

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Onpattro 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke ml bevat patisirannatrium in een hoeveelheid die equivalent is aan 2 mg patisiran.

Elke flacon bevat patisirannatrium in een hoeveelheid die equivalent is aan 10 mg patisiran en dat is geformuleerd als lipide nanodeeltjes.

### Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml concentraat bevat 3,99 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Witte tot gebroken witte, melkachtige, homogene oplossing (pH ongeveer 7).

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Onpattro is geïndiceerd voor de behandeling van erfelijke transthyretine-gemedieerde amyloïdose (hATTR-amyloïdose) bij volwassen patiënten met polyneuropathie in stadium 1 of stadium 2.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die bekend is met de behandeling van amyloïdose.

#### Dosering

De aanbevolen dosis Onpattro is 300 microgram per kg lichaamsgewicht, om de 3 weken via intraveneuze (i.v.) infusie toegediend.

De dosering is gebaseerd op het werkelijke lichaamsgewicht. Voor patiënten met een gewicht  $\geq 100$  kg is de aanbevolen maximale dosis 30 mg.

Behandeling dient zo vroeg mogelijk na het optreden van symptomen te worden gestart (zie rubriek 5.1). De beslissing om de behandeling voort te zetten bij patiënten bij wie de ziekte zich ontwikkelt tot polyneuropathie stadium 3 dient te worden genomen naar het inzicht van de arts op basis van het gehele voordeel en evaluatie van het risico (zie rubriek 5.1).

Het is aan te raden om patiënten die met Onpattro worden behandeld een vitamine A-supplement van ongeveer 2.500 IE vitamine A per dag te geven (zie rubriek 4.4).

### Vereiste premedicatie

Aan alle patiënten dient ter vermindering van het risico op infusiegerelateerde reacties (IRR's) voorafgaand aan de toediening van Onpattro premedicatie te worden gegeven (zie rubriek 4.4). Op de dag van de infusie van Onpattro dient minstens 60 minuten voorafgaand aan de start van de infusie elk van de volgende geneesmiddelen te worden gegeven:

- intraveneus toegediend corticosteroid (dexamethason 10 mg of equivalent)
- oraal toegediende paracetamol (500 mg)
- intraveneus toegediende H1-antagonist (difenhydramine 50 mg of equivalent)
- intraveneus toegediende H2-antagonist (ranitidine 50 mg of equivalent)

Voor premedicatiemiddelen die niet beschikbaar zijn voor intraveneuze toediening of die niet intraveneus worden verdragen, kunnen equivalente middelen oraal worden toegediend.

Indien klinisch geïndiceerd, mag het corticosteroid geleidelijk worden afgebouwd in stappen die niet groter zijn dan 2,5 mg tot een minimale dosis van 5 mg (i.v.) dexamethason of equivalent. De patiënt moet steeds ten minste 3 opeenvolgende i.v. infusies met Onpattro krijgen zonder IRR's voordat de corticosteroid-premedicatie wordt verlaagd.

Zo nodig kunnen er ter vermindering van het risico op IRR's extra doses of een hogere dosis van één of meer van de premedicatiemiddelen worden toegediend (zie rubriek 4.4 en 4.8).

### Gemiste dosis

Als een dosis is overgeslagen, moet Onpattro zo snel mogelijk worden toegediend.

- Als Onpattro binnen 3 dagen na de overgeslagen dosis wordt toegediend, moet de dosering volgens het oorspronkelijke schema van de patiënt worden voortgezet.
- Als Onpattro meer dan 3 dagen na de overgeslagen dosis wordt toegediend, moet de dosering daarna om de 3 weken worden voortgezet.

### Speciale patiëntengroepen

#### *Ouderen*

Er is bij patiënten van  $\geq 65$  jaar geen aanpassing van de dosis nodig (zie rubriek 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde leverinsufficiëntie (bilirubine  $\leq 1$  x bovengrens van normaal [ULN, *upper limit of normal*] en aspartaataminotransferase [ASAT]  $>1$  x ULN of bilirubine  $>1,0$  tot  $1,5$  x ULN en elke ASAT). Onpattro is niet onderzocht bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie en dient bij deze patiënten niet te worden gebruikt, tenzij het verwachte klinische voordeel opweegt tegen het mogelijke risico (zie rubriek 5.2).

#### *Nierinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR]  $\geq 30$  tot  $<90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Onpattro is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte en dient bij deze patiënten niet te worden gebruikt, tenzij het verwachte klinische voordeel opweegt tegen het mogelijke risico (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Onpattro bij kinderen of adolescenten  $< 18$  jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

## Wijze van toediening

Onpattro is voor intraveneus gebruik.

- Onpattro moet voorafgaand aan een intraveneuze infusie worden verdund (zie rubriek 6.6).
- Er moet een speciaal bestemde lijn met een infusieset met een 1,2 micron polyethersulfon (PES) in-lijn infusiefilter worden gebruikt. De infusiesets en lijnen moeten vrij zijn van bis(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP).
- De verdunde oplossing van Onpattro dient in ongeveer 80 minuten intraveneus te worden toegediend, met een initiële infusiesnelheid van ongeveer 1 ml/min gedurende de eerste 15 minuten en vervolgens met een hogere infusiesnelheid van ongeveer 3 ml/min voor de rest van de infusie. De duur van de infusie kan worden verlengd in het geval van een IRR (zie rubriek 4.4).
- Onpattro moet via een vrij stromende veneuze toegangslijn worden toegediend. De infusieplaats dient tijdens de toediening op mogelijke infiltratie te worden gecontroleerd. Vermoedelijke extravasatie dient te worden behandeld volgens de lokale standaardpraktijk voor niet-blaartrekkende middelen.
- De patiënt dient tijdens de infusie te worden geobserveerd en, indien klinisch geïndiceerd, na de infusie (zie rubriek 4.4).
- Na voltooiing van de infusie dient de intraveneuze toedieningsset te worden doorgespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), zodat al het geneesmiddel wordt toegediend.

Voor patiënten die in de kliniek minstens 3 infusies goed hebben verdragen, kan infusie van Onpattro thuis worden overwogen. De beslissing voor een patiënt om de infusies thuis te ontvangen, moet worden genomen na evaluatie en aanbeveling door de behandelend arts. Thuisinfusies moeten door een professionele zorgverlener worden uitgevoerd.

### **4.3 Contra-indicaties**

Ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylaxie) voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Infusiegerelateerde reacties

Er zijn IRR's waargenomen bij patiënten die met Onpattro zijn behandeld. Bij patiënten die een IRR ervoeren, ondervond de meerderheid de eerste IRR binnen de eerste 2 infusies (zie rubriek 4.8). In klinische onderzoeken waren de vaakst voorkomende symptomen van IRR's (gemeld bij  $\geq 2\%$  van de patiënten) blozen, rugpijn, misselijkheid, buikpijn, kortademigheid en hoofdpijn. IRR's kunnen ook hypotensie en syncope omvatten.

Om het risico op IRR's te verminderen, moeten de patiënten op de dag van de Onpattro-infusie, ten minste 60 minuten vóór de start van de infusie, met premedicatie worden behandeld (zie rubriek 4.2). Als er een IRR optreedt, dient er te worden overwogen om de infusie te vertragen of te onderbreken en een medische behandeling in te stellen (bijv. corticosteroïden of andere symptomatische behandeling), zoals klinisch geïndiceerd. Als de infusie wordt onderbroken, kan worden overwogen om de infusie met een lagere infusiesnelheid te hervatten nadat de symptomen zijn verdwenen. De infusie dient te worden gestaakt in geval van een ernstige of levensbedreigende IRR.

Sommige patiënten die IRR's ervaren, kunnen baat hebben bij een lagere infusiesnelheid of extra of hogere doses van één of meer van de premedicaties met daaropvolgende infusies, om het risico op IRR's te verminderen.

#### Vitamine A-deficiëntie

Door het verlagen van serum-TTR-eiwit leidt de Onpattro-behandeling tot een lagere serumconcentratie van vitamine A (retinol) (zie rubriek 5.1). Verlaagde serumconcentraties van

vitamine A onder de ondergrens van normaal dienen gecorrigeerd te worden en oculaire symptomen of tekenen als gevolg van een vitamine A-deficiëntie dienen beoordeeld te worden voordat de behandeling wordt gestart.

Patiënten die Onpattro krijgen dienen een orale suppletie van ongeveer 2.500 IE vitamine A per dag in te nemen om het mogelijke risico op oculaire toxiciteit als gevolg van een vitamine A-deficiëntie te beperken. Verwijzing voor oftalmologisch onderzoek wordt aanbevolen bij patiënten die oogklachten ontwikkelen die wijzen op een vitamine A-deficiëntie, met inbegrip van verminderd nachtzicht of nachtblindheid, aanhoudende droge ogen, oogontsteking, hoornvliesinfectie of cornea-ulceratie, hoornvliesverdikking of corneaperforatie.

Serumconcentraties van vitamine A mogen niet worden gebruikt als leidraad voor vitamine A-suppletie tijdens de behandeling met Onpattro (zie rubriek 4.5).

In de eerste 60 dagen van de zwangerschap kunnen zowel te hoge als te lage vitamine A-niveaus in verband worden gebracht met een verhoogd risico op foetale misvorming. Om die reden moet zwangerschap worden uitgesloten voordat met Onpattro wordt gestart en moeten vrouwen die zwanger kunnen worden doeltreffende anticonceptie toepassen. Als een vrouw zwanger wil worden, dient het gebruik van Onpattro en vitamine A-suppletie te worden gestaakt en dienen de serumconcentraties van vitamine A te worden gecontroleerd en naar de normale waarden te zijn teruggekeerd voordat de vrouw kan proberen zwanger te raken.

In geval van een ongeplande zwangerschap, dient de behandeling met Onpattro te worden gestaakt (zie rubriek 4.6). Het gebruik van vitamine A-suppletie dient tijdens het eerste trimester te worden gestaakt, tenzij de zwangere vrouw klinische tekenen van vitamine A-deficiëntie heeft. Als dergelijke tekenen aanwezig zijn, dient de vitamine A-suppletie niet hoger te zijn dan 2.500 IE per dag. Daarna dient de vitamine A-suppletie van 2.500 IE per dag te worden hervat in het tweede en derde trimester als de serumconcentraties van vitamine A niet naar de normale waarden zijn teruggekeerd vanwege het verhoogde risico op vitamine A-deficiëntie in het derde trimester.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 3,99 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen formele klinische geneesmiddelinteractie-onderzoeken uitgevoerd. Bij doses hoger dan de klinisch relevante dosis, werd inductie en tijdsafhankelijke remming van CYP2B6 *in vitro* waargenomen. Het netto-effect op CYP2B6-substraten (bijv. bupropion en efavirenz) *in vivo* is niet bekend. Van Onpattro wordt niet verwacht dat het interacties veroorzaakt of dat het wordt beïnvloed door remmers of inductoren van cytochroom P450-enzymen.

#### Testen op vitamine A

Serum-TTR is een drager van retinol-bindend eiwit, dat het transport van vitamine A in het bloed vergemakkelijkt. De behandeling met Onpattro verlaagt de serum-TTR-niveaus, wat leidt tot een lager retinol-bindend eiwitgehalte en vitamine A in het serum. Het transport en de opname van vitamine A in het weefsel kan, bij de afwezigheid van retinol-bindend eiwit, echter plaatsvinden door alternatieve mechanismen. Hierdoor geven laboratoriumtests voor serum vitamine A, tijdens de behandeling met Onpattro, niet de totale hoeveelheid vitamine A in het lichaam weer en dienen deze niet als richtsnoer te worden gebruikt voor de suppletie van vitamine A (zie rubriek 4.4 en 5.1).

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Behandeling met Onpattro verlaagt de serumconcentraties van vitamine A. Zowel te hoge als te lage vitamine A-niveaus kunnen in verband worden gebracht met een verhoogd risico op foetale misvorming. Daarom dient zwangerschap te worden uitgesloten voordat met de behandeling wordt gestart en dienen vruchtbare vrouwen tijdens de behandeling effectieve anticonceptie toe te passen. Als een vrouw van plan is om zwanger te worden, dient het gebruik van Onpattro en vitamine A-suppletie te worden gestaakt en dienen de serumconcentraties van vitamine A te worden gecontroleerd en naar de normale waarden te zijn teruggekeerd voordat de vrouw kan proberen zwanger te raken.

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Onpattro bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Vanwege het potentiële teratogene risico dat voortvloeit uit niet-gebalanceerde vitamine A-niveaus dient Onpattro niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij de klinische conditie van de vrouw behandeling noodzakelijk maakt. Als voorzorgsmaatregel dient vroeg in de zwangerschap een meting van het vitamine A-niveau en het schildklierstimulerend hormoon (TSH) van de moeder te worden verkregen (zie rubriek 5.3). In geval van een ongeplande zwangerschap dient de foetus nauwlettend gecontroleerd te worden, met name gedurende het eerste trimester (zie rubriek 4.4). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling met Onpattro effectieve anticonceptie gebruiken.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of Onpattro in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een risico voor de met moedermelk gevoede pasgeborene/zuigeling kan niet worden uitgesloten. Beschikbare toxicologische gegevens bij dieren hebben de uitscheiding van kleine hoeveelheden van de lipidecomponenten Dlin-MC3-DMA en PEG<sub>2000</sub>-C-DMG in melk aangetoond (zie rubriek 5.3).

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Onpattro moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van Onpattro op de menselijke vruchtbaarheid. In dierstudies werd geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid vastgesteld (zie rubriek 5.3).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van de farmacodynamische en farmacokinetische profielen wordt aangenomen dat Onpattro geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De bijwerkingen die het vaakst zijn gemeld bij patiënten die worden behandeld met Onpattro zijn perifeer oedeem (29,7%) en infusiegerelateerde reacties (18,9%). Eén patiënt (0,7%) beëindigde de behandeling tijdens de klinische onderzoeken als gevolg van een infusiegerelateerde reactie.

### Tabeloverzicht van bijwerkingen

De bijwerkingen worden in de vorm van MedDRA-voorkeurstermen binnen de systeem/orgaanklassen (SOC) volgens MedDRA volgens frequentie gepresenteerd. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De frequentie van de bijwerkingen wordt uitgedrukt in de volgende categorieën:

- Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )
- Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

**Tabel 1: Bijwerkingen van 300 microgram per kg Onpattro**

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bronchitis	Vaak
	Sinusitis	Vaak
	Rinitis	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Infusiegerelateerde reactie	Zeer vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vertigo	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Dyspepsie	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Erytheem	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie	Vaak
	Spierspasmen	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Perifeer oedeem	Zeer vaak
	Extravasatie	Soms

### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

#### Infusiegerelateerde reacties

Symptomen van IRR's omvatten, maar zijn niet beperkt tot: artralgie of pijn (waaronder rug-, nek- of musculoskeletale pijn), blozen (inclusief erytheem van het gezicht of warme huid), misselijkheid, buikpijn, dyspneu of hoest, dysfonie, ongemak op de borst of pijn op de borst, hoofdpijn, huiduitslag, pruritus, rillingen, duizeligheid, vermoeidheid, verhoogde hartslag of hartkloppingen, hypotensie (waaronder syncope), hypertensie, gezichts-oedeem.

In klinische onderzoeken kregen alle patiënten premedicatie met een corticosteroid, paracetamol en H1- en H2-blokkers om het risico op IRR's te verlagen. In de dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie had 18,9% van de met Onpattro behandelde patiënten IRR's tegenover 9,1% van de met placebo behandelde patiënten. Bij de met Onpattro behandelde patiënten was de ernst van alle IRR's licht (95,2%) dan wel matig (4,8%). Onder de Onpattro-behandelde patiënten die een IRR hadden, deed de eerste IRR zich bij 78,6% binnen de eerste 2 infusies voor. De frequentie van IRR's nam af met de tijd. Sommige patiënten hadden na 18 maanden behandeling nog steeds IRR's, en bij een aantal patiënten bleven IRR's frequent. Weinig IRR's leidden tot onderbreking van de infusie. Bij <1% van

de patiënten in klinische onderzoeken werd de toediening van Onpattro wegens IRR's permanent stopgezet. Zie rubriek 4.4 voor een klinische behandeling van IRR's.

#### Perifeer oedeem

In het placebogecontroleerd onderzoek werd bij 29,7% van de Onpattro-behandelde patiënten en bij 22,1% van de placebo-behandelde patiënten perifeer oedeem geconstateerd. Alle gevallen waren licht of matig in ernst en hebben niet geleid tot stopzetting van de behandeling. Bij Onpattro-behandelde patiënten deden de gevallen zich met de tijd minder vaak voor.

#### Extravasatie

Extravasatie is bij <0,5% van de infusies in klinische onderzoeken waargenomen. Tekenen en symptomen waren onder meer flebitis of tromboflebitis, zwelling op de infusie- of injectieplaats, dermatitis (subcutane ontsteking), cellulitis, erythem of roodheid op de injectieplaats, brandend gevoel of pijn op de injectieplaats.

#### Andere speciale patiëntengroep(en)

##### Ontvangers van een nieuwe lever door transplantatie

In een open-label onderzoek bij 23 patiënten met hATTR-amyloïdose met progressie van polyneuropathie na levertransplantatie was het veiligheidsprofiel van patisiran consistent met eerdere klinische onderzoeken (zie rubriek 5.1).

#### Immunogeniciteit

Antilichamen tegen Onpattro zijn onderzocht door antilichamen te meten die specifiek zijn voor PEG<sub>2000</sub>-C-DMG, een lipidecomponent die op het oppervlak van Onpattro blootgesteld wordt. In de placebo-gecontroleerde en klinische open-label onderzoeken ontwikkelde 7 van de 194 (3,6%) patiënten met hATTR amyloïdose antilichamen tegen Onpattro tijdens de behandeling. Een andere patiënt had al bestaande antilichamen tegen geneesmiddelen. Antilichaamtiter tegen geneesmiddelen waren laag en voorbijgaand zonder aanwijzingen voor een effect op klinische werkzaamheid, het veiligheidsprofiel of de farmacokinetische of farmacodynamische profielen van Onpattro.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

In geval van overdosering wordt aanbevolen dat de patiënt wordt gecontroleerd op klachten of symptomen van bijwerkingen en dat een symptomatische behandeling wordt gegeven, al naargelang is aangewezen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Overige geneesmiddelen werkzaam op het zenuwstelsel, ATC-code: N07XX12



## Werkingsmechanisme

Onpattro bevat patisiran, een dubbelstrengs klein interfererend ribonucleïnezuur (siRNA) dat specifiek gericht is op een genetisch geconserveerde sequentie in het 3'-niet-getranslateerde gebied van al het variante en wildtype TTR-mRNA. Patisiran is geformuleerd als lipidenanodeeltjes om het siRNA aan de hepatocyten af te geven, de primaire bron van TTR-eiwit in de bloedsomloop. Via een natuurlijk proces dat RNA-interferentie (RNAi) wordt genoemd, veroorzaakt patisiran de katalytische afbraak van TTR-mRNA in de lever, wat resulteert in een reductie van het serum-TTR-eiwit.

## Farmacodynamische effecten

Binnen 10 tot 14 dagen na een enkele dosis van 300 microgram Onpattro per kg nam de gemiddelde serum-TTR met ongeveer 80% af. Bij herhaalde toediening om de 3 weken was de gemiddelde afname van de serum-TTR na 9 en 18 maanden behandeling respectievelijk 83% en 84%. De afname van serum-TTR hield aan bij voortgezette dosering.

Serum-TTR is een drager van retinol-bindend eiwit, dat het transport van vitamine A in het bloed vergemakkelijkt. Gemiddelde reducties van serum-retinol-bindend eiwit van 45% en serum-vitamine A van 62% werden gedurende 18 maanden waargenomen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

## Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van Onpattro is onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek onder 225 patiënten met hATTR-amyloidose met een TTR-mutatie en symptomatische polyneuropathie. De patiënten werden 2:1 gerandomiseerd voor een behandeling om de 3 weken met 300 microgram per kg Onpattro of placebo via intraveneuze infusie gedurende 18 maanden. Alle patiënten kregen premedicatie met een corticosteroïde, paracetamol en H1- en H2-blokkers.

In het onderzoek ontvingen 148 patiënten Onpattro en ontvingen 77 patiënten een placebo. De gemiddelde leeftijd van de patiënt bij baseline was 62 jaar (bereik 24 tot 83 jaar) en 74% van de patiënten was man, 26% was vrouw. Negenendertig (39) verschillende TTR-mutaties waren vertegenwoordigd; de meest voorkomende ( $\geq 5\%$ ) waren V30M (43%), A97S (9%), T60A (7%), E89Q (6%) en S50R (5%). Ongeveer 10% van de patiënten had de V30M-mutatie en het vroege optreden van de symptomen ( $< 50$  jaar). Bij baseline had 46% van de patiënten ziektestadium 1 (onbelemmerde verplaatsing, meestal milde sensorische, motorische en autonome neuropathie in de onderste ledematen) en 53% had ziektestadium 2 (assistentie bij het verplaatsen vereist, meestal matige beperking, progressie naar de onderste ledematen, bovenste ledematen en romp). Ongeveer de helft (53%) van de patiënten had een eerdere behandeling met tafamidis meglumine of diflunisal. Negenenveertig procent (49%) en 50% van de patiënten hadden respectievelijk een New York Heart Association (NYHA)-klasse I of II. Ongeveer de helft van de patiënten (56%) voldeed aan vooraf gedefinieerde criteria voor uitbreiding van de ziekte naar het hart (gedefinieerd als baseline linkerventrikel [LV]-wanddikte  $\geq 13$  mm, zonder voorgeschiedenis van hypertensie of aortaklepaandoening). De demografie van de patiënt en de baselinekenmerken waren in evenwicht tussen de behandelingsgroepen, behalve dat een groter deel van de patiënten in de Onpattro-groep een niet-V30M-mutatie had (62% vs. 48%). Drieënnegentig procent (93%) van de met Onpattro behandelde en 62% van de met placebo behandelde patiënten volgden de volledige 18 maanden van de toegewezen behandeling.

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de verandering ten opzichte van baseline tot 18 maanden in gemodificeerde Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7). Dit eindpunt is een samengestelde maat voor motorische, sensorische en autonome polyneuropathie, inclusief beoordelingen van motorische sterkte en reflexen, kwantitatieve sensorische testen, zenuwgeleidingsstudies en posturale bloeddruk, met een score variërend van 0 tot 304 punten, waarbij een toegenomen score wijst op een verslechterde beperking.

Er werd na 18 maanden een statistisch significant voordeel van de mNIS+7 met Onpattro waargenomen in vergelijking met de placebo (Tabel 2). Er werden ook voordelen in vergelijking met placebo waargenomen met betrekking tot alle componenten van de mNIS+7. Er werden ook veranderingen waargenomen na 9 maanden, de eerste post-baselinebeoordeling in het onderzoek, waar behandeling met Onpattro leidde tot een behandelingsverschil van 16,0 punten, met een gemiddelde verandering t.o.v. de baseline van -2,0 punten in vergelijking met een toename van 14,0 punten met placebo. In een drempelanalyse van mNIS+7 (verandering t.o.v. de baseline van <0 punten) ervaaarde 56,1% van de met Onpattro behandelde patiënten versus 3,9% van de met de placebo behandelde patiënten een verbetering in de mNIS+7 ( $p < 0,001$ ).

Bij patiënten die met Onpattro werden behandeld traden er, in vergelijking met patiënten die met placebo werden behandeld, statistisch significante voordelen op met betrekking tot alle secundaire eindpunten (alle  $p < 0,001$ ) (tabel 2).

Het belangrijkste secundaire eindpunt was de verandering bij 18 maanden t.o.v. de baseline van de totale score van de vragenlijst Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN). De Norfolk QoL-DN-vragenlijst (door de patiënt gerapporteerd) heeft domeinen met betrekking tot de dunne zenuwvezels, de dikke zenuwvezels, de functie van de autonome zenuwen, symptomen en algemene dagelijkse levensverrichtingen, met een totale score die ligt tussen de -4 en 136, waarbij een hogere score wijst op een slechtere kwaliteit van leven. Bij 18 maanden werd er in vergelijking met placebo met betrekking tot alle domeinen van de Norfolk QoL-DN-vragenlijst een voordeel van Onpattro waargenomen en bij 51,4% van de met Onpattro behandelde patiënten trad er een verbetering in de kwaliteit van leven op (verandering van de Norfolk QoL-DN-score van <0 punten t.o.v. de baseline), tegenover bij 10,4% van de met de placebo behandelde patiënten. Er werd verbetering waargenomen na 9 maanden, de eerste beoordeling in het onderzoek na de baseline.

**Tabel 2: Resultaten voor klinische werkzaamheid van het placebogecontroleerde onderzoek**

Eindpunt <sup>a</sup>	Baseline, gemiddelde (SD)		Verandering ten opzichte van baseline na 18 maanden, LS-gemiddelde (SEM)		(Onpattro – Placebo) behandelingsverschil, LS-gemiddelde (95% BI)	p-waarde
	Onpattro N = 148	Placebo N = 77	Onpattro	Placebo		
<b>Primair</b>						
mNIS+7 <sup>b</sup>	80,9 (41,5)	74,6 (37,0)	-6,0 (1,7)	28,0 (2,6)	-34,0 (-39,9, -28,1)	$p < 0,001$
<b>Secundair</b>						
Norfolk QoL-DN <sup>b</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	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 looptest (m/sec) <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	970 (210)	990 (214)	-3,7 (9,6)	-119 (14,5)	116 (82, 149)	$p < 0,001$
COMPASS 31 <sup>b</sup>	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, standaarddeviatie; LS-gemiddelde, gecorrigeerde gemiddelde; SEM, standaardfout van het gemiddelde; BI, betrouwbaarheidsinterval; NIS-W, NIS-zwakte (spierkracht); R-ODS, Rasch-Built Overall Disability (door de patiënt gerapporteerde vermogen de algemene dagelijkse levensverrichtingen uit te voeren); 10 meter looptest (loopsnelheid); mBMI, gemodificeerde body-mass index (voedingstoestand); COMPASS 31, Composite

<sup>a</sup>Alle eindpunten zijn geanalyseerd met behulp van de mixed-effect model herhaalde metingen ('mixed-effect model repeated measures', MMRM)-methode.

<sup>b</sup>Een lager cijfer duidt op minder beperking/minder symptomen.

<sup>c</sup>Een hoger cijfer duidt op minder invaliditeit/minder beperking.

<sup>d</sup>mBMI: body mass index (BMI; kg/m<sup>2</sup>) vermenigvuldigd met serumalbumine (g/l); een hoger cijfer duidt op een betere voedingstoestand; de voedingstoestand viel al na 3 maanden ten gunste van Onpattro uit.

Patiënten die met Onpattro waren behandeld, hadden in vergelijking tot placebo gelijkaardige voordelen van de mNIS+7 en Norfolk QoL-DN-score voor wat betreft alle subgroepen, waaronder leeftijd, geslacht, ras, regio, NIS-score, V30E-mutatiestatus, eerder gebruik van tafamidis meglumine of diflunisal, ziektestadium, en patiënten met vooraf bepaalde hartaandoeningen. Patiënten hadden baat voor wat betreft alle TTR-mutaties en alle onderzochte ziekte-ernstniveaus.

Bij patiënten met vooraf gedefinieerde cardiale betrokkenheid gaven centraal beoordeelde echocardiogrammen afnames te zien in LV-wanddikte (LS-gemiddeld verschil: -0,9 mm [95% BI -1,7, -0,2]) en longitudinale belasting (LS-gemiddeld verschil: -1,37% [95% BI -2,48, -0,27]) met Onpattro ten opzichte van placebo. N-terminale pro-B-type natriuretische peptide (NT-proBNP) was 727 ng/l en 711 ng/l op baseline (geometrisch gemiddelde) bij patiënten die respectievelijk met Onpattro en met placebo waren behandeld. Na 18 maanden was de gecorrigeerde geometrische gemiddelde ratio ten opzichte van baseline 0,89 met Onpattro en 1,97 met placebo (ratio, 0,45;  $p < 0,001$ ), wat op een verschil duidt van 55% ten gunste van Onpattro.

#### Globaal open-label extensie-onderzoek

Van de 218 patiënten die een van de twee hoofdonderzoeken met patisiran (placebogecontroleerd onderzoek van 18 maanden [onderzoek 004] of open-label onderzoek van 2 jaar [onderzoek 003]) voltooiden, werden 211 patiënten (25 voorafgaand patisiran van onderzoek 003, 49 voorafgaand placebo en 137 voorafgaand patisiran van onderzoek 004) opgenomen in een globaal open-label extensieonderzoek (onderzoek 006). Alle patiënten in onderzoek 006 ontvingen om de 3 weken 300 microgram per kg patisiran via i.v. infusie. Bij baseline van onderzoek 006 had van de eerdere (onderzoek 004) patisiran- en placebogroepen respectievelijk 42,3% en 28,6% ziektestadium 1, 51,8% en 55,1% ziektestadium 2 en 5,8% en 16,3% ziektestadium 3.

Na de start van patisiran in onderzoek 006 werd bij patiënten die eerder een placebo kregen klinisch voordeel waargenomen, aangetoond door stabiele metingen van ziekteverschijnselen. Hoewel deze patiënten stabilisatie van hun ziekte bereikten, bleven de metingen van ziekteverschijnselen slechter vergeleken met de eerdere patisirangroep, wat de vroege start van behandeling met patisiran na het optreden van de symptomen ondersteunt. Voortgezette behandeling met patisiran tot en met jaar 3, over een reeks ziektestadia, resulteerde in een blijvend voordeel.

#### Ontvangers van een nieuwe lever door transplantatie

In een open-label onderzoek werden 23 patiënten met hATTR-amyloïdose en progressie van polyneuropathie na ontvangst van een nieuwe lever door transplantatie om de 3 weken behandeld met patisiran met een dosis van 300 microgram per kg via i.v.-infusie. De mediane tijd van transplantatie tot de eerste dosis patisiran was 9,4 jaar en de mediane duur van de behandeling met patisiran was 13,1 maanden. Alle patiënten kregen gelijktijdig immunosuppressiva. Het onderzoek liet een statistisch significante mediane verlaging zien van de TTR-serumconcentratie ten opzichte van baseline van 91% ( $p < 0,001$ ). De patiënten toonden ook stabiele of verbeterde werkzaamheidseindpunten in maand 12 in vergelijking met de baseline. Dit komt overeen met de bevindingen in het placebogecontroleerd patisiran-onderzoek.

## Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Onpattro in alle subgroepen van pediatrische patiënten met hATTR-amyloïdose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetische eigenschappen van Onpattro werden gekenmerkt door het meten van de plasmaconcentraties van patisiran en de lipidecomponenten DLin-MC3-DMA en PEG<sub>2000</sub>-C-DMG.

#### Absorptie

Meer dan 95% van patisiran in de bloedsomloop is geassocieerd met lipide nanodeeltjes. Bij het doseringsschema van 300 microgram per kg elke 3 weken, werd na 24 weken behandeling de steady-state bereikt. Het geschatte gemiddelde  $\pm$  SD steady-state piekconcentratie ( $C_{max}$ ), dalconcentratie ( $C_{dal}$ ) en oppervlakte onder de curve ( $AUC_{\tau}$ ) van patisiran waren respectievelijk  $7,15 \pm 2,14$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $0,021 \pm 0,044$   $\mu\text{g/ml}$  en  $184 \pm 159$   $\mu\text{g u/ml}$ . De accumulatie van de  $AUC_{\tau}$  was 3,2-voudig in steady-state in vergelijking met de eerste dosis.

De geschatte gemiddelde  $\pm$  SD steady-state  $C_{max}$ ,  $C_{dal}$  en  $AUC_{\tau}$  van DLin-MC3-DMA waren respectievelijk  $40,2 \pm 11,5$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $1,75 \pm 0,698$   $\mu\text{g/ml}$  en  $1.403 \pm 105$   $\mu\text{g u/ml}$ . De accumulatie van de  $AUC_{\tau}$  was 1,76-voudig in steady-state in vergelijking met de eerste dosis.

De geschatte gemiddelde  $\pm$  SD steady-state  $C_{max}$ ,  $C_{dal}$  en  $AUC_{\tau}$  van PEG<sub>2000</sub>-C-DMG waren respectievelijk  $4,22 \pm 1,22$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $0,0236 \pm 0,0093$   $\mu\text{g/ml}$  en  $145 \pm 64,7$   $\mu\text{g u/ml}$ . Er was geen accumulatie van de  $AUC_{\tau}$  in steady-state in vergelijking met de eerste dosis.

#### Distributie

De plasma-eiwitbinding van Onpattro is laag, met  $\leq 2,1\%$  binding waargenomen in vitro met humaan serumalbumine en humaan  $\alpha 1$ -zuur-glycoproteïne. Bij het doseringsschema van 300 microgram per kg elke 3 weken, was het gemiddelde  $\pm$  SD steady-state distributievolume ( $V_{ss}$ ) van patisiran, DLin-MC3-DMA en PEG<sub>2000</sub>-C-DMG respectievelijk  $0,26 \pm 0,20$  l/kg,  $0,47 \pm 0,24$  l/kg en  $0,13 \pm 0,05$  l/kg.

#### Biotransformatie

Patisiran wordt door nucleasen tot nucleotiden van verschillende lengtes gemetaboliseerd. DLin-MC3-DMA wordt primair gemetaboliseerd tot 4-dimethylaminobutyric acid (DMBA) door middel van hydrolyse. Er is weinig tot geen metabolisatie van PEG<sub>2000</sub>-C-DMG.

#### Eliminatie

Bij het doseringsschema van 300 microgram per kg elke 3 weken, was het gemiddelde  $\pm$  SD steady-state plasmaklaring ( $CL_{ss}$ ) van patisiran  $3,0 \pm 2,5$  ml/uur/kg. Het gemiddelde  $\pm$  SD terminale eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2\beta}$ ) van patisiran was  $3,2 \pm 1,8$  dagen. Minder dan 1% patisiran van de toegediende dosis werd intact in de urine teruggevonden.

De geschatte gemiddelde  $\pm$  SD steady-state  $CL_{ss}$  van DLin-MC3-DMA was  $2,1 \pm 0,8$  ml/u/kg. Ongeveer 5,5% van de DLin-MC3-DMA werd na 96 uur als metaboliet ervan (DMBA) in de urine teruggevonden.

De geschatte gemiddelde  $\pm$  SD steady-state  $CL_{ss}$  van PEG<sub>2000</sub>-C-DMG was  $2,1 \pm 0,6$  ml/u/kg. Bij ratten en apen werd PEG<sub>2000</sub>-C-DMG onveranderd uitgescheiden in de gal. De uitscheiding van PEG<sub>2000</sub>-C-DMG bij mensen is niet gemeten.

### Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan patisiran en de lipidecomponenten (DLin-MC3-DMA en PEG<sub>2000</sub>-C-DMG) nam evenredig toe met de dosisstijging over het bereik dat in klinische onderzoeken werd geëvalueerd (10 tot 500 microgram per kg). Patisiran en de lipidecomponenten vertonen lineaire en tijdsafhankelijke farmacokinetiek met chronische dosering bij het doseringsschema van 300 microgram per kg elke 3 weken.

### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Het verhogen van de dosis patisiran resulteerde in een toegenomen TTR-reductie, waarbij de maximale reductie werd afgevlakt bij patisiran-blootstellingen die werden verkregen bij een dosering van 300 microgram per kg elke 3 weken.

### Interacties

De bestanddelen van Onpattro zijn geen remmers of inductoren van cytochroom P450-enzymen of transporteiwitten, behalve voor CYP2B6 (zie rubriek 4.5). Patisiran is geen substraat van cytochroom P450-enzymen.

### Speciale patiëntengroepen

#### Geslacht en etnische afkomst

Klinische onderzoeken identificeerden geen belangrijke verschillen in de steady-state farmacokinetische parameters of de TTR-reductie op grond van geslacht of ras (niet-Kaukasisch versus Kaukasisch).

#### Gewicht

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een gewicht van  $\geq 110$  kg.

#### Ouderen

In het placebogecontroleerde onderzoek waren 62 (41,9%) van de met Onpattro behandelde patiënten  $\geq 65$  jaar oud en 9 (6,1%) van de patiënten  $\geq 75$  jaar oud. Er waren geen significante verschillen in steady-state farmacokinetische parameters of TTR-reductie tussen patiënten  $< 65$  jaar en  $\geq 65$  jaar oud.

#### Leverinsufficiëntie

Farmacokinetische en farmacodynamische populatieanalyses gaven geen invloed aan van een lichte leverfunctiestoornis (bilirubine  $\leq 1 \times \text{ULN}$  en ASAT  $> 1 \times \text{ULN}$ , of bilirubine  $> 1,0$  tot  $1,5 \times \text{ULN}$  en elke ASAT) op patisiran-blootstelling of TTR-reductie, in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. Onpattro is niet onderzocht bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie.

#### Levertransplantatie

In een klinisch onderzoek bij patiënten met hATTR-amyloïdose die eerder een levertransplantatie hadden ondergaan, waren de steady-state farmacokinetische parameters en TTR-reductie vergelijkbaar met die van patiënten zonder levertransplantatie.

#### Nierinsufficiëntie

Farmacokinetische en farmacodynamische populatieanalyses gaven geen invloed aan van een lichte of matige nierfunctiestoornis ( $\text{eGFR} \geq 30$  tot  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) op patisiran-blootstelling of

TTR-reductie, in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Onpattro is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### Algemene toxicologie

Lever en milt waren de belangrijkste doelorganen van toxiciteit bij zowel ratten als apen. Intraveneuze toediening van Onpattro leidde tot verhogingen van serumlevermarkers (alanine-aminotransferase [ALAT], ASAT, alkalische fosfatase [AF] en/of totaal bilirubine) en histopathologische bevindingen in de lever (hepatocellulaire/single-cel necrose, ontsteking, pigmentdepositie en/of monocytische infiltratie) bij doses >100 microgram per kg om de 4 weken en >1,0 mg/kg om de 3 weken bij respectievelijk ratten en apen. In de milt werd lymfoïde atrofie/necrose en histiocytose in de witte pulpa waargenomen bij ratten, en bij apen werd hypocellulariteit van de rode pulpa waargenomen.

In het algemeen werden alle bevindingen die werden waargenomen aan het einde van de dosering in de toxiciteitsonderzoeken bij ratten en apen, niet meer of met verminderde ernst waargenomen aan het einde van de herstelperiode van 60-90 dagen, wat aangeeft dat de toxiciteiten reversibel of gedeeltelijk reversibel waren.

#### Genotoxiciteit/Carcinogeniciteit

Onpattro vertoonde *in vitro* en *in vivo* geen genotoxisch potentieel en was niet carcinogeen bij transgene rasH2-muizen.

#### Reproductietoxiciteit

Bij ratten werden geen effecten op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid, de embryo-foetale ontwikkeling of de pre- of postnatale ontwikkeling waargenomen, terwijl afnames in serum TTR ( $\geq 90\%$ ), thyroxine ( $\geq 66\%$ ) en vitamine A-niveaus ( $\geq 75\%$ ) werden gezien bij de ouders met gebruikmaking van een ratspecifiek surrogaat van patisiran.

Bij maternale toxische doseringen van  $\geq 1$  mg/kg (equivalente dosis bij de mens [HED, *human equivalent dose*] 3,2 maal de aanbevolen dosis bij de mens [RHD, *recommended human dose*]) genereerde Onpattro bij konijnen spontane miskramen, verminderde embryo-foetale overleving en verminderd foetaal lichaamsgewicht. Aangezien patisiran farmacologisch niet actief is bij konijnen, zijn deze effecten niet het gevolg van afnames in TTR, thyroxine of vitamine A.

Intraveneuze toediening van Onpattro had geen effect op de uitslag van onderzoeken naar reproductie bij geslachtsrijpe mannelijke Java-ape.

Bij zogende ratten werd er geen patisiran in de melk aangetroffen, maar er werden wel kleine hoeveelheden van de lipidecomponenten DLin-MC3-DMA en PEG<sub>2000</sub>-C-DMG in de melk aangetroffen (maximaal 7% van de concentratie in het plasma van de moeder op dat moment). Er was geen sprake van nadelige effecten op de jongen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

DLin-MC3-DMA

((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraën-19-yl-4-(dimethylamino)-butanoaat)

PEG<sub>2000</sub>-C-DMG

( $\alpha$ -(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino}propyl)- $\omega$ -methoxy-polyoxyethyleen)

DSPC (1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine)

Cholesterol

Dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat  
Kaliumdiwaterstoffosfaat, watervrij  
Natriumchloride  
Water voor injecties

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

## 6.3 Houdbaarheid

### Ongeopende injectieflacons

3 jaar.

### Na verdunning

Er is chemische en fysieke in-use stabiliteit aangetoond gedurende 16 uur bij kamertemperatuur (tot 30°C). Vanuit microbiologisch standpunt wordt aanbevolen het product onmiddellijk te gebruiken. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de in-use bewaartijd en condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze niet langer zijn dan 16 uur bij 2°C tot 8°C of kamertemperatuur (tot 30°C), inclusief de infusietijd.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).  
Niet in de vriezer bewaren.

Als bewaring in de koelkast niet mogelijk is, kan Onpattro gedurende maximaal 14 dagen bij kamertemperatuur tot 25°C worden bewaard.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacon type I met een chloorbutyl stop en een aluminium afscheurbare dop.  
Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon met 5 ml concentraat.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Onpattro moet voorafgaand aan de intraveneuze infusie worden verdund met een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing. De verdunde oplossing voor infusie dient met behulp van een aseptische techniek als volgt door een professionele zorgverlener te worden bereid:

- Neem Onpattro uit de koelkast. Niet schudden of zwenken.
- Gooi de injectieflacon weg als deze bevroren is geweest.
- Inspecteer visueel op deeltjes en verkleuring. Niet gebruiken als verkleuring of vreemde deeltjes aanwezig zijn. Onpattro is een witte tot gebroken-witte, melkachtige, homogene oplossing. Er kan een witte tot gebroken witte coating worden waargenomen op het binnenoppervlak van de injectieflacon, meestal in de ruimte boven het vloeistofoppervlak. De kwaliteit van het product wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van de witte tot gebroken witte coating.
- Bereken het vereiste volume van Onpattro, gebaseerd op de aanbevolen op gewicht gebaseerde dosering (zie rubriek 4.2).
- Trek de volledige inhoud van een of meer injectieflacons in een steriele spuit.

- Filter Onpattro door een steriel 0,45 micron polyethersulfon (PES) spuitfilter in een steriele flacon.
- Trek met een steriele injectiespuit de benodigde hoeveelheid gefilterde Onpattro uit de steriele flacon op.
- Verdun het benodigde volume gefiltreerde Onpattro in een infusiezak met natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) tot een totaal volume van 200 ml. Gebruik infusiezakken zonder bis(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP).
- Keer de zak zachtjes om, om de oplossing te mengen. Niet schudden. Niet mengen of verdunnen met andere geneesmiddelen.
- Gooi het ongebruikte deel Onpattro weg. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1320/001

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 augustus 2018  
Datum van laatste verlenging: 04 april 2023

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.



## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Voordat Onpattro in elke lidstaat (MS) in de handel wordt gebracht, moeten de houder van de handelsvergunning (MAH) en de nationale bevoegde instantie (NCA) het eens zijn geworden over de inhoud en de indeling van het voorlichtingsmateriaal, inclusief communicatiemedia, distributiekkanalen en ander aspecten van het programma.

De MAH moet verzekeren dat in elke MS waar Onpattro in de handel wordt gebracht alle medische zorgverleners (HCP's) en patiënten het voorlichtingsmateriaal krijgen om een veilige en duurzame

toediening van het product thuis te verzekeren in het streven om de belangrijke geïdentificeerde risico's op infusiegerelateerde reacties (IRR's) te voorkomen en/of te beperken.

Het voorlichtingsmateriaal voor HCP's dient informatie te bevatten over:

- geschiktheid van de patiënt voor toediening van infusies thuis;
- vereisten voor toediening van infusies thuis, inclusief de beschikbaarheid en tijdige toediening van de juiste premedicatie;
- de juiste infusiesnelheid;
- tekenen en symptomen van IRR's;
- maatregelen die moeten worden ondernomen in geval van IRR's en noodgevallen;
- te overwegen stappen om verdere IRR's te voorkomen;
- redenen die de HCP ertoe aanzetten te overwegen of een patiënt de infusies thuis dient te stoppen en naar de kliniek dient terug te keren om daar de infusies te krijgen.

Het voorlichtingsmateriaal voor patiënten (een handleiding met de te nemen stappen om thuis infusies te geven) dient informatie te bevatten over:

- hoe de infusie wordt toegediend;
- de kans op IRR's;
- tekenen en symptomen van IRR's;
- wanneer patiënten de HCP onmiddellijk moeten informeren als ze een van de tekenen en symptomen van IRR's hebben.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Onpattro 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
patisiran

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke ml bevat patisirannatrium in een hoeveelheid die equivalent is aan 2 mg patisiran.

Elke flacon bevat patisirannatrium in een hoeveelheid die equivalent is aan 10 mg patisiran en dat is geformuleerd als lipide nanodeeltjes.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen:

DLin-MC3-DMA  
PEG<sub>2000</sub>-C-DMG  
DSPC  
Cholesterol  
Dinatriumwaterstoffosfaat-heptahydraat  
Kaliumdiwaterstoffosfaat, watervrij  
Natriumchloride  
Water voor injecties

Zie bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie  
10 mg/5 ml  
1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intraveneus gebruik na verdunning.  
Niet schudden of zwenken.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1320/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Onpattro

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Onpattro 2 mg/ml steriel concentraat  
patisiran  
IV gebruik na verdunning

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Niet schudden of zwenken.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

10 mg/5 ml

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Onpattro 2 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie patisiran**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Onpattro en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Onpattro en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

De werkzame stof in Onpattro is patisiran.

Onpattro is een geneesmiddel dat een ziekte behandelt die in families voorkomt en die erfelijke transthyretine-gemedieerde amyloïdose (hATTR-amyloïdose) heet.

hATTR-amyloïdose wordt veroorzaakt door problemen met een eiwit in het lichaam dat “transthyretine” (TTR) heet.

- Dit eiwit wordt voornamelijk in de lever aangemaakt en vervoert vitamine A en andere stoffen door het lichaam.
- Bij mensen met deze ziekte klonteren verkeerd gevormde TTR-eiwitten samen en vormen afzettingen die ‘amyloïden’ heten.
- Amyloïde kan zich rond de zenuwen, het hart en op andere plaatsen in het lichaam ophopen, en zo voorkomen dat ze normaal werken. Dit veroorzaakt de verschijnselen van de ziekte.

Onpattro werkt door verlaging van de hoeveelheid TTR-eiwit dat de lever maakt.

- Dit betekent dat er minder TTR-eiwit dat amyloïden kan vormen in het bloed voorkomt.
- Dit kan helpen om de gevolgen van deze ziekte te verminderen.

Onpattro wordt alleen voorgeschreven aan volwassenen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel of een van de andere bestanddelen van dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u niet zeker bent, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige voordat u Onpattro krijgt.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

### Infusiegerelateerde reacties

Onpattro wordt gegeven als een infusie in een ader (een ‘intraveneuze infusie’). Er kunnen tijdens de behandeling met Onpattro reacties op deze infusie optreden. Vóór elke infusie krijgt u geneesmiddelen die helpen om de kans op infusiegerelateerde reacties te verlagen (zie “Geneesmiddelen die tijdens de behandeling met Onpattro worden gegeven” in rubriek 3).

Vertel het uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u tekenen van een infusiegerelateerde reactie krijgt. Deze tekenen staan aan het begin van rubriek 4.

Als u een infusiegerelateerde reactie heeft, kan uw arts of verpleegkundige de infusie vertragen of stoppen. Het kan ook nodig zijn dat u andere geneesmiddelen moet nemen om de verschijnselen onder controle te krijgen. Wanneer deze reacties stoppen of beter worden, kan uw arts of verpleegkundige beslissen om de infusie opnieuw te beginnen.

### Vitamine A-tekort

De behandeling met Onpattro verlaagt de hoeveelheid vitamine A in uw bloed. Uw arts zal de vitamine A-waarden in uw bloed meten. Als uw vitamine A-waarden te laag zijn, zal uw arts wachten totdat u vitamine A-waarden zijn hersteld tot normale waarden en eventuele verschijnselen als gevolg van het vitamine A-tekort zijn opgelost voordat met de behandeling met Onpattro kan worden begonnen. Symptomen van vitamine A-tekort zijn onder andere:

- Afname van nachtzicht, droge ogen, slecht zicht, wazig of troebel zicht.

Als u problemen met uw zicht of andere oogproblemen heeft tijdens het gebruik van Onpattro, moet u uw arts raadplegen. Uw arts kan u doorverwijzen naar een oogspecialist voor een controle als dat nodig is.

Uw arts zal u vragen om tijdens de behandeling met Onpattro dagelijks een vitamine A-supplement in te nemen.

Zowel te hoge als te lage vitamine A-waarden kunnen uw ongeboren kind schade toebrengen. Daarom mogen vrouwen die zwanger kunnen worden niet zwanger zijn wanneer ze een behandeling met Onpattro beginnen en moeten ze effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken (zie de rubriek “Zwangerschap, borstvoeding en voorbehoedsmiddelen” hieronder).

Vertel het uw arts als u van plan bent zwanger te worden. Uw arts zal u waarschijnlijk vertellen dat u moet stoppen met Onpattro. Uw arts zal ervoor zorgen dat uw vitamine A-waarden weer op een normaal niveau zijn voordat u probeert zwanger te worden.

Vertel het uw arts als u ongepland zwanger raakt. Uw arts zal u mogelijk vertellen dat u moet stoppen met Onpattro. Tijdens de eerste 3 maanden van uw zwangerschap zal uw arts u waarschijnlijk vertellen dat u moet stoppen met uw vitamine A-supplementen. Tijdens de laatste 6 maanden van uw zwangerschap dient u het slikken van vitamine A-supplementen te hervatten als de vitamine A-waarden in uw bloed niet naar normale waarden zijn teruggekeerd, vanwege een verhoogd risico op vitamine A-tekort gedurende de laatste 3 maanden van uw zwangerschap.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Onpattro wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Onpattro nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan aan uw arts of verpleegkundige. Het is belangrijk dat u uw arts of verpleegkundige vertelt als u een van de volgende geneesmiddelen neemt, omdat uw arts de dosis mogelijk moet veranderen:

- bupropion, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om een depressie te behandelen of om u te helpen stoppen met roken;
- efavirenz, een geneesmiddel dat wordt gebruikt om een hiv-infectie of aids te behandelen.

### **Zwangerschap, borstvoeding en voorbehoedsmiddelen**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u Onpattro gebruikt.

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Onpattro verlaagt de vitamine A-waarde in uw bloed, wat belangrijk is voor een normale ontwikkeling van uw ongeboren kind. Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, moet u effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken tijdens de behandeling met Onpattro. Praat met uw arts of verpleegkundige over geschikte methoden van anticonceptie. Zwangerschap moet worden uitgesloten voordat met de behandeling met Onpattro mag worden begonnen.

#### Zwangerschap

U mag Onpattro niet gebruiken als u zwanger bent, tenzij uw arts u dat adviseert. Als u zwanger kunt worden en van plan bent Onpattro te gebruiken, moet u effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken.

#### Borstvoeding

De bestanddelen van Onpattro kunnen worden uitgescheiden in de moedermelk. Praat met uw arts over het stopzetten van de borstvoeding of het stopzetten van de behandeling met Onpattro.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er wordt verondersteld dat Onpattro geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Uw arts zal u vertellen of uw conditie u toestaat om veilig voertuigen te besturen of machines te gebruiken.

### **Onpattro bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat 3,99 milligram (mg) natrium (het hoofdbestanddeel van keukenzout) per milliliter (ml). Dit is 0,2% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium voor een volwassene.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

### **Hoeveel Onpattro wordt toegediend**

- Uw arts zal uitrekenen hoeveel Onpattro aan u toegediend zal worden: dit is afhankelijk van uw lichaamsgewicht.
- De gebruikelijke dosis Onpattro is 300 microgram per kilogram (kg) lichaamsgewicht, eenmaal per 3 weken toegediend.

### **Hoe Onpattro wordt gegeven**

- Onpattro zal door een arts of verpleegkundige aan u worden gegeven.
- Het wordt toegediend als een infusie in een ader ('intraveneuze infusie'), gewoonlijk gedurende ongeveer 80 minuten.

Als u geen problemen heeft met uw infusies in de kliniek, kan uw arts voorstellen dat een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg u uw infusies thuis geeft.

## **Geneesmiddelen die tijdens de behandeling met Onpattro worden gegeven**

Ongeveer 60 minuten vóór elke infusie van Onpattro krijgt u geneesmiddelen waarmee het risico op infusiegerelateerde reacties wordt verlaagd (zie rubriek 4). Deze omvatten middelen tegen onder andere allergische reacties (antihistaminica), een geneesmiddel dat ontstekingen onderdrukt (een corticosteroïde) en een pijnstiller.

## **Hoelang Onpattro kan worden gebruikt**

Uw arts zal u vertellen hoelang u Onpattro moet gebruiken. Stop niet met de behandeling met Onpattro, tenzij uw arts u dat zegt.

## **Heeft u te veel van dit middel gekregen?**

Dit geneesmiddel zal door uw arts of verpleegkundige aan u worden toegediend. In het onwaarschijnlijke geval dat u te veel wordt gegeven (een overdosis), zal uw arts of verpleegkundige u controleren op bijwerkingen.

## **Als u een dosis Onpattro hebt overgeslagen**

Als u een afspraak om Onpattro te krijgen mist, vraag dan uw arts of verpleegkundige wanneer u uw volgende behandeling kunt plannen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Infusiegerelateerde reacties**

Infusiegerelateerde reacties komen zeer vaak voor (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers).

Informeer uw arts of verpleegkundige onmiddellijk als u tijdens de behandeling één van de volgende verschijnselen van een infusiegerelateerde reactie krijgt. De infusie moet mogelijk worden vertraagd of gestopt en het kan nodig zijn dat u andere geneesmiddelen moet nemen om de reactie te behandelen.

- Buikpijn
- Misselijkheid
- Pijn in het lichaam, waaronder pijn in de rug, nek of gewrichten
- Hoofdpijn
- Vermoeidheid
- Koude rillingen
- Duizeligheid
- Hoesten, kortademigheid of andere ademhalingsproblemen
- Roodheid van het gezicht of lichaam (blozen), warme huid, huiduitslag of jeuk
- Ongemak of pijn op de borst
- Snelle hartslag
- Lage of hoge bloeddruk; sommige patiënten zijn tijdens de infusie flauwgevallen als gevolg van een lage bloeddruk
- Pijn, roodheid, branderig gevoel of zwelling op of nabij de infusieplaats
- Zwelling van het gezicht

- Veranderingen in de klank of toon van uw stem (heesheid)

### **Andere bijwerkingen**

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

**Zeer vaak voorkomend:** komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Zwelling van de armen of benen (perifeer oedeem)

**Vaak voorkomend:** komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Pijn in de gewrichten (artralgie)
- Spierspasmen
- Verstoorde spijsvertering (indigestie)/vol gevoel of pijn in de maagstreek, boeren, misselijkheid, braken en/of zuurbranden (dyspepsie)
- Kortademigheid (dyspneu)
- Roodheid van de huid (erytheem)
- Duizeligheid of zich flauw voelen (vertigo)
- Verstopte of lopende neus (rhinitis)
- Irritatie of ontsteking van de luchtwegen (sinusitis, bronchitis)

**Soms voorkomend:** komen voor bij minder dan 1 op de 100 infusies

- Lekkage van het geneesmiddel in het omliggende weefsel op de plaats van de infusie, waardoor zwelling en roodheid kunnen ontstaan

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van de bovengenoemde bijwerkingen opmerkt.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Als er geen koeling beschikbaar is, kan Onpattro voor maximaal 14 dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C) worden bewaard.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is patisiran.
- Elke ml bevat patisirannatrium in een hoeveelheid die overeenkomt met 2 mg patisiran.
- Elke flacon bevat patisirannatrium in een hoeveelheid die overeenkomt met 10 mg patisiran.
- De andere stoffen in dit middel zijn Dlin-MC3-DMA ((6Z,9Z,28Z,31Z)-heptatriaconta-6,9,28,31-tetraën-19-yl-4-(dimethylamino) butanoaat), PEG<sub>2000</sub>-C-DMG (α-(3'-{[1,2-di(myristyloxy)propanoxy]carbonylamino}propyl)-ω-methoxy-polyoxyethyleen), DSPC (1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine), cholesterol, dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat, watervrij kaliumdiwaterstoffosfaat, natriumchloride en water voor injecties (zie "Onpattro bevat natrium" in rubriek 2).

### Hoe ziet Onpattro eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Onpattro is een wit tot gebroken-wit, melkachtig, homogeen concentraat voor infusie-oplossing (steriel concentraat).
- Onpattro wordt geleverd in verpakkingen van elk één injectieflacon.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### 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@genesispharmagroup.com

#### България

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

#### Norge

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

#### Danmark

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

#### Österreich

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

#### Deutschland

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

#### Polska

Alnylam Netherlands B.V.  
Tel: 0800 000 218  
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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

**Vereiste premedicatie**

Aan alle patiënten dient ter vermindering van het risico op infusiegerelateerde reacties (IRR's) voorafgaand aan de toediening van Onpattro premedicatie te worden gegeven (zie rubriek 4.4). Op de

dag van de infusie van Onpattro dient minstens 60 minuten voorafgaand aan de start van de infusie elk van de volgende geneesmiddelen te worden gegeven:

- intraveneus toegediende corticosteroïd (dexamethason 10 mg of equivalent)
- oraal toegediende paracetamol (500 mg)
- intraveneus toegediende H1-blokker (difenhydramine 50 mg of equivalent)
- intraveneus toegediende H2-blokker (ranitidine 50 mg of equivalent)

Voor premedicatiemiddelen die niet beschikbaar zijn voor intraveneuze toediening of die niet intraveneus worden verdragen, kunnen equivalente middelen oraal worden toegediend.

Indien klinisch geïndiceerd, mag het corticosteroïd geleidelijk worden afgebouwd in stappen die niet groter zijn dan 2,5 mg tot een minimale dosis van 5 mg (i.v.) dexamethason of equivalent. De patiënt moet steeds ten minste 3 opeenvolgende i.v. infusies met Onpattro krijgen zonder IRR's voordat de corticosteroïde-premedicatie wordt verlaagd.

Zo nodig kunnen er ter vermindering van het risico op IRR's extra doses of een hogere dosis van één of meer van de premedicatiemiddelen worden toegediend (zie rubriek 4.4 en 4.8).

### Bereiding van de oplossing voor infusie

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Onpattro moet voorafgaand aan de intraveneuze infusie worden verdund met een 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing. De verdunde oplossing voor infusie dient met behulp van een aseptische techniek als volgt door een professionele zorgverlener te worden bereid:

- Neem Onpattro uit de koelkast. Niet schudden of zwenken.
- Gooi de injectieflacon weg als hij bevroren is geweest.
- Inspecteer visueel op deeltjes en verkleuring. Niet gebruiken als verkleuring of vreemde deeltjes aanwezig zijn. Onpattro is een witte tot gebroken-witte, melkachtige, homogene oplossing. Er kan een witte tot gebroken witte coating worden waargenomen op het binnenoppervlak van de injectieflacon, meestal in de ruimte boven het vloeistofoppervlak. De kwaliteit van het product wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van de witte tot gebroken witte coating.
- Bereken het vereiste volume van Onpattro, gebaseerd op de aanbevolen op gewicht gebaseerde dosering.
- Trek de volledige inhoud van een of meer injectieflacons in een steriele spuit.
- Filter Onpattro door een steriel 0,45 micron polyethersulfon (PES) spuitfilter in een steriele flacon.
- Trek met een steriele injectiespuit de benodigde hoeveelheid gefilterde Onpattro uit de steriele flacon op.
- Verdun het benodigde volume gefiltreerde Onpattro in een infusiezak met natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) tot een totaal volume van 200 ml. Gebruik infusiezakken die vrij zijn van bis(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP).
- Keer de zak zachtjes om, om de oplossing te mengen. Niet schudden. Niet mengen of verdunnen met andere geneesmiddelen.
- Gooi het ongebruikte deel Onpattro weg. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.
- Onpattro bevat geen conserveringsmiddelen. De verdunde oplossing dient direct na bereiding te worden toegediend. Indien de verdunde oplossing niet direct wordt gebruikt, bewaar deze tot 16 uur (inclusief infusietijd) in de infusiezak bij kamertemperatuur (tot 30°C) of bij 2°C tot 8°C. Niet in de vriezer bewaren.

### Toediening

Onpattro is voor intraveneus gebruik.

- Onpattro moet voorafgaand aan de intraveneuze infusie worden verdund.

- Er moet een speciaal bestemde lijn met een infusieset met een 1,2 micron PES in-lijn infusiefilter worden gebruikt. Er moeten infusiesets zonder bis(2-ethylhexyl)ftalaat (DEHP) worden gebruikt.
- De verdunde oplossing van Onpattro dient in ongeveer 80 minuten intraveneus te worden toegediend, met een initiële infusiesnelheid van ongeveer 1 ml/min gedurende de eerste 15 minuten en vervolgens met een hogere infusiesnelheid van ongeveer 3 ml/min voor de rest van de infusie. In geval van een IRR kan de infusieduur worden verlengd.
- Onpattro moet via een veilige en vrij stromende veneuze toegangslijn worden toegediend. De infusieplaats dient tijdens de toediening op mogelijke infiltratie te worden gecontroleerd. Vermoedelijke extravasatie dient te worden behandeld volgens de lokale standaardpraktijk voor niet-blaartrekkende middelen.
- De patiënt dient tijdens de infusie te worden geobserveerd en, indien klinisch geïndiceerd, na de infusie.
- Na voltooiing van de infusie dient de intraveneuze toedieningsset te worden doorgespoeld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), zodat al het geneesmiddel wordt toegediend.

**BIJLAGE IV**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE  
VOORWAARDEN  
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor patisiran, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over dysfonie uit klinisch(e) onderzoek(en) en spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen met een direct tijdsverband, een positieve wegname van de provocatie en/of herprovocatie en gezien een aannemelijk werkingsmechanisme, is de PRAC-rapporteur van mening dat een causaal verband tussen patisiran en dysfonie op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. De PRAC-rapporteur heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die patisiran bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

### **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor patisiran is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) patisiran bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.