

ONPATTRO[®]

(patisirana)

Specialty Pharma Goias LTDA

Solução para Diluição para Infusão

2 mg/mL

TEXTO DE BULA DO PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ONPATTRO®
patisirana sódica

APRESENTAÇÃO

ONPATTRO® 2 mg/mL, solução para diluição para infusão é fornecido em embalagem com 1 frasco de vidro de 10 mL. Cada frasco contém 5 mL de solução.

USO POR INFUSÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém:

patisirana sódica.....10,5 mg

***equivalente à 10 mg de patisirana.**

Excipientes: dimetilaminobutanoato de heptatriacontatetraenila, metoxipoliétilenopropilcarbamato de dimiristilglicerila, levoalfosfatidilcolina distearoila, colesterol, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, fosfato de potássio monobásico, cloreto de sódio e água para injetáveis.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

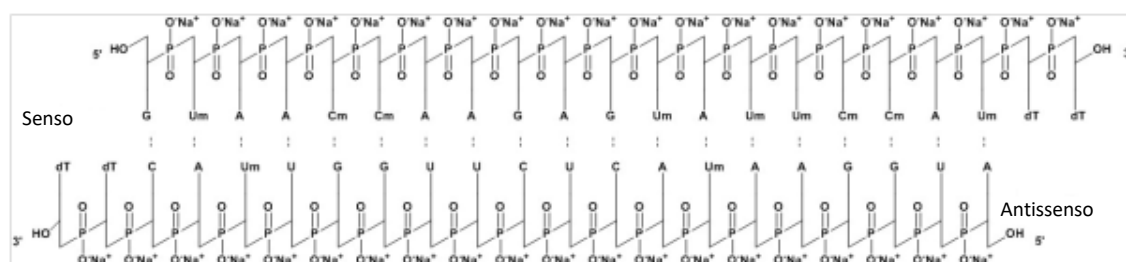
1. INDICAÇÕES

ONPATTRO® é indicado para o tratamento de adultos com amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose hATTR) com polineuropatia em estágio 1 ou 2.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O ONPATTRO® contém patisirana, um pequeno ácido ribonucleico de interferência de cadeia dupla (siRNA), formulado como nanopartículas lipídicas para distribuição aos hepatócitos. A patisirana liga-se especificamente a uma sequência geneticamente conservada na região 3' não traduzida (3'UTR) do RNA mensageiro (RNAm) da transtirretina (TTR) variante e tipo selvagem.

A fórmula estrutural é:



Abreviaturas: A, adenosina; C, citidina; G, guanosina; U, uridina; Cm, 2'-O-metilcitidina; Um, 2'-O-metiluridina; dT, timidina

A eficácia do ONPATTRO® foi demonstrada em um estudo global, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em 225 pacientes com amiloidose hATTR com uma mutação de TTR e polineuropatia sintomática. Os pacientes foram randomizados em 2: 1 para receber 0,3 mg/kg de ONPATTRO® ou placebo por infusão intravenosa uma vez a cada 3 semanas durante 18 meses. Todos os pacientes receberam pré-medicação com um corticosteroide, paracetamol e bloqueadores H1 e H2.

No estudo, 148 pacientes receberam ONPATTRO® e 77 pacientes receberam placebo. A mediana de idade dos pacientes na linha de base foi de 62 (variação de 24 a 83) anos e 74% dos pacientes eram do sexo masculino, 26% eram do sexo feminino. A maioria dos pacientes era caucasiana (72%), seguida por asiática (23%), negra (2%) e outras etnias (2%). Os pacientes eram da Europa Ocidental (44%), América do Norte (21%), Ásia (20%), América Central e do Sul (8%) ou Europa Oriental (8%). Trinta e nove (39) diferentes mutações de TTR foram representadas; as mais comuns ($\geq 5\%$) foram V30M (43%), A97S (9%), T60A (7%), E89Q (6%) e S50R (5%). Aproximadamente 10% dos pacientes tinham a mutação V30M com início precoce dos sintomas (<50 anos de idade). Na linha de base, 46% dos pacientes apresentavam doença no estágio 1 (deambulação sem comprometimento; neuropatia sensitiva, motora e autonômica leve principalmente nos membros inferiores) e 53% apresentavam doença no estágio 2 (necessidade de deambulação com auxílio; progressão moderada de comprometimento principalmente nos membros inferiores, membros superiores e tronco). Aproximadamente metade (53%) dos pacientes já havia feito tratamento prévio com tafamidis, meglumina ou diflunisal. Quarenta e nove por cento (49%) e 50% dos pacientes tinham uma Classe I ou II da New York Heart Association (NYHA), respectivamente; aqueles com classe funcional III ou IV da NYHA foram excluídos. A maioria dos pacientes (56%) preenchia os critérios pré-definidos para envolvimento cardíaco (espessura da parede do VE ≥ 13 mm na linha de base, sem história de hipertensão ou doença valvar aórtica).

A demografia dos pacientes e as características basais foram equilibradas entre os grupos de tratamento, exceto por uma maior proporção de pacientes no grupo ONPATTRO® com mutação não V30M (62% vs. 48%) e que preencheram critérios pré-definidos para envolvimento cardíaco (61% vs. 47%). Noventa e três por cento (93%) dos pacientes tratados com ONPATTRO® e 62% dos tratados com placebo completaram 18 meses do tratamento atribuído.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração do valor basal do modified Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7) após 18 meses de tratamento. Este desfecho reflete uma medida composta por polineuropatia motora, sensitiva e autonômica, incluindo avaliações de força motora e reflexos, teste sensitivo quantitativo, estudos de condução nervosa e pressão arterial postural, com pontuação variando de 0 a 304 pontos, onde uma pontuação crescente indica agravamento do comprometimento. O principal desfecho secundário foi a variação entre a pontuação basal do questionário Norfolk Quality of Life - Neuropatia Diabética (QoL-DN) e após 18 meses de tratamento. O questionário Norfolk QoL-DN (relatado pelo paciente) inclui avaliação de domínios relacionados à função de fibras finas, fibras grossas e nervo autonômico, sintomas de polineuropatia e atividades de vida diária, com a pontuação total variando de -4 a 136, onde a pontuação crescente indica piora da qualidade de vida. Outros desfechos secundários mensuraram a força motora (NIS - fraqueza [NIS-W]), capacidade relatada pelo paciente para realizar atividades de vida diária e participação social, como comer, tomar banho, vestir-se e ficar em pé (Escala Global de Incapacidade construída por análise Rasch [R- ODS]), velocidade da marcha (teste de caminhada de 10 metros), estado nutricional (índice de massa corporal modificado [mBMI]) e sintomas autonômicos relatados pelo paciente, como tontura, constipação, diarreia, náusea/ vômito e incontinência (Composite Autonomic Symptom Score 31 [COMPASS 31]).

Os pacientes tratados com ONPATTRO® demonstraram melhora significativa no desfecho primário e em todos os desfechos secundários comparativamente com aqueles que receberam placebo (todas as variações tiveram $p < 0,001$) (Tabela 1).

Tabela 1: Resultados da Eficácia Clínica do Estudo Controlado por Placebo

Desfecho ^a	Valores basais, Média (DP)		Variação após 18 meses, Média LS (SEM)		ONPATTRO [®] - Placebo Diferença entre os Tratamentos, Média LS (IC 95%)	Valor p
	ONPATTRO [®] N=148	Placebo N=77	ONPATTRO [®] N=138	Placebo N=55		
Primário						
mNIS+7 ^b	80.9 (41.5)	74.6 (37.0)	-6.0 (1.7)	28.0 (2.6)	-34.0 (-39.9,-28.1)	9.3x10 ⁻²⁴
Secundário						
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)	1.1x10 ⁻¹⁰
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)	1.4x10 ⁻¹³
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)	4.1x10 ⁻¹⁶
Teste de caminhada de 10 metros (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)	1.9x10 ⁻¹²
mBMI ^d	970 (210)	990 (214)	-3.7 (9.6)	-119 (14.5)	116 (82, 149)	8.8x10 ⁻¹¹
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)	0.0008

Média LS: média dos mínimos quadrados; DP: desvio padrão; SEM: erro padrão da média; IC: intervalo de confiança

^a Todos os desfechos analisados utilizando o método de medidas repetidas do modelo de efeito misto (MMRM).

^b Um número menor indica menor comprometimento/ menos sintomas

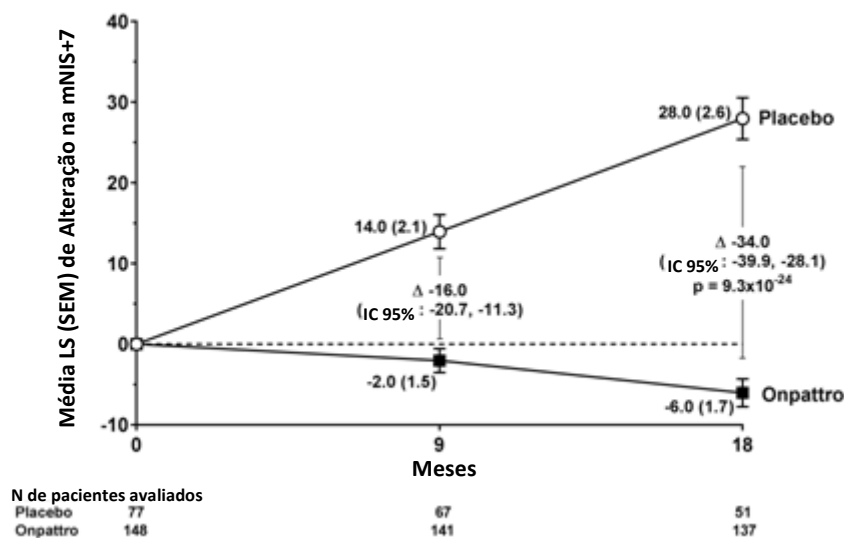
^c Um número maior indica menos incapacidade/ menor comprometimento

^d mBMI: índice de massa corporal (IMC; kg/m²) multiplicado pela albumina sérica (g/L); um número maior indica melhor estado nutricional

O tratamento com ONPATTRO[®] levou a uma melhora de 34,0 pontos na neuropatia (mNIS+7), em relação ao placebo ($p = 9,3 \times 10^{-24}$) com uma variação média, em relação aos valores basais, de alteração da linha de base de -6,0 pontos (melhora) com ONPATTRO[®] comparativamente a um aumento de 28,0 pontos (piora) com placebo aos 18 meses (Tabela 1). A melhora na neuropatia com ONPATTRO[®] em relação ao placebo foi observada aos 9 meses, a primeira avaliação pós-linha de base do estudo (Figura 1). Aos 18 meses, observou-se melhora em relação ao placebo em todos os componentes do mNIS+7 e 56,1% dos pacientes tratados com ONPATTRO[®] demonstraram melhora da neuropatia (alterações no mNIS+7 em

relação aos valores basais <0) em comparação com 3,9% dos tratados com placebo ($p = 1,8 \times 10^{-15}$). Alguns pacientes tratados com ONPATTRO® reduziram a dependência ou deixaram de necessitar de suporte para a deambulação, o que não é esperado tendo em vista a história natural da doença, e não foi observado em pacientes tratados com placebo.

Figura 1: Alteração no mNIS+7 desde a Linha de Base

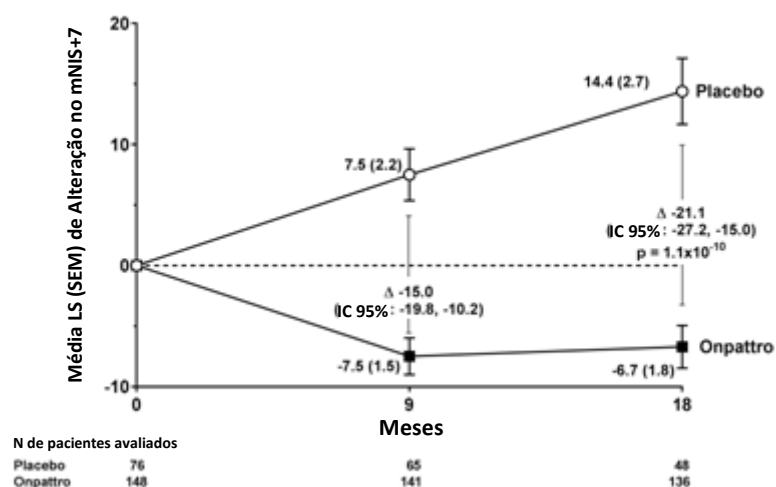


Uma diminuição no mNIS + 7 indica melhora

A diferença de tratamento é apresentada como a diferença da média de LS (IC 95%) para ONPATTRO® - placebo

O tratamento com ONPATTRO® levou a uma melhora de 21,1 pontos no escore Norfolk QoL-DN em relação ao placebo ($p = 1,1 \times 10^{-10}$), com uma variação média em relação aos valores basais de -6,7 pontos (melhora) comparado a um aumento de 14,4 pontos (piora) com placebo aos 18 meses (Tabela 1). Observou-se melhora aos 9 meses, período da primeira avaliação do estudo (Figura 2). Aos 18 meses, observou-se melhora, em relação ao placebo, em todos os domínios do questionário Norfolk QoL-DN e 51,4% dos pacientes tratados com ONPATTRO® tiveram uma melhora na qualidade de vida (alteração de Norfolk QoL-DN da linha de base de <0 pontos) em comparação com 10,4% dos pacientes tratados com placebo.

Figura 2: Alteração na Pontuação Norfolk QoL-DN



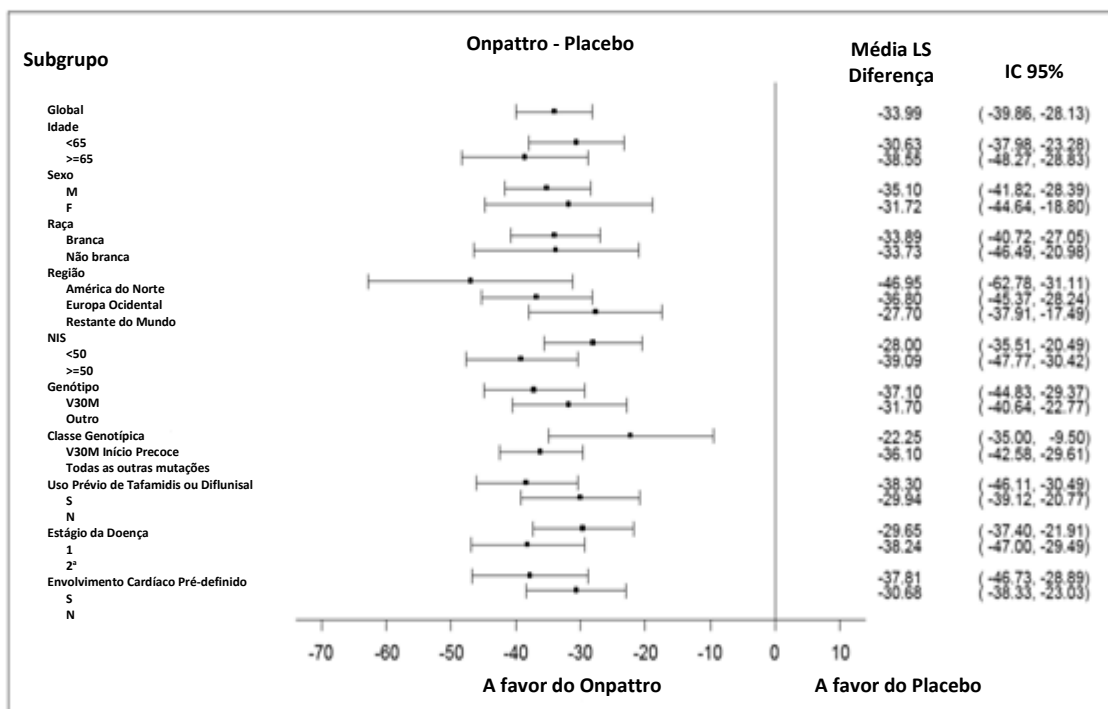
Uma diminuição na pontuação de Norfolk QoL-DN indica melhora.

A diferença de tratamento é apresentada como a diferença da média de LS (IC 95%) para o ONPATTRO® - placebo.

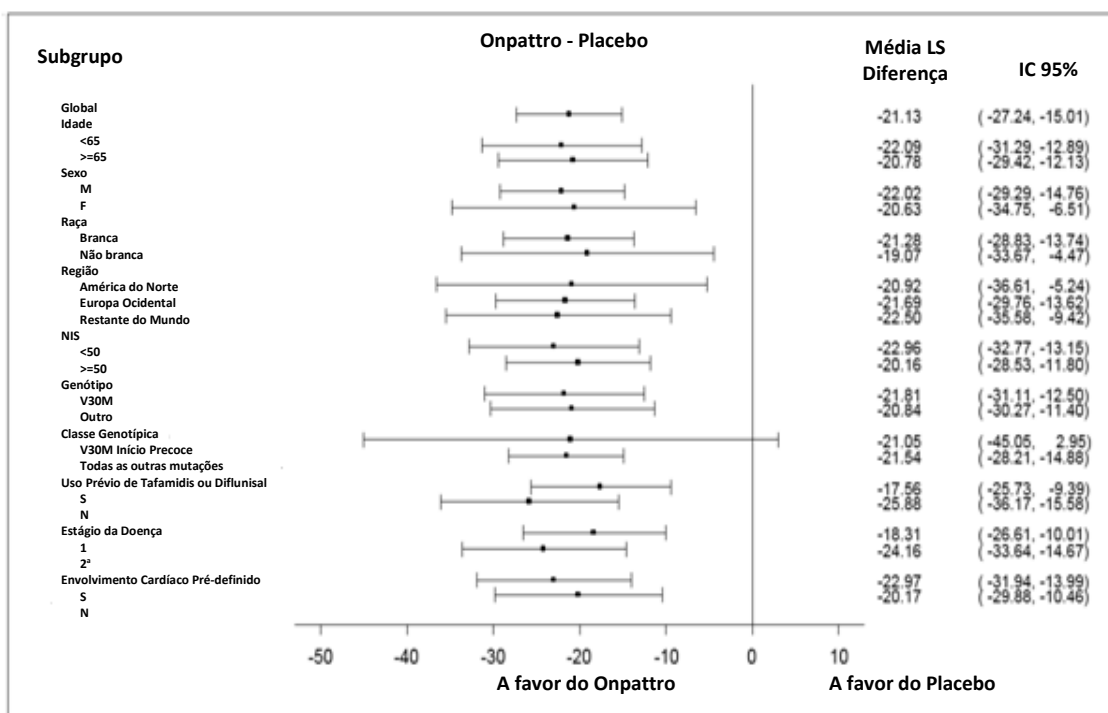
O tratamento com ONPATTRO® resultou em melhora na força motora (NIS-W e força de prensão), capacidade relatada pelo paciente para realizar atividades de vida diária e participação social (R-ODS), sintomas de disfunção autonômica (COMPASS 31), estado nutricional (mBMI) e aumento na velocidade da marcha (teste de caminhada de 10 metros). Observou-se, também, melhora nas medidas de dor e ansiedade e depressão (EQ-5D-5L) em pacientes tratados com ONPATTRO®. O estado nutricional favoreceu o ONPATTRO® logo nos primeiros 3 meses.

Os pacientes que receberam ONPATTRO® tiveram melhora semelhante, em relação ao placebo, do mNIS+7 e da pontuação Norfolk QoL-DN em todos os subgrupos, incluindo idade, sexo, raça, região, escore NIS, estado de mutação V30M, uso prévio de tafamidis meglumina ou diflunisal, estágio da doença e pacientes que preenchiam critérios pré-definidos para envolvimento cardíaco (Figura 3). Os pacientes com qualquer mutação de TTR e em todos os graus de gravidade estudados obtiveram benefícios com o tratamento de ONPATTRO®.

Figura 3: Forest Plots da Média de Diferença de Tratamento (Alteração da Linha de Base até 18 Meses), por Subgrupo mNIS+7



Norfolk QoL-DN



^a Um paciente com doença no estágio 3 foi incluído no grupo placebo antes da implementação de um critério de inclusão que excluía os indivíduos com doença no estágio 3; os dados para este paciente foram incluídos no subgrupo de doença no estágio 2 em análises de MMRM; este paciente não teve uma mensuração de mNIS+7 ou Norfolk QoL-DN no Mês 18.

Em pacientes que preencheram os critérios pré-definidos para envolvimento cardíaco, os ecocardiogramas avaliados centralmente apresentaram melhora na espessura da parede do VE (diferença média dos mínimos quadrados (LS)): -0,9 mm [IC 95%: -1,7, -0,2]) e em *strain* longitudinal (diferença média de LS: -1,37% [IC 95%: -2,48, -0,27]) com tratamento com ONPATTRO® em relação ao placebo. Também se observou melhora com o tratamento com ONPATTRO® nos níveis do peptídeo natriurético do tipo B pró N-terminal (NT-proBNP), um biomarcador prognóstico de disfunção cardíaca. Os valores basais de NT-proBNP (média geométrica) foram de 727 ng/L e 711 ng/L nos pacientes tratados com ONPATTRO® e tratados com placebo, respectivamente. Houve diminuição de NT-proBNP de 11% (IC 95%: -1%, 22%) nos pacientes tratados com ONPATTRO® e aumento de 97% (IC 95%: 55%, 150%) naqueles tratados com placebo. Melhora na espessura da parede do VE, no *strain* longitudinal e no NT-proBNP também foram observadas na população geral do estudo que recebeu o ONPATTRO® em relação ao placebo. Nos pacientes que preenchiam os critérios pré-definidos para comprometimento cardíaco, a velocidade da marcha (teste de caminhada de 10 metros) foi melhorada com o ONPATTRO® relativamente ao placebo, semelhante à população geral do estudo.

Os dados do estudo controlado por placebo foram sustentados por dados de dois estudos abertos que demonstraram a manutenção da eficácia por até 36 meses. Ademais, os pacientes que receberam placebo no estudo controlado por placebo experimentaram subsequentemente uma redução média do mNIS+7 após 12 meses de tratamento com ONPATTRO® em um estudo aberto.

Dada a rápida progressão observada em pacientes não tratados, os dados sustentam o início precoce do tratamento com ONPATTRO® para prevenir a progressão da doença.

Em um estudo aberto adicional, 23 pacientes com amiloidose hATTR e progressão da polineuropatia após receberem um transplante de fígado, foram tratados com patisirana na dose de 0,3 mg/kg por infusão IV uma vez a cada 3 semanas. O tempo mediano desde o transplante até a primeira dose de patisirana foi de 9,4 anos e a duração mediana do tratamento com patisirana foi de 13,1 meses. Todos os pacientes receberam imunossuppressores concomitantes. O estudo demonstrou uma redução mediana estatisticamente significativa nos níveis séricos de TTR a partir da linha de base de 91% ($p = 4,5 \times 10^{-8}$). Os pacientes apresentaram melhora ou estabilidade no 12º mês em comparação com a linha de base, em medidas de comprometimento da neuropatia (NIS), medidas de qualidade de vida relatadas pelo paciente (Norfolk QoL-DN), sintomas de neuropatia autonômica (COMPASS-31), atividades da vida diária e limitações de participação social (R-ODS) e estado nutricional (mBMI). Isso foi consistente com os achados do estudo de patisirana controlado por placebo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1 Propriedades farmacodinâmicas

Classe farmacológica: pequeno ácido ribonucleico de interferência (siRNA)

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos do sistema nervoso, código ATC: N07XX12

Mecanismo de ação

Em pacientes com amiloidose hATTR, as proteínas séricas TTR variantes e tipo selvagem formam depósitos amiloides nos tecidos levando à polineuropatia e miocardiopatia progressivas. O ONPATTRO® contém patisirana, um siRNA de cadeia dupla complementar a uma sequência geneticamente conservada na região 3' não traduzida das formas variante e selvagem do RNAm de TTR. A patisirana é formulada como nanopartículas lipídicas para entregar o siRNA aos hepatócitos, a principal fonte de proteína TTR na circulação. Por meio de um processo natural chamado interferência de RNA (RNAi), a patisirana causa a degradação catalítica do RNAm da TTR no fígado, resultando em uma redução da proteína TTR sérica e uma consequente redução dos depósitos amiloides nos tecidos. Em estudos em animais, a redução do RNAm da TTR hepática mediada pela patisirana resultou na redução da proteína TTR sérica e depósitos de proteína TTR nos tecidos.

Efeitos farmacodinâmicos

Os efeitos farmacodinâmicos do ONPATTRO® foram avaliados em pacientes com amiloidose hATTR tratados com 0,3 mg/kg de ONPATTRO® via infusão intravenosa uma vez a cada 3 semanas.

A média de TTR sérica foi reduzida em aproximadamente 80% em 10 a 14 dias após uma dose única. Com doses repetidas a cada 3 semanas, as médias de redução da TTR sérica após 9 e 18 meses de tratamento foram de 83% e 84%, respectivamente. A redução média máxima da TTR sérica ao longo de 18 meses foi de 88%. Foram observadas reduções semelhantes de TTR independentemente da mutação TTR, sexo, idade ou raça. Em um estudo de extensão aberto e contínuo, a redução da TTR sérica foi mantida com a continuação da dosagem. Em um estudo de variação de dose, manteve-se uma maior redução da TTR, durante o intervalo de administração, com o regime posológico recomendado de 0,3 mg/kg uma vez a cada 3 semanas, em comparação com 0,3 mg/kg uma vez a cada 4 semanas.

A TTR sérica é um transportador da proteína de ligação do retinol, que facilita o transporte de vitamina A no sangue. Reduções de 45% da proteína de ligação ao retinol sérica e 62% da vitamina A sérica ao longo de 18 meses foram observadas.

Eletrofisiologia cardíaca

Não foram realizados estudos formais de QTc com o ONPATTRO®. Com base em suas propriedades físico-químicas, o ONPATTRO® apresenta baixa probabilidade de interações diretas de canais iônicos. Não há evidências de estudos não clínicos ou clínicos que sugiram que o ONPATTRO® atrase a repolarização ventricular.

3.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do ONPATTRO® foram caracterizadas pela medição das concentrações plasmáticas da patisirana. Mais de 95% de patisirana na circulação está associada às nanopartículas lipídicas. No regime posológico recomendado de 0,3 mg/kg a cada 3 semanas, o estado de equilíbrio foi atingido em 24 semanas de tratamento. As médias \pm DP estimadas de concentrações no estado de equilíbrio (C_{max}), concentrações mínimas (C_{trough}) e área sob a curva (AUC _{τ}) da patisirana foram de 7,15 \pm 2,14 μ g/ml, 0,021 \pm 0,044 μ g/ml e 184 \pm 159 μ g·h/mL, respectivamente. A acumulação de AUC _{τ} foi de 3,2 vezes no estado de equilíbrio em comparação com a primeira dose.

Distribuição

A ligação do ONPATTRO® às proteínas plasmáticas é baixa, com uma ligação \leq 2,1% observada in vitro com albumina sérica humana e α 1 glicoproteína ácida humana. O ONPATTRO® é distribuído principalmente para o fígado. Detectou-se distribuição mínima no sistema nervoso central e coração. No regime posológico recomendado de 0,3 mg/kg a cada 3 semanas, a média \pm DP do volume de distribuição de patisirana (V_{ss}) no estado de equilíbrio foi de 0,26 \pm 0,20 L/kg.

Metabolismo

A patisirana é metabolizada por nucleases em nucleotídeos de vários comprimentos.

Eliminação

No regime posológico recomendado de 0,3 mg/kg uma vez a cada 3 semanas, a média \pm DP da depuração (CL_{ss}) plasmática da patisirana em estado de equilíbrio foi de 3,0 \pm 2,5 ml/h/kg. A média \pm DP da meia-vida de eliminação terminal (t_{1/2 β}) foi de 3,2 \pm 1,8 dias. Menos de 1% de patisirana na dose administrada foi recuperada intacta na urina.

Linearidade/ não linearidade

A exposição à patisirana aumentou proporcionalmente com o aumento da dose ao longo do intervalo avaliado em estudos clínicos (0,01 a 0,5 mg/kg). A patisirana apresenta uma farmacocinética linear e independente do tempo, com dose crônica no regime posológico recomendado de 0,3 mg/kg a cada 3 semanas.

Relação farmacocinética/ farmacodinâmica

As análises farmacocinéticas/farmacodinâmicas da população em voluntários saudáveis e pacientes com amiloidose hATTR (n = 199) demonstraram uma relação entre as concentrações plasmáticas de patisirana e as reduções na TTR sérica. O aumento da dose resultou em uma maior redução de TTR, com reduções máximas de platô nas exposições de patisirana obtidas com dosagem de 0,3 mg/kg a cada 3 semanas. No estudo controlado por placebo, a variabilidade interpaciente na exposição à patisirana não resultou em diferenças na eficácia clínica (alterações no mNIS+7 em relação à linha de base) ou segurança (eventos adversos, eventos adversos graves).

3.3 Populações especiais

Sexo e Raça

Os estudos clínicos não identificaram diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos em estado de equilíbrio ou na redução da TTR com base no sexo ou na raça (não caucasiana vs. caucasiana).

3.4 Idade

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia de ONPATTRO® não foram estudadas em crianças ou adolescentes com <18 anos de idade.

Pacientes idosos

No estudo controlado por placebo, 62 (41,9%) pacientes tratados com ONPATTRO® tinham idade \geq 65 anos e 9 (6,1%) tinham \geq 75 anos de idade. Não houve diferenças significativas nos parâmetros farmacocinéticos ou na redução da TTR no estado de equilíbrio entre os pacientes com <65 anos e \geq 65 anos de idade.

Insuficiência hepática

As análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas da população indicaram ausência de impacto da insuficiência hepática leve (bilirrubina \leq 1 x LSN e AST $>$ 1 x LSN ou bilirrubina $>$ 1,0 a 1,5 x LSN e qualquer AST) na exposição à patisirana ou na redução da TTR em comparação com os pacientes com função hepática normal.

O ONPATTRO® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave.

Comprometimento renal

As análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas da população indicaram que não houve impacto do comprometimento renal leve ou moderado (TFGe \geq 30 a $<$ 90 mL/min/1,73 m²) na exposição à patisirana ou na redução da TTR em comparação com indivíduos com função renal normal. O ONPATTRO® não foi estudado em pacientes com comprometimento renal grave ou doença renal terminal.

Transplante de fígado

Em um estudo clínico em pacientes com amiloidose hATTR submetidos a transplante hepático anterior, os parâmetros farmacocinéticos de estado estacionário e a redução de TTR foram comparáveis aos observados em pacientes sem transplante hepático.

3.5 Dados de segurança pré-clínicos

A patisirana é farmacologicamente ativa em macacos, porém não em roedores ou coelhos. Foi incluído, em alguns dos estudos em ratos, um substituto específico de ONPATTRO® para roedores, composto por um siRNA dirigido contra a TTR de roedores e a mesma formulação de nanopartículas lipídicas como o ONPATTRO®.

Farmacologia/ Toxicologia Animal

O fígado e o baço foram os órgãos-alvo primários de toxicidade em ratos e macacos. A administração intravenosa de ONPATTRO® levou ao aumento dos marcadores séricos do fígado (ALT, AST, ALP e ou bilirrubina total) e achados histopatológicos no fígado (necrose hepatocelular/monocelular, inflamação, depósito de pigmento e/ou infiltração monocítica) em doses > 0,1 mg/kg a cada 4 semanas e > 1,0 mg/kg a cada 3 semanas em ratos e macacos, respectivamente. No baço, a atrofia/necrose linfocítica e histiocitose na polpa branca foi observada em ratos e hipocelularidade da polpa vermelha foi observada em macacos. Em geral, todos os achados observados no final da dose nos estudos de toxicidade de ratos e macacos não foram observados ou foram observados com gravidade reduzida no final do período de recuperação de 60-90 dias, indicando que as toxicidades eram reversíveis ou parcialmente reversíveis.

O nível de efeito adverso não observado (NOAEL) em ratos foi de 0,1 mg/kg a cada 4 semanas (maior dose testada - HED <0,1 vezes a dose humana recomendada - DHR). O NOAEL no estudo de toxicidade crônica de 9 meses em macacos foi de 1 mg/kg a cada 3 semanas (HED 1,1 vezes a DHR).

Em macacos, consistente com o efeito farmacodinâmico da patisirana, observaram-se diminuições nas concentrações séricas de TTR (até 98%). Um efeito secundário nas concentrações séricas de vitamina A resultou em diminuições (até 90%), o que não foi associado a sinais de deficiência de vitamina A, avaliadas através de exames oftalmológicos, eletrorretinograma e histopatologia do olho.

Da mesma forma, foi observado um efeito secundário na tiroxina (diminuição de até 41%), sem efeito na histopatologia da tireoide.

Carcinogenicidade

O ONPATTRO® não foi carcinogênico em camundongos TgRasH2 em doses de até 6 mg/kg a cada 2 semanas quando administrado por bolus intravenoso durante 26 semanas (HED 2,4 vezes a DHR).

Genotoxicidade

O ONPATTRO® não foi mutagênico ou clastogênico no ensaio de mutagenicidade bacteriana de Ames, ensaio de aberração cromossômica em linfócitos de sangue periférico humano ou no ensaio de micronúcleos de camundongo in vivo.

Teratogenicidade

Em ratos fêmea, a administração intravenosa de ONPATTRO® em doses de até 1,5 mg/kg semanalmente por 3 semanas antes do acasalamento e nos dias 6, 13 e 19 de gestação não resultou em nenhum defeito embriofetal (HED 2,4 vezes o DHR). A exposição fetal à patisirana e ao PEG₂₀₀₀-C-DMG não foi detectável. A exposição fetal ao componente lipídico DLin-MC3-DMA foi negligenciável ($\leq 0,04\%$ da C_{max} plasmática materna).

Em coelhas grávidas, a administração intravenosa de ONPATTRO® em doses até 0,6 mg/kg nos dias de gestação 7, 13 e 19 não resultou em nenhum efeito embriofetal (HED 1,9 vezes a DHC).

Observaram-se abortos espontâneos, redução da sobrevivência embriofetal e redução do peso corporal fetal em doses ≥ 1 mg/kg e foram considerados secundários à toxicidade materna (HED 3,2 vezes a DHC). Não houve malformações ou variações externas embriofetais. A exposição fetal à patisirana não foi detectável.

A exposição fetal aos componentes lipídicos DLin-MC3-DMA e PEG₂₀₀₀-C-DMG foi insignificante ($\leq 0,4\%$ da C_{max} plasmática materna).

A administração intravenosa de um substituto específico de roedor em ratos fêmea antes do acasalamento e durante a gestação resultou nas reduções farmacológicas esperadas nas concentrações de TTR circulante ($> 95\%$) e na concentração de vitamina A (88%). Não foram observados efeitos embriofetais.

Lactação

Não houve efeitos sobre a mortalidade, crescimento, maturação sexual, comportamento, acasalamento, fertilidade ou desempenho reprodutivo dos filhotes (HED 2,4 vezes o DHR) em ratos fêmea administrados com ONPATTRO[®] ou um substituto específico para roedores em doses até 1,5 mg/kg nos dias 7, 13 e 19 de gestação e nos dias 6, 12 e 18 da lactação. A patisirana não estava presente no leite, embora pequenas quantidades dos componentes lipídicos DLin-MC3-DMA e PEG₂₀₀₀-C-DMG estivessem presentes (até 7% das concentrações plasmáticas maternas concomitantes).

Comprometimento da fertilidade

A administração intravenosa de ONPATTRO[®] ou um substituto específico de roedor para ratos machos em doses de até 0,3 mg/kg a cada duas semanas (HED 0,2 vezes a DHR) por 10 semanas antes do acasalamento, ou em ratos fêmeas em doses de até 1,5 mg/kg semanalmente (HED 2,4 vezes a DHR) por 3 semanas antes do acasalamento e nos dias de gestação 6, 13 e 19, não teve impacto na fertilidade ou no desempenho reprodutivo. O substituto específico para ratos resultou nas reduções farmacológicas esperadas nas concentrações séricas de TTR e vitamina A, sem impacto na fertilidade ou no desempenho reprodutivo.

A administração intravenosa de ONPATTRO[®] em doses de até 2 mg/kg a cada 3 semanas por 39 semanas (HED 2,2 vezes a DHR) não teve efeito nas avaliações reprodutivas masculinas em macacos cynomolgus sexualmente maduros (isto é, volume e aparência do sêmen, concentração de espermatozoides, mobilidade e morfologia, tamanho testicular e estadiamento espermatogênico).

4. CONTRAINDICAÇÕES

O ONPATTRO[®] é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade grave (por exemplo, reações de anafilaxia ou anafilactóides) à patisirana ou a qualquer um dos excipientes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento deve ser usado exclusivamente por via intravenosa.

Reações Relacionadas à Infusão

Observaram-se reações relacionadas à infusão (IRRs) em pacientes tratados com ONPATTRO[®]. Em estudos clínicos, todos os pacientes receberam pré-medicação com um corticosteroide, paracetamol e bloqueadores H1 e H2 para reduzir o risco de IRRs. Em um estudo duplo-cego controlado por placebo, 18,9% dos pacientes tratados com ONPATTRO[®] apresentaram IRRs, em comparação com 9,1% dos pacientes tratados com placebo. Em pacientes tratados com ONPATTRO[®], todas as IRRs foram leves (95,2%) ou moderadas (4,8%) em gravidade. Entre os pacientes tratados com ONPATTRO[®] que apresentaram IRR, 78,6% apresentaram a primeira ocorrência nas duas primeiras infusões. A frequência de IRRs diminuiu com o tempo e poucas levaram à interrupção da infusão. Nos estudos clínicos, as IRRs resultaram na descontinuação permanente do ONPATTRO[®] em $<1\%$ dos pacientes. Entre os estudos clínicos, os sintomas mais comuns (relatados em $\geq 2\%$ dos pacientes) de IRRs com ONPATTRO[®] foram rubor, dor, dor de cabeça, náusea, dor abdominal, dispneia e cefaleia [ver item 9 REAÇÕES ADVERSAS]. Hipotensão (que pode incluir síncope) também foi relatada como um sintoma de IRRs.

Os pacientes devem receber pré-medicação no dia da infusão de ONPATTRO[®], pelo menos 60 minutos antes do início da infusão. Se ocorrer uma IRR, considere retardar ou interromper a infusão e instituir tratamento médico (por exemplo, corticosteroides ou outro tratamento sintomático), conforme indicado clinicamente. Se a infusão for interrompida, considere retomar a uma taxa de infusão mais lenta após a resolução dos sintomas. Interrompa a infusão de ONPATTRO[®] no caso de uma IRR grave ou ameaçadora à vida.

Alguns pacientes que apresentam IRRs podem se beneficiar de uma taxa de infusão mais lenta ou doses adicionais ou mais altas de uma ou mais pré-medicações com infusões subsequentes para reduzir o risco de IRRs.

Níveis Séricos Reduzidos de Vitamina A e Suplementação Recomendada

Ao reduzir a proteína TTR sérica, o tratamento com ONPATTRO[®] leva a uma diminuição nos níveis séricos de vitamina A. A suplementação da dose diária recomendada de vitamina A é recomendada para os pacientes em uso de ONPATTRO[®]. Níveis séricos de vitamina A não devem ser utilizados para guiar a sua suplementação durante o tratamento com ONPATTRO[®].

Os pacientes que recebem ONPATTRO[®] devem tomar suplementação oral de aproximadamente 2500 UI de vitamina A por dia para reduzir o risco potencial de toxicidade ocular devido à deficiência de vitamina A. Alterações oculares podem ocorrer em pacientes com amiloidose hATTR devido à deposição amiloide no olho. Se um paciente desenvolver sintomas oculares sugestivos de deficiência de vitamina A (por exemplo, cegueira noturna), o encaminhamento a um oftalmologista é recomendado.

FERTILIDADE, GESTAÇÃO E LACTAÇÃO

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos do ONPATTRO[®] na fertilidade humana. Não foi detectado nenhum impacto na fertilidade masculina ou feminina em estudos com animais.

Gestação

ONPATTRO[®] é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez.

Não existem dados sobre o uso de ONPATTRO[®] em mulheres grávidas. Os efeitos da redução da TTR sérica materna ou dos níveis séricos de vitamina A no feto são desconhecidos. O ONPATTRO[®] não é recomendado para uso durante a gestação.

Não foram observados efeitos adversos na gravidez ou desenvolvimento embrionário com doses de ONPATTRO[®] até 1,5 mg/kg em ratos, a dose mais elevada testada (dose equivalente humana [HED] 2,4 vezes a dose humana recomendada [DRH]), e até 0,6 mg/kg em coelhos (HED 1,9 vezes o DRH).

Em coelhos, observaram-se abortos espontâneos, redução da sobrevivência embrionária e redução do peso corporal fetal em doses \geq 1 mg/kg e foram considerados secundários à toxicidade materna (HED 3,2 vezes a DRH). Não foi detectada transferência placentária significativa em ratos ou coelhos.

Durante os primeiros 60 dias de gravidez, níveis muito altos ou muito baixos de vitamina A podem estar associados a um risco aumentado de má-formação fetal. Portanto, a gravidez deve ser excluída antes de iniciar o tratamento com ONPATTRO[®]. Se uma mulher pretender engravidar, ONPATTRO[®] e a suplementação de vitamina A devem ser descontinuados e os níveis séricos de vitamina A devem ser monitorados e retornados ao normal antes da tentativa de concepção. Como medida de precaução, os níveis de vitamina A e de hormônio estimulador da tireóide (TSH) devem ser medidos no início da gravidez.

Recomenda-se que as mulheres em idade fértil usem contraceptivos eficazes durante o tratamento com ONPATTRO[®] e durante 12 semanas após a interrupção do tratamento.

A prescrição deste medicamento para mulheres com potencial de engravidar deve ser acompanhada por métodos contraceptivos adequados, com orientação quanto aos riscos de seu uso e rigoroso acompanhamento médico.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não há informações sobre a presença de ONPATTRO® no leite humano, os efeitos no lactente amamentado ou os efeitos na produção de leite. O desenvolvimento e os benefícios de saúde da amamentação devem ser considerados, juntamente com a necessidade clínica da mãe pelo ONPATTRO® e quaisquer potenciais efeitos adversos do ONPATTRO® no lactente amamentado ou da condição materna subjacente.

Em ratos lactantes, a patisirana não estava presente no leite, embora pequenas quantidades dos componentes lipídicos DLin-MC3-DMA e PEG₂₀₀₀-C-DMG estivessem.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e usar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento com ONPATTRO®. Com base nos perfis farmacodinâmicos e farmacocinéticos, o ONPATTRO® é considerado como tendo uma influência nula ou insignificante na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamento/ Medicamento

Não foi realizado nenhum estudo clínico de interação medicamentosa formal. Não se espera que o ONPATTRO® cause interações medicamentosas ou que seja afetado por inibidores ou indutores das enzimas do citocromo P450. Os componentes do ONPATTRO® não são inibidores ou indutores de enzimas ou transportadores do citocromo P450, exceto pela inibição dependente do tempo e pela fraca indução da CYP2B6 in vitro. O efeito líquido nos substratos da CYP2B6 (por exemplo, bupropiona e efavirenz) in vivo é desconhecido.

A patisirana não é um substrato das enzimas do citocromo P450. Em uma análise farmacocinética populacional, o uso concomitante de indutores e inibidores fortes ou moderados de CYP3A não teve impacto nos parâmetros farmacocinéticos da patisirana.

Medicamento/ Alimento

Não aplicável.

Interferência laboratorial e diagnóstica

A TTR sérica é um transportador da proteína de ligação ao retinol, que facilita o transporte de vitamina A no sangue. O tratamento com ONPATTRO® reduz os níveis séricos de TTR, o que resulta em níveis séricos reduzidos da proteína de ligação ao retinol e vitamina A. No entanto, o transporte e a absorção de vitamina A nos tecidos podem ocorrer através de mecanismos alternativos na ausência da proteína de ligação ao retinol. Como resultado, os testes laboratoriais para a vitamina A sérica não refletem a quantidade total da mesma no organismo e não devem ser utilizados para orientar a suplementação de vitamina A durante o tratamento com ONPATTRO®.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar entre 2°C e 8°C. Não congelar.

Descarte o frasco se ele tiver sido congelado.

O prazo de validade do ONPATTRO® é de 36 meses a partir da data de fabricação. Se a refrigeração não estiver disponível, o ONPATTRO® pode ser armazenado em temperatura ambiente de até 25°C por até 14 dias.

Número de lote e a data de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

O ONPATTRO® é uma solução estéril, homogênea, branca a esbranquiçada, opalescente, isenta de conservantes para infusão intravenosa. Um revestimento branco a esbranquiçado pode ser observado na superfície interna do frasco, tipicamente na interface líquido - headspace. A qualidade do produto não é afetada pela presença deste revestimento.

O ONPATTRO® é fornecido em um frasco de vidro Tipo I descartável de 10 ml, com uma rolha de clorobutilo revestida com Flurotec® e uma tampa flip-off de alumínio contendo 5 ml de solução a uma concentração de 2 mg de patisirana por 1 ml. A rolha revestida com Flurotec® não é feita com látex de borracha natural.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

8.1 Geral

A dose recomendada de ONPATTRO® é de 0,3 mg/kg administrada por infusão intravenosa (IV) uma vez a cada 3 semanas.

A dosagem é baseada no peso corporal real. Para pacientes com peso ≥ 100 kg, a dose recomendada é de 30 mg.

Recomenda-se suplementação com aproximadamente 2500 UI de vitamina A por dia em pacientes tratados com ONPATTRO®.

O ONPATTRO® deve ser administrado por um profissional de saúde. A infusão de ONPATTRO® em casa pode ser considerada para pacientes que estão tolerando bem suas infusões na clínica. A decisão de um paciente receber infusões em casa deve ser tomada após avaliação e recomendação pelo médico responsável. As infusões domiciliares devem ser realizadas por um profissional de saúde.

8.2 Dose perdida

Se uma dose for perdida, administre o ONPATTRO® o mais rapidamente possível. Se o ONPATTRO® for administrado dentro de 3 dias após a dose perdida, continue a dosagem de acordo com a programação original do paciente. Se for administrado mais de 3 dias após a dose em falta, continue a administrar a cada 3 semanas daí em diante.

8.3 Outras populações

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia de ONPATTRO® não foram estudadas em crianças ou adolescentes com <18 anos de idade.

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos.

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina $\leq 1 \times$ LSN e AST $> 1 \times$ LSN ou bilirrubina $> 1,0$ a $1,5 \times$ LSN e qualquer AST) (ver item 3 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Propriedades farmacocinéticas). O ONPATTRO[®] não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave.

Comprometimento renal

Não é necessário ajuste posológico em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] ≥ 30 a <90 mL/min/1,73 m²). O ONPATTRO[®] não foi estudado em pacientes com comprometimento renal grave ou doença renal terminal.

8.4 Preparação e Administração

8.4.1 Preparação da infusão intravenosa

O ONPATTRO[®] deve ser diluído antes da infusão intravenosa. A solução diluída para infusão deve ser preparada por um profissional de saúde que utilize uma técnica asséptica da seguinte forma:

- Retire o ONPATTRO[®] do refrigerador. **Não agite ou turbilhone.**
- Aguarde até o frasco atingir a temperatura ambiente. Descarte o frasco caso este tenha sido congelado.
- Inspeção visualmente se há partículas e descoloração. Não use se houver presença de descoloração ou partículas estranhas. O ONPATTRO[®] é uma solução homogênea, branca a esbranquiçada, opalescente. Um revestimento branco a esbranquiçado pode ser observado na superfície interna do frasco, tipicamente na interface líquido - headspace. A qualidade do produto não é afetada pela presença do revestimento branco a esbranquiçado.
- Calcule o volume necessário de ONPATTRO[®] com base na dose recomendada baseada no peso (0,15 mL por kg, até um volume máximo de 15 mL).
- Retire todo o conteúdo de um ou mais frascos para uma única seringa estéril.
- Filtre o ONPATTRO[®] através de um filtro estéril de seringa de polietersulfona (PES) de 0,45 micron em um recipiente estéril.
- Retire o volume necessário de ONPATTRO[®] filtrado do recipiente estéril usando uma seringa estéril.
- Dilua o volume necessário de ONPATTRO[®] filtrado em um saco de infusão contendo solução de cloreto de sódio a 0,9% resultando em um volume total de 200 mL. Use bolsas de infusão sem DEHP.
- Inverta suavemente a bolsa para misturar a solução. **Não agite.** Não misture ou dilua com outros medicamentos.
- Descarte qualquer porção não utilizada de ONPATTRO[®]

O ONPATTRO[®] não contém conservantes. A solução diluída deve ser administrada imediatamente após a preparação. Se não for utilizado imediatamente, armazene no saco de infusão à temperatura ambiente (15°C a 30°C) até 16 horas (incluindo o tempo de infusão). Não congele.

8.4.2 Administração

Pré-medicação necessária

Todos os pacientes devem receber pré-medicação antes da administração de ONPATTRO® para reduzir o risco de reações relacionadas à infusão (IRRs). Cada uma das seguintes pré-medicações deve ser administrada no dia da infusão de ONPATTRO® pelo menos 60 minutos antes de seu início:

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

Para pré-medicações não disponíveis ou não toleradas intravenosamente, podem ser administrados equivalentes por via oral.

Se clinicamente indicado, o corticosteroide pode ser reduzido para uma dose mínima de 5 mg de dexametasona (intravenosa), ou equivalente, para pacientes que estão tolerando bem suas infusões.

Podem ser administradas doses adicionais ou mais elevadas de uma ou mais das pré-medicações para reduzir o risco de IRR, se necessário.

Administração:

- Dilua o ONPATTRO® antes da infusão intravenosa.
- Use uma linha dedicada com um conjunto de infusão contendo um filtro de infusão em linha de 1,2 micron de polietersulfona (PES). Use conjuntos de infusão e linhas que sejam livres de di(2-etilhexil) ftalato (sem DEHP).
- Infundir a solução diluída de ONPATTRO® por via intravenosa durante aproximadamente 80 minutos a uma taxa de infusão inicial de aproximadamente 1 mL/min durante os primeiros 15 minutos, depois aumentar para aproximadamente 3 mL/min durante o restante da infusão. A duração da infusão pode ser prolongada no caso de uma IRR.
- Administrar apenas através de uma linha de acesso venoso de fluxo livre. Monitorar o local de infusão para possível infiltração durante a administração do medicamento. O extravasamento suspeito deve ser gerenciado de acordo com a prática padrão local para não-vesicantes.
- Observe o paciente durante a infusão e, se clinicamente indicado, após a infusão.
- Após a conclusão da infusão, lave o conjunto de administração intravenosa com solução de cloreto de sódio a 0,9% para assegurar que todo o ONPATTRO® foi administrado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

9.1 Estudos Clínicos

Em estudos clínicos abertos e controlados por placebo, um total de 218 pacientes com amiloidose hATTR receberam ONPATTRO® por até 3,7 anos (mediana 1,9 anos), com uma exposição cumulativa de aproximadamente 412 pessoas-ano. Destes, 179 pacientes receberam ≥ 1 ano de tratamento, 101 pacientes receberam ≥ 2 anos de tratamento e 32 pacientes receberam ≥ 3 anos de tratamento. A experiência em estudos clínicos abertos é consistente com a experiência no estudo clínico controlado por placebo.

Estudo controlado por placebo

No estudo controlado por placebo, 148 pacientes receberam 0,3 mg/kg de ONPATTRO® e 77 pacientes receberam placebo uma vez a cada 3 semanas por infusão intravenosa por até 18 meses (média de exposição

ao ONPATTRO® de 17,7 meses). Todos os pacientes receberam pré-medicação com um corticosteroide, paracetamol e bloqueadores H1 e H2.

As reações adversas mais frequentes relatadas em pacientes tratados com ONPATTRO® ($\geq 10\%$ dos pacientes e ocorrendo ≥ 3 pontos percentuais com maior frequência do que nos pacientes tratados com placebo) foram edema periférico e reações relacionadas com a infusão. A única reação adversa que resultou na descontinuação do ONPATTRO® foi uma reação relacionada à infusão (1 paciente, 0,7%).

Os eventos adversos mais comuns que ocorreram com mais frequência em pacientes tratados com placebo ($\geq 10\%$ dos pacientes e ocorrendo ≥ 3 pontos percentuais com mais frequência do que nos pacientes tratados com ONPATTRO®) foram queda, náusea, infecção do trato urinário, dor nos membros, fraqueza muscular, anemia e síncope.

O perfil de segurança do ONPATTRO® foi geralmente consistente em todos os subgrupos incluindo idade, sexo, raça, peso, região geográfica, estado de mutação V30M, estágio da doença e pacientes que preenchem critérios pré-definidos para comprometimento cardíaco (espessura da parede do ventrículo esquerdo [VE] ≥ 13 mm na linha de base sem história de hipertensão ou doença valvar aórtica).

Populações Especiais - Transplante de Fígado

Em um estudo aberto em 23 pacientes com amiloidose hATTR e progressão da polineuropatia após receber um transplante de fígado, o perfil de segurança foi consistente com a experiência em estudos clínicos anteriores de pacientes com amiloidose hATTR (ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas ao ONPATTRO® são definidas como aqueles eventos adversos ocorrendo em frequência ≥ 3 pontos percentuais maior em pacientes tratados com ONPATTRO® em comparação ao placebo, e outros eventos adversos potencialmente relevantes baseados em outros estudos com ONPATTRO®.

Na Tabela 2, as reações adversas são apresentadas de acordo com as seguintes categorias de frequência, por ordem decrescente de gravidade:

- Muito comum ($\geq 1/10$)
- Comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

Tabela 2: Reações adversas relatadas para 0,3 mg/kg de ONPATTRO®

Classe de Sistema de Órgão	Reação Adversa	Frequência
Infecções e Infestações	Bronquite	Comum
	Sinusite	Comum
	Rinite	Comum
Distúrbios do sistema imunológico	Reação relacionada à infusão ^a	Muito comum
Distúrbios auditivos e do labirinto	Vertigem	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Edema periférico	Muito comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Dispneia	Comum

Classe de Sistema de Órgão	Reação Adversa	Frequência
Distúrbios gastrointestinais	Dispepsia	Comum
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo	Eritema	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Artralgia	Comum
	Espasmos musculares	Comum

^a Os sintomas de reação relacionada à infusão incluem, porém não se limitam a: artralgia ou dor (incluindo dor nas costas, pescoço ou musculoesquelética), rubor (incluindo eritema da face ou pele quente), náuseas, dor abdominal, dispneia ou tosse, desconforto torácico ou dor no peito, dor de cabeça, prurido, erupção cutânea, arrepios, tonturas, fadiga, aumento da frequência cardíaca ou palpitações, hipotensão (que pode incluir síncope), hipertensão, edema facial.

Descrição de reações adversas selecionadas

No estudo controlado por placebo, o edema periférico foi relatado em 30% dos pacientes tratados com ONPATTRO[®] e em 22% dos tratados com placebo. Todos os eventos foram leves ou moderados em gravidade e não levaram à descontinuação do tratamento. Em pacientes tratados com ONPATTRO[®], os eventos diminuíram em frequência ao longo do tempo.

Quatro reações adversas graves de bloqueio cardíaco atrioventricular (AV) (2,7%) ocorreram em pacientes tratados com ONPATTRO[®], incluindo três casos de bloqueio AV completo. Não foram relatadas reações adversas graves de bloqueio AV em pacientes tratados com placebo.

O extravasamento foi observado em <0,5% das infusões nos estudos clínicos. Os sinais e sintomas incluíram flebite ou tromboflebite, edema no local da infusão ou injeção, dermatite (inflamação subcutânea), celulite, eritema ou vermelhidão no local da injeção, sensação de queimação ou dor no local da injeção.

Imunogenicidade

Os anticorpos antifármaco para o ONPATTRO[®] foram avaliados por meio da medição de anticorpos específicos para PEG₂₀₀₀-C-DMG, um componente lipídico exposto na superfície do ONPATTRO[®]. Nos estudos clínicos controlados por placebo e abertos, 7 de 194 (3,6%) pacientes com amiloidose hATTR desenvolveram anticorpos antifármaco durante o tratamento com ONPATTRO[®]. Um paciente adicional tinha anticorpos antifármaco preexistentes. As titulações de anticorpo antifármaco foram baixas e transitórias, sem evidência de efeito sobre a eficácia clínica, o perfil de segurança ou os perfis farmacocinéticos ou farmacodinâmicos do ONPATTRO[®].

A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Ademais, a incidência observada de positividade de anticorpos em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo metodologia do ensaio, manipulação da amostra, tempo de coleta da amostra, medicações concomitantes e doença subjacente. Por estas razões, a comparação da incidência de anticorpos para o ONPATTRO[®] com a incidência de anticorpos para outros produtos pode ser enganosa.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência relatada com superdose é limitada. Em caso de superdose, recomenda-se que o paciente seja monitorado em relação a quaisquer sinais ou sintomas de efeitos adversos e seja oferecido o tratamento adequado.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001 se precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS - 1.9361.0001

Farmacêutico Responsável: Marcelo Chaves de Oliveira

CRF-GO 5339

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registrado e Importado por:

Specialty Pharma Goias Ltda.

Av Segunda avenida quadra 01B lote 48-E 6º andar sala 616-620

Ed Montreau Office

CEP 74935-900 Aparecida de Goiânia, GO, Brasil

CNPJ 31.731.807/0001-28

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) 0800-0474597

Fabricado por:

Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

665 Concord Avenue, Cambridge, MA, Estados Unidos

e

Ajinomoto Althea, Inc.

11040 Roselle Street, San Diego, CA, Estados Unidos

Embalado por:

Sharp Packaging Services, LLC.

7451 Keebler Way, Allentown, PA, Estados Unidos



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/Jul/2023



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/03/2020	0766001/20-4	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	09/10/2019	2420115/19-4	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	26/02/2020	Texto inicial	VP/VPS	2 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 5 ML
19/06/2020	1946874/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/06/2020	1946874/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	- Quais os Males que Este Medicamento Pode Me Causar? - Advertências e Precauções - Reações Adversas	VP/VPS	2 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 5 ML
01/12/2020	4243189/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	01/12/2020	4243189/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	- Reações Adversas	VPS	2 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 5 ML
24/11/2022	4975435/22-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	24/11/2022	4975435/22-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	- Dizeres Legais	VPS	2 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 5 ML
		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	22/10/2021	4211568/21-0	1119 - MEDICAMENTO NOVO – Ampliação de uso - RDC 73/16	10/07/2023	- Resultados de Eficácia - Características farmacológicas/ Pop. especiais - Posol.e modo de usar	VPS	2 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 5 ML

							- Reações Adversas		
--	--	--	--	--	--	--	-----------------------	--	--