

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr**ONPATTRO**[®]

Complexe lipidique Patisiran pour injection

Solution de complexe lipidique; Patisiran 2 mg/mL (patisiran sodique); intraveineuse

Code ATC N07XX12

Autres médicaments agissant sur le système nerveux

Anylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Pays-Bas

Importé / Distribué par :
Innomar-Strategies
Oakville, ON
L6L 0C4

Date d'approbation initiale :
07 Juin 2019

Date de la révision :
11 mars 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 245256

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou les sous-sections sans objet au moment de l'autorisation ne sont pas indiquées.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
1 INDICATIONS	3
1.1 Enfants	3
2 CONTRE-INDICATIONS	3
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	3
4.1 Considérations posologiques	3
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	3
4.3 Administration	4
4.4 Préparation de la perfusion intraveineuse	5
4.5 Dose oubliée	5
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Allaitement	9
7.1.3 Enfants	9
7.1.4 Gériatrie	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	9
8.3 Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
9.4 Interactions médicament-médicament	11
9.5 Interactions médicament-aliment	12
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	12
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	12
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
10.1 Mode d'action	12
10.2 Pharmacodynamique	12
10.3 Pharmacocinétique	13
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	15
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16
14 ESSAIS CLINIQUES	16
14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude	16
14.2 Résultats de l'étude	18
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	22
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ONPATTRO (patisiran) est indiqué dans le traitement de la polyneuropathie chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire (ATTRh).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ONPATTRO dans la population pédiatrique (patients de < 18 ans) n'ont pas été étudiées. Par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

- ONPATTRO (patisiran) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité grave (p. ex., anaphylaxie ou réactions anaphylactoïdes) au patisiran ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- ONPATTRO doit être administré par un professionnel de la santé.
- Une prémédication doit être administrée (voir Prémédication requise).
- Administrer seulement par perfusion intraveineuse après dilution (voir Administration).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée d'ONPATTRO est de 0,3 mg/kg, administrée par perfusion intraveineuse (iv) une fois toutes les 3 semaines.

La posologie est calculée d'après le poids corporel, jusqu'à une dose maximale de 30 mg. Pour les patients de poids ≥ 100 kg, la dose recommandée d'ONPATTRO ne doit pas excéder 30 mg.

Enfants : L'indication d'utilisation chez les enfants n'est pas autorisée par Santé Canada.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Aucune modification posologique n'est nécessaire pour les patients de ≥ 65 ans (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques](#)).

Insuffisance hépatique : Aucune modification posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques](#)). ONPATTRO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave.

Transplantation hépatique : ONPATTRO n'a pas été étudié chez les patients ayant reçu une transplantation hépatique.

Insuffisance rénale : Aucune modification posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] ≥ 30 à < 90 mL/min/1,73 m²) (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques](#)). ONPATTRO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale.

Prémédication requise

Tous les patients doivent recevoir une prémédication avant l'administration d'ONPATTRO afin de diminuer les risques de réactions liées à la perfusion (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions liées à la perfusion](#)). La prémédication devrait inclure chacun des médicaments suivants, administrés le jour de la perfusion d'ONPATTRO au moins 60 minutes avant le début de la perfusion :

- corticostéroïde intraveineux (10 mg de dexaméthasone, ou l'équivalent);
- acétaminophène par voie orale (500 mg);
- antagoniste des récepteurs H1 par voie intraveineuse (50 mg de diphenhydramine, ou l'équivalent);
- antagoniste des récepteurs H2 par voie intraveineuse (50 mg de ranitidine, ou l'équivalent).

Pour les médicaments de prémédication qui ne sont pas offerts ou tolérés par voie intraveineuse, des équivalents peuvent être administrés par voie orale.

Si c'est indiqué d'un point de vue clinique et que le patient tolère bien ses perfusions, la dose de corticostéroïde peut être progressivement réduite à 5 mg de dexaméthasone (par voie intraveineuse), ou l'équivalent.

Des doses supplémentaires ou plus fortes de l'un ou de plusieurs de ces médicaments de prémédication peuvent être administrées pour réduire le risque de réactions liées à la perfusion, si cela s'avère nécessaire (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions liées à la perfusion](#)).

4.3 Administration

- Diluer ONPATTRO avant son administration par perfusion intraveineuse (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Préparation de la perfusion intraveineuse](#)).
- Utiliser une ligne réservée et un ensemble de perfusion avec un filtre en ligne de polyéthersulfone (PES) de 1,2 micromètre. Utiliser un ensemble de perfusion et des lignes qui ne contiennent pas de phtalate de bis(2-éthylhexyle) (DEHP).
- Administrer la solution diluée d'ONPATTRO par perfusion intraveineuse pendant environ 80 minutes à une vitesse de perfusion initiale d'environ 1 mL/min pendant les 15 premières minutes, puis, si cette vitesse est bien tolérée, elle peut être augmentée à environ 3 mL/min pour le reste de la perfusion. La durée de la perfusion peut être prolongée en cas de réactions liées à la perfusion (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions liées à la perfusion](#)).
- Administrer à l'aide d'une ligne d'accès veineux à écoulement libre uniquement. Surveiller le point de perfusion afin de détecter la survenue d'une éventuelle infiltration pendant l'administration du médicament. Les cas présumés d'extravasation doivent être pris en

charge conformément aux pratiques standard locales pour les agents non vésicants.

- Le patient doit être surveillé pendant la perfusion et, si cela est indiqué d'un point de vue clinique, après la perfusion (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions liées à la perfusion](#)).
- Une fois la perfusion terminée, il faut rincer l'ensemble d'administration intraveineuse avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % afin de s'assurer que toute la dose d'ONPATTRO a été administrée.

4.4 Préparation de la perfusion intraveineuse

ONPATTRO doit être dilué avant son administration par perfusion intraveineuse. La solution diluée pour perfusion doit être préparée comme suit par un professionnel de la santé à l'aide d'une technique aseptique :

- Sortir ONPATTRO du réfrigérateur. Ne pas agiter ni passer au vortex.
- Inspecter visuellement afin de détecter la présence de particules ou d'une coloration anormale. Ne pas utiliser si des particules ou une coloration anormale sont présentes. ONPATTRO est une solution homogène et opalescente de couleur blanche à blanc cassé. Un film blanc à blanc cassé pourrait être visible sur la surface interne du flacon, généralement au niveau de l'interface entre le liquide et l'espace libre. La qualité du produit n'est pas affectée par la présence de ce film blanc à blanc cassé.
- Calculer le volume d'ONPATTRO nécessaire en fonction de la dose basée sur le poids recommandée, jusqu'à un maximum de 15 mL (30 mg) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique).
- Aspirer le contenu d'un ou de plusieurs flacons au complet dans une seule seringue stérile.
- Transférer ONPATTRO dans un contenant stérile en le faisant passer à travers un filtre à seringue stérile de polyéthersulfone (PES) de 0,45 micromètre.
- Prélever dans le contenant stérile le volume nécessaire de la solution filtrée d'ONPATTRO à l'aide d'une seringue stérile.
- Diluer le volume requis de la solution filtrée d'ONPATTRO dans une poche à perfusion contenant une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour un volume total de 200 mL. Utiliser des poches à perfusion ne contenant pas de DEHP.
- Retournez délicatement la poche pour mélanger la solution. Ne pas agiter. Ne pas mélanger ou diluer avec d'autres médicaments.
- Jeter la portion inutilisée d'ONPATTRO.
- Inspecter visuellement la poche à perfusion pour détecter la présence de particules et une décoloration avant l'administration. NE PAS utiliser si la solution contient des particules.
- Vérifier le contenant pour détecter la présence de fuites infimes avant utilisation, en pressant fermement la poche; s'assurer que l'étanchéité est intacte. Si des fuites sont détectées, éliminer la solution, car la stérilité peut être altérée.
- ONPATTRO ne contient pas d'agents de conservation. La solution diluée doit être administrée immédiatement après sa préparation. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, la conserver dans la poche à perfusion à température ambiante (de 15 °C à 30 °C) pendant un maximum de 16 heures (incluant la durée de la perfusion). Ne pas congeler.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est manquée, il faut administrer ONPATTRO dès que possible.

- Si ONPATTRO est administré dans les 3 jours suivant la date prévue de la dose manquée, continuer l'administration conformément au calendrier d'administration initial du patient.

- Si ONPATTRO est administré plus de 3 jours après la date prévue de la dose oubliée, continuer l'administration toutes les 3 semaines par la suite.

5 SURDOSAGE

Les cas signalés de surdose sont limités. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient afin de détecter tout signe ou symptôme d'effets indésirables et de lui administrer le traitement approprié.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non-médicinaux
Perfusion intraveineuse	2 mg de patisiran par 1 mL	<ul style="list-style-type: none"> • Cholestérol • DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraén-19-yl-4-(diméthylamino) butanoate) • DSPC (1,2-distéaroyl-<i>sn</i>-glycéro-3-phosphocholine) • PEG₂₀₀₀-C-DMG (α-(3'-[[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino]propyl)-ω-méthoxy, polyoxyéthylène) • Phosphate de potassium monobasique anhydre • Chlorure de sodium • Phosphate de sodium dibasique heptahydraté • Eau pour injection

ONPATTRO contient du patisiran, un petit acide ribonucléique interférent (ARNsi) à double brin, formulé en nanoparticules lipidiques pour son acheminement aux hépatocytes.

ONPATTRO contient 10,5 mg de patisiran sodique équivalent à 10 mg de patisiran sous la forme d'acide libre par flacon de 5 mL. ONPATTRO est une solution pour perfusion intraveineuse stérile, sans agent de conservation, de couleur blanche à blanc cassé, opalescente et homogène. ONPATTRO est fourni dans un flacon à usage unique de 10 mL en verre de type I munie d'un bouchon en chlorobutyl doté d'un revêtement Flurotec® et d'un capuchon amovible en aluminium. Le flacon contient 5 mL de solution à une concentration de 2 mg de patisiran par 1 mL. Le bouchon doté d'un revêtement Flurotec® n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

ONPATTRO est offert en boîtes ne contenant qu'un seul flacon à usage unique.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été observées chez des patients recevant un traitement par ONPATTRO (patisiran). Lors des essais cliniques, tous les patients ont reçu une prémédication comprenant un corticostéroïde, de l'acétaminophène et des antagonistes des récepteurs H1 et H2 afin de diminuer le risque de réactions liées à la perfusion. Lors d'une étude à double insu contrôlée par placebo, appelée APOLLO, 18,9 % des patients recevant ONPATTRO ont présenté des réactions liées à la perfusion, contre 9,1 % des patients recevant le placebo. Les réactions liées à la perfusion présentées par les patients recevant un traitement par ONPATTRO ont été de gravité légère (95,2 %) ou modérée (4,8 %). Parmi les patients recevant ONPATTRO ayant présenté une réaction liée à la perfusion, 78,6 % ont présenté leur première réaction au cours des deux premières perfusions. La fréquence des réactions liées à la perfusion a diminué avec le temps. Peu de réactions liées à la perfusion ont provoqué une interruption de la perfusion. Lors des études cliniques, les réactions liées à la perfusion ont entraîné l'abandon définitif du traitement par ONPATTRO chez < 1 % des patients. Au cours des études cliniques, les symptômes de réactions liées à la perfusion d'ONPATTRO les plus fréquents (rapportés chez ≥ 2 % des patients) étaient des bouffées vasomotrices, des douleurs dorsales, des nausées, des douleurs abdominales, de la dyspnée et des maux de tête (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'hypotension (qui peut comprendre la syncope) a été signalée comme l'un des symptômes des réactions liées à la perfusion.

Les patients doivent recevoir une prémédication le jour même de l'administration de leur perfusion d'ONPATTRO, au moins 60 minutes avant le début de celle-ci (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Prémédication requise](#)). Si une réaction liée à la perfusion survient, il faut envisager de ralentir ou d'interrompre la perfusion et d'instaurer une prise en charge médicale (p. ex., administration de corticostéroïdes ou autre traitement symptomatique), selon ce qui est indiqué sur le plan clinique. Si la perfusion a été interrompue, la reprise de celle-ci à une vitesse de perfusion réduite peut être envisagée une fois que les symptômes ont disparu. Cesser la perfusion d'ONPATTRO si une réaction liée à la perfusion grave ou menaçant le pronostic vital survient.

Certains patients ayant présenté des réactions liées à la perfusion pourraient bénéficier d'une vitesse de perfusion plus lente ou de l'administration de doses supplémentaires ou plus fortes de l'un ou de plusieurs des médicaments de prémédication lors des perfusions suivantes afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion.

Taux sériques réduits de vitamine A et supplémentation recommandée

En réduisant le taux sérique de protéines TTR, le traitement par ONPATTRO provoque la diminution du taux de vitamine A sérique. Une supplémentation en vitamine A correspondant à l'apport quotidien recommandé est conseillée pour les patients recevant ONPATTRO. Le taux sérique de vitamine A ne doit pas être utilisé afin de guider la supplémentation en vitamine A pendant le traitement par ONPATTRO (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-épreuves de laboratoire](#), et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique](#).)

Une prudence particulière s'impose pour les femmes en âge de procréer et dès le début de la grossesse, car des taux de vitamine A sérique trop faibles ou trop élevés peuvent augmenter le risque de malformations fœtales.

Des changements oculaires, causés par des dépôts amyloïdes dans l'œil, peuvent survenir chez les patients atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire (ATTRh). Si le patient présente des symptômes oculaires évocateurs d'une carence en vitamine A (p. ex., cécité nocturne), il est recommandé de l'adresser à un ophtalmologiste.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée sur les effets du traitement par ONPATTRO sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

Santé sexuelle

Reproduction

En raison du possible risque tératogène résultant des taux de vitamine A instables, il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par ONPATTRO et pendant 12 semaines après l'arrêt du traitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets d'ONPATTRO sur la fertilité humaine.

Lors des études réalisées chez des animaux, aucun effet sur la fertilité des mâles ou des femelles n'a été observé (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'ONPATTRO chez les femmes enceintes. Les effets d'une réduction des taux sériques maternels de TTR ou de vitamine A sur le fœtus sont inconnus (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique](#)). L'utilisation d'ONPATTRO n'est pas recommandée pendant la grossesse (voir ci-dessus, Taux de vitamine A sérique réduit et Supplémentation recommandée).

Au cours des 60 premiers jours de grossesse, des taux de vitamine A trop élevés ou trop faibles peuvent être associés à une augmentation du risque de malformation fœtale. Par conséquent, toute suspicion de grossesse doit être écartée avant de démarrer le traitement par ONPATTRO. Les femmes en âge de procréer doivent prendre une contraception efficace pendant le traitement par ONPATTRO. Si une femme a l'intention de concevoir un enfant, le traitement par ONPATTRO et la supplémentation en vitamine A doivent être interrompus, et le taux de vitamine A sérique doit être surveillé et doit revenir à la normale avant toute tentative de conception.

En cas de grossesse non planifiée, le traitement par ONPATTRO doit être interrompu.

Chez le rat et le lapin, aucun effet indésirable sur la grossesse ou le développement embryofœtal n'a été observé après l'administration hebdomadaire d'ONPATTRO à des doses respectivement 0,8 et 0,6 fois supérieures à la dose recommandée chez l'humain (DRH) non ajustée pour le schéma posologique. Cependant, des avortements spontanés, une réduction de la survie embryofœtale et une réduction du poids corporel des fœtus ont été observés chez des lapins ayant reçu une DEH (dose équivalente chez l'humain) 1,1 fois supérieure à la DRH non ajustée pour le schéma posologique. Aucun transfert placentaire significatif n'a été détecté chez les rates ou les lapines (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Tératogénicité](#)).

7.1.2 Allaitement

Il n'y a aucune donnée sur la présence d'ONPATTRO dans le lait maternel, sur ses effets sur le nourrisson allaité ou sur ses effets sur la lactation. Les bienfaits pour le développement et la santé que procure l'allaitement au nourrisson, tout comme le besoin clinique d'ONPATTRO de la mère, doivent être pris en compte, de même que tout effet indésirable potentiel qu'ONPATTRO ou l'affection maternelle sous-jacente pourraient avoir sur le nourrisson.

Le patisiran n'était pas présent dans le lait maternel des rates en lactation, mais de petites quantités de ses composants lipidiques, DLin-MC3-DMA et PEG₂₀₀₀-C-DMG, l'étaient (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Tératogénicité](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ONPATTRO dans la population pédiatrique (enfants et adolescents de < 18 ans) n'ont pas été étudiées. L'indication d'utilisation chez ces patients n'a donc pas été approuvée par Santé Canada.

7.1.4 Gériatrie

Aucune modification posologique n'est nécessaire pour les patients de ≥ 65 ans (voir [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Gériatrie](#)). Aucune différence quant à la sécurité et l'efficacité n'a été observée entre ces patients et des patients plus jeunes, mais une sensibilité plus importante chez certains individus plus âgés ne peut pas être écartée.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Lors d'études cliniques en ouvert et contrôlées par placebo, un total de 224 patients atteints d'ATTRh ont reçu un traitement par ONPATTRO (patisiran) pendant une période médiane de 2,2 ans, avec certains individus exposés à l'ONPATTRO pendant un maximum de 4,1 ans. Parmi ces 224 patients, 186 ont reçu ≥ 1 année de traitement, 137 ont reçu ≥ 2 années de traitement et 52 ont reçu ≥ 3 années de traitement.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Étude contrôlée par placebo

Lors de l'étude pivot contrôlée par placebo, appelée APOLLO, 148 patients ont reçu 0,3 mg/kg d'ONPATTRO et 77 patients ont reçu le placebo, tous deux administrés une fois toutes les 3 semaines par perfusion intraveineuse pendant un maximum de 18 mois, avec une exposition moyenne à ONPATTRO de 17,7 mois. Tous les patients ont reçu une prémédication comprenant un corticostéroïde, de l'acétaminophène et des antagonistes des récepteurs H1 et

H2 (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [Prémédication nécessaire](#)).

Les effets indésirables ayant été rapportés le plus fréquemment chez les patients traités par ONPATTRO (survenus chez ≥ 10 % des patients et à une fréquence supérieure de ≥ 3 points de pourcentage à celle observée chez les patients traités par placebo) étaient l'œdème périphérique et les réactions liées à la perfusion. Le seul effet indésirable ayant entraîné une interruption définitive du traitement par ONPATTRO était une réaction liée à la perfusion (1 patient; 0,7 %).

Le profil d'innocuité d'ONPATTRO était en général comparable pour tous les sous-groupes, notamment en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique et du poids des patients, de même que de leur région géographique, de leur statut à l'égard de la mutation V30M, du stade de leur maladie et chez les patients remplissant les critères prédéfinis de la présence d'une atteinte cardiaque, c'est-à-dire avec une épaisseur initiale de la paroi du ventricule gauche ≥ 13 mm, sans antécédents d'hypertension ou de valvulopathie aortique.

Les effets indésirables d'ONPATTRO sont définis comme ceux étant survenus chez les patients traités par ONPATTRO à une fréquence supérieure de ≥ 3 points de pourcentage à la fréquence chez les patients traités par placebo, et comprennent d'autres effets indésirables potentiellement pertinents observés lors d'autres études sur ONPATTRO. Les effets indésirables sont désignés par leur terme préférentiel de MedDRA (MedDRA version 18.0) et classés en fonction de leur Classification par Discipline Médicale (SOC pour System Organ Class) (tableau 2).

Tableau 2 : Effets indésirables survenus chez les patients traités par ONPATTRO à une fréquence supérieure de ≥ 3 points de pourcentage à la fréquence observée chez les patients traités par placebo dans l'essai APOLLO

Classification par Discipline Médicale	Terme préférentiel	ONPATTRO n = 148 %	Placebo n = 77 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique	30	22
Affections du système immunitaire	Réactions liées à la perfusion ^a	19	9
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie	8	4
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Spasmes musculaires	8	1
	Arthralgie	7	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	7	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Érythème	7	3
Infections et infestations	Bronchite	6	3
	Rhinite	4	0
	Sinusite	4	0
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige	5	1

Classification par Discipline Médicale	Terme préférentiel	ONPATTRO n = 148 %	Placebo n = 77 %
--	--------------------	--------------------------	------------------------

^a Les symptômes de réactions liées à la perfusion incluent, sans toutefois s'y limiter : arthralgie ou douleur (y compris douleurs dorsales, cervicales ou musculosquelettiques), bouffées vasomotrices (y compris un érythème du visage ou une chaleur cutanée), nausées, douleurs abdominales, dyspnée ou toux, inconfort ou douleur thoracique, maux de tête, prurit, éruptions cutanées, frissons, étourdissements, fatigue, accélération de la fréquence cardiaque ou palpitations, hypotension (qui peut comprendre la syncope) ou hypertension ou œdème facial.

8.3 Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques

Extravasation

Une extravasation a été observée dans < 0,5 % des perfusions administrées dans le cadre des études cliniques. Les signes et symptômes d'une extravasation incluent une phlébite ou thrombophlébite, de l'enflure au site de perfusion ou d'injection, une dermatite (inflammation sous-cutanée), une cellulite, un érythème ou une rougeur au site d'injection, une sensation de brûlure ou une douleur au site d'injection.

Immunogénicité

La présence d'anticorps anti-médicament dirigés contre ONPATTRO a été évaluée en mesurant les titres d'anticorps spécifiques au PEG₂₀₀₀-C-DMG, un composant lipidique exposé à la surface d'ONPATTRO. Dans l'étude contrôlée par placebo et les études ouvertes, 7 patients atteints d'ATTRh sur 194 (3,6 %) ont développé des anticorps anti-médicament, mesurés pendant leur traitement par ONPATTRO. Un autre patient présentait déjà des anticorps anti-médicament avant le début du traitement. Les titres d'anticorps anti-médicament étaient faibles et transitoires, sans aucun signe d'un effet sur l'efficacité clinique, le profil d'innocuité ou les profils pharmacodynamique et pharmacocinétique d'ONPATTRO.

La détection de la formation d'anticorps est étroitement dépendante de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage. De plus, l'incidence observée des résultats positifs à un dosage d'anticorps peut être influencée par plusieurs facteurs, dont la méthodologie de dosage, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement des échantillons, la prise concomitante de médicaments et la présence d'une maladie sous-jacente. Pour ces raisons, une comparaison de l'incidence de la formation d'anticorps anti-ONPATTRO et de l'incidence de la formation d'anticorps dirigés contre d'autres produits peut être trompeuse.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude clinique formelle sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée. ONPATTRO (patisiran) ne devrait pas causer d'interactions médicament-médicament ni être influencé par des inhibiteurs ou des inducteurs des enzymes du cytochrome P450. Les composants d'ONPATTRO ne sont ni des inhibiteurs, ni des inducteurs, ni des transporteurs des enzymes du cytochrome P450, la seule exception étant le CYP2B6, pour lequel on a observé une inhibition dépendante du temps et une faible induction in vitro. L'effet net sur les substrats du CYP2B6 (p. ex., bupropion et éfavirenz) in vivo est inconnu. Le patisiran n'est pas un substrat des enzymes du cytochrome P450. Lors d'une analyse pharmacocinétique de population, l'utilisation concomitante d'inducteurs et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A n'a pas eu d'impact sur les paramètres pharmacocinétiques du patisiran.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

La TTR sérique est porteuse de la protéine de transport du rétinol (retinol binding protein, RBP), qui facilite le transport de la vitamine A dans le sang. Le traitement par ONPATTRO réduit le taux de TTR sérique, ce qui cause une diminution des taux sériques de RBP et de vitamine A. Cependant, le transport et l'absorption par les tissus de la vitamine A peuvent se produire grâce à d'autres mécanismes en l'absence de RBP. Ainsi, les épreuves de laboratoire visant à déterminer le taux sérique de vitamine A ne reflètent pas la quantité totale de vitamine A dans l'organisme et ne doivent pas être utilisées pour orienter la supplémentation en vitamine A pendant le traitement par ONPATTRO (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Taux sériques réduits de vitamine A et supplémentation recommandée](#) et [MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique](#)).

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Chez les patients atteints d'ATTRh, (voir [UTILISATION DE L'ATTRh DANS LES INDICATIONS](#)) les TTR sériques mutantes et de type sauvage forment des dépôts amyloïdes dans les tissus, ce qui cause des polyneuropathies et des cardiomyopathies progressives. ONPATTRO contient du patisiran, un ARNsi à double brin qui cible de façon spécifique une séquence conservée génétiquement se trouvant dans la région 3' non traduite de tous les ARNm de TTR mutante ou de type sauvage. Le patisiran est formulé en nanoparticules lipidiques afin d'acheminer l'ARNsi aux hépatocytes, qui sont la principale source de TTR dans la circulation. Grâce à un mécanisme naturel, appelé interférence d'ARN (ARNi), le patisiran cause la dégradation catalytique de l'ARNm de la TTR, ce qui entraîne une diminution du taux sérique de TTR. Dans les études sur les animaux, les diminutions liées au patisiran dans l'ARNm de la TTR ont entraîné une diminution du taux sérique de TTR.

10.2 Pharmacodynamique

Les effets pharmacodynamiques d'ONPATTRO ont été étudiés chez des patients atteints d'ATTRh recevant un traitement par ONPATTRO de 0,3 mg/kg toutes les 3 semaines par perfusion intraveineuse.

Le taux sérique de TTR moyen, 10 à 14 jours après l'administration d'une seule dose d'ONPATTRO, avait diminué d'environ 80 %. Après 9 et 18 mois de traitement avec administration répétée toutes les 3 semaines, la diminution moyenne du taux de TTR sérique était respectivement de 83 % et 84 %. La diminution maximale moyenne du taux de TTR sérique sur 18 mois a été de 88 %. Des diminutions du taux de TTR sérique semblables ont été observées sans égard à la présence d'une mutation de la TTR, au sexe, à l'âge ou à la race. Dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte toujours en cours, la diminution du taux sérique de TTR s'est maintenue pendant une période allant jusqu'à 3 ans grâce à une

administration continue. Lors d'une étude de détermination de la dose, une diminution plus importante du taux sérique de TTR a été maintenue pendant l'intervalle posologique avec le schéma posologique recommandé de 0,3 mg/kg d'ONPATTRO toutes les 3 semaines comparativement à un schéma posologique de 0,3 mg/kg toutes les 4 semaines.

La TTR sérique est porteuse de la protéine de transport du rétinol (retinol binding protein, RBP), qui facilite le transport de la vitamine A dans le sang. Sur une période de 18 mois, une diminution moyenne du taux sérique de RBP de 45 % a été observée, de même qu'une diminution moyenne du taux sérique de vitamine A de 62 % (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Taux sériques réduits de vitamine A et supplémentation recommandée](#) et [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-épreuves de laboratoire](#)).

Électrophysiologie cardiaque

Aucune étude formelle sur l'intervalle QTc n'a été menée avec ONPATTRO. Étant donné ses propriétés physicochimiques, il y a peu de chances qu'il y ait une interaction directe entre ONPATTRO et les canaux ioniques. Il n'y a aucune donnée provenant d'études non cliniques ou cliniques laissant supposer qu'ONPATTRO retarde la repolarisation ventriculaire.

10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de l'ONPATTRO étaient caractérisées par la mesure des concentrations plasmatiques du patisiran et des constituants lipidiques DLin-MC3-DMA et PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'ONPATTRO chez les patients atteints d'ATTRh suite à l'administration intraveineuse de 0,3 mg/kg toutes les 3 semaines

Analytes	C _{max} ^a	C _{min} ^a	ASC _τ ^a
Patisiran	7,15 ± 2,14 µg/mL	0,021 ± 0,044 µg/mL	184 ± 159 µg·h/mL
DLin-MC3-DMA	40,2 ± 11,5 µg/mL	1,75 ± 0,698 µg/mL	1 403 ± 514 µg h/mL
PEG₂₀₀₀-C-DMG	4,22 ± 1,22 µg/mL	0,0236 ± 0,0093 µg/mL	145 ± 64,7 µg h/mL

^a À l'état d'équilibre avec l'administration toutes les 3 semaines; moyenne ± É.-T.

Absorption : Plus de 95 % du patisiran dans la circulation est associé à des nanoparticules lipidiques. Au schéma posologique recommandé de 0,3 mg/kg toutes les 3 semaines, l'état d'équilibre a été atteint après 24 semaines de traitement. La concentration maximale (C_{max}), la concentration minimale (C_{min}) et l'aire sous la courbe (ASC_τ) moyennes ± É.-T. estimées étaient respectivement de 7,15 ± 2,14 µg/mL, 0,021 ± 0,044 µg/mL et 184 ± 159 µg·h/mL à l'état d'équilibre. L'accumulation de l'ASC_τ était 3,2 fois plus élevée à l'état d'équilibre qu'à la première dose.

L'exposition au patisiran a augmenté de façon proportionnelle à l'augmentation de la dose, et ce, pour l'éventail des doses évaluées lors des études cliniques (0,01 à 0,5 mg/kg). La pharmacocinétique du patisiran est linéaire et indépendante du temps lorsqu'il est administré de façon répétée selon le schéma posologique recommandé de 0,3 mg/kg toutes les 3 semaines.

Distribution : Le taux de fixation d'ONPATTRO aux protéines plasmatiques est faible, celui

observé *in vitro* avec l'albumine sérique humaine et l'alpha-1-glycoprotéine acide humaine étant de $\leq 2,1$ %. ONPATTRO est principalement distribué dans le foie. Une distribution minimale a été détectée dans le système nerveux central et dans le cœur. Le volume de distribution moyen \pm É.-T. du patisiran à l'état d'équilibre (V_{ss}) était de $0,26 \pm 0,20$ L/kg avec le schéma posologique recommandé de 0,3 mg/kg toutes les 3 semaines. Le volume \pm ET moyen de distribution de DLin-MC3-DMA et de PEG₂₀₀₀-C-DMG était de $0,47 \pm 0,24$ L/kg et de $0,13 \pm 0,05$ L/kg, respectivement.

Métabolisme : Le constituant ARNsi du patisiran est métabolisé en nucléotides de diverses longueurs par les nucléases. Le DLin-MC3-DMA est principalement métabolisé en acide 4-diméthyl-aminobutyrique (DMBA) par hydrolyse. Il y a peu ou pas de métabolisme de PEG₂₀₀₀-C-DMG.

Élimination : La clairance plasmatique moyenne \pm É.-T. du patisiran à l'état d'équilibre (Cl_{ss}) était de $3,0 \pm 2,5$ mL/h/kg avec le schéma posologique recommandé de 0,3 mg/kg toutes les 3 semaines. La demi-vie d'élimination terminale moyenne \pm É.-T. ($t_{1/2\beta}$) était de $3,2 \pm 1,8$ jours. Moins de 1 % du patisiran contenu dans la dose administrée se retrouvait intact dans l'urine.

La moyenne \pm ET estimée des Cl_{ss} constantes du DLin-MC3-DMA était de $2,1 \pm 0,8$ mL/h/kg. Environ 5,5 % du DLin-MC3-DMA était récupéré après 96 heures sous forme de métabolite (DMBA) dans l'urine.

La moyenne \pm ET estimée des Cl_{ss} constantes du PEG₂₀₀₀-C-DMG était de $2,1 \pm 0,6$ mL/h/kg. Chez les rats et les singes, le PEG₂₀₀₀-C-DMG est éliminé intact dans la bile. L'excrétion de PEG₂₀₀₀-C-DMG chez les humains n'a pas été mesurée.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L'innocuité et l'efficacité d'ONPATTRO dans la population pédiatrique (enfants et adolescents de < 18 ans) n'ont pas été étudiées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

Personnes âgées : Dans l'étude contrôlée par placebo, 62 patients traités par ONPATTRO (41,9 %) avaient ≥ 65 ans et 9 patients (6,1 %) avaient ≥ 75 ans. Aucune différence significative n'a été observée en ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre et à la diminution du taux de TTR entre les patients de < 65 ans et ceux de ≥ 65 ans.

Sexe et race : Aucune différence significative liée au sexe ou à la race (caucasien ou non-caucasien) des patients n'a été observée dans les études cliniques en ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre et à la diminution du taux de TTR.

Insuffisance hépatique : Des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de population ont indiqué qu'une insuffisance hépatique légère (taux de bilirubine $\leq 1 \times$ LSN et d'ASAT $> 1 \times$ LSN, ou taux de bilirubine $> 1,0$ à $1,5 \times$ LSN peu importe le taux d'ASAT) n'a aucun effet sur l'exposition au patisiran ou sur la diminution du taux de TTR par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale. ONPATTRO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave.

Insuffisance rénale : Des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de population ont indiqué qu'une insuffisance rénale légère ou modérée (débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 30 à < 90 mL/min/1,73 m²) n'a aucun effet sur l'exposition au patisiran ou

sur la diminution du taux de TTR par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. ONPATTRO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou de néphropathie terminale.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Température

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Ne pas congeler. Jeter le flacon s'il a été congelé.

S'il n'est pas possible de le réfrigérer, ONPATTRO peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant un maximum de 14 jours.

Autre

Pour connaître les conditions de conservation d'ONPATTRO après sa dilution dans la poche à perfusion, consulter la section [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Préparation de la perfusion intraveineuse](#).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

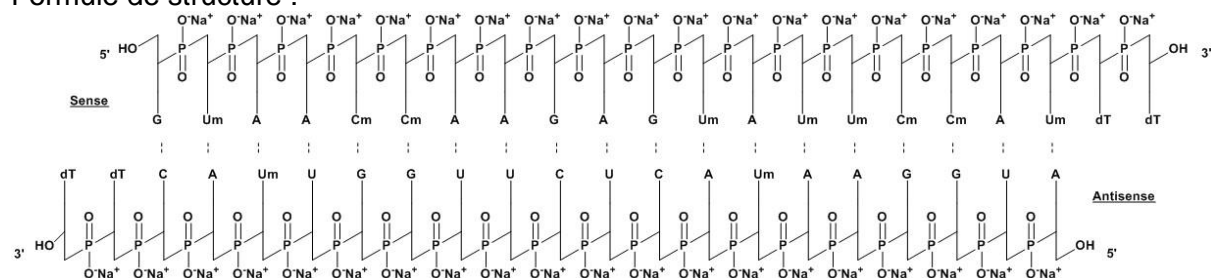
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre/USAN/dénomination commune : patisiran

Formule moléculaire et masse moléculaire : La formule moléculaire de patisiran est $C_{412} H_{520} N_{148} O_{290} P_{40}$ et sa masse moléculaire est de 13 424 Da.

Formule de structure :



A : adénosine; C : cytidine; G : guanosine; U : uridine; Cm : 2'-O-méthylcytidine; Um : 2'-O-méthyluridine; dT : thymidine

Propriétés physicochimiques :

- La solubilité de la substance médicamenteuse du patisiran dans de l'eau et un tampon phosphate salin a été déterminée comme étant d'au moins 220 mg/mL
- pH d'une solution à 1 % dans du KCl : 5,0–7,5
- pKa d'environ 6,5

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Tableau 4 –Résumé des données démographiques des patients dans l'essai APOLLO

Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian Années (intervalle)	Sexe
Mondial, randomisé (2:1), à double insu, contrôlé par placebo	0,3 mg/kg, par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 18 mois	ONPATTRO : 148 Placebo : 77	62 (24, 83)	Homme (74 %) Femme (26 %)

L'efficacité d'ONPATTRO (patisiran) a été démontrée lors d'une étude mondiale randomisée à double insu et contrôlée par placebo menée chez 225 patients atteints d'ATTRh et présentant une TTR mutée de même qu'une polyneuropathie symptomatique. Les patients ont été répartis

de façon aléatoire dans un rapport de 2:1 pour recevoir une dose de 0,3 mg/kg d'ONPATTRO ou un placebo par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 18 mois. Tous les patients ont reçu une prémédication comprenant un corticostéroïde, de l'acétaminophène et des antagonistes des récepteurs H1 et H2.

Dans le cadre de cette étude, 148 patients ont reçu patisiran et 77 patients ont reçu le placebo. Au début de l'étude, l'âge médian des patients était de 62 ans (plage de 24 à 83 ans). 74 % des patients étaient des hommes et 26 % étaient des femmes. La majorité des patients étaient caucasiens (72 %); les autres patients étaient asiatiques (23 %), noirs (2 %) ou autres (2 %). Les patients venaient d'Europe de l'Ouest (44 %), d'Amérique du Nord (21 %), d'Asie (20 %), d'Amérique du Sud et d'Amérique centrale (8 %) ainsi que d'Europe de l'Est (8 %). Ils présentaient un total de trente-neuf (39) mutations de la TTR différentes : les plus courantes (≥ 5 %) étaient les mutations V30M (43 %), A97S (9 %), T60A (7 %), E89Q (6 %) et S50R (5 %). Environ 10 % des patients présentaient la mutation V30M et des symptômes d'apparition précoce (< 50 ans). Au début de l'étude, 46 % des patients étaient atteints d'une maladie de Stade 1 (capacité à marcher non altérée; neuropathie sensorielle, motrice et autonome des membres inférieurs légère principalement) et 53 % étaient atteints d'une maladie de Stade 2 (aide nécessaire pour marcher; progression de l'atteinte aux membres inférieurs, aux membres supérieurs et au tronc modérée principalement). Près de la moitié des patients (53 %) avaient déjà reçu un traitement par tafamidis méglumine ou diflunisal. Respectivement, 49 % et 50 % des patients présentaient une insuffisance cardiaque de classe I et II selon la classification de la New York Heart Association (NYHA); les patients présentant une insuffisance de classe III ou IV de la NYHA ont été exclus de l'étude. La majorité des patients (56 %) répondaient aux critères prédéfinis d'atteinte cardiaque, c'est-à-dire, une épaisseur initiale de la paroi du ventricule gauche ≥ 13 mm, sans antécédents d'hypertension ou de valvulopathie aortique. Les deux groupes de traitement étaient équilibrés en ce qui a trait aux données démographiques et aux caractéristiques initiales des patients, sauf en ce qui concerne le groupe ONPATTRO où se retrouvaient de plus grandes proportions de patients présentant une mutation autre que V30M (62 % contre 48 %), ou répondant aux critères pré-définis d'une atteinte cardiaque (61 % contre 47 %). Parmi les patients traités par ONPATTRO, 93 % ont terminé leurs 18 mois de traitement contre 62 % des patients traités par placebo.

Le critère d'évaluation principal était la variation du score modifié de déficience liée à la neuropathie + 7 (modified Neuropathy Impairment Score +7, mNIS+7) au mois 18 par rapport au début de l'étude. Ce critère d'évaluation est une mesure composite des polyneuropathies motrices, sensorielles et autonomes comprenant une évaluation de la force motrice et des réflexes moteurs, des évaluations sensorielles quantitatives, des tests de conduction nerveuse ainsi qu'une mesure de la pression artérielle orthostatique, donnant des scores allant de 0 à 304 points, une augmentation du score indiquant une aggravation de la déficience. Le critère d'évaluation secondaire le plus important était la variation du score total sur l'échelle de Norfolk de la qualité de vie associée à une neuropathie diabétique (Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy, QoL-DN de Norfolk) au mois 18 par rapport au début de l'étude. Le questionnaire QoL-DN de Norfolk, résultats rapportés par le patient, évalue des domaines liés aux petites fibres, aux grandes fibres et à la fonction du système nerveux autonome, aux symptômes de polyneuropathie ainsi qu'aux activités de la vie quotidienne. Les scores totaux vont de -4 à 136 points et l'augmentation du score indique une dégradation de la qualité de vie. Les autres critères d'évaluation reposaient sur la mesure de la force motrice du patient (déficience liée à la neuropathie-faiblesse, NIS-W [Neuropathy Impairment Score-Weakness]), de la capacité rapportée par le patient à effectuer des activités de la vie quotidienne et sociale, comme de manger, de se laver, de s'habiller et de se tenir debout (échelle d'invalidité globale de Rasch-Built, R-ODS [Rasch-Built Overall Disability Scale]), de la vitesse de marche (épreuve de

marche sur 10 mètre), de l'état nutritionnel (indice de masse corporelle modifié, IMCm) et des symptômes autonomes rapportés par le patient, comme les étourdissements, la constipation, la diarrhée, les nausées/vomissements et l'incontinence (score composite des symptômes autonomes 31, COMPASS 31 [Composite Autonomic Symptom Score 31]).

14.2 Résultats de l'étude

Les patients traités par ONPATTRO ont présenté une amélioration significative en ce qui a trait au critère d'évaluation principal ainsi qu'à tous les critères d'évaluation secondaires, par rapport aux patients ayant reçu le placebo ($p < 0,001$ dans tous les cas) (tableau 5).

Tableau 5 - Résultats pour l'efficacité clinique issus de l'essai APOLLO

Critère d'évaluation ^a	Départ, moyenne (É.-T.)		Changement au mois 18 par rapport au départ, moyenne des moindres carrés (ETM)		ONPATTRO-Placebo Différence entre les traitements, Moyenne des moindres carrés (IC à 95 %)	valeur p
	ONPATTRO n = 148	Placebo n = 77	ONPATTRO	Placebo		
Principal						
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)	$9,3 \times 10^{-24}$
Secondaires						
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)	$1,1 \times 10^{-10}$
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)	$1,4 \times 10^{-13}$
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)	$4,1 \times 10^{-16}$
Épreuve de marche sur 10 mètres (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)	$1,9 \times 10^{-12}$
IMCm ^d	970 (210)	990 (214)	-3,7 (9,6)	-119 (14,5)	116 (82; 149)	$8,8 \times 10^{-11}$
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

É.-T. : écart-type; ETM : erreur type de la moyenne; IC : intervalle de confiance.

^a Tous les critères d'évaluation ont été analysés à l'aide d'un modèle à effets mixtes à mesures répétées (mixed-effect model repeated measures, MMRM).

^b Un chiffre moins élevé indique une déficience moindre/la présence de moins de symptômes.

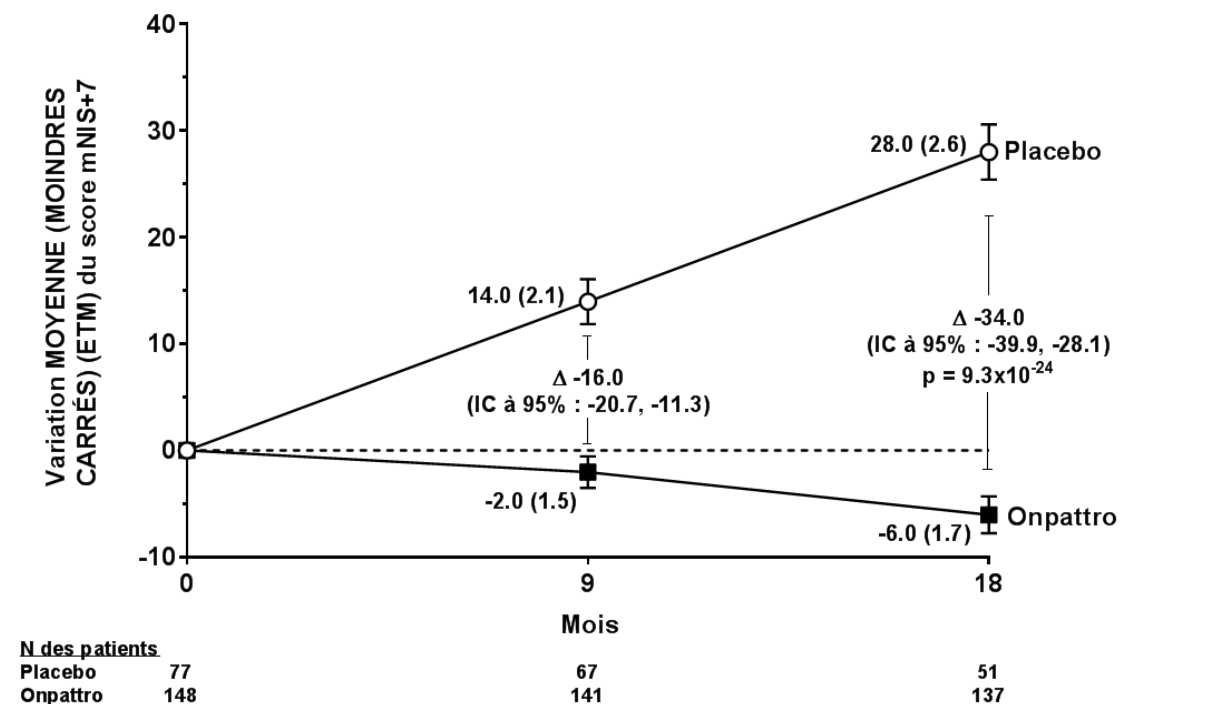
^c Un chiffre plus élevé indique une invalidité/déficience moindre.

^d IMCm : indice de masse corporelle (IMC; kg/m²) multiplié par l'albumine sérique (g/L); un chiffre plus élevé indique un meilleur état nutritionnel.

Le traitement par ONPATTRO a causé une amélioration de la neuropathie (mNIS+7) de 34,0 points par rapport au placebo ($p = 9,3 \times 10^{-24}$); une variation moyenne de -6,0 points (amélioration) avec le traitement par ONPATTRO comparativement à une augmentation de 28,0 points (aggravation) avec le placebo au mois 18 par rapport au début de l'étude (tableau 5). L'amélioration de la neuropathie avec ONPATTRO par rapport au placebo a été observée au mois 9, la première évaluation de l'étude après le début de celle-ci (figure 1). Au

mois 18, des améliorations ont été observées chez les patients traités par ONPATTRO par rapport à ceux traités par placebo, et ce, pour toutes les composantes du score mNIS+7. De plus, 56,1 % des patients traités par ONPATTRO présentaient une amélioration de leur neuropathie (variation du score mNIS+7 de < 0 points par rapport au début de l'étude), comparativement à 3,9 % des patients traités par placebo ($p = 1,8 \times 10^{-15}$; rapport de cotes de 39,9 [IC à 95 % : 11,0; 144,4]). Certains patients traités par ONPATTRO dépendaient moins de leur dispositif d'aide à la marche ou n'en avaient simplement plus besoin, ce qui n'a pas été observé chez les patients traités par placebo.

Figure 1 : Variation du score mNIS+7 par rapport au départ

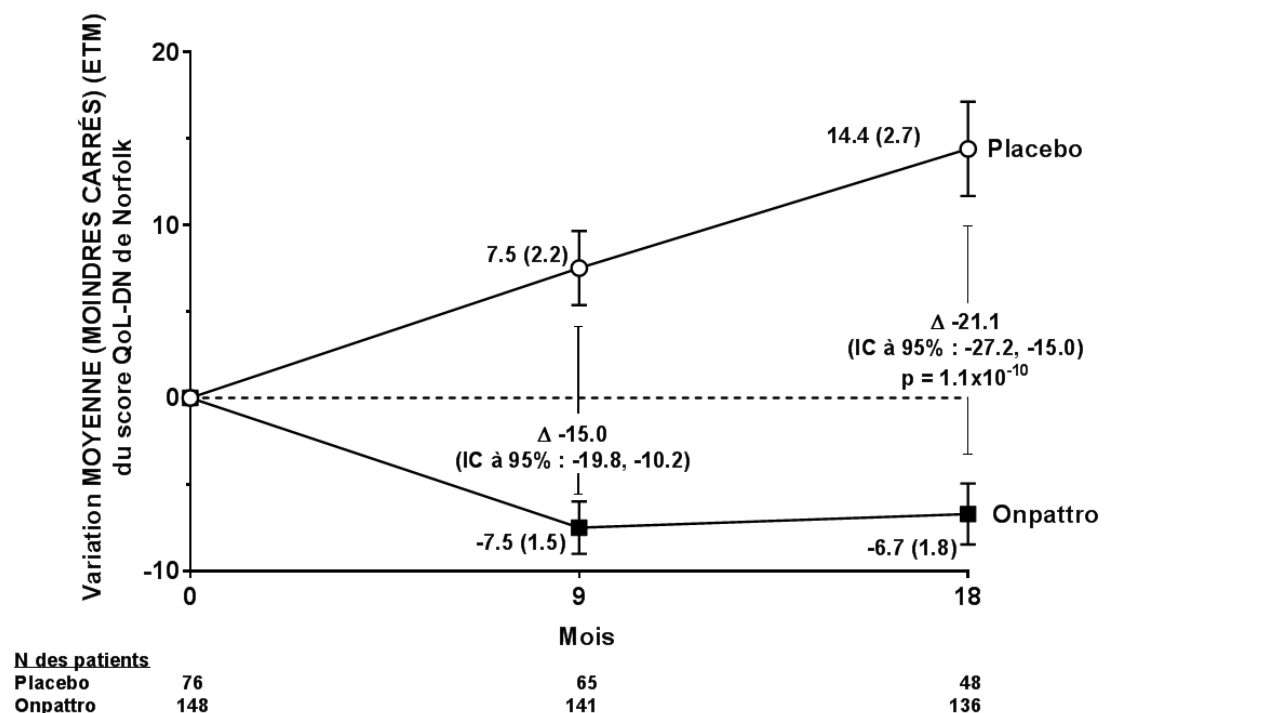


Un diminution du score mNIS+7 indique une amélioration.

La différence entre les traitements est indiquée comme la différence moyenne (moindres carrés) (IC à 95 %) pour ONPATTRO - placebo.

Le traitement par ONPATTRO a causé une amélioration du score QoL-DN de Norfolk de 21,1 points par rapport au placebo ($p = 1,1 \times 10^{-10}$); une variation moyenne de -6,7 points (amélioration) avec le traitement par ONPATTRO comparativement à une augmentation de 14,4 points (aggravation) avec le placebo au mois 18 par rapport au début de l'étude, voir le tableau 5 ci-dessus. L'amélioration a été observée au mois 9, la première évaluation de l'étude après le début de celle-ci (figure 2). Au mois 18, des améliorations ont été observées chez les patients traités par ONPATTRO par rapport à ceux traités par placebo, et ce, pour tous les domaines du score QoL-DN de Norfolk. De plus, 51,4 % des patients traités par ONPATTRO présentaient une amélioration de leur qualité de vie (variation du score QoL-DN de Norfolk de < 0 points, par rapport au début de l'étude), comparativement à 10,4 % des patients traités par placebo (rapport de cotes de 10,0 [IC à 95 % : 4,4; 22,5]).

Figure 2 : Variation du score QoL-DN de Norfolk par rapport au départ



N des patients

Placebo	76	65	48
Onpattro	148	141	136

Un diminution du score QoL-DN de Norfolk indique une amélioration.

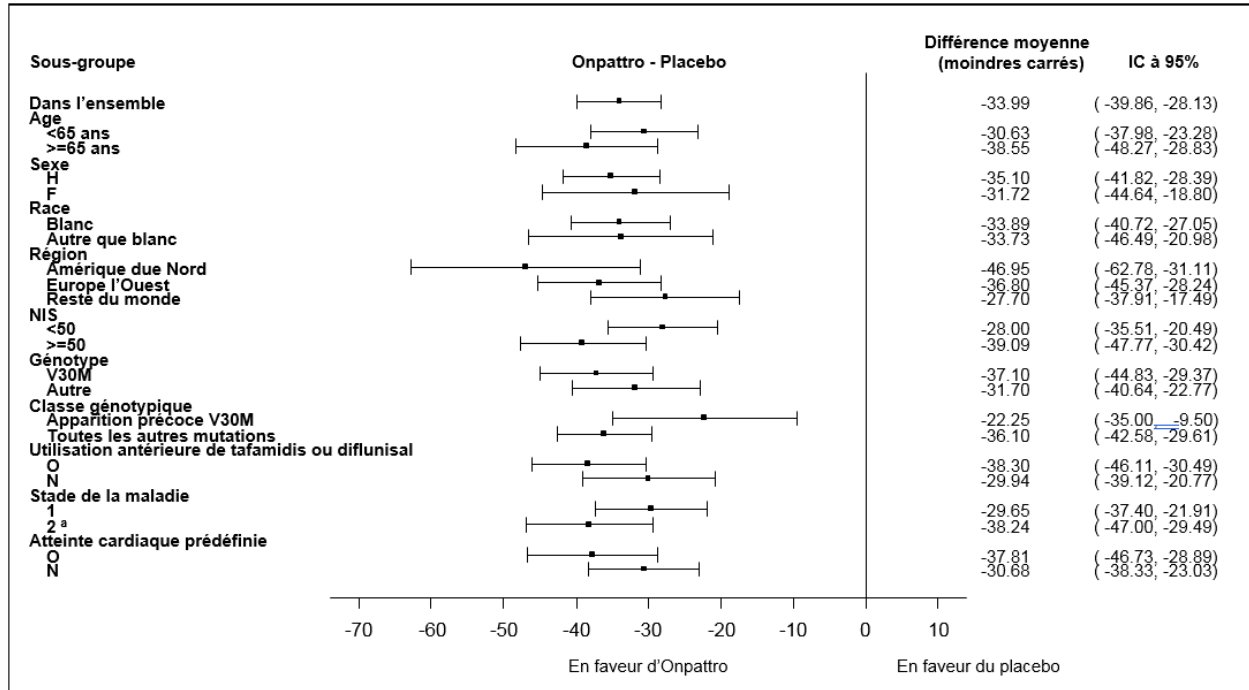
La différence entre les traitements est indiquée comme la différence moyenne (moindres carrés) (IC à 95 %) pour ONPATTRO - placebo.

Le traitement par ONPATTRO a causé une augmentation de la force motrice du patient (NIS-W et force de préhension), de la capacité rapportée par le patient à effectuer des activités de la vie quotidienne et sociale (R-ODS), une atténuation des symptômes de dysfonctionnement du système nerveux autonome (COMPASS 31), une amélioration de l'état nutritionnel (IMCm) ainsi qu'une augmentation de la vitesse de marche (épreuve de marche sur 10 mètres).

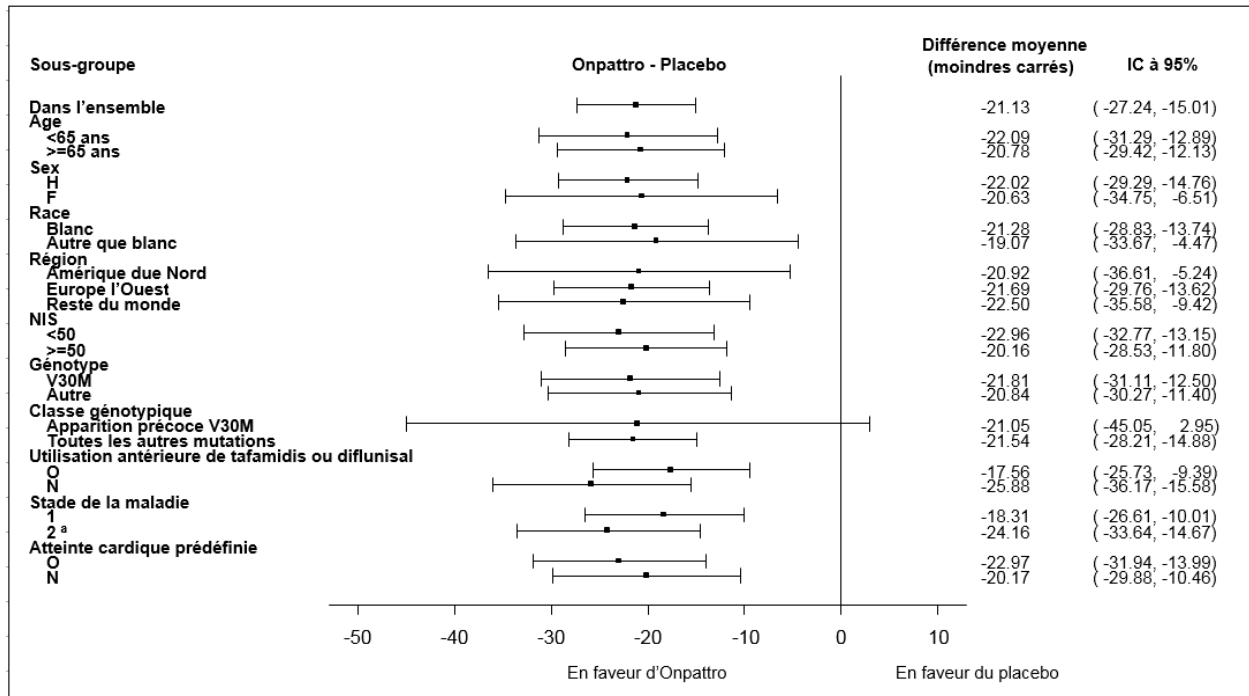
Les patients ayant reçu ONPATTRO ont présenté des améliorations semblables en ce qui a trait aux scores mNIS+7 et QoL-DN de Norfolk par rapport à ceux traités par placebo, et ce, pour tous les sous-groupes, c'est-à-dire peu importe leur âge, leur sexe, leur race, leur région géographique, leur score NIS, leur statut à l'égard de la mutation V30M, leurs antécédents d'utilisation de tafamidis méglumine ou de diflunisal, le stade de leur maladie ou s'ils répondaient aux critères prédéfinis d'atteinte cardiaque (figure 3).

Figure 3 : Graphique en forêt des différences moyennes entre les traitements (variation au mois 18 par rapport au départ) par sous-groupe

mNIS+7



QoL-DN de Norfolk



^a Un patient atteint d'une maladie de stade 3 a été inscrit dans le groupe de traitement par placebo avant la mise en place du critère d'inclusion visant à exclure les sujets atteints d'une maladie de stade 3; les données de ce patient ont été incluses dans le sous-groupe des patients atteints d'une maladie de stade 2 lors de l'analyse MMRM; ce patient n'avait pas de score mNIS+7 ou QoL-DN de Norfolk au mois 18.

Chez les patients ayant une atteinte cardiaque prédéfinie, plusieurs paramètres cardiaques ont été évalués dans le cadre de l'étude APOLLO, en tant que critères d'évaluation préliminaires. Les échocardiogrammes évalués de manière centralisée ont montré une diminution de l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche (différence de moyenne des moindres carrés : -0,9 mm, IC 95 % -1,7, -0,2) et tension longitudinale absolue (différence de moyenne des moindres carrés : -1,37 %, IC 95 % -2,48, -0,27) avec le traitement initial par ONPATTRO, par rapport au placebo. Le peptide natriurétique de type N-terminal pro-B (NT-proBNP) était initialement de 727 ng/L et 711 ng/L (moyenne géométrique) chez les patients traités par ONPATTRO et par placebo, respectivement. Le taux de NT-proBNP a diminué de 11 % (IC à 95 % : -1 %, 22 %) chez les patients traités par ONPATTRO, et a augmenté de 97 % (IC à 95 % : 55 %, 150 %) chez les patients traités par placebo. Des améliorations relatives à l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche, de même qu'au taux de NT-proBNP ont aussi été observées chez l'ensemble de la population de l'étude recevant ONPATTRO par rapport à celle recevant le placebo.

Les données de l'étude APOLLO étaient appuyées par celles de deux études en ouvert ayant démontré que l'efficacité d'ONPATTRO est maintenue pendant une période allant jusqu'à 36 mois. De plus, les patients ayant reçu le placebo lors de l'étude contrôlée par placebo ont, après 12 mois de traitement par ONPATTRO dans le cadre d'une étude subséquente en ouvert, présenté une diminution moyenne du score mNIS+7.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le patisiran est pharmacologiquement actif chez les singes, mais pas chez les rongeurs ou les lapins. Un substitut d'ONPATTRO spécifique aux rongeurs, composé d'un ARNsi visant la TTR des rongeurs et de la même formulation de nanoparticules lipidiques que celle d'ONPATTRO, a été inclus dans certaines études chez les rats.

Pharmacologie/toxicologie animale

Le foie et la rate ont été les principaux organes cible de la toxicité chez les rats et les singes. L'administration intraveineuse d'ONPATTRO à des rats à des doses de > 0,1 mg/kg toutes les 2 ou 4 semaines jusqu'à 4 doses, a causé une augmentation des taux sériques des marqueurs de la fonction hépatique (ALAT, ASAT, PA et bilirubine totale) et des observations histopathologiques dans le foie (nécrose hépatocellulaire/monocellulaire, inflammation, dépôts de pigments ou infiltration monocytaire). Des observations hépatiques microscopiques similaires (d'une gravité minime à modérée) ont été constatées chez les singes dosés à 3 mg/kg toutes les 2 semaines jusqu'à 4 doses; cependant des augmentations minimales à modérées des ALAT, ASAT ou LD ont été observées à $\geq 0,3$ mg/kg. Chez les singes dosés à 1,0 mg/kg toutes les 3 semaines (14 doses), des observations histopathologiques au niveau du foie incluaient la vacuolisation centrolobulaire, une nécrose monocellulaire, une infiltration cellulaire mixte et des dépôts de pigments (tous de gravité minime à légère). Ces variations n'étaient pas corrélées aux variations des enzymes hépatiques. À > 1,0 mg/kg toutes les 3 semaines (14 doses), ces observations concernant la fonction hépatique étaient plus graves (minimes, modérées ou marquées) et étaient associées à une augmentation des ALAT, ASAT et PA. Dans la rate des rats ont été observées une atrophie/nécrose lymphoïde et une histocytose dans la pulpe blanche alors qu'une pauvreté en éléments cellulaires de la pulpe rouge a été observée dans la rate des singes. De façon générale, tout ce qui a été observé à la fin de l'administration du médicament dans le cadre des études de toxicité menées chez le rat et le singe n'a pas été observé ou a été observé avec une gravité moindre à la fin de la période de rétablissement de 60 à 90 jours, ce qui indique que les toxicités étaient réversibles ou partiellement réversibles. La dose sans effet nocif observé (DSENO) chez les rats était de

0,1 mg/kg après deux doses administrées à 4 semaines d'intervalle (DEH < 0,1 fois la DRH). La DSENO obtenue lors de l'étude de toxicité chronique de 9 mois menée chez les singes était de 0,3 mg/kg toutes les 3 semaines (DEH 0,3 fois la DRH).

Une diminution (jusqu'à 98 %) du taux sérique de TTR a été observée chez les singes dosés toutes les 3 semaines pendant 39 semaines, ce qui est cohérent avec l'effet pharmacodynamique du patisiran. Une diminution (jusqu'à 81 %) du taux sérique de vitamine A, secondaire à la diminution de la TTR, a aussi été observée mais n'a pas été associée à des signes d'une carence en vitamine A, d'après des évaluations ophtalmiques, des électrorétinogrammes et un examen histopathologique de l'œil. De façon similaire, un effet secondaire sur la thyroxine (diminution allant jusqu'à 50 %) a été observé, mais n'a donné lieu à aucune observation histopathologique relative à thyroïde.

Cancérogénicité

ONPATTRO n'a pas eu d'effet carcinogène chez la souris TgRasH2 à des doses allant jusqu'à 6 mg/kg toutes les 2 semaines, avec administration sous forme de bolus intraveineux pendant 26 semaines (DEH 1,7 fois la DRH, non ajustée en fonction du programme de dose).

Génotoxicité

ONPATTRO n'a pas été mutagène ou clastogène lors du test de mutagénicité bactérienne de Ames, du test d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes périphériques sanguins humains ou du test *in vivo* sur les micronoyaux de souris.

Tératogénicité

Chez les rates, l'administration intraveineuse d'ONPATTRO à des doses allant jusqu'à 1,5 mg/kg par semaines pendant les 3 semaines précédant l'accouplement ainsi qu'aux jours 6, 13 et 19 de la gestation (DEH 0,8 fois la DRH, non ajustée en fonction du programme de dose) n'a pas causé d'anomalies embryo-fœtales. Une exposition fœtale au patisiran et au PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-[[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino]propyl)- ω -methoxy, polyoxyéthylène) n'était pas détectable. Une exposition fœtale au constituant lipidique DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-diméthylamino) butanoate) était minime ($\leq 0,04$ % de C_{max} plasmatique maternel).

Chez les lapines enceintes, l'administration intraveineuse d'ONPATTRO à des doses allant jusqu'à 0,6 mg/kg aux jours 7, 13 et 19 de la gestation (DEH 1,9 fois la DRH) n'a pas causé d'effets embryo-fœtaux. Des avortements spontanés, une diminution de la survie embryo-fœtale et une diminution du poids fœtal ont été observés à des doses ≥ 1 mg/kg, des doses où une toxicité maternelle a également été observée (DEH de 1,1 fois la DRH, non ajustée en fonction du programme de dose). Il n'y avait aucune malformation ou variation embryo-fœtale externe. Aucune exposition fœtale au patisiran n'a été détectée. Une exposition fœtale aux constituants lipidiques DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-diméthylamino) butanoate) et PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-[[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino]propyl)- ω -methoxy, polyoxyéthylène) était minime ($\leq 0,4$ % de C_{max} plasmatique maternel).

L'administration intraveineuse du substitut spécifique aux rongeurs aux rates avant l'accouplement et pendant la gestation a entraîné la diminution pharmacologique attendue du taux de TTR (> 95 %) et de vitamine A (88 %) en circulation. Aucun effet embryo-fœtal n'a été observé.

Allaitement

L'administration d'ONPATTRO ou d'un substitut spécifique aux rongeurs à des rates à des doses allant jusqu'à 1,5 mg/kg aux jours 7, 13 et 19 de la gestation ainsi qu'aux jours 6, 12 et 18 de la lactation n'a pas eu d'effets sur la mortalité, la croissance, la maturation sexuelle, le comportement, l'accouplement, la fertilité ou la performance reproductive des ratons (DEH 0,8 fois la DRH, non ajustée en fonction du programme de dose). Le patisiran n'était pas présent dans le lait, mais de petites quantités des constituants lipidiques DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl-4-(diméthylamino) butanoate) et PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino}propyl)- ω -methoxy, polyoxyéthylène) étaient présentes dans le lait (jusqu'à 7 % de concentrations plasmatiques maternelles concomitantes).

Altération de la fertilité

L'administration intraveineuse d'ONPATTRO ou du substitut spécifique aux rongeurs à des rats mâles à des doses allant jusqu'à 0,3 mg/kg toutes les 2 semaines (DEH 0,2 fois la DRH, non ajustée en fonction du programme de dose) pendant 10 semaines avant l'accouplement ou à des rates à des doses allant jusqu'à 1,5 mg/kg toutes les semaines (DEH 0,8 fois la DRH, non ajustée en fonction du programme de dose) pendant 3 semaines avant l'accouplement et aux jours 6, 13 et 19 de la gestation n'a eu aucun impact sur la fertilité ou la performance reproductive. Le substitut spécifique aux rongeurs a entraîné la diminution pharmacologique attendue du taux sérique de TTR et de vitamine A sans influencer la fertilité ou la performance reproductive.

L'administration intraveineuse d'ONPATTRO à des doses allant jusqu'à 2 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 39 semaines (DEH 2,2 fois la DRH) n'a eu aucun effet sur l'évaluation de la capacité de reproduction des mâles chez les macaques de Buffon sexuellement matures (c.-à-d., volume et apparence du sperme, concentration, motilité et morphologie des spermatozoïdes, taille des testicules et stades de la spermatogenèse).

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrONPATTRO®

Complexe lipidique Patisiran pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ONPATTRO et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'ONPATTRO.

Pourquoi ONPATTRO est-il utilisé?

ONPATTRO est un médicament utilisé pour traiter les problèmes au niveau du système nerveux causés par une maladie transmise dans certaines familles appelée amylose à transthyrétine héréditaire (ATTRh).

ONPATTRO n'est utilisé que chez les adultes.

Comment ONPATTRO agit-il?

L'ATTRh est causée par un problème lié à une protéine présente dans l'organisme appelée « transthyrétine » (TTR). ONPATTRO agit en diminuant la quantité de TTR produite dans l'organisme. Cela aide à réduire les symptômes de l'ATTRh.

Quels sont les ingrédients d'ONPATTRO?

Ingrédients médicinaux : patisiran.

Ingrédients non médicinaux : cholestérol, DLin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraén-19-yl-4-(diméthylamino) butanoate), DSPC (1,2-distéaroyl-*sn*-glycéro-3-phosphocholine), PEG₂₀₀₀-C-DMG (α -(3'-[[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino]propyl)- ω -méthoxy, polyoxyéthylène), phosphate de potassium monobasique anhydre, chlorure de sodium, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, eau pour injection.

ONPATTRO est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Complexe lipidique pour injection : 2 mg/1 mL.

Ne prenez pas ONPATTRO si :

- Vous avez déjà eu une réaction allergique grave au patisiran ou à l'un des autres ingrédients contenus dans ce médicament. Si vous êtes incertain, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmière avant de recevoir ONPATTRO.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ONPATTRO, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé.

Autres mises en garde à connaître :

- Réactions liées à la perfusion

ONPATTRO est administré goutte à goutte directement dans une veine (c'est ce qu'on appelle une « perfusion intraveineuse »). Vous pouvez présenter une réaction liée à la perfusion au cours du traitement par ONPATTRO. Afin d'en réduire le risque, des médicaments vous seront administrés avant chaque perfusion.

Avertissez immédiatement votre médecin ou votre infirmière si vous présentez des signes de réactions liées à la perfusion. Ces signes peuvent inclure :

- Maux d'estomac
- Nausées
- Douleurs, y compris des douleurs au dos, au cou ou aux articulations
- Maux de tête
- Fatigue
- Frissons
- Étourdissements
- Toux, essoufflement ou autres problèmes respiratoires
- Rougeurs au visage ou sur le corps, chaleur de la peau, éruptions cutanées ou démangeaisons
- Gêne ou douleur à la poitrine
- Fréquence cardiaque rapide
- Pression artérielle élevée ou basse
- Évanouissement
- Douleur, rougeur, sensation de brûlure ou enflure au point de perfusion ou à proximité
- Enflure du visage

Si vous présentez une réaction liée à la perfusion, votre médecin ou votre infirmière pourrait ralentir le débit de la perfusion ou arrêter celle-ci et vous pourriez devoir prendre d'autres médicaments. Lorsque la réaction aura disparu ou se sera atténuée, votre médecin ou votre infirmière pourrait décider de reprendre votre perfusion.

- **Taux sanguins réduits de vitamine A et suppléments de vitamine A**

Le traitement par ONPATTRO cause une diminution de la quantité de vitamine A présente dans votre sang. Votre médecin vous dira de prendre un supplément de vitamine A tous les jours. Si vous observez un changement dans votre vision, parlez-en à votre médecin.

- **Grossesse**

Avant de commencer votre traitement par ONPATTRO, avertissez votre médecin si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou prévoyez d'avoir un enfant.

Vous ne devez pas prendre ONPATTRO si vous êtes enceinte. Si vous devenez enceinte pendant que vous êtes traité par ce médicament, avertissez-en immédiatement votre médecin ou votre infirmière.

- **Allaitement**

Avant de commencer votre traitement par ONPATTRO, avertissez votre médecin si vous allaitez. Votre médecin et vous déciderez alors si les bienfaits de l'allaitement sont plus importants que les risques pour votre bébé. Ces risques sont dus au fait que le médicament pourrait passer dans le lait maternel et on ne sait pas l'effet que celui-ci pourrait avoir sur le bébé.

- **Contraception**

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace :

- Pendant votre traitement par ONPATTRO et
- Pendant 12 semaines après votre dernière dose.

Discutez des moyens de contraception appropriés avec votre médecin ou votre infirmière.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Il n'existe aucune interaction médicamenteuse pertinente connue avec ONPATTRO.

Comment ONPATTRO est-il administré?

- ONPATTRO vous sera administré par un médecin ou une infirmière.
- Il est administré goutte à goutte directement dans une veine (c'est ce qu'on appelle une « perfusion intraveineuse ») sur une période de 80 minutes.
- D'autres médicaments vous seront administrés au moins 60 minutes avant chaque perfusion. Ils aideront à réduire le risque de déclencher une réaction liée à la perfusion. Ces médicaments incluent un analgésique, des médicaments contre les allergies et un type de stéroïde (corticostéroïde).
- Votre médecin vous indiquera pendant combien de temps vous devrez recevoir ONPATTRO. N'interrompez pas votre traitement par ONPATTRO à moins que votre médecin ne vous l'indique.

Dose habituelle :

- Votre médecin déterminera la quantité d'ONPATTRO qui devra vous être donnée; elle dépend de votre poids.
- La dose habituelle d'ONPATTRO est de 0,3 milligramme (mg) par kilogramme (kg) de poids corporel toutes les 3 semaines. La dose maximale est 30 mg.

Surdosage :

Ce médicament vous sera administré par un médecin ou une infirmière. Dans l'éventualité peu probable où vous recevriez une dose trop forte (surdose), votre médecin ou votre infirmière vous surveillera afin de détecter la survenue de tout effet secondaire.

Si vous croyez avoir trop reçu d'ONPATTRO, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous manquez un rendez-vous où vous auriez dû recevoir ONPATTRO, demandez à votre médecin ou à votre infirmière quand vous devriez fixer votre prochain rendez-vous.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ONPATTRO?

Comme tous les médicaments, ONPATTRO peut avoir des effets secondaires, bien que tout le monde ne les subisse pas nécessairement. En prenant ONPATTRO, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Douleur dans les articulations
- Spasmes musculaires
- Indigestion
- Rougeur de la peau
- Congestion ou écoulement nasal
- Irritation ou infection des voies respiratoires

Effets secondaires graves et mesure à prendre			Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de santé		
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Enflure des bras ou des jambes (œdème périphérique)	✓		
Réaction liée à la perfusion	✓		
COURANT			
Essoufflement	✓		
Sensation d'étourdissement ou d'être sur le point de s'évanouir (vertige)	✓		

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

<p>Déclaration des effets secondaires</p> <p>Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada :</p> <ul style="list-style-type: none"> • en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou • en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345. <p><i>REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.</i></p>

Entreposage :

- Conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Ne pas congeler.

- S'il n'est pas possible de le réfrigérer, ONPATTRO peut être conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C pendant un maximum de 14 jours).
- Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption inscrite sur la boîte après les lettres « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Les médicaments ne devraient pas être jetés avec les eaux usées ni dans les ordures ménagères. Votre professionnel de la santé se chargera de jeter tout médicament n'étant plus utilisé. Ces mesures contribuent à la protection de l'environnement.

Pour en savoir davantage au sujet d'ONPATTRO, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>), le site Web du fabricant (Alnylam.ca/onpattro-monograph-en; Alnylam.ca/onpattro-monograph-fr) ou peut être obtenu en téléphonant au 1- 877-256-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par Alnylam Netherlands B.V.

Dernière révision 11 mars 2021