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).

Weiße 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 (Famotidin 20 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 m^2) 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 gewebeschädigende 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 unausgeglichenen 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 PEG_{2000}-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 (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 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 führten 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 PEG_{2000}-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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und
Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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)

[a]Alle Endpunkte wurden anhand der Methode eines gemischten Modells für Messwiederholungen (mixed-effect model repeated measures, MMRM) analysiert.

[b]Eine niedrigere Zahl zeigt eine geringere Einschränkung/weniger Symptome an.

[c]Eine höhere Zahl zeigt eine geringere Behinderung/geringere Einschränkung an.

[d]mBMI: Body-Mass-Index (BMI; kg/m^2) 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) betrugen 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 PEG_{2000}-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 ± SD Spitzenkonzentration (C_{max}), Talkonzentration (C_{trough}) und Fläche unter der Kurve (AUCτ) im Steady State von Patisiran betrugen jeweils 7,15 ± 2,14 µg/ml, 0,021 ± 0,044 µg/ml und 184 ± 159 µg·h/ml. Die Akkumulation der AUCτ betrug das 3,2-Fache im Steady State im Vergleich zur Erstdosis.

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

Die geschätzte mittlere ± SD $C_{max,}$ C_{trough} und AUC_{τ} im Steady State von PEG_{2000}-C-DMG betrugen jeweils 4,22 ± 1,22 µg/ml, 0,0236 ± 0,0093 µg/ml und 145 ± 64,7 µg·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 α1-Säureglykoprotein in vitro eine Bindung von ≤ 2,1 % beobachtet. Bei dem Dosisschema von 300 Mikrogramm pro kg alle 3 Wochen betrug das mittlere ± SD Steady-State-Verteilungsvolumen (V_{ss}) von Patisiran, DLin-MC3-DMA und PEG_{2000}-C-DMG jeweils 0,26 ± 0,20 l/kg, 0,47 ± 0,24 l/kg und 0,13 ± 0,05 l/kg.

Biotransformation

Patisiran wird von Nukleasen in Nukleotide verschiedener Längen metabolisiert. DLin-MC3-DMA wird primär durch Hydrolyse zu 4-Dimethylaminobutansäure (DMBA) metabolisiert. PEG_{2000}-C-DMG wird kaum bis gar nicht metabolisiert.

Elimination

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

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

Die geschätzte mittlere ± SD Steady-state-CL_{ss} von PEG_{2000}-C-DMG betrug 2,1 ± 0,6 ml/h/kg. Bei Ratten und Affen wurde PEG_{2000}-C-DMG unverändert in der Gallenflüssigkeit ausgeschieden. Die Ausscheidung von PEG_{2000}-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 PEG_{2000}-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/1,73m^2) 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 PEG_{2000}-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
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H_2O
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

4 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

07/2026

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

DE: Verschreibungspflichtig
AT: Rezept-und apothekenplichtig