



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-4625-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 23 de Junio de 2021

Referencia: 1-0047-2001-000647-20-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000647-20-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones CELNOVA ARGENTINA S.A. en representación de ALNYLAM SWITZERLAND GMBH solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE

RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 07/05/2021 09:36:52 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. EX 2021-34301643.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ONPATTRO® y nombre/s genérico/s PATISIRAN, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma CELNOVA ARGENTINA S.A. , representante del laboratorio ALNYLAM SWITZERLAND GMBH.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 08/02/2021 17:22:58, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 08/02/2021 17:22:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 08/02/2021 17:22:58, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 08/02/2021 17:22:58.

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma ALNYLAM SWITZERLAND GMBH representada por CELNOVA ARGENTINA S.A., deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta

Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000647-20-1

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.06.23 11:39:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

**PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO
(ESTUCHE)**

ONPATTRO®

PATISIRÁN 2 mg/ml

CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente Activo	Cantidad y unidades	
	Contenido por volumen (mg/ml)	Contenido por vial (mg)
Patisirán sódico	2,0 de patisirán (equivalente a 2,1 de patisirán sódico)	10,0 de patisirán (equivalente a 10,5 de patisirán sódico)
Otros ingredientes:	Cantidades y unidades	
	Contenido por volumen (mg/ml)	Contenido por vial (mg)
DLin-MC3-DMA	13,0	65,0
PEG ₂₀₀₀ -C-DMG	1,6	8,0
DSPC	3,3	16,5
Colesterol	6,2	31,0
Buffer fosfato salino ^a		
Fosfato disódico de hidrógeno heptahidratado	2,3	11,7
Dihidrógenofosfato de potasio anhidro	0,2	0,9
Cloruro de sodio	8,8	44,0
Agua para inyectables	c.s.	c.s.

^a los valores de contenido por volumen se han redondeado a dos cifras significativas; el contenido por vial se calcula utilizando valores no redondeados.

Excipientes con efecto conocido:

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

Lea el prospecto adjunto antes de usar. Utilice según indicación médica

CONSERVACIÓN: Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Si no se dispone de refrigeración, Onpattro se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante un máximo de 14 días

Vía endovenosa después de la dilución.

No lo agite ni remueva.

Para uso único

Condiciones de conservación después de la dilución: ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN: 1 vial con 5 ml de concentrado

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°

ELABORADO POR: ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC., 665 Concord Avenue,
Cambridge, MA 02138, Estados Unidos ó **AJINOMOTO ALTHEA, INC.**, 11040 Roselle
Street, San Diego, CA 92121, Estados Unidos.

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63.
Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011)4709-9020. Bajo Licencia
de ALNYLAM SWITZERLAND GMBH.

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO: CELNOVA ARGENTINA S.A.,
Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel.
(011)4709-9020.

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión:



CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657



MARRONE Juan Manuel
CUIL 20221431414



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ONPATTRO® PATISIRÁN 2 mg/ml CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico
- Utilice siempre ONPATTRO® como su médico le ha indicado.
- CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido del prospecto:

1. Qué es ONPATTRO® y para qué se utiliza
2. Qué necesitas saber antes de usar ONPATTRO®
3. Cómo debo usar ONPATTRO®
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo debo conservar ONPATTRO®
6. Información adicional

1. Qué es ONPATTRO® y para que se utiliza

El principio activo de ONPATTRO® es el patisirán.

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

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

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

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

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

ONPATTRO® sólo se utiliza en adultos.

2. Qué necesitas saber antes de usar ONPATTRO®

No debe recibir ONPATTRO®:

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

Advertencias y Precauciones

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

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

Si experimenta una reacción relacionada con la perfusión, puede que su médico o enfermera le ralentice la perfusión y que usted tenga que tomar otros medicamentos para controlar los síntomas.

Cuando estas reacciones cesen o mejoren, su médico podrá decidir iniciar de nuevo la perfusión.

Deficiencia de vitamina A

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

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

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

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

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

Informe a su médico si tiene previsto quedar embarazada. Su médico puede indicarle que deje de utilizar ONPATTRO®. Su médico se asegurará de que sus niveles de vitamina A hayan vuelto a la normalidad antes de intentar quedar embarazada.

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

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y ONPATTRO®

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

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

Embarazo, lactancia y anticoncepción

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

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

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

ONPATTRO® contiene sodio

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

3. Cómo debo utilizar ONPATTRO®

Cuánto ONPATTRO® se administra

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

Cómo se administra ONPATTRO®

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

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

Medicamentos administrados durante el tratamiento con ONPATTRO®

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

Cuánto tiempo debe usar ONPATTRO®

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

Si recibe más ONPATTRO® del que debe

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

Si olvidó la dosis de ONPATTRO®

Si no acude a una visita para recibir ONPATTRO®, pregunte a su médico cuándo concertar el tratamiento siguiente. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

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

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

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

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

Otros efectos adversos

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

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

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

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

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

- Irritación o infección de las vías respiratorias (sinusitis, bronquitis)

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

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

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

Reporte de eventos secundarios

Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto. También puede informar los efectos secundarios directamente a través de la Página Web de la ANMAT

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

5. Cómo debo conservar ONPATTRO®

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños

No use este medicamento después de la fecha de vencimiento que se muestra en el estuche después de "EXP". El medicamento vence el último día del mes que se indica en el estuche.

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

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

No tire ningún medicamento por los desagües ni con los desechos domésticos. Pregúntele a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que no usa. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional

Composición de ONPATTRO®

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

Aspecto de ONPATTRO® y contenido del envase

- ONPATTRO® es un concentrado para solución para perfusión homogéneo opalescente blanco o blanquecino.
- ONPATTRO® se suministra en estuches de cartón que contienen un vial cada uno.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°

ELABORADO POR: ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC., 665 Concord Avenue, Cambridge, MA 02138, Estados Unidos ó **AJINOMOTO ALTHEA, INC.**, 11040 Roselle Street, San Diego, CA 92121, Estados Unidos.

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011)4709-9020. Bajo Licencia de ALNYLAM SWITZERLAND GMBH.

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011)4709-9020.

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión:

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Premedicación necesaria

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

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

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

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

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

Preparación de la solución para perfusión

Este medicamento es para un solo uso.

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

- Saque ONPATTRO® de la heladera. No agite ni remueve.
- Deseche el vial si se ha congelado.
- Haga una inspección visual para detectar partículas y descoloración. No lo use si hay descoloración o partículas extrañas. ONPATTRO® es una solución homogénea opalescente blanca o blanquecina. Se puede observar un recubrimiento blanco o blanquecino en la superficie interior del vial, normalmente en la superficie de contacto entre el líquido y el espacio vacío. La presencia del recubrimiento blanco o blanquecino no afecta a la calidad del producto.
- Calcule el volumen necesario de ONPATTRO® partiendo de la posología según el peso recomendada.
- Extraiga todo el contenido de uno o varios viales en una única jeringa estéril.
- Filtre ONPATTRO® con un filtro de jeringa de polietersulfona (PES) estéril de 0,45 micrómetros a un recipiente estéril.
- Extraiga el volumen necesario de ONPATTRO® filtrado del recipiente estéril con una jeringa estéril.
- Diluya el volumen necesario de ONPATTRO® filtrado en una bolsa de perfusión que contenga una solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) hasta un volumen total de 200 ml. Use bolsas de perfusión que no contengan di(2-etilhexil) ftalato (DEHP).
- Invierta la bolsa suavemente para mezclar la solución. No agitar. No mezclar ni diluir con otros medicamentos.
- Deseche las partes no utilizadas de ONPATTRO®. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.
- ONPATTRO® no contiene conservantes. La dilución diluida se deberá administrar inmediatamente después de la preparación. Si no se usa de manera inmediata, conserve la solución diluida en la bolsa de perfusión a temperatura ambiente (hasta 30 °C) o a entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 16 horas (incluido el tiempo de perfusión). No congelar.

Administración

ONPATTRO® es de vía endovenosa.

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

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



CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657



MARRONE Juan Manuel
CUIL 20221431414



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

ONPATTRO®

PATISIRÁN 2 mg/ml

CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Venta Bajo Receta

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente Activo	Cantidad y unidades	
	Contenido por volumen (mg/ml)	Contenido por vial (mg)
Patisirán sódico	2,0 de patisirán (equivalente a 2,1 de patisirán sódico)	10,0 de patisirán (equivalente a 10,5 de patisirán sódico)
Otros ingredientes:	Cantidades y unidades	
	Contenido por volumen (mg/ml)	Contenido por vial (mg)
DLin-MC3-DMA	13,0	65,0
PEG ₂₀₀₀ -C-DMG	1,6	8,0
DSPC	3,3	16,5
Colesterol	6,2	31,0
Buffer fosfato salino ^a		
Fosfato disódico de hidrógeno heptahidratado	2,3	11,7
Dihidrógenofosfato de potasio anhidro	0,2	0,9
Cloruro de sodio	8,8	44,0
Agua para inyectables	c.s.	c.s.

^a los valores de contenido por volumen se han redondeado a dos cifras significativas; el contenido por vial se calcula utilizando valores no redondeados.

Excipientes con efecto conocido:

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos del Sistema Nervioso.

Código ATC: N07XX12

INDICACIONES

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

La TTR sérica es un transportador de la proteína de unión del retinol, que facilita el transporte de la vitamina A en la sangre. A lo largo de 18 meses se observó una reducción media de la proteína de unión del retinol en suero del 45 % y de la vitamina A del 62 % (ver secciones "Precauciones y Advertencias" e "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Eficacia clínica

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

En el estudio, 148 pacientes recibieron Onpattro y 77 pacientes recibieron placebo. La mediana de la edad de los pacientes en el momento inicial era de 62 (intervalo, de 24 a 83) años; el 74 % de los pacientes eran de sexo masculino y el 26 %, de sexo femenino. Había 39 mutaciones diferentes de la TTR; las más frecuentes ($\geq 5\%$) eran V30M (43 %), A97S (9 %), T60A (7 %), E89Q (6 %) y S50R (5 %). Aproximadamente el 10 % de los pacientes presentaban la mutación V30M y síntomas de inicio temprano (< 50 años). En el momento inicial, el 46 % de los pacientes tenían enfermedad en

estadio 1 (ambulaci3n no alterada; en su mayor parte, neuropatía sensorial leve, motora y autónoma en los miembros inferiores) y el 53 %, enfermedad en estadio 2 (necesidad de ayuda en la ambulaci3n; en su mayor parte, progresi3n moderada del deterioro a los miembros inferiores, los miembros superiores y el tronco). Aproximadamente la mitad (53 %) de los pacientes había recibido tratamiento previo con tafamidis meglumina o diflunisal. El 49 % y el 50 % de los pacientes presentaban la clase I o II de la New York Heart Association (NYHA) respectivamente. Aproximadamente la mitad de los pacientes (56 %) cumplía los criterios de afectaci3n cardíaca predefinida (definida como grosor del tabique VI inicial ≥ 13 mm sin antecedentes de hipertensi3n o valvulopatía a3rtica). Las características demográficas e iniciales de los pacientes estaban equilibradas en los grupos de tratamiento, con excepci3n de que la proporci3n de pacientes que presentaba una mutaci3n no-V30M (62 % frente a 48 %) era mayor en el grupo de Onpattro. El 93 % de los pacientes tratados con Onpattro y el 62 % de los tratados con placebo llegaron al final de los 18 meses del tratamiento asignado.

La variable principal de la eficacia fue el cambio desde el momento inicial hasta los 18 meses en la Puntuaci3n de alteraci3n de la neuropatía +7 modificada (mNIS+7). Esta variable consiste en una medida compuesta de la polineuropatía motora, sensorial y autónoma que incluye valoraciones de la fuerza motora y los reflejos, pruebas sensoriales cuantitativas, estudios de conducci3n nerviosa y presi3n arterial postural, con puntuaciones situadas entre 0 y 304 puntos en las que una mayor puntuaci3n indica una mayor afectaci3n.

Se observ3 un beneficio estadísticamente significativo en la mNIS+7 con Onpattro con respecto al placebo a los 18 meses (tabla 1). Tambi3n se observaron beneficios con respecto al placebo en todos los componentes de la mNIS+7. Tambi3n se observaron cambios a los 9 meses, la primera evaluaci3n posterior al momento inicial del estudio, donde el tratamiento con Onpattro produjo una diferencia de tratamiento de 16,0 puntos, con un cambio medio desde el inicio del estudio de 2,0 puntos en comparaci3n con un aumento de 14,0 puntos con placebo. En un análisis del umbral de mNIS+7 (cambio desde el momento inicial < 0 puntos), el 56,1 % de los pacientes tratados con Onpattro experimentaron una mejora en la mNIS+7 frente al 3,9 % de los pacientes tratados con placebo ($p < 0,001$).

Los pacientes tratados con Onpattro experimentaron beneficios estadísticamente significativos en todas las variables secundarias en comparaci3n con quienes recibieron placebo (todos $p < 0,001$) (tabla 1).

La variable secundaria clave fue el cambio desde el inicio hasta los 18 meses en la puntuaci3n total del cuestionario Calidad de vida de Norfolk-Neuropatía diabética (QoL-DN). El cuestionario QoL-DN de Norfolk (notificado por el paciente) incluye dominios relativos a la funci3n nerviosa de fibras pequeñas, fibras grandes y la funci3n neurovegetativa, los sntomas y las actividades de la vida diaria, con puntuaciones totales situadas entre -4 y 136, en las que una mayor puntuaci3n indica una peor calidad de vida. A los 18 meses, se observ3 un beneficio con Onpattro respecto al placebo en todos los dominios de la QoL-DN de Norfolk, y el 51,4 % de los pacientes tratados con Onpattro experimentaron una mejoría de la calidad de vida (cambio en la QoL-DN de Norfolk respecto al valor inicial < 0 puntos) en comparaci3n con el 10,4 % de los pacientes tratados con placebo. La mejoría se observ3 a los 9 meses, la primera evaluaci3n posterior al momento inicial del ensayo.

Tabla 1: Resultados de la eficacia clínica del ensayo controlado con placebo

Variable ^a	Momento basal, media (DE)		Cambio desde el momento basal a los 18 meses, media de MC (EEM)		(Onpattro – Placebo) Diferencia entre los tratamientos, media de MC (IC 95 %)	Valor de p
	Onpattro N = 148	Placebo N = 77	Onpattro	Placebo		
Primaria						
mNIS+7 ^b	80,9 (41,5)	74,6 (37,0)	-6,0 (1,7)	28,0 (2,6)	-34,0 (-39,9, -28,1)	p < 0,001
Secundaria						
QoL-DN de Norfolk ^b	59,6 (28,2)	55,5 (24,3)	-6,7 (1,8)	14,4 (2,7)	-21,1 (-27,2, -15,0)	p < 0,001
NIS-W ^b	32,7 (25,2)	29,0 (23,0)	0,05 (1,3)	17,9 (2,0)	-17,9 (-22,3, -13,4)	p < 0,001
R-ODS ^c	29,7 (11,5)	29,8 (10,8)	0,0 (0,6)	-8,9 (0,9)	9,0 (7,0, 10,9)	p < 0,001
Prueba de marcha de 10 metros (m/s) ^c	0,80 (0,40)	0,79 (0,32)	0,08 (0,02)	-0,24 (0,04)	0,31 (0,23, 0,39)	p < 0,001
IMCm ^d	970 (210)	990 (214)	-3,7 (9,6)	-119 (14,5)	116 (82, 149)	p < 0,001
COMPASS 31 ^b	30,6 (17,6)	30,3 (16,4)	-5,3 (1,3)	2,2 (1,9)	-7,5 (-11,9, -3,2)	p < 0,001

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

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

^bUn número inferior indica menos afectación/menos síntomas.

^cUn número superior indica menos discapacidad/menos afectación.

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

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

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

Farmacocinética

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

Absorción

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

AUC_{τ} fue de 3,2 veces en estado estable en comparación con la primera dosis.

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

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

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

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

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

Linealidad/No linealidad

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

Relación(es) farmacocinéticas/farmacodinámica

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

Interacciones

Los componentes de Onpattro no son inhibidores ni inductores de las enzimas del citocromo P450 o los transportadores, a excepción del CYP2B6 (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). El patisirán no es un sustrato de las enzimas del citocromo P450.

Poblaciones especiales

Sexo y raza

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

Peso

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología general

El hígado y el bazo fueron los principales órganos diana de la toxicidad tanto en ratas como en monos.

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

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

Genotoxicidad/Carcinogenicidad

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

Toxicidad para la reproducción

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

En conejos, Onpattro produjo abortos espontáneos, supervivencia embrionario fetal reducida y pesos corporales fetales reducidos a dosis tóxicas para la madre ≥ 1 mg/kg (DEH 3,2 veces la DRH). Como

patisirán no es farmacológicamente activo en conejos, estos efectos no se deben a reducciones en la TTR, tiroxina o vitamina A.

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

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

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

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

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

Premedicación necesaria

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

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

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

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

En caso necesario, se podrán administrar dosis adicionales o más elevadas de uno o varios medicamentos de la premedicación para reducir el riesgo de RRP (ver secciones “Precauciones y Advertencias” y “Reacciones Adversas”).

Dosis omitida

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia hepática

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

Trasplante hepático

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

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Onpattro es de vía endovenosa.

- Onpattro se debe diluir antes de la perfusión endovenosa (consulte las instrucciones de la sección “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones”).
- Se debe usar una vía especial con un equipo de perfusión que contenga un filtro de perfusión integrado de polietilensulfona (PES) de 1,2 micrómetros. Los equipos y vías de perfusión no deben contener di(2-etilhexil)ftalato (DEHP).
- La solución diluida de Onpattro se debe perfundir por vía endovenosa durante unos 80 minutos a una velocidad de perfusión inicial aproximada de 1 ml/min durante los primeros 15 minutos, seguidos de un incremento a 3 ml/min aproximadamente durante el resto de la perfusión. La

duración de la perfusión se podrá aumentar en caso de RRP (ver sección “Precauciones y Advertencias”).

- Onpattro se debe administrar a través de una vía de acceso venoso de flujo libre. Es necesario vigilar el lugar de la perfusión para detectar una posible infiltración durante la administración. Si se sospecha una extravasación, se debe manejar según la práctica estándar local para sustancias no vesicantes.
- Se debe observar al paciente durante la perfusión y, si está indicado clínicamente, después de la misma (ver sección “Precauciones y Advertencias”).
- Una vez finalizada la perfusión, el equipo de administración endovenosa se debe lavar con una solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) para garantizar que se ha administrado todo el medicamento. Se podrá considerar la perfusión de Onpattro en el domicilio de aquellos pacientes que hayan tolerado de forma adecuada al menos 3 perfusiones en la clínica. La decisión de que el paciente reciba las perfusiones en su domicilio se debe tomar tras una evaluación y recomendación del médico responsable del tratamiento. Las perfusiones en el domicilio debe realizarlas un profesional sanitario.

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

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

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

Deficiencia de vitamina A

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

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

Los niveles séricos de vitamina A no deben utilizarse como guía para el aporte complementario de vitamina A durante el tratamiento con Onpattro (ver sección “Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

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

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

Excipientes

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios clínicos formales de interacciones del medicamento. No se prevé que a Onpattro le influyan los inhibidores o inductores de las enzimas del citocromo P450 o que cause

interacciones farmacológicas, a excepción de la inducción y la inhibición dependiente del tiempo del CYP2B6 in vitro. Se desconoce el efecto neto sobre los sustratos de CYP2B6 (p. ej., bupropión y efavirenz) in vivo.

Pruebas de la vitamina A

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

El tratamiento con Onpattro reduce los niveles séricos de vitamina A. Los niveles de vitamina A demasiado altos o demasiado bajos pueden estar asociados con un mayor riesgo de malformación fetal. Por tanto, se debe descartar un embarazo antes de iniciar el tratamiento y las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces. Si una mujer tiene la intención de quedar embarazada, se debe suspender la administración de Onpattro y los suplementos de vitamina A, y se deben controlar los niveles séricos de vitamina A y volver a la normalidad antes de intentar la concepción.

Embarazo

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

Lactancia

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

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas con 300 microgramos por kg de Onpattro

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Bronquitis	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones relacionadas con la perfusión	Muy frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Frecuentes

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico	Muy frecuentes
	Extravasación	Poco frecuentes

Descripción de algunas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la perfusión

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

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

Edema periférico

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

Extravasación

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

Inmunogenicidad

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia de ANMAT a través de <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIS

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

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

Condiciones de conservación después de la dilución:

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

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es para un solo uso.

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

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

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.

PRESENTACIÓN: Envase con 1 vial de vidrio transparente de tipo I con tapón de clorobutilo y tapa de aluminio con cierre a presión con 5 ml de concentrado. Estuche del tamaño de 1 vial.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°

ELABORADO POR: ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC., 665 Concord Avenue, Cambridge, MA 02138, Estados Unidos ó **AJINOMOTO ALTHEA, INC.**, 11040 Roselle Street, San Diego, CA 92121, Estados Unidos.

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011)4709-9020. Bajo Licencia de ALNYLAM SWITZERLAND GMBH.

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011)4709-9020.

Lote:

Vencimiento:

Fecha de última revisión:



CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657



MARRONE Juan Manuel
CUIL 20221431414



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

**PROYECTO DE ROTULO
(ETIQUETA FRASCO)**

ONPATTRO®

PATISIRÁN 2 mg/ml

CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Venta Bajo Receta

Industria Estadounidense

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

Vía de administración: perfusión endovenosa después de la dilución.

No lo agite ni remueva.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT)
Certificado N°

ELABORADO POR: ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC., 665 Concord Avenue, Cambridge, MA 02138, Estados Unidos ó **AJINOMOTO ALTHEA, INC.**, 11040 Roselle Street, San Diego, CA 92121, Estados Unidos.

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011)4709-9020. Bajo Licencia de ALNYLAM SWITZERLAND GMBH.

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

ACONDICIONADOR SECUNDARIO ALTERNATIVO: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli. Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011)4709-9020.

Lote:



CICILIANI Maria Laura
CUIL 27282582657



MARRONE Juan Manuel
CUIL 20221431414



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Buenos Aires, 24 DE JUNIO DE 2021.-

DISPOSICIÓN N° 4625

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59471**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: ALNYLAM SWITZERLAND GMBH

Representante en el país: CELNOVA ARGENTINA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7467

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ONPATTRO®

Nombre Genérico (IFA/s): PATISIRAN

Concentración: 2 mg/ml

Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

PATISIRAN 2 mg/ml COMO PATISIRAN SODICO 2,1 mg/ml

Excipiente (s)

DLin-MC3-DMA 13 mg/ml PEG2000-C-DMG 1,6 mg/ml 1,2-DIESTEAROIL-SN-GLICERO-3FOSFOCOLINA(DSPC) 3,3 mg/ml COLESTEROL 6,2 mg/ml FOSFATO HIDROGENO DISODICO HEPTAHIDRATADO 2,3 mg/ml DIHIDROGENOFOSFATO DE POTASIO ANHIDRO 0,2 mg/ml CLORURO DE SODIO 8,8 mg/ml AGUA PARA INYECTABLE CSP

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE, CON TAPON ELASTOMERICO Y TAPA FLIP OFF

Contenido por envase primario: VIAL DE VIDRIO TRANSPARENTE DE TIPO I CON TAPÓN DE CLOROBUTILO Y TAPA DE ALUMINIO CON CIERRE A PRESIÓN CON 5 ML DE CONCENTRADO

Contenido por envase secundario: ENVASE CON 1 VIAL DE VIDRIO TRANSPARENTE DE TIPO I CON TAPÓN DE CLOROBUTILO Y TAPA DE ALUMINIO CON CIERRE A PRESIÓN CON 5 ML DE CONCENTRADO. ESTUCHE DEL TAMAÑO DE 1 VIAL.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: NO CONGELAR.

SI NO SE DISPONE DE HELADERA, ONPATTRO SE PUEDE ALMACENAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 25°C DURANTE UN MÁXIMO DE 14 DÍAS.

FORMA RECONSTITUIDA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Tiempo de conservación: 16 HORAS

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N07XX12

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos del Sistema Nervioso.

Vía/s de administración: PERFUSION ENDOVENOSA

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
AJINOMOTO ALTHEA, INC.	11040 ROSELLE STREET, SAN DIEGO, CA 92121		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)
ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC.	665 CONCORD AVENUE, CAMBRIDGE, MA 02138		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
AJINOMOTO ALTHEA, INC	11040 ROSELLE STREET, SAN DIEGO, CA 92121		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)
ALNYLAM PHARMACEUTICALS, INC	665 CONCORD AVENUE, CAMBRIDGE, MA 02138		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELNOVA ARGENTINA S.A.	TALCAHUANO 461/463	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
SHARP CORPORATION	7451 KEEBLER WAY, ALLENTOWN, PA 18106		ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
CELNOVA ARGENTINA S.A	DI-2018-398-APN-ANMAT#MS	TALCAHUANO 461/463	VILLA MARTELLI - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA) - ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000647-20-1

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Ministerio de Salud
Argentina

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA