recibir Onpattro.

Advertencias y precauciones

Reacciones relacionadas con la perfusión

Onpattro se administra en forma de goteo en vena (llamado “perfusión intravenosa”). Durante el tratamiento con Onpattro se pueden producir reacciones a esta perfusión. Antes de cada perfusión le administrarán medicamentos que reducen las posibilidades de sufrir reacciones relacionadas con la perfusión (ver “Medicamentos administrados durante el tratamiento con Onpattro” en la sección 3).

Informe a su médico o enfermero de manera inmediata si experimenta algún signo de reacción relacionada con la perfusión. Estos signos se dan al principio de la sección 4.

Si experimenta una reacción relacionada con la perfusión, puede que su médico o enfermero le ralentice la perfusión y que usted tenga que tomar otros medicamentos para controlar los síntomas. Cuando estas reacciones cesen o mejoren, su médico o enfermero podrá decidir iniciar de nuevo la perfusión.

Deficiencia de vitamina A

El tratamiento con Onpattro reduce la cantidad de vitamina A de la sangre. Su médico medirá sus niveles de vitamina A y, si son demasiado bajos, deben volver a la normalidad y debe resolverse cualquier síntoma debido a la deficiencia de vitamina A antes de comenzar el tratamiento con Onpattro. Los síntomas de la deficiencia de vitamina A pueden incluir:

- Disminución de la visión nocturna, ojos secos, visión deficiente y visión borrosa o nublada.

Si tiene problemas con la visión o cualquier otro problema ocular mientras usa Onpattro, consulte a su médico. Su médico puede derivarle a un oculista para un chequeo si es necesario.

Su médico le pedirá que tome un aporte complementario de vitamina A cada día durante el tratamiento con Onpattro.

Unos niveles demasiado altos o demasiado bajos de vitamina A pueden perjudicar el desarrollo del feto. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil no deben estar embarazadas cuando comiencen el tratamiento con Onpattro y deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos (ver sección “Embarazo, lactancia y anticoncepción” a continuación).

Informe a su médico si tiene previsto quedarse embarazada. Su médico puede indicarle que deje de tomar Onpattro. Su médico se asegurará de que sus niveles de vitamina A hayan vuelto a la normalidad antes de intentar quedarse embarazada.

Informe a su médico si tiene un embarazo no planificado. Su médico puede indicarle que deje de tomar Onpattro. Durante los primeros 3 meses del embarazo, su médico puede indicarle que deje de tomar el aporte complementario de vitamina A. Durante los últimos 6 meses de embarazo, debe reanudar la administración del aporte complementario de vitamina A si los niveles de vitamina A en su sangre aún no han vuelto a la normalidad, debido a un mayor riesgo de deficiencia de vitamina A durante los últimos 3 meses de embarazo.

Niños y adolescentes

Onpattro no está recomendado en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Onpattro

Informe a su médico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Es importante que informe a su médico o enfermero si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que su médico puede tener que cambiar la dosis:

- Bupropión, un medicamento utilizado para tratar la depresión o para ayudar a dejar de fumar.
- Efavirenz, un medicamento utilizado para tratar la infección por el VIH y el SIDA.

Embarazo, lactancia y anticoncepción

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Mujeres en edad fértil

Onpattro reducirá el nivel de vitamina A en su sangre, la cual es importante para el desarrollo normal del feto. Si es usted una mujer en edad fértil, debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Onpattro. Consulte a su médico o enfermero sobre los métodos anticonceptivos adecuados. Se debe excluir el embarazo antes de comenzar el tratamiento con Onpattro.

Embarazo

No use Onpattro si está embarazada, a menos que su médico se lo haya indicado. Si está en edad fértil y tiene intención de usar Onpattro, debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

Lactancia

Los componentes de Onpattro pueden pasar a la leche materna. Consulte a su médico sobre suspender la lactancia o el tratamiento con Onpattro.

Conducción y uso de máquinas

Se cree que la influencia de Onpattro sobre la capacidad para conducir o usar máquinas es nula o insignificante. El médico le dirá si su afección le permite conducir vehículos y utilizar máquinas con seguridad.

Onpattro contiene sodio

Este medicamento contiene 3,99 miligramos (mg) de sodio (el componente principal de la sal de mesa/para cocinar) por mililitro (ml). Esto equivale al 0,2 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo se administra Onpattro

Cuánto Onpattro se administra

- Su médico calculará cuánto Onpattro le administra en función de su peso corporal.
- La dosis habitual de Onpattro es de 300 microgramos por kilogramo (kg) de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Cómo se administra Onpattro

- Onpattro se lo administrará un médico o enfermero.
- Se administra en forma de goteo en vena (“perfusión intravenosa”) normalmente durante unos 80 minutos.

Si no tiene problemas con las perfusiones en la clínica, su médico podrá comentarle la posibilidad de que un profesional sanitario le administre las perfusiones en casa.

Medicamentos administrados durante el tratamiento con Onpattro

Antes de cada perfusión de Onpattro le administrarán medicamentos que reducen el riesgo de sufrir reacciones relacionadas con la perfusión. Estos incluyen antihistamínicos, un corticosteroide (un medicamento que reduce la inflamación) y un analgésico.

Cuánto tiempo debe usar Onpattro

Su médico le dirá cuánto tiempo necesita recibir Onpattro. No interrumpa el tratamiento con Onpattro a menos que el médico se lo indique.

Si recibe más Onpattro del que debe

Este medicamento se lo administrará su médico o enfermero. En el caso improbable de que reciba demasiado (una sobredosis), su médico o enfermero comprobará si tiene efectos adversos.

Si olvidó la dosis de Onpattro

Si no acude a una visita para recibir Onpattro, pregunte a su médico o enfermero cuándo concertar el tratamiento siguiente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Las reacciones relacionadas con la perfusión son muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).

Informe a su médico o enfermero de manera inmediata si experimenta alguno de los siguientes signos de reacción relacionada con la perfusión durante el tratamiento. Es posible que haya que ralentizar o interrumpir la perfusión y que usted deba tomar otros medicamentos para tratar la reacción.

- Dolor de estómago
- Náuseas
- Dolor corporal, como por ejemplo en la espalda, en el cuello o en las articulaciones
- Dolor de cabeza
- Sensación de cansancio (fatiga)
- Escalofríos
- Mareo
- Tos, falta de aliento u otros problemas respiratorios
- Enrojecimiento de la cara o el cuerpo (rubor), calor en la piel, sarpullido o picor
- Molestias o dolor en el pecho
- Frecuencia cardíaca rápida
- Presión arterial baja o alta, algunos pacientes se han desmayado durante la perfusión debido a la hipotensión.
- Dolor, enrojecimiento, sensación de calor o hinchazón en el lugar de la perfusión o cerca de este
- Hinchazón de la cara

Otros efectos adversos

Informe a su médico o enfermero de inmediato si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Hinchazón de los brazos o las piernas (edema periférico)

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Dolor en las articulaciones (artralgia)
- Espasmos musculares
- Indigestión (dispepsia)
- Falta de aliento (disnea)
- Enrojecimiento de la piel (eritema)
- Sensación de aturdimiento o desmayo (vértigo)
- Nariz tapada o moqueo (rinitis)
- Irritación o infección de las vías respiratorias (sinusitis, bronquitis)

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Fuga del medicamento al tejido circundante de la zona de perfusión, que puede causar hinchazón o enrojecimiento

Informe a su médico o enfermero de inmediato si nota alguno de los efectos adversos enumerados arriba.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Onpattro

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Si no se dispone de refrigeración, Onpattro se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un máximo de 14 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Su profesional sanitario se deshará de los medicamentos que ya no se utilicen. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Onpattro

- El principio activo es patisirán.
- Cada ml contiene patisirán sódico equivalente a 2 mg de patisirán.
- Cada vial de 5 ml contiene patisirán sódico equivalente a 10 mg de patisirán.
- Los demás componentes son DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-il-4-(dimetilamino) butanoato), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(miristiloxi)propanoxi]carbonilamino}propil)- ω -metoxi, polioxi-etileno), DSPC (1,2-distearoil-*sn*-glicero-3-fosfolina), colesterol, fosfato disódico de hidrógeno heptahidratado, dihidrógenofosfato de potasio anhidro, cloruro de sodio y agua para preparaciones inyectables (ver "Onpattro contiene sodio" en la sección 2).

Aspecto de Onpattro y contenido del envase

- Onpattro es un concentrado para solución para perfusión homogéneo opalescente blanco o blanquecino.
- Onpattro se suministra en cajas de cartón que contienen un vial cada una.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Ámsterdam
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Ελλάδα

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

Ireland

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

Italia

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

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

**Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország,
Polska, Slovenská republika**
Alylam Netherlands B.V.
Tel/Sími: +31 20 369 7861
medinfo@alnylam.com

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Premedicación necesaria

Todos los pacientes deben recibir premedicación antes de la administración de Onpattro para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión (RRP). El día de la perfusión de Onpattro, al menos 60 minutos antes del inicio de la perfusión, se deberán administrar los siguientes medicamentos:

- Corticosteroide intravenoso (10 mg de dexametasona o equivalente)
- Paracetamol oral (500 mg)
- Bloqueante de H1 intravenoso (50 mg de difenhidramina o equivalente)
- Bloqueante de H2 intravenoso (50 mg de ranitidina o equivalente)

En caso de premedicación no disponible o no tolerada por vía intravenosa, se podrá administrar un equivalente por vía oral.

Si está indicado clínicamente, el corticosteroide se podrá reducir de manera progresiva en disminuciones no superiores a 2,5 mg hasta una dosis mínima de 5 mg de dexametasona (intravenosa, IV) o equivalente. El paciente debe recibir al menos 3 perfusiones consecutivas de Onpattro sin experimentar RRP antes de cada reducción en la premedicación con corticoesteroides.

Se pueden administrar dosis adicionales o más elevadas de uno o varios medicamentos de la premedicación para reducir el riesgo de RRP, si es necesario.

Preparación de la solución para perfusión

Este medicamento es para un solo uso.

Onpattro se debe diluir con una solución de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio antes de la perfusión intravenosa. La solución para perfusión diluida debe prepararla un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica de la manera siguiente:

- Saque Onpattro de la nevera. No agitar ni remover.
- Deseche el vial si se ha congelado.
- Haga una inspección visual para detectar partículas y coloración. No lo use si hay coloración o partículas extrañas. Onpattro es una solución homogénea opalescente blanca o blanquecina. Se puede observar un recubrimiento blanco o blanquecino en la superficie interior del vial, normalmente en la superficie de contacto entre el líquido y el espacio vacío. La presencia del recubrimiento blanco o blanquecino no afecta a la calidad del producto.
- Calcule el volumen necesario de Onpattro partiendo de la posología según el peso recomendada.
- Extraiga todo el contenido de uno o varios viales en una única jeringa estéril.

- Filtre Onpattro con un filtro de jeringa de polietersulfona (PES) estéril de 0,45 micrómetros a un recipiente estéril.
- Extraiga el volumen necesario de Onpattro filtrado del recipiente estéril con una jeringa estéril.
- Diluya el volumen necesario de Onpattro filtrado en una bolsa de perfusión que contenga una solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) hasta un volumen total de 200 ml. Use bolsas de perfusión que no contengan di(2-etilhexil) ftalato (DEHP).
- Invierta la bolsa suavemente para mezclar la solución. No agitar. No mezclar ni diluir con otros medicamentos.
- Deseche las partes no utilizadas de Onpattro. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.
- Onpattro no contiene conservantes. La dilución diluida se deberá administrar inmediatamente después de la preparación. Si no se usa de manera inmediata, conserve la solución diluida en la bolsa de perfusión a temperatura ambiente (hasta 30 °C) o a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 16 horas (incluido el tiempo de perfusión). No congelar.

Administración

Onpattro es de vía intravenosa.

- Onpattro se debe diluir antes de la perfusión intravenosa.
- Se debe usar una vía especial con un equipo de perfusión que contenga un filtro de perfusión integrado de PES de 1,2 micrómetros. Los equipos de perfusión no deben contener di(2-etilhexil)ftalato (DEHP).
- La solución diluida de Onpattro se debe perfundir por vía intravenosa durante unos 80 minutos a una velocidad de perfusión inicial aproximada de 1 ml/min durante los primeros 15 minutos, seguida de un incremento a 3 ml/min aproximadamente durante el resto de la perfusión. La duración de la perfusión se podrá ampliar en caso de RRP.
- Onpattro se debe administrar a través de una vía de acceso venoso segura y de flujo libre. Es necesario vigilar el lugar de la perfusión para detectar una posible infiltración durante la administración. Si se sospecha una extravasación, se debe manejar según la práctica estándar local para sustancias no vesicantes.
- Se debe observar al paciente durante la perfusión y, si está indicado clínicamente, después de la misma.

Una vez finalizada la perfusión, el equipo de administración intravenosa se debe lavar con una solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) para garantizar que se ha administrado todo el medicamento.

ANEXO IV

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para el patisirán, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el prurito que se han notificado espontáneamente, el PRAC considera como posibilidad al menos razonable la existencia de una relación causal entre el patisirán y el prurito como signo de una reacción relacionada con la perfusión. El PRAC concluyó que la información de los productos que contienen patisirán se debe modificar en consonancia.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para patisirán, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) patisirán no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.