

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält Patisiran-Natrium entsprechend 2 mg Patisiran.

Jede Durchstechflasche enthält Patisiran-Natrium entsprechend 10 mg Patisiran, als Lipid-Nanopartikel Formulierung.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml des Konzentrats enthält 3,99 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Weiß bis cremefarbene, opaleszente, homogene Lösung, (pH-Wert ca. 7).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Onpattro wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Amyloidose erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Onpattro beträgt 300 Mikrogramm pro kg Körpergewicht und wird mittels intravenöser (IV) Infusion einmal alle 3 Wochen verabreicht.

Die Dosierung basiert auf dem aktuellen Körpergewicht. Bei Patienten, die ≥ 100 kg wiegen, beträgt die empfohlene Maximaldosis 30 mg.

Die Behandlung sollte nach Einsetzen der Symptome so frühzeitig wie möglich eingeleitet werden (siehe Abschnitt 5.1). Die Entscheidung zur Fortsetzung der Behandlung bei Patienten, deren Erkrankung zum Polyneuropathie-Stadium 3 fortschreitet, sollte nach Ermessen des Arztes auf der Grundlage der allgemeinen Risiko-Nutzen-Einschätzung getroffen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die Onpattro erhalten, wird zu einer Ergänzung mit Vitamin A in einer Dosis von etwa 2 500 IE pro Tag geraten (siehe Abschnitt 4.4).

Erforderliche Prämedikation

Alle Patienten sollten vor der Verabreichung von Onpattro eine Prämedikation erhalten, um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen (infusion-related reactions, IRRs) zu senken (siehe Abschnitt 4.4). Jedes der folgenden Arzneimittel sollte am Tag der Onpattro-Infusion verabreicht werden, und zwar mindestens 60 Minuten vor Infusionsbeginn:

- Intravenöse Kortikosteroide (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent)
- Orales Paracetamol (500 mg)
- Intravenöse H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent)
- Intravenöse H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent)

Bei Arzneimitteln zur Prämedikation, die nicht zur intravenösen Anwendung zur Verfügung stehen oder die nicht vertragen werden, können die Äquivalente oral angewendet werden.

Wenn klinisch indiziert, können die Kortikosteroide in Schritten von höchstens 2,5 mg auf eine Minimaldosis von 5 mg Dexamethason (IV) oder Äquivalent reduziert werden. Vor jeder Verringerung der Kortikosteroidprämedikation sollte der Patient mindestens 3 aufeinanderfolgende Infusionen von Onpattro erhalten haben, bei denen keine IRRs aufgetreten sind.

Zusätzliche oder höhere Dosen von einem oder mehreren der Prämedikationsarzneimittel können angewendet werden, um bei Bedarf das Risiko von IRRs zu senken (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wird, sollte Onpattro so bald wie möglich verabreicht werden.

- Wenn Onpattro innerhalb von 3 Tagen nach der versäumten Dosis verabreicht wird, sollte die Dosisgabe gemäß dem ursprünglichen Schema des Patienten fortgesetzt werden.
- Wenn Onpattro mehr als 3 Tage nach der versäumten Dosis verabreicht wird, sollte die Dosisgabe alle 3 Wochen ab diesem Zeitpunkt fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin ≤ 1 x obere Normgrenze [*Upper Limit of Normal*, ULN] und Aspartataminotransferase [AST] > 1 x ULN oder Bilirubin $> 1,0$ bis $1,5$ x ULN und beliebiger AST-Wert) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Onpattro wurde bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht und sollte bei solchen Patienten nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete klinische Nutzen übersteigt das potenzielle Risiko (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 30 bis < 90 ml/Min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Onpattro wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium nicht untersucht und sollte bei solchen Patienten nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete klinische Nutzen übersteigt das potenzielle Risiko (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Onpattro bei Kindern oder Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Onpattro ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

- Onpattro muss vor der intravenösen Infusion verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6).
- Es ist ein Infusionsset zu verwenden, das einen 1,2-µm-Inline-Infusionsfilter aus Polyethersulfon (PES) enthält. Die verwendeten Sets und Leitungen müssen frei von Diethylhexylphthalat (DEHP) sein.
- Die verdünnte Onpattro-Lösung muss intravenös über etwa 80 Minuten bei einer anfänglichen Infusionsrate von etwa 1 ml/Min während der ersten 15 Minuten infundiert werden. Anschließend kann die Infusionsrate für den Rest der Infusion auf etwa 3 ml/min erhöht werden. Im Falle einer IRR kann die Infusionsdauer verlängert werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Onpattro muss über eine freie venöse Zugangsleitung verabreicht werden. Die Infusionsstelle muss während der Verabreichung auf eine mögliche Infiltration hin überwacht werden. Eine vermutete Extravasation ist gemäß der lokalen Standardpraxis für nicht gewebschädigende Substanzen zu behandeln.
- Der Patient sollte während der Infusion und, falls klinisch angezeigt, auch nach der Infusion beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Nach Abschluss der Infusion sollte das intravenöse Verabreichungsset mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) gespült werden, um sicherzustellen, dass das gesamte Arzneimittel verabreicht wurde.

Eine Infusion von Onpattro zu Hause kann bei Patienten erwogen werden, die mindestens 3 Infusionen in der Klinik gut vertragen haben. Die Entscheidung darüber, ob ein Patient Infusionen zu Hause erhält, sollte nach Beurteilung und Empfehlung von Seiten des behandelnden Arztes getroffen werden. Infusionen zu Hause sind von medizinischem Fachpersonal durchzuführen.

4.3 Gegenanzeigen

Starke Überempfindlichkeit (z. B. Anaphylaxie) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infusionsbedingte Reaktionen (Infusion-Related Reactions, IRRs)

Bei mit Onpattro behandelten Patienten wurden IRRs beobachtet. Bei der Mehrzahl der Patienten mit einer IRR trat die erste IRR innerhalb der ersten 2 Infusionen auf (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien waren die häufigsten Symptome (bei ≥ 2 % der Patienten berichtet) von IRRs Hitzegefühl, Rückenschmerzen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspnoe und Kopfschmerzen. Die IRRs beinhalten möglicherweise auch Hypotonie und Synkopen.

Um das Risiko von IRRs zu senken, sollten die Patienten am Tag der Onpattro-Infusion Arzneimittel zur Prämedikation erhalten, und zwar mindestens 60 Minuten vor Infusionsbeginn (siehe Abschnitt 4.2). Wenn es zu einer IRR kommt, sollte eine Verlangsamung oder Unterbrechung der Infusion sowie die Einleitung einer medizinischen Behandlung (z. B. Kortikosteroide oder sonstige symptomatische Behandlung), wie klinisch angezeigt, erwogen werden. Wenn die Infusion unterbrochen wird, kann die Wiederaufnahme bei einer langsameren Infusionsrate erwogen werden, nachdem die Symptome abgeklungen sind. Im Falle einer schweren oder lebensbedrohlichen IRR ist die Infusion abzubrechen.

Manche Patienten mit IRRs können möglicherweise zur Reduktion des Risikos von IRRs von einer langsameren Infusionsrate oder zusätzlichen oder höheren Dosen von einem oder mehreren der Prämedikationsarzneimittel und anschließender Infusion profitieren.

Vitamin-A-Mangel

Durch Reduktion des TTR-Proteins im Serum führt die Behandlung mit Onpattro zu einer Verringerung der Vitamin-A-Spiegel (Retinol) im Serum (siehe Abschnitt 5.1). Vitamin-A-Spiegel im Serum unterhalb des unteren Normwerts sollten korrigiert werden. Okuläre Symptome oder Krankheitszeichen aufgrund eines Vitamin-A-Mangels sollten vor der Einleitung der Therapie beurteilt werden.

Patienten, die Onpattro erhalten, sollten eine tägliche orale Vitamin-A-Ergänzung in einer Dosierung von etwa 2 500 IE pro Tag erhalten, um das potenzielle Risiko einer okulären Toxizität aufgrund eines Vitamin-A-Mangels zu senken. Eine Überweisung zur ophthalmologischen Abklärung wird empfohlen, wenn ein Patient okuläre Symptome entwickelt, die auf einen Vitamin-A-Mangel hindeuten, z. B. verminderte Sehfähigkeit in der Nacht oder Nachtblindheit, dauerhaft trockene Augen, Augenentzündung, Hornhautentzündung oder -ulzeration, Hornhautverdickung oder -perforation.

Die Vitamin-A-Spiegel im Serum sollten nicht als Grundlage der Vitamin-A-Ergänzung während der Therapie mit Onpattro verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

In den ersten 60 Tagen der Schwangerschaft können sowohl zu hohe als auch zu niedrige Vitamin-A-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für fetale Fehlbildungen in Verbindung stehen. Vor der Einleitung einer Therapie mit Onpattro muss somit eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Methode zur Schwangerschaftsverhütung anwenden. Wenn eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, sollten Onpattro und Vitamin-A-Ergänzung abgesetzt und der Vitamin-A-Spiegel im Serum überwacht werden. Eine Empfängnis sollte erst angestrebt werden, nachdem der Vitamin-A-Spiegel sich normalisiert hat.

Im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft sollte Onpattro abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.6). Die Vitamin-A-Ergänzung sollte während des ersten Trimenon ausgesetzt werden, es sei denn, die Schwangere zeigt klinische Anzeichen eines Vitamin-A-Mangels. Liegen solche Anzeichen vor, sollte die Tagesdosis 2 500 IE pro Tag nicht übersteigen. Anschließend sollte die Vitamin-A-Ergänzung mit 2 500 IE pro Tag im zweiten und dritten Trimenon wieder aufgenommen werden, wenn der Vitamin-A-Spiegel im Serum sich nicht normalisiert hat, da im dritten Trimenon ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin-A-Mangel besteht.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 3,99 mg Natrium pro ml, was 0,2 % der von der WHO empfohlenen maximalen Tageszufuhr von 2 g Natrium für einen Erwachsenen entspricht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Bei Dosen, die höher sind als die klinisch relevante Dosis, wurden *in vitro* eine Induktion sowie eine zeitabhängige Inhibition von CYP2B6 beobachtet. Die Nettowirkung auf CYP2B6-Substrate (z. B. Bupropion und Efavirenz) *in vivo* ist nicht bekannt.

Es wird nicht davon ausgegangen, dass Onpattro Wechselwirkungen mit Inhibitoren oder Induktoren von Zytochrom-P450-Enzymen verursacht oder von diesen beeinträchtigt wird.

Bestimmung von Vitamin A

Serum-TTR ist ein Träger von Retinol-bindendem Protein, welches den Transport von Vitamin A im Blut ermöglicht. Die Behandlung mit Onpattro verringert die TTR-Spiegel im Serum, was zu verringerten Spiegeln von Retinol-bindendem Protein und Vitamin A im Serum führt. Ohne das Retinol-bindende Protein können der Transport und die Gewebeaufnahme von Vitamin A jedoch über alternative Mechanismen stattfinden. Folglich spiegeln Labortests auf Vitamin A im Serum während

der Behandlung mit Onpattro nicht die Gesamtmenge an Vitamin A im Körper wider, und sollten nicht als Grundlage zur Vitamin-A-Ergänzung herangezogen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei einer Behandlung mit Onpattro sinkt der Vitamin-A-Spiegel im Serum. Sowohl zu hohe als auch zu niedrige Vitamin-A-Spiegel können mit einem erhöhten Risiko für fetale Fehlbildungen in Zusammenhang stehen. Aus diesem Grund muss eine Schwangerschaft vor der Einleitung der Therapie ausgeschlossen werden, und Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Wenn eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, sollten Onpattro und Vitamin-A-Ergänzung abgesetzt und der Vitamin-A-Spiegel im Serum überwacht werden. Eine Empfängnis sollte erst angestrebt werden, nachdem der Vitamin-A-Spiegel sich normalisiert hat.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Onpattro bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund eines potenziellen teratogenen Risikos durch einen unausgeglichene Vitamin-A-Spiegel, darf Onpattro während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Patisiran aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Als Vorsichtsmaßnahme sollte frühzeitig während der Schwangerschaft eine Messung des Vitamin-A- und des TSH-Spiegels (thyroidstimulierendes Hormon) erfolgen (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer ungeplanten Schwangerschaft sollte der Fetus engmaschig überwacht werden, insbesondere im ersten Trimenon (siehe Abschnitt 4.4). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Onpattro eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Onpattro in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene bzw. den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass geringe Mengen der Lipidkomponenten DLin-MC3-DMA und PEG₂₀₀₀-C-DMG in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3).

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Onpattro verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Onpattro zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Onpattro auf die menschliche Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien wurde keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Basierend auf den pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften wird davon ausgegangen, dass Onpattro keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei mit Onpattro behandelten Patienten gemeldet wurden, sind periphere Ödeme (29,7 %) und infusionsbedingte Reaktionen (18,9 %). Ein Patient (0,7 %) brach die Behandlung während klinischer Studien aufgrund einer infusionsbedingten Reaktion ab.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind als bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA unter der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) nach Häufigkeit aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist gemäß folgenden Kategorien dargestellt:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei Onpattro 300 Mikrogramm pro kg gemeldet wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Bronchitis	Häufig
	Sinusitis	Häufig
	Rhinitis	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Infusionsbedingte Reaktion	Sehr häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Vertigo	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspepsie	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythem	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Häufig
	Muskelspasmen	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Periphere Ödeme	Sehr häufig
	Extravasation	Gelegentlich

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

Symptome von IRRs beinhalten unter anderem: Arthralgie oder Schmerzen (darunter Schmerzen im Rücken, Nacken oder in der Skelettmuskulatur), Hautrötung (darunter Erythem im Gesicht oder Hitzegefühl der Haut), Übelkeit, Bauchschmerzen, Dyspnoe oder Husten, Dysphonie, Beschwerden oder Schmerzen im Brustraum, Kopfschmerzen, Ausschlag, Pruritus, Schüttelfrost, Schwindel, Müdigkeit, erhöhte Herzfrequenz oder Palpationen, Hypotonie, die auch zu einer Synkope führen kann, Hypertonie, Ödeme des Gesichts.

In klinischen Studien erhielten alle Patienten eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid, Paracetamol sowie H1- und H2-Blockern, um das Risiko von IRRs zu senken. In der doppelblinden placebokontrollierten Studie traten bei 18,9 % der mit Onpattro behandelten Patienten IRRs auf, im Vergleich zu 9,1 % der mit Placebo behandelten Patienten. Bei den mit Onpattro behandelten Patienten waren alle IRRs entweder leicht (95,2 %) oder mittelschwer (4,8 %) ausgeprägt. Unter den Patienten mit einer IRR unter Onpattro-Behandlung trat bei 78,6 % die erste IRR innerhalb der ersten 2 Infusionen auf. Die Häufigkeit der IRRs nahm im Laufe der Zeit ab. Bei manchen Patienten traten IRRs nach 18 Monaten Behandlung nach wie vor auf, und bei einigen Patienten kamen die IRRs weiterhin häufig vor. Wenige IRRs führten zu einer Unterbrechung der Infusion. In klinischen Studien

fürten IRRs bei < 1 % der Patienten zum dauerhaften Absetzen von Onpattro. Klinisches Management von IRRs, siehe Abschnitt 4.4.

Periphere Ödeme

In der placebokontrollierten Studie wurde bei 29,7 % der Patienten unter Onpattro-Behandlung und 22,1 % der Patienten unter Placebo-Behandlung von peripheren Ödemen berichtet. Alle Ereignisse waren leicht oder mittelschwer ausgeprägt und führten nicht zum Abbruch der Behandlung. Bei den Patienten unter Onpattro-Behandlung nahm die Häufigkeit der Ereignisse im Laufe der Zeit ab.

Extravasation

In klinischen Studien wurde bei < 0,5 % der Infusionen eine Extravasation beobachtet. Zu den Anzeichen und Symptomen gehörten Phlebitis oder Thrombophlebitis, Schwellungen an der Infusions- oder Injektionsstelle, Dermatitis (subkutane Entzündung), Zellulitis, Erythem oder Rötung an der Injektionsstelle, Brennen oder Schmerzen an der Injektionsstelle.

Andere besondere Patientengruppe(n)

Empfänger von Lebertransplantationen

In einer offenen Studie mit 23 Patienten mit hATTR-Amyloidose mit Progression der Polyneuropathie nach einer Lebertransplantation stimmte das Sicherheitsprofil von Patisiran mit dem früherer klinischer Studien überein (siehe Abschnitt 5.1).

Immunogenität

Anti-Drug-Antikörper gegen Onpattro wurden durch Messung von Antikörpern beurteilt, die für PEG₂₀₀₀-C-DMG spezifisch sind. Dabei handelt es sich eine Lipidkomponente, die auf der Oberfläche von Onpattro exponiert ist. In den placebokontrollierten und offenen klinischen Studien entwickelten 7 der 194 Patienten (3,6 %) mit hATTR-Amyloidose während der Behandlung mit Onpattro Anti-Drug-Antikörper. Ein weiterer Patient hatte vorbestehende Anti-Drug-Antikörper. Die Anti-Drug-Antikörpertiter waren niedrig und kurzzeitig, und es gab keine Hinweise auf eine Auswirkung auf die klinische Wirksamkeit, das Sicherheitsprofil oder die pharmakokinetischen oder pharmakodynamischen Eigenschaften von Onpattro.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen hin zu überwachen und bei Bedarf symptomatisch zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code:N07XX12.

Wirkmechanismus

Onpattro enthält Patisiran, eine doppelsträngige, kleine interferierende Ribonukleinsäure (small interfering ribonucleic acid, siRNA), die spezifisch auf eine genetisch konservierte Sequenz in der 3'-untranslatierten Region der gesamten mRNA von mutiertem und Wildtyp-TTR abzielt. Patisiran ist eine Lipid-Nanopartikel Zubereitung, um die siRNA zu den und in die Hepatozyten zu befördern, welche die primäre Quelle des TTR-Proteins im Kreislauf darstellen. Durch einen natürlichen Prozess, der als RNA-Interferenz (RNAi) bezeichnet wird, bewirkt Patisiran den katalytischen Abbau der TTR-mRNA in der Leber, was zu einer Reduktion des TTR-Proteins im Serum führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach einer Einzeldosis mit 300 Mikrogramm Onpattro pro kg war der mittlere TTR-Serumspiegel innerhalb von 10 bis 14 Tagen um etwa 80 % reduziert. Bei wiederholter Dosisgabe alle 3 Wochen betrug die mittlere Reduktion des TTR-Serumspiegels nach 9- bzw. 18-monatiger Behandlung 83 % bzw. 84 %. Die TTR-Reduktion im Serum wurde bei fortgesetzter Dosisgabe aufrechterhalten.

Serum-TTR ist ein Träger von Retinol-bindendem Protein, welches den Transport von Vitamin A im Blut fördert. Über einen Zeitraum von 18 Monaten wurden mittlere Reduktionen von Retinol-bindendem Protein im Serum von 45 % und von Vitamin A im Serum von 62 % beobachtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Onpattro wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei 225 hATTR-Amyloidose-Patienten mit einer TTR-Mutation sowie symptomatischer Polyneuropathie untersucht. Die Patienten wurden im Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhielten über 18 Monate einmal alle 3 Wochen 300 Mikrogramm pro kg Onpattro oder Placebo mittels intravenöser Infusion. Alle Patienten erhielten eine Prämedikation in Form von Kortikosteroiden, Paracetamol sowie H1- und H2-Blockern.

In der Studie erhielten 148 Patienten Onpattro und 77 Patienten Placebo. Das mediane Patientenalter bei Baseline betrug 62 (Bereich von 24 bis 83) Jahre. 74 % der Patienten waren männlich und 26 % waren weiblich. Es waren neununddreißig (39) verschiedene TTR-Mutationen vorhanden; die häufigsten (≥ 5 %) waren V30M (43 %), A97S (9 %), T60A (7 %), E89Q (6 %) und S50R (5 %). Etwa 10 % der Patienten hatten die V30M-Mutation und wiesen ein frühes Auftreten von Symptomen auf (< 50 Jahre). Bei Baseline waren 46 % der Patienten von einer Erkrankung im FAP Stadium 1 (uneingeschränkte Gehfähigkeit; vorwiegend leichte sensorische, motorische und autonome Neuropathie in den unteren Gliedmaßen) und 53% von einer Erkrankung im FAP Stadium 2 (auf Hilfe beim Gehen angewiesen; vorwiegend mittelschwer fortgeschrittene Einschränkung an den unteren und oberen Gliedmaßen sowie dem Rumpf) betroffen. Etwa die Hälfte (53%) der Patienten waren zuvor mit Tafamidis-Meglumin oder Diflunisal behandelt worden. Neunundvierzig Prozent (49 %) bzw. 50 % der Patienten wiesen Klasse I bzw. II gemäß New York Heart Association (NYHA) auf. Etwa die Hälfte der Patienten (56 %) erfüllte die vordefinierten Kriterien für eine kardiale Beteiligung (definiert als linksventrikuläre[LV]-Wanddicke ≥ 13 mm bei Baseline, und ohne Hypertonie oder Aortenklappen-Erkrankung in der Vorgeschichte). Die demografischen und Baseline-Eigenschaften der Patienten waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgewogen, mit der Ausnahme, dass ein größerer Patientenanteil in der Onpattro-Gruppe eine nicht-V30M-Mutation (62 % vs. 48 %) hatte. Dreiundneunzig Prozent (93 %) der mit Onpattro behandelten und 62 % der mit Placebo behandelten Patienten schlossen 18 Monate der zugewiesenen Behandlung ab.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des modified Neuropathy Impairment Score +7, (mNIS+7) von Baseline bis Monat 18. Dieser Endpunkt ist eine zusammengesetzte Messgröße aus motorischer, sensorischer und autonomer Polyneuropathie inklusive Beurteilungen von motorischer Kraft und Reflexen, quantitativer sensorischer Prüfung, Nervenleittests und posturalem Blutdruck. Die Punkteskala reicht von 0 bis 304 Punkten, wobei eine zunehmende Punktezahl eine sich verschlimmernde Einschränkung anzeigt.

Ein statistisch signifikanter Vorteil des mNIS+7 unter Onpattro gegenüber Placebo wurde in Monat 18 beobachtet (siehe Tabelle 2). Vorteile gegenüber Placebo wurden zudem bei allen Komponenten des mNIS+7 beobachtet. Veränderungen wurden auch in Monat 9 gesehen, dem ersten Beurteilungszeitpunkt nach Baseline in der Studie. Hier führte die Behandlung mit Onpattro zu einer Behandlungsdifferenz im Vergleich mit Placebo von 16,0 Punkten, mit einer mittleren Veränderung gegenüber Baseline von -2,0 Punkten. Die mit Placebo behandelten Patienten erfuhren im Vergleich dazu eine Erhöhung um 14,0 Punkte. In einer Grenzwertanalyse von mNIS+7 (Veränderung gegenüber Baseline von < 0 Punkten) kam es bei 56,1 % der Patienten unter Onpattro-Behandlung im Vergleich zu 3,9 % der Patienten unter Placebo-Behandlung zu einer Verbesserung des mNIS+7 ($p < 0,001$).

Bei mit Onpattro behandelten Patienten kam es im Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhielten, zu statistisch signifikanten Vorteilen bei allen sekundären Endpunkten (alle $p < 0,001$) (Tabelle 2).

Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Veränderung des Gesamtscores des Norfolk-Fragebogens zur Lebensqualität bei diabetischer Neuropathie (Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy, QoL-DN) von Baseline bis Monat 18. Der Norfolk-Fragebogen QoL-DN (Patientenangaben) beinhaltet Domänen in Bezug auf die kleinfaserige, großfaserige und autonome Nervenfunktion, Symptome und Alltagsaktivitäten. Der Gesamtscore reicht von -4 bis 136, wobei ein zunehmender Score eine sich verschlechternde Lebensqualität anzeigt. Im Monat 18 wurde in allen Domänen des Norfolk QoL-DN bei Onpattro ein Vorteil gegenüber Placebo beobachtet, und bei 51,4 % der Patienten unter Onpattro-Behandlung kam es zu einer Verbesserung der Lebensqualität (Veränderung des Norfolk QoL-DN von < 0 Punkten gegenüber der Baseline), im Vergleich zu 10,4 % der Patienten unter Placebo-Behandlung. Die Verbesserung zeigte sich bereits im Monat 9, dem ersten Beurteilungszeitpunkt nach der Baseline in der Studie.

Tabelle 2: Klinische Wirksamkeitsergebnisse der placebokontrollierten Studie

Endpunkt ^a	Baseline, Mittel (SD)		Veränderung gegenüber Baseline in Monat 18, LS-Mittelwert (SEM)		(Onpattro – Placebo) Behandlungsunterschied, LS-Mittelwert (95 % KI)	p-Wert
	Onpattro N = 148	Placebo N = 77	Onpattro	Placebo		
Primär						
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)	$p < 0,001$
Sekundär						
Norfolk QoL-DN ^b	59,6 (28,2)	55,5 (24,3)	-6,7 (1,8)	14,4 (2,7)	-21,1 (-27,2, -15,0)	$p < 0,001$
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)	$p < 0,001$
10-Meter-Gehtest (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)	$p < 0,001$
mBMI ^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)	$p < 0,001$

SD, standard deviation (Standardabweichung); LS mean, least squares mean (Mittelwert der kleinsten Quadrate); SEM, standard error of the mean (Standardfehler des Mittelwerts); KI, Konfidenzintervall, NIS-W, NIS-weakness (motorische Stärke); R-ODS, Rasch-Built Overall Disability (von den Patienten angegebene Fähigkeit zur Verrichtung von Alltagsaktivitäten); 10-Meter-Gehtest (Gehgeschwindigkeit); mBMI, modified body mass index (Ernährungszustand); COMPASS 31, Composite Autonomic Symptom Score 31 (vom Patienten

berichteter Symptomwert)

^aAlle Endpunkte wurden anhand der Methode eines gemischten Modells für Messwiederholungen (mixed-effect model repeated measures, MMRM) analysiert.

^bEine niedrigere Zahl zeigt eine geringere Einschränkung/weniger Symptome an.

^cEine höhere Zahl zeigt eine geringere Behinderung/geringere Einschränkung an.

^dmBMI: Body-Mass-Index (BMI; kg/m²) multipliziert mit Serumalbumin (g/l); eine höhere Zahl zeigt einen besseren Ernährungszustand an; der Ernährungszustand sprach bereits nach 3 Monaten für Onpattro.

Bei den Patienten, die Onpattro erhielten, zeigten sich bei den Scores des mNIS+7 und Norfolk QoL-DN ähnliche Vorteile im Vergleich zu Placebo auch bei allen Untergruppen, und zwar einschließlich Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Region, NIS-Score, V30M-Mutationsstatus, vorherige Anwendung von Tafamidis-Meglumin oder Diflunisal, Krankheitsstadium sowie bei Patienten mit vordefinierter kardialer Beteiligung. Die Patienten profitierten im Hinblick auf alle TTR-Mutationen und die ganze Breite der untersuchten Krankheitsschwere.

Bei Patienten mit vordefinierter kardialer Beteiligung zeigten zentral bewertete Echokardiogramme unter der Behandlung mit Onpattro im Vergleich zu Placebo Verringerungen der LV Wanddicke (mittlere LS-Differenz: - 0,9 mm [95 % KI - 1,7, - 0,2]) und Längsdehnung (mittlere LS-Differenz: - 1,37 % [95 % KI - 2,48, - 0,27]). Die Werte von N-terminalem Pro-Typ-B-natriuretischem Peptid (NT-proBNP) betragen zur Baseline 727 ng/l bzw. 711 ng/l (geometrisches Mittel) bei Patienten unter Onpattro-Behandlung bzw. Placebo-Behandlung. Nach 18 Monaten betrug das geometrische Mittelverhältnis zur Baseline bei Onpattro 0,89 und bei Placebo 1,97 (Verhältnis, 0,45; $p < 0,001$), was einen Unterschied von 55 % zugunsten von Onpattro darstellt.

Globale offene Verlängerungsstudie

Von 218 Patienten, die eine der beiden Hauptstudien mit Patisiran (18-monatige placebokontrollierte Studie [Studie 004] oder 2-jährige offene Studie [Studie 003]) abschlossen, wurden 211 Patienten (25 zuvor mit Patisiran behandelte Patienten aus Studie 003 sowie 49 zuvor mit Placebo und 137 zuvor mit Patisiran behandelte Patienten aus Studie 004) in eine globale offene Verlängerungsstudie (Studie 006) aufgenommen. Alle Patienten in Studie 006 erhielten 300 Mikrogramm Patisiran pro kg per intravenöser Infusion einmal alle 3 Wochen. Zum Baseline-Zeitpunkt von Studie 006 hatten in den Gruppen mit vorheriger Patisiran- bzw. Placebo-Behandlung (Studie 004) 42,3 % bzw. 28,6 % eine Erkrankung im Stadium 1, 51,8 % bzw. 55,1 % eine Erkrankung im Stadium 2 und 5,8 % bzw. 16,3 % eine Erkrankung im Stadium 3.

Nach Einleitung der Therapie mit Patisiran in Studie 006 wurde bei Patienten, die zuvor Placebo erhalten hatten, ein klinischer Nutzen beobachtet, was anhand stabiler Messwerte der Krankheitsmanifestation gezeigt wurde. Wenngleich diese Patienten eine Stabilisierung ihrer Erkrankung erreichten, blieben die Messwerte der Krankheitsmanifestation im Vergleich zur zuvor mit Patisiran behandelten Gruppe schlechter, was für die frühzeitige Einleitung der Behandlung mit Patisiran nach Einsetzen der Symptome spricht. Eine bis einschließlich zum 3-Jahres-Zeitpunkt fortgesetzte Behandlung mit Patisiran über verschiedene Krankheitsstadien hinweg ergab einen anhaltenden Nutzen.

Empfänger von Lebertransplantationen

In einer offenen Studie wurden 23 Patienten mit hATTR-Amyloidose und Progression der Polyneuropathie nach Erhalt einer Lebertransplantation mit Patisiran in einer Dosis von 300 Mikrogramm pro kg mittels i.v. Infusion einmal alle 3 Wochen behandelt. Die mediane Zeit von der Transplantation bis zur ersten Patisiran-Dosis betrug 9,4 Jahre, und die mediane Dauer der Patisiran-Behandlung betrug 13,1 Monate. Alle Patienten erhielten eine Begleittherapie mit Immunsuppressiva. Die Studie ergab eine statistisch signifikante mediane Reduktion der TTR-Konzentrationen im Serum von 91 % gegenüber Baseline ($p < 0,001$). Die Patienten wiesen außerdem stabile oder verbesserte Wirksamkeitspunkte in Monat 12 im Vergleich zu Baseline auf. Dies stand im Einklang mit den Erkenntnissen aus der placebokontrollierten Studie zu Patisiran.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Onpattro eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei hATTR-Amyloidose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Onpattro wurden durch Messung der Plasmaspiegel von Patisiran und der Lipidkomponenten DLin-MC3-DMA und PEG₂₀₀₀-C-DMG charakterisiert.

Resorption

Mehr als 95 % von Patisiran im Kreislauf sind mit Lipid-Nanopartikeln assoziiert. Bei dem Dosisschema von 300 Mikrogramm pro kg alle 3 Wochen wurde der Steady State nach 24-wöchiger Behandlung erreicht. Die geschätzte mittlere \pm SD Spitzenkonzentration (C_{max}), Talkonzentration (C_{trough}) und Fläche unter der Kurve (AUC_{τ}) im Steady State von Patisiran betragen jeweils $7,15 \pm 2,14 \mu\text{g/ml}$, $0,021 \pm 0,044 \mu\text{g/ml}$ und $184 \pm 159 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Die Akkumulation der AUC_{τ} betrug das 3,2-Fache im Steady State im Vergleich zur Erstdosis.

Die geschätzte mittlere \pm SD C_{max} , C_{trough} und AUC_{τ} im Steady State von DLin-MC3-DMA betragen jeweils $40,2 \pm 11,5 \mu\text{g/ml}$, $1,75 \pm 0,698 \mu\text{g/ml}$ und $1403 \pm 105 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Die Akkumulation der AUC_{τ} betrug das 1,76-Fache im Steady State im Vergleich zur Erstdosis.

Die geschätzte mittlere \pm SD C_{max} , C_{trough} und AUC_{τ} im Steady State von PEG₂₀₀₀-C-DMG betragen jeweils $4,22 \pm 1,22 \mu\text{g/ml}$, $0,0236 \pm 0,0093 \mu\text{g/ml}$ und $145 \pm 64,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Es gab keine Akkumulation der AUC_{τ} im Steady State im Vergleich zur Erstdosis.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Onpattro ist gering, und es wurde bei humanem Serumalbumin und humanem α 1-Säureglykoprotein in vitro eine Bindung von $\leq 2,1$ % beobachtet. Bei dem Dosisschema von 300 Mikrogramm pro kg alle 3 Wochen betrug das mittlere \pm SD Steady-State-Verteilungsvolumen (V_{ss}) von Patisiran, DLin-MC3-DMA und PEG₂₀₀₀-C-DMG jeweils $0,26 \pm 0,20 \text{ l/kg}$, $0,47 \pm 0,24 \text{ l/kg}$ und $0,13 \pm 0,05 \text{ l/kg}$.

Biotransformation

Patisiran wird von Nukleasen in Nukleotide verschiedener Längen metabolisiert. DLin-MC3-DMA wird primär durch Hydrolyse zu 4-Dimethylaminobutansäure (DMBA) metabolisiert. PEG₂₀₀₀-C-DMG wird kaum bis gar nicht metabolisiert.

Elimination

Bei dem Dosisschema von 300 Mikrogramm pro kg alle 3 Wochen betrug die mittlere \pm SD Steady-State-Plasmaclearance (CL_{ss}) von Patisiran $3,0 \pm 2,5 \text{ ml/h/kg}$. Die mittlere \pm SD terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) von Patisiran betrug $3,2 \pm 1,8$ Tage. Weniger als 1 % Patisiran in der verabreichten Dosis wurde intakt im Urin wiedergefunden.

Die geschätzte mittlere \pm SD Steady-state- CL_{ss} von DLin-MC3-DMA betrug $2,1 \pm 0,8 \text{ ml/h/kg}$. Etwa 5,5 % DLin-MC3-DMA wurde nach 96 Stunden als Metabolit (DMBA) im Urin wiedergefunden.

Die geschätzte mittlere \pm SD Steady-state- CL_{ss} von PEG₂₀₀₀-C-DMG betrug $2,1 \pm 0,6 \text{ ml/h/kg}$. Bei Ratten und Affen wurde PEG₂₀₀₀-C-DMG unverändert in der Gallenflüssigkeit ausgeschieden. Die Ausscheidung von PEG₂₀₀₀-C-DMG beim Menschen wurde nicht gemessen.

Linearität/Nichtlinearität

Innerhalb des Bereichs, der in klinischen Studien beurteilt wurde (10 bis 500 Mikrogramm pro kg), nahm die Exposition gegenüber Patisiran und den Lipidkomponenten (DLin-MC3-DMA und PEG₂₀₀₀-C-DMG) proportional mit der Dosiserhöhung zu. Patisiran und die Lipidkomponenten weisen unter chronischer Dosierung bei dem Dosisschema von 300 Mikrogramm pro kg alle 3 Wochen eine lineare und zeitunabhängige Pharmakokinetik auf.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Eine Erhöhung der Patisiran-Dosis führte zu einer größeren TTR-Reduktion, wobei maximale Reduktionen auf einem Plateau der Patisiran-Exposition mit einer Dosierung von 300 Mikrogramm pro kg alle 3 Wochen erreicht wurden.

Wechselwirkungen

Die Bestandteile von Onpattro sind keine Inhibitoren oder Induktoren von Zytochrom-P450-Enzymen oder –Transportern, mit Ausnahme von CYP2B6 (Siehe Abschnitt 4.5). Patisiran ist kein Substrat von Zytochrom-P450-Enzymen.

Besondere Patientengruppen

Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

In den klinischen Studien wurden keine signifikanten Unterschiede bei den pharmakokinetischen Parametern oder der TTR-Reduktion im Steady State nach Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit (nicht-kaukasisch vs. kaukasisch) identifiziert.

Gewicht

Für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 110 kg sind keine Daten verfügbar.

Ältere Patienten

In der placebokontrollierten Studie waren 62 Patienten (41,9 %) unter Behandlung mit Onpattro ≥ 65 Jahre alt und 9 Patienten (6,1 %) ≥ 75 Jahre alt. Bei den pharmakokinetischen Parametern oder der TTR-Reduktion im Steady State gab es zwischen den Patienten im Alter von < 65 und ≥ 65 Jahren keine signifikanten Unterschiede.

Leberfunktionsstörung

Populationsbasierte pharmakokinetische und pharmakodynamische Analysen zeigten keine Auswirkung einer leichten Leberfunktionsstörung (Bilirubin ≤ 1 x ONG und AST > 1 x ONG oder Bilirubin $> 1,0$ bis $1,5$ x ONG und beliebiger AST-Wert) auf die Patisiran-Exposition oder TTR-Reduktion im Vergleich zu Patienten mit einer normalen Leberfunktion. Onpattro wurde nicht bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung untersucht.

Lebertransplantation

In einer klinischen Studie mit Patienten mit hATTR-Amyloidose, die sich zuvor einer Lebertransplantation unterzogen hatten, waren die pharmakokinetischen Parameter im Steady-State und die TTR-Reduktion vergleichbar mit den entsprechenden Werten von Patienten, die keine Lebertransplantation erhalten hatten.

Nierenfunktionsstörung

Populationsbasierte pharmakokinetische und pharmakodynamische Analysen zeigten keine Auswirkung einer leichten oder mittelschweren Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 bis < 90 ml/Min/1,73m²) auf die Patisiran-Exposition oder TTR-Reduktion im Vergleich zu Patienten mit einer normalen Nierenfunktion. Onpattro wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxikologie

Die Leber und Milz waren die primären Zielorgane der Toxizität sowohl bei Ratten als auch Affen. Die intravenöse Verabreichung von Onpattro führte zu Anstiegen der Lebermarker im Serum (Alaninaminotransferase [ALT], AST, alkalische Phosphatase [ALP] und/oder Gesamtbilirubin) und histopathologischen Befunden in der Leber (hepatozelluläre/Einzelzellnekrose, Entzündung, Pigmentablagerung und/oder monozytäre Infiltration) bei Dosen > 100 Mikrogramm pro kg alle 4 Wochen bzw. $> 1,0$ mg/kg alle 3 Wochen bei Ratten bzw. Affen. In der Milz wurde bei Ratten eine lymphoide Atrophie/Nekrose und Histiozytose in der weißen Pulpa beobachtet, und bei Affen eine Hypozellularität der roten Pulpa. Im Allgemeinen wurden alle am Ende der Dosisgabe in den Toxizitätsstudien an Ratten und Affen beobachteten Befunde am Ende des 60 - 90-tägigen Erholungsabschnitts nicht bzw. mit verminderter Schwere beobachtet, was darauf hinweist, dass die Toxizitäten reversibel bzw. teilweise reversibel waren.

Im Allgemeinen zeigten alle am Ende der Dosisgabe in den Toxizitätsstudien an Ratten und Affen beobachteten Befunde entweder eine vollständige Erholung oder es wurde am Ende des 60 - 90-tägigen Erholungsabschnitts eine verminderte Schwere beobachtet, was darauf hinweist, dass die Toxizitäten zumindest teilweise reversibel waren.

Genotoxizität/Karzinogenität

Onpattro zeigte kein genotoxisches Potenzial in vitro und in vivo und war bei transgenen rasH2-Mäusen nicht kanzerogen.

Reproduktionstoxizität

Bei Ratten konnte keine Auswirkung auf die Fertilität der Männchen oder Weibchen oder auf die embryofetale Entwicklung oder die prä-/postnatale Entwicklung festgestellt werden, obwohl parentale Rückgänge von TTR (≥ 90 %), Thyroxin (≥ 66 %) und Vitamin A (≥ 75 %) im Serum bei Verwendung eines Ratten-spezifischen Surrogats zu Patisiran auftraten.

Bei Kaninchen wurden bei Anwendung von Onpattro Spontanaborte, ein verringertes embryofetales Überleben und ein verringertes Körpergewicht der Feten beobachtet, wenn mütterlich toxische Dosen von ≥ 1 mg/kg (äquivalente Dosis beim Menschen [*Human Equivalent Dose*, HED] 3,2-mal höher als die empfohlene Dosis für den Menschen [*Recommended Human Dose*, RHD]) verabreicht wurden. Da Patisiran bei Kaninchen nicht pharmakologisch aktiv ist, sind diese Auswirkungen nicht auf die Rückgänge von TTR, Thyroxin oder Vitamin A zurückzuführen.

Die intravenöse Verabreichung von Onpattro hatte keine Auswirkung auf Beurteilungen der männlichen Fortpflanzung bei geschlechtsreifen Cynomolgus-Affen.

Patisiran war bei säugenden Ratten nicht in der Milch vorhanden, obgleich geringe Mengen der Lipidkomponenten DLin-MC3-DMA und PEG₂₀₀₀-C-DMG in der Milch nachweisbar waren (bis zu 7 % der einhergehenden mütterlichen Plasmaspiegel). Hinsichtlich der Jungtiere kam es zu keinen Nebenwirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[(all-Z)-Heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl][4-(dimethylamino)butanoat]
[(2R)-2,3-Bis(tetradecyloxy)propyl](N-{3-[omega-methoxypoly(oxyethylen)<n>-alpha-yl]propyl}carbamat), n = ca. 47

Colfoscerilstearat

Cholesterol

Dinatriumphosphat 7 H₂O

Kaliumdihydrogenphosphat

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Nicht angebrochene Durchstechflaschen

3 Jahre.

Nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 16 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Die Aufbewahrung darf bei 2–8 °C oder bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) 16 Stunden, einschließlich der Infusionszeit, nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

Wenn keine Kühlung vorhanden ist, kann Onpattro bis zu 14 Tage lang bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glas-Durchstechflasche vom Typ I mit einem Chlorbutylstopfen und einer Flip-off-Kappe aus Aluminium.

Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Onpattro muss vor der intravenösen Infusion mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden. Die verdünnte Infusionslösung muss von medizinischem Fachpersonal wie folgt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden:

- Onpattro aus dem Kühlschrank nehmen. Nicht schütteln oder herumwirbeln.
- Durchstechflasche verwerfen, falls sie eingefroren war.
- Visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Nicht verwenden, wenn Verfärbungen oder Fremdpartikel vorhanden sind. Onpattro ist eine weiße bis cremefarbene, opaleszente, homogene Lösung. An der Innenseite der Durchstechflasche, typischerweise an der Übergangsstelle zwischen Flüssigkeit und Kopfraum, kann ein weißer bis cremefarbener Belag zu beobachten sein. Die Produktqualität wird durch ein Vorhandensein des weißen bis cremefarbenen Belags nicht beeinträchtigt.
- Die benötigte Menge Onpattro basierend auf der empfohlenen Dosierung nach Gewicht berechnen (siehe Abschnitt 4.2).
- Den gesamten Inhalt einer oder mehrerer Durchstechflaschen in eine einzelne sterile Spritze aufziehen.
- Onpattro durch einen sterilen 0,45-µm-Spritzenfilter aus Polyethersulfon (PES) in ein steriles Behältnis filtrieren.
- Die benötigte Menge an filtriertem Onpattro mithilfe einer sterilen Spritze aus dem sterilen Behältnis entnehmen.
- Die benötigte Menge an filtriertem Onpattro in einem Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) auf ein Gesamtvolumen von 200 ml verdünnen. Die verwendeten Infusionsbeutel müssen frei von Diethylhexylphthalat (DEHP) sein.
- Den Beutel vorsichtig umdrehen, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln. Nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder verdünnen.
- Nicht verwendete Reste von Onpattro sind zu verwerfen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1320/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27 August 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. April 2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Niederlande

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Einführung von Onpattro in jedem der Mitgliedsstaaten (MS) muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde auf den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten und aller weiteren Aspekte des Programms verständigen.

Der Inhaber der Genehmigung muss sicherstellen, dass in jedem MS, in dem Onpattro vermarktet wird, dem medizinischen Fachpersonal und den Patienten die Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt werden, um eine sichere und nachhaltige Anwendung des Arzneimittels in häuslicher

Umgebung sicherzustellen, sodass das schwerwiegende Risiko von infusionsbedingten Reaktionen (IRRs) verhindert und/oder verringert wird.

Das Schulungsmaterial für medizinisches Fachpersonal muss Informationen zu den folgenden Themen enthalten:

- Eignung eines Patienten für die Infusion zu Hause;
- Voraussetzungen für die Infusion zu Hause, einschließlich Verfügbarkeit und zeitnahe Verabreichung der entsprechenden Prämedikation;
- Die angemessene Infusionsrate;
- Anzeichen und Symptome von IRRs;
- Erforderliche Maßnahme bei IRRs und im Notfall;
- Schritte zur Verhinderung zukünftiger IRRs;
- Gründe, aus denen medizinisches Fachpersonal abwägen sollten, ob der Patient die Infusionen zu Hause einstellen und zur Verabreichung der Infusionen in der Klinik zurückkehren sollte.

Das Schulungsmaterial für Patienten (ein Leitfaden für Infusionen zu Hause mit allen Schritten zur Verabreichung Infusionen zu Hause) muss Informationen zu den folgenden Themen enthalten:

- Wie wird eine Infusion verabreicht;
- Das Risiko des Auftretens von IRRs;
- Anzeichen und Symptome von IRRs;
- Patienten sollten unmittelbar das medizinische Fachpersonal informieren, wenn sie Anzeichen und Symptome von IRRs erfahren.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Patisiran

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml enthält Patisiran-Natrium entsprechend 2 mg Patisiran.

Jede Durchstechflasche enthält Patisiran-Natrium entsprechend 10 mg Patisiran, als Lipid-Nanopartikel.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

[(all-Z)-Heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl][4-(dimethylamino)butanoat]
[(2R)-2,3-Bis(tetradecyloxy)propyl](N-{3-[omega-methoxypoly(oxyethylen)<n>-alpha-yl]propyl} carbamat), n = ca. 47

Colfoscerilstearat

Cholesterol

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O

Kaliumdihydrogenphosphat

Natriumchlorid

Wasser für Injektionszwecke

Lesen Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

10 mg/5 ml

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Intravenöse Anwendung nach Verdünnung.

Nicht schütteln oder herumwirbeln.

Nur zur einmaligen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/01320/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Onpattro

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Onpattro 2 mg/ml steriles Konzentrat
Patisiran
i.v. Anwendung nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Nicht schütteln oder herumwirbeln.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

10 mg/5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Patisiran

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Onpattro und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Onpattro beachten?
3. Wie ist Onpattro anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Onpattro aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Onpattro und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff in Onpattro ist Patisiran.

Onpattro ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer Krankheit, die in der Familie liegt und als hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bezeichnet wird.

hATTR-Amyloidose wird durch Probleme mit einem körpereigenen Protein namens „Transthyretin“ (TTR) verursacht.

- Dieses Protein wird hauptsächlich in der Leber produziert und transportiert Vitamin A und andere Substanzen im Körper.
- Bei Menschen mit dieser Krankheit verklumpen abnorm geformte TTR-Proteine und bilden Ablagerungen, die als „Amyloid“ bezeichnet werden.
- Amyloid kann sich an Nerven, Herz und anderen Stellen im Körper anhäufen und verhindern, dass diese normal funktionieren. Dadurch werden die Symptome der Krankheit verursacht.

Onpattro wirkt, indem es die Menge an TTR-Protein, das die Leber produziert, verringert.

- Dies bedeutet, dass das Blut weniger TTR-Protein enthält, welches Amyloid bilden kann.
- Dies kann dabei helfen, die Auswirkungen dieser Krankheit zu mindern.

Onpattro wird nur bei Erwachsenen angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Onpattro beachten?

Onpattro darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie jemals eine schwere allergische Reaktion auf Patisiran oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels hatten. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Onpattro erhalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Infusionsbedingte Reaktionen

Onpattro wird als Tropf in eine Vene verabreicht (als „intravenöse Infusion“ bezeichnet). Während der Behandlung mit Onpattro können Reaktionen auf die Infusion auftreten. Vor jeder Infusion erhalten Sie Arzneimittel, die dabei helfen, das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen zu verringern (siehe „Während der Behandlung mit Onpattro verabreichte Arzneimittel“ in Abschnitt 3).

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Anzeichen einer infusionsbedingten Reaktion haben. Diese Anzeichen sind zu Beginn des Abschnitts 4 aufgelistet.

Wenn Sie eine infusionsbedingte Reaktion haben, kann Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihre Infusion verlangsamen oder abbrechen, und es kann sein, dass Sie andere Arzneimittel zur Behandlung der Symptome einnehmen müssen. Wenn diese Reaktionen abklingen oder sich bessern, kann Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal entscheiden, erneut mit der Infusion zu beginnen.

Vitamin-A-Mangel

Die Behandlung mit Onpattro verringert die Menge an Vitamin A in Ihrem Blut. Ihr Arzt wird Ihren Vitamin-A-Spiegel messen. Wenn Ihr Vitamin-A-Spiegel niedrig ist, wird Ihr Arzt vor Beginn Ihrer Behandlung mit Onpattro warten, bis Ihr Vitamin-A-Spiegel sich wieder normalisiert hat und sich etwaige Symptome eines Vitamin-A-Mangels zurückgebildet haben. Symptome eines Vitamin-A-Mangels können sein:

- Verminderte Nachtsicht, trockene Augen, schlechtes Sehvermögen, undeutliches oder verschwommenes Sehen

Wenn Sie Sehstörungen oder andere Augenprobleme haben, während Sie mit Onpattro behandelt werden, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Wenn nötig wird Ihr Arzt Sie für eine genauere Untersuchung an einen Augenspezialisten überweisen.

Ihr Arzt wird Sie bitten, während der Behandlung mit Onpattro jeden Tag ein Vitamin-A-Ergänzungsmittel zu nehmen.

Sowohl zu hohe als auch zu niedrige Vitamin-A-Spiegel können die Entwicklung Ihres ungeborenen Kindes beeinträchtigen. Daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter zu Beginn der Behandlung mit Onpattro nicht schwanger sein und eine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Empfängnisverhütung“ unten).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden. Möglicherweise sagt Ihnen der Arzt, dass Sie Onpattro nicht mehr anwenden sollen. Ihr Arzt wird sicherstellen, dass sich Ihr Vitamin-A-Spiegel normalisiert hat, bevor Sie versuchen, schwanger zu werden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie ungeplant schwanger geworden sind. Möglicherweise sagt Ihnen der Arzt, dass Sie Onpattro nicht mehr anwenden sollen. Während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft sagt Ihnen der Arzt möglicherweise, dass Sie Ihre Vitamin-A-Ergänzung nicht mehr anwenden sollen. Während der letzten 6 Monate der Schwangerschaft sollten Sie mit der Einnahme des Vitamin-A-Ergänzungsmittels fortfahren, falls sich der Vitamin-A-Spiegel in Ihrem Blut noch

nicht wieder normalisiert hat, da in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft bei einem Vitamin-A-Mangel ein erhöhtes Risiko besteht.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Onpattro wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Anwendung von Onpattro zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Es ist wichtig, Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal mitzuteilen, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen, da Ihr Arzt möglicherweise die Dosierung ändern muss:

- Bupropion, ein Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen oder als Unterstützung zur Rauchentwöhnung
- Efavirenz, ein Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektion und AIDS

Schwangerschaft, Stillzeit und Empfängnisverhütung

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Frauen im gebärfähigen Alter

Onpattro senkt den Vitamin-A-Spiegel in Ihrem Blut. Vitamin A ist wichtig für die normale Entwicklung Ihres ungeborenen Kindes. Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, sollten Sie während der Behandlung mit Onpattro eine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal über geeignete Methoden zur Empfängnisverhütung. Vor Beginn der Behandlung mit Onpattro sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Schwangerschaft

Sie sollten Onpattro nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind, außer auf ausdrücklichen Rat Ihres Arztes. Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind und Onpattro anwenden möchten, sollten Sie eine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden.

Stillzeit

Bestandteile von Onpattro könnten in die Muttermilch übergehen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Sie abstillen oder die Behandlung mit Onpattro abbrechen sollten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird davon ausgegangen, dass Onpattro keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, ob Ihr Zustand es Ihnen erlaubt, ein Fahrzeug zu führen oder sicher Maschinen zu bedienen.

Onpattro enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 3,99 Milligramm (mg) Natrium (Hauptbestandteil von Koch-/Speisesalz) pro Milliliter (ml). Dies sind 0,2 % der empfohlenen maximalen diätetischen Natriumzufuhr pro Tag für einen Erwachsenen.

3. Wie ist Onpattro anzuwenden?

Wie viel Onpattro ist anzuwenden?

- Ihr Arzt wird ermitteln, wie viel Onpattro bei Ihnen anzuwenden ist – dies hängt von Ihrem Körpergewicht ab.
- Die empfohlene Dosis Onpattro beträgt 300 Mikrogramm pro Kilogramm (kg) Körpergewicht einmal alle 3 Wochen.

Wie ist Onpattro anzuwenden?

- Onpattro wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal verabreicht.
- Es wird als Tropf in eine Vene („intravenöse Infusion“) und normalerweise über etwa 80 Minuten verabreicht.

Wenn Sie keine Probleme mit Ihren Infusionen in der Klinik haben, kann Ihr Arzt mit Ihnen über die Möglichkeit sprechen, dass medizinisches Fachpersonal Ihnen die Infusionen zu Hause verabreicht.

Während der Behandlung mit Onpattro verabreichte Arzneimittel

Etwa 60 Minuten vor jeder Infusion von Onpattro erhalten Sie Arzneimittel, die dabei helfen, das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen zu verringern (siehe Abschnitt 4). Dazu gehören Antihistaminika, ein Kortikosteroid (entzündungshemmendes Arzneimittel) und ein Schmerzmittel.

Wie lange ist Onpattro anzuwenden?

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Onpattro anwenden müssen. Sie dürfen die Behandlung mit Onpattro nicht abbrechen, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie dazu an.

Wenn Sie eine größere Menge von Onpattro erhalten haben, als Sie sollten

Dieses Arzneimittel wird Ihnen von Ihrem Arzt oder medizinischem Fachpersonal verabreicht. In dem unwahrscheinlichen Fall, dass Ihnen zu viel (eine Überdosis) verabreicht wird, werden Sie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal auf Nebenwirkungen hin untersucht.

Wenn Sie die Anwendung von Onpattro verpasst haben

Wenn Sie einen Termin zur Verabreichung von Onpattro versäumen, fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, zu welchem Termin Ihre nächste Behandlung stattfinden sollte.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei Jedem auftreten müssen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen sind sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen).

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn während der Behandlung eines der folgenden Anzeichen einer infusionsbedingten Reaktion bei Ihnen auftritt. Möglicherweise muss die Infusion verlangsamt oder abgebrochen werden, und es kann sein, dass Sie andere Arzneimittel einnehmen müssen, um die Reaktion zu behandeln.

- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Körperschmerzen, einschließlich Schmerzen im Rücken, im Nacken oder in den Gelenken
- Kopfschmerzen
- Müdigkeitsgefühl (Erschöpfung)
- Schüttelfrost
- Schwindel
- Husten, Kurzatmigkeit oder sonstige Atembeschwerden
- Rötung des Gesichts oder Körpers (Hautrötung), Hitzegefühl der Haut, Ausschlag oder Juckreiz
- Beschwerden oder Schmerzen im Brustbereich
- Beschleunigter Herzschlag
- Niedriger oder hoher Blutdruck; manche Patienten sind während der Infusion aufgrund eines niedrigen Blutdrucks ohnmächtig geworden
- Schmerzen, Rötung, Brennen oder Schwellung an oder nahe der Infusionsstelle
- Anschwellen des Gesichts
- Veränderungen des Klangs oder Tons Ihrer Stimme (Heiserkeit)

Sonstige Nebenwirkungen

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schwellung der Arme oder Beine (peripheres Ödem)

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Schmerzen in den Gelenken (Arthralgie)
- Muskelkrämpfe (Muskelspasmen)
- Verdauungsstörungen (Dyspepsie)
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe)
- Rötung der Haut (Erythem)
- Schwindelgefühl oder Ohnmacht (Vertigo)
- Verstopfte oder laufende Nase (Rhinitis)
- Reizung oder Infektion der Atemwege (Sinusitis, Bronchitis)

Gelegentlich: kann bei bis zu 1 von 100 Infusionen auftreten

- Austreten des Arzneimittels in das umgebende Gewebe an der Infusionsstelle mit möglicher Schwellung oder Rötung

Wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Onpattro aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.

Wenn keine Kühlung vorhanden ist, kann Onpattro bis zu 14 Tage lang bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) gelagert werden.

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Alle Arzneimittel, die nicht mehr verwendet werden, werden von medizinischem Fachpersonal entsorgt. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Onpattro enthält

- Der Wirkstoff ist Patisiran.
- Jeder ml enthält Patisiran-Natrium entsprechend 2 mg Patisiran.
- Jede Durchstechflasche enthält Patisiran-Natrium entsprechend 10 mg Patisiran.
- Die sonstigen Bestandteile sind [(all-Z)-Heptatriaconta-6,9,28,31-tetraen-19-yl][4-(dimethylamino)butanoat], [(2R)-2,3-Bis(tetradecyloxy)propyl](N-{3-[omega-methoxypoly(oxyethylen)-n-alpha-yl]propyl} carbamat), n = ca. 47, Colfoscerilstearat, Cholesterol, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Kaliumdihydrogenphosphat; Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke (siehe „Onpattro enthält Natrium“ in Abschnitt 2).

Wie Onpattro aussieht und Inhalt der Packung

- Onpattro ist ein weißes bis cremefarbenes, opaleszentes homogenes Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).
- Onpattro wird in Packungen geliefert, die jeweils eine Durchstechflasche enthalten.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Alnylam Netherlands B.V.
Tél/Tel: 0800 81 443 (+32 234 208 71)
medinfo@alnylam.com

Malta

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715
medinfo@genesishpharmagroup.com

България

Genesis Pharma Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 969 3227
medinfo@genesishpharmagroup.com

Nederland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 08002820025 (+31 203697861)
medinfo@alnylam.com

Česká republika

Alnylam Czech s.r.o.
Tel: 800 050 450 (+420 234 092 195)
medinfo@alnylam.com

Danmark

Alnylam Sweden AB
Tlf: 433 105 15 (+45 787 453 01)
medinfo@alnylam.com

Deutschland

Alnylam Germany GmbH
Tel: 08002569526 (+49 8920190112)
medinfo@alnylam.com

Ελλάδα

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ Α.Ε
Τηλ: +30 210 87 71 500
medinfo@genesispharmagroup.com

España

Alnylam Pharmaceuticals Spain SL
Tel: 900810212 (+34 910603753)
medinfo@alnylam.com

France

Alnylam France SAS
Tél: 0805542656 (+33 187650921)
medinfo@alnylam.com

Hrvatska

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5813 652
medinfo@genesispharmagroup.com

Ireland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 1800 924260 (+353 818 882213)
medinfo@alnylam.com

Italia

Alnylam Italy S.r.l.
Tel: 800 90 25 37 (+39 02 89 73 22 91)
medinfo@alnylam.com

Κύπρος

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22765715
medinfo@genesispharmagroup.com

Luxembourg/Luxemburg

Alnylam Netherlands B.V.
Tél/Tel: 80085235 (+352 203 014 48)
medinfo@alnylam.com

Norge

Alnylam Sweden AB
Tlf: 800 544 00 (+472 1405 657)
medinfo@alnylam.com

Österreich

Alnylam Austria GmbH
Tel: 0800070339 (+43 720 778 072)
medinfo@alnylam.com

Polska

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 0800 000 218
medinfo@alnylam.com

Portugal

Alnylam Portugal
Tel: 707201512 (+351 707502642)
medinfo@alnylam.com

România

Genesis Biopharma Romania SRL
Tel: +40 21 403 4074
medinfo@genesispharmagroup.com

Slovenija

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5813 652
medinfo@genesispharmagroup.com

Slovenská republika

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 0800 601 253
medinfo@alnylam.com

Suomi/Finland

Alnylam Sweden AB
Puh/Tel: 0800 417 452 (+358 942 727 020)
medinfo@alnylam.com

Sverige

Alnylam Sweden AB
Tel: 020109162 (+46 842002641)
medinfo@alnylam.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Alnylam UK Ltd.
Tel: 08001412569 (+44 1628 878592)
medinfo@alnylam.com

Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország

Alnylam Netherlands B.V.
Tel/Sími: +31 20 369 7861
medinfo@alnylam.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäische Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Erforderliche Prämedikation

Alle Patienten sollten vor der Verabreichung von Onpattro eine Prämedikation erhalten, um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen (IRRs) zu senken. Jedes der folgenden Arzneimittel sollte am Tag der Onpattro-Infusion verabreicht werden, und zwar mindestens 60 Minuten vor Infusionsbeginn:

- Intravenöse Kortikosteroide (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent)
- Orales Paracetamol (500 mg)
- Intravenöse H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent)
- Intravenöse H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent)

Bei Arzneimitteln zur Prämedikation, die nicht zur intravenösen Anwendung zur Verfügung stehen oder die nicht vertragen werden, können die Äquivalente oral angewendet werden.

Wenn klinisch indiziert, können die Kortikosteroide in Schritten von höchstens 2,5 mg auf eine Minimaldosis von 5 mg Dexamethason (intravenös, IV) oder Äquivalent reduziert werden. Vor jeder Verringerung der Kortikosteroidprämedikation sollte der Patient mindestens 3 aufeinanderfolgende Infusionen von Onpattro ohne IRRs erhalten haben.

Bei Bedarf können zusätzliche oder höhere Dosen von einem oder mehreren der Prämedikationsarzneimittel angewendet werden, um das Risiko von IRRs zu senken.

Herstellung der Infusionslösung

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Onpattro muss vor der intravenösen Infusion mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnt werden. Die verdünnte Infusionslösung sollte von medizinischem Fachpersonal wie folgt unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden:

- Onpattro aus dem Kühlschrank nehmen. Nicht schütteln oder herumwirbeln.
- Durchstechflasche verwerfen, falls sie eingefroren war.
- Visuell auf Partikel und Verfärbung überprüfen. Nicht verwenden, wenn Verfärbungen oder Fremdpartikel vorhanden sind. Onpattro ist eine weiße bis cremefarbene, opaleszente, homogene Lösung. An der Innenseite der Durchstechflasche, typischerweise an der Übergangsstelle zwischen Flüssigkeit und Kopfraum, kann ein weißer bis cremefarbener Belag zu beobachten sein. Die Produktqualität wird durch ein Vorhandensein des weißen bis cremefarbenen Belags nicht beeinträchtigt.
- Die benötigte Menge Onpattro basierend auf der empfohlenen Dosierung nach Gewicht berechnen.
- Den gesamten Inhalt einer oder mehrerer Durchstechflaschen in eine einzelne sterile Spritze aufziehen.
- Onpattro durch einen sterilen 0,45-µm-Spritzenfilter aus Polyethersulfon (PES) in ein steriles Behältnis filtrieren.
- Die benötigte Menge an filtriertem Onpattro mithilfe einer sterilen Spritze aus dem sterilen Behältnis entnehmen.

- Die benötigte Menge an filtriertem Onpattro in einem Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) auf ein Gesamtvolumen von 200 ml verdünnen. Die verwendeten Infusionsbeutel müssen frei von Diethylhexylphthalat (DEHP) sein.
- Den Beutel vorsichtig umdrehen, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln. Nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder verdünnen.
- Nicht verwendete Reste von Onpattro sind zu verwerfen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.
- Onpattro enthält keine Konservierungsmittel. Die verdünnte Lösung sollte sofort nach Zubereitung verwendet werden. Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort eingesetzt wird, kann sie im Infusionsbeutel bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) oder bei 2–8 °C bis zu 16 Stunden lang (einschließlich Infusionszeit) aufbewahrt werden. Nicht einfrieren.

Anwendung

Onpattro ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.

- Onpattro muss vor der intravenösen Infusion verdünnt werden.
- Es ist ein Infusionsset zu verwenden, das einen 1,2-µm-Inline-Infusionsfilter aus Polyethersulfon (PES) enthält. Die Infusionssets müssen frei von Diethylhexylphthalat sein.
- Die verdünnte Onpattro-Lösung muss intravenös über etwa 80 Minuten bei einer anfänglichen Infusionsrate von etwa 1 ml/Min während der ersten 15 Minuten infundiert werden. Anschließend wird die Infusionsrate für den Rest der Infusion auf etwa 3 ml/Min erhöht. Die Infusionsdauer kann im Falle einer IRR verlängert werden.
- Onpattro muss über eine sichere und freie venöse Zugangsleitung verabreicht werden. Die Infusionsstelle sollte während der Verabreichung auf eine mögliche Infiltration hin überwacht werden. Eine vermutete Extravasation ist gemäß der lokalen Standardpraxis für nicht gewebeschädigende Substanzen zu behandeln.
- Der Patient sollte während der Infusion und, falls klinisch angezeigt, nach der Infusion beobachtet werden.
- Nach Abschluss der Infusion sollte das intravenöse Verabreichungsset mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) gespült werden, um sicherzustellen, dass das gesamte Arzneimittel verabreicht wurde.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Patisiran zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Angesichts der verfügbaren Daten zu Dysphonie aus klinischer (klinischen) Studie(n) sowie aus Spontanberichten mit in einigen Fällen einem engen zeitlichen Zusammenhang, positiver Dechallenge und/oder Rechallenge und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC-Rapporteur eine Kausalbeziehung zwischen Patisiran und Dysphonie zumindest für eine realistische Möglichkeit. Der PRAC-Rapporteur ist zu dem Schluss gelangt, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Patisiran enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Patisiran der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Patisiran enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.