JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

RECOMMANDATIONS

Dénomination Commune Internationale :

PATISIRAN

Nom commercial :

ONPATTRO®

Médicament orphelin

OMEDIT IDF 2020

Version : 2

Création : Aout 2019
Révision : Avril 2020

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux.
Code ATC : N07XX12

Source : **EMA/EPAR rév. 3 du 22/08/2019**

MODALITES DE PRESCRIPTION

- Liste I
- Prescription hospitalière
- Prescription réservée aux spécialistes en Neurologie

POSOLOGIE ET MODALITES D'ADMINISTRATION

Le traitement doit être instauré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'amylose.[1]

Chez l'adulte : **300 µg/kg administré 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 ≥ 100kg, la **posologie maximale** recommandée est de **30 mg**.
La solution diluée d'Onpattro® doit être perfusée sur une durée d'environ 80 min avec un débit d'1mL/min les 15 premières minutes puis 3mL/min le reste de la perfusion. L'administration doit être faite par le biais d'un accès veineux à écoulement libre.

Une **supplémentation en vitamine A** à la dose d'environ **2500UI par jour** est recommandée pour les patients traités par Onpattro®

Prémédication requise pour réduire le risque de réactions liées à la perfusion (RLP).
Aministration le jour de la perfusion d'Onpattro®, au moins 60 minutes avant le début de la perfusion :

- Corticoïdes intraveineux[2] (10 mg de déxaméthasone ou son équivalent)
- Paracétamol oral (500 mg)
- Antihistaminique H1 par voie intraveineuse (50 mg de diphrénhydramine 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.
Des doses supplémentaires ou plus élevées d'un ou plusieurs médicaments utilisés en prémédication peuvent être administrées, si nécessaire, pour réduire le risque de RLP.

Populations particulières :

- Pédiatrie : aucune donnée disponible (sécurité et efficacité non établies).
- Personnes âgées : Aucune adaptation posologique n'est recommandée.
- Insuffisance rénale : **pas d'adaptation posologique** chez les patients atteints d'une **insuffisance rénale légère ou modérée** (taux de filtration estimé [TFGe] ≥ 30 à 90mL/min/1,73m2. **Aucune donnée sur l'insuffisance rénale sévère** ou une malade rénale au stade terminal. Onpattro® ne doit être utilisé que si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru.
- Insuffisance hépatique : pas d'adaptation posologique chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (bilirubine ≤ 1 x LSN et AST > 1 x LSN, ou bilirubine > 1.0 à 1,5 x LSN et tout autre taux d'AST). Aucune donnée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. Onpattro® ne doit être utilisé que si le bénéfice clinique attendu dépasse le risque potentiel encouru.
- Transplantation hépatique : Aucune donnée chez les patients ayant reçu une transplantation hépatique. Aucune adaptation posologique n'est recommandée.

[1] HAS (Avis CT)
[2] Si le tableau le justifie, la corticothérapie peut être diminuée par palier ne dépassant pas 2,5mg jusqu'à une dose minimum de 5 mg de dexaméthasone (IV), ou équivalent. Les patients doivent recevoir au moins 3 perfusions IV consécutives d'Onpattro®, sans survenue de réaction liées à la perfusion avant tout réduction de la prémédication par corticoïdes

Mode d'administration :

Onpattro doit être dilué avant la perfusion intraveineuse.

- Utiliser une ligne de perfusion dédiée contenant un **filtre en polyéthersulfone (PES) de 1,2 microns** pour perfusion. L'ensemble du matériel et des lignes de perfusion doivent être exempt de di(2-éthylhexyle)phtalate (DEHP).
- Perfuser la solution diluée par voie intraveineuse, sur une durée de **80 minutes environ** (**débit initial** de perfusion d'environ **1 mL/min pendant les 15 premières minutes**, suivi d'un débit augmenté 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**. **Contrôler le site de perfusion** pour déceler toute infiltration éventuelle pendant l'administration.
  Suspicion d'extravasation → prise en charge conformément aux pratiques standard locales pour les agents non-vésicants.
- **Surveillance** du patient pendant la perfusion et, si le tableau clinique le justifie, après la perfusion.
- À l'issue de la perfusion**, rincer la ligne** d'administration intraveineuse avec une solution de **NaCl 0,9 %** pour avoir l'assurance que tout le médicament a été administré.

La perfusion à domicile peut être envisagée pour les patients qui ont bien toléré **au moins 3 perfusions en l'établissement de soins**. Cette **décision** doit être prise après évaluation et recommandation **du médecin référent**. Les **perfusions à domicile** doivent être effectuées **par un professionnel de santé.**

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES (Source : EMA/EPAR)

Pas d'études formelles d'interactions avec d'autres médicaments.

Onpattro® ne devrait pas être influencé par des inhibiteurs ou des inducteurs des enzymes du cytochrome P450, ni causer d'interactions médicamenteuses, **sauf** pour **l'induction et l'inhibition temps-dépendant du CYP2B6**. L'**effet net** sur les substrats du CYP2B6 (ex. bupropion et efavirenz) ***in vivo* n'est pas connu**.

Onpattro® réduit les taux sériques de TTR ce qui entraine une réduction des taux de protéine de liaison au rétinol et de vitamine A dans le sérum. Le transport et l'absorption de la vitamine A pouvant intervenir par d'autres mécanismes, le taux sérique de vitamine A évalué en laboratoire, durant le traitement par Onpattro®, ne reflète pas la quantité totale de vitamine A de l'organisme et ne doit pas être orienter la supplémentation en vitamine A.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Précaution d'emploi	Conduite à tenir
Dose oubliée	Administrer dès que possible. - Administration dans les 3 jours suivant l'oubli de la dose → Poursuivre l'administration en suivant le calendrier initial des perfusions du patient - Administration au-delà de 3 jours après l'oubli de la dose → poursuivre l'administration toutes les 3 semaines à compter de la date de la nouvelle perfusion
Femme en âge de procréer	Utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par Onpattro®
Grossesse	- Les taux de vitamine A et d'hormone stimulant la thyroïde (TSH) doivent être obtenus avant la grossesse - La surveillance étroite du fœtus soit être effectuée en cas de grossesse non planifiée, en particulier durant le premier trimestre
Réactions liées à la perfusion (RLP)	- Prémédication le jour de la perfusion d'Onpattro®, au moins 60 minutes avant ke début de la perfusion. - Un ralentissement de la perfusion d'Onpattro® peut être envisagé en fonction du tableau clinique - Arrêter la perfusion d'Onpattroi® en cas de RLP grave ou mettant le pronostic vital en jeu
Carence en vitamine A	- Les taux sériques de vitamine A se situant en-dessous de la limite inférieure de la normale doivent être corrigés et tout symptôme ou signe oculaire dû à une carence en vitamine A doit être évalué avant l'instauration du traitement par Onpattro. - Supplémentation orale en vitamine de 2500UI/jour

FERTILITE GROSSESSE ALLAITEMENT

(Source : EMA/EPAR ; CRAT : pas de donnée disponible au 08/04/2020)

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Fertilité		- Chez l'animal : Pas d'incidence sur la fertilité mâle ou femelle - Chez l'Homme : Pas de données
Grossesse	**En raison du risque possible de tératogénicité dû à des taux de vitamine A non équilibrés, Onpattro® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si la situation clinique de la femme exige un traitement**	- Chez l'animal : Données insuffisantes pour conclure sur la toxicité sur la reproduction - Chez l'Homme : Pas de données
Allaitement	**Décider d'interrompre l'allaitement ou le traitement par Onpattro en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant par rapport au bénéfice du traitement par la femme**	- Chez l'animal : les données toxicologiques ont mis en évidence l'excrétion de petites quantités de composants lipidiques dans le lait - Pas de données sur l'excrétion d'Onpattro® dans le lait maternel