

onpattro[®]

2 mg/ml, solution à diluer
pour perfusion (patisiran)

Guide destiné aux professionnels
de santé afin de réduire les risques
liés à l'administration d'Onpattro

Veillez lire attentivement toutes
ces informations

NE PAS JETER

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement.social-sante.gouv.fr.
Pour plus d'informations, consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Vous pouvez également contacter
Anylam par téléphone au
0805542656 (+33 187650921)
ou par email medinfo@anylam.com

 Anylam[®]
PHARMACEUTICALS

1. Introduction	3
2. Aptitude du patient à recevoir la perfusion à domicile	3
3. Administration d'Onpattro	3
Médicaments supplémentaires nécessaires à l'administration d'Onpattro	3
Prémédication	4
Méthode de préparation	4
Méthode de perfusion	4
Conditions de conservation d'Onpattro	5
4. Signes et symptômes des réactions liées à la perfusion (RLP)	5
Mesures à prendre en cas de RLP	6
Mesures à prendre en cas d'urgence	6
Étapes à envisager pour prévenir l'apparition d'autres RLP	6
Motifs d'arrêt des perfusions à domicile et de retour du patient en milieu clinique pour l'administration des perfusions	7
5. Déclaration des effets indésirables	7
6. Informations supplémentaires	7

Ce document relatif à l'administration d'Onpattro® a été rédigé conformément aux préconisations incluses dans l'autorisation de mise sur le marché. Il fait partie des mesures additionnelles de réduction des risques stipulées dans l'autorisation de mise sur le marché du produit.

1. Introduction

Ce guide vise à compléter les informations fournies dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et dans la notice. Avant d'envisager l'administration d'Onpattro à domicile pour votre patient, veuillez lire les informations contenues dans ces deux documents.

2. Aptitude du patient à recevoir la perfusion à domicile

Conformément au RCP, la perfusion d'Onpattro à domicile peut être envisagée pour les patients qui ont bien toléré au moins 3 perfusions en service hospitalier. Voici quelques éléments qui pourront vous aider à déterminer si le patient est apte à recevoir des perfusions à domicile :

- **Expérience avec Onpattro à l'hôpital**
 - Le patient a-t-il reçu au moins 3 perfusions d'Onpattro en milieu hospitalier et les a-t-il bien tolérées ?
- **Circonstances médicales**
 - Le patient est-il médicalement stable ?
- **Circonstances sociales et environnementales**
 - Le domicile du patient est-il propice au traitement par perfusion à domicile (p. ex., espace adapté à la préparation de la perfusion, électricité, eau et accès au téléphone) ?

3. Administration d'Onpattro

La posologie recommandée d'Onpattro est de 300 microgrammes par kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse (IV) une fois toutes les 3 semaines. La posologie est calculée d'après le poids corporel actuel du patient. Pour les patients de poids ≥ 100 kg, la posologie maximale recommandée est de 30 mg.

Médicaments supplémentaires nécessaires à l'administration d'Onpattro

- Prémédication (corticoïde, paracétamol, antihistaminiques H1 et H2)
- Médicaments pour le traitement des RLP conformément aux références médicales en vigueur (p. ex : stylo d'adrénaline, liquides de remplissage par voie vasculaire, corticoïdes, antihistaminiques, paracétamol/anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS])

Prémédication

Tous les patients doivent recevoir une prémédication avant l'administration d'Onpattro afin de réduire le risque de RLP. Chacun des médicaments suivants doit être administré le jour de la perfusion d'Onpattro, au moins 60 minutes avant le début de la perfusion :

- Corticoïdes intraveineux (10 mg de dexaméthasone ou son équivalent)
- Paracétamol oral (500 mg)
- Antihistaminique H1 par voie intraveineuse (50 mg de diphénhydramine ou son équivalent)
- Antihistaminique H2 par voie intraveineuse (50 mg de ranitidine ou son équivalent)

Pour les médicaments non disponibles ou non tolérés par voie intraveineuse, des équivalents peuvent être administrés par voie orale.

Méthode de préparation

- Inspecter visuellement le flacon pour vérifier l'absence de particules ou de coloration anormale. Onpattro est une solution homogène, opalescente, de couleur blanc à blanc cassé. Ne pas utiliser en présence de coloration anormale ou de particules étrangères.
- Calculer le volume d'Onpattro nécessaire d'après la dose recommandée en fonction du poids (voir ci-dessus et section 4.2 du RCP).
- Prélever tout le contenu d'un ou de plusieurs flacons dans une seule seringue stérile.
- Filtrer Onpattro à travers un filtre stérile en polyéthylsulfone (PES) de 0,45 micron et le déposer dans un récipient stérile.
- À l'aide d'une seringue stérile, prélever le volume nécessaire d'Onpattro filtré dans le récipient stérile.
- Diluer le volume nécessaire d'Onpattro filtré dans une poche de perfusion contenant une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour obtenir un volume total de 200 ml.

Méthode de perfusion

- Une ligne de perfusion dédiée contenant un filtre pour perfusion en ligne en PES de 1,2 microns doit être utilisée. L'ensemble du matériel de perfusion doit être exempt de di(2-éthylhexyle)phtalate (DEHP).
- La solution diluée d'Onpattro doit être perfusée par voie intraveineuse, sur une durée de 80 minutes environ, à un débit initial de perfusion d'environ 1 ml/min pendant les 15 premières minutes, jusqu'à environ 3 ml/min pour le reste de la perfusion. La durée de la perfusion pourra être prolongée en cas de RLP.
- Onpattro doit être administré par le biais d'une ligne d'accès veineux à écoulement libre. Le site de perfusion doit être surveillé pour déceler toute infiltration éventuelle pendant l'administration. Une suspicion d'extravasation doit être prise en charge conformément aux pratiques standard locales pour les agents non-vésicants.
- Le patient doit être surveillé pendant la perfusion et, si le tableau clinique le justifie, après la perfusion.
- À l'issue de la perfusion, la ligne d'administration intraveineuse doit être rincée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) pour s'assurer que tout le médicament a été administré.

Conditions de conservation d'Onpattro

- Onpattro doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Si la réfrigération s'avère impossible, Onpattro peut être conservé à température ambiante, jusqu'à 25 °C, pendant 14 jours maximum.
- Après dilution, il est recommandé d'utiliser Onpattro immédiatement. Dans le cas contraire la durée et les précautions de conservation en cours d'utilisation avant l'emploi relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. La durée de conservation ne doit pas dépasser 16 heures à température ambiante (jusqu'à 30 °C), durée de perfusion incluse.

4 Signes et symptômes des réactions liées à la perfusion (RLP)

Dans l'étude contrôlée par placebo menée en double aveugle, 18,9% des patients traités par Onpattro ont présenté des RLP, contre 9,1% des patients traités par le placebo. Chez les patients traités par Onpattro, toutes les RLP étaient d'intensité légère (95,2%) ou modérée (4,8%).

Parmi les patients traités par Onpattro qui ont connu une RLP, 78,6% ont présenté leur première RLP au cours des 2 premières perfusions. La fréquence des RLP a diminué avec le temps. Peu de RLP ont entraîné l'interruption de la perfusion. Les RLP ont entraîné l'arrêt définitif d'Onpattro chez moins de 1% des patients lors des études cliniques.

Les symptômes de RLP les plus fréquents étaient des bouffées vasomotrices, des douleurs dorsales, des nausées, des douleurs abdominales, une dyspnée et des céphalées. Les symptômes des RLP comprennent, sans toutefois s'y limiter :

- arthralgie ou douleurs (y compris des douleurs dorsales, cervicales ou musculo-squelettiques)
- bouffées vasomotrices (y compris un érythème de la face ou une sensation de chaleur cutanée)
- nausées
- douleurs abdominales
- dyspnée ou toux
- dysphonie
- gêne ou douleur thoracique
- céphalées
- éruption cutanée
- prurit
- frissons
- étourdissements
- fatigue
- accélération de la fréquence cardiaque ou palpitations
- hypotension, pouvant inclure la syncope
- hypertension
- œdème facial

Il faut avertir les patients qu'ils doivent prévenir le professionnel de santé (PS) en charge de l'administration de la perfusion s'ils présentent des effets indésirables, y compris des RLP au cours de la perfusion. Si le patient présente une RLP après que le PS ait quitté son domicile, il faut conseiller au patient de composer le **15**.

Mesures à prendre en cas de RLP

Si une RLP survient, il faut envisager de ralentir ou d'interrompre la perfusion et d'instaurer une prise en charge médicale (p. ex., corticoïdes ou autre traitement symptomatique), si le tableau clinique le justifie.

Si la perfusion est interrompue, la reprise de la perfusion à un débit de perfusion plus lent peut être envisagée, après résolution des symptômes. En cas de RLP grave ou engageant le pronostic vital, la perfusion d'Onpattro doit être interrompue.

Description des réactions liées à la perfusion

Classification	Description
Réaction légère	La perfusion peut être poursuivie; si une prise en charge est indiquée, celle-ci sera minime et aucun traitement supplémentaire (autre que du paracétamol pour les réactions retardées) ne sera nécessaire.
Réaction modérée	La perfusion est interrompue et nécessite un traitement plus important (p. ex. remplissage vasculaire, AINS...), qui soulage rapidement les symptômes. Ce traitement est indiqué pour une durée ≤24 heures.
Réaction sévère	Réaction plus grave que la réaction modérée: n'est pas rapidement soulagée ni par les traitements ni par l'interruption ou la prolongation de la perfusion (le traitement est indiqué pour une durée >24 heures); récurrence de symptômes graves après une première amélioration.

Mesures à prendre en cas d'urgence

En cas d'urgence, interrompre la perfusion d'Onpattro et administrer des médicaments de secours, au besoin. Si nécessaire, composez immédiatement le **15**.

Étapes à envisager pour prévenir l'apparition d'autres RLP

Pour réduire le risque de RLP, certains patients présentant des RLP peuvent bénéficier d'un débit de perfusion plus lent ou de doses supplémentaires ou plus élevées d'un ou de plusieurs des traitements utilisés lors de la prémédication avec les perfusions ultérieures.

Motifs d'arrêt des perfusions à domicile et de retour du patient en milieu clinique pour l'administration des perfusions

Le médecin référent, en collaboration avec le PS responsable des perfusions à domicile, doit continuer à évaluer l'aptitude du patient à recevoir des perfusions d'Onpattro à domicile, et déterminer si le patient doit revenir à l'hôpital pour recevoir ses perfusions d'Onpattro.

La posologie des corticoïdes en prémédication ne doit pas être modifiée à domicile. Le patient doit être renvoyé à l'hôpital pour toute modification devant être effectuée au niveau de la prémédication par corticoïdes. Après tout ajustement, le médecin référent doit déterminer si un patient peut recommencer à recevoir des perfusions à domicile; cette décision doit être prise une fois que le patient a reçu une dose stable de corticoïdes en prémédication et qu'il a bien toléré au moins 3 perfusions en milieu hospitalier.

5 Déclaration des effets indésirables

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement.social-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

Vous pouvez également contacter Alnylam par téléphone au 0805542656 (+33 187650921) ou par email medinfo@alnylam.com.

6 Informations supplémentaires

Pour plus d'informations, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice d'Onpattro. Des versions électroniques du RCP et de la notice sont disponibles sur le site Internet suivant :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

ou en flashant ce QR Code :



Afin de recevoir de nouveaux exemplaires du guide destiné aux patients, veuillez adresser votre demande à info@alnylam.fr. Les documents sont également disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr > Onglet Documents de référence > Référentiels et listes > Mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) > Patisiran.