



Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Patisiran verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu ONPATTRO®

ONPATTRO® (Patisiran)

Pflichtinformation für Arzneimittel, für die eine Verabreichung als Heiminfusion mit der Zulassung vorgesehen ist.

Die Genehmigung dieser Schulungsmaterialien durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte lässt die für die Delegation von ärztlichen Tätigkeiten an Pflegefachkräfte im Zusammenhang mit Heiminfusionen geltenden rechtlichen Rahmenbedingungen unberührt.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
2. Eignung des Patienten für die Infusion zu Hause	3
3. Gabe von Patisiran	3
Für die Gabe von Patisiran notwendige ergänzende Medikamente	4
Gabe der Prämedikation	4
Herstellung der Infusionslösung	4
Verabreichung	5
Aufbewahrungsbedingungen für Patisiran	5
4. Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen (IRR)	6
Maßnahmen durch medizinisches Pflegepersonal im Falle einer IRR	7
Maßnahmen durch Ärzte im Falle einer IRR	7
Maßnahmen in Notfällen	8
In Betracht zu ziehende Schritte für die Verhinderung weiterer IRR	8
Folgende Gründe sind in Betracht zu ziehen um zu ermitteln, ob der Patient die Infusionen zu Hause abbrechen und für Infusionen wieder die Klinik aufsuchen sollte	8
5. Meldung von Nebenwirkungen	9
6. Weitere Informationen	9

1. Einleitung

Dieser Leitfaden richtet sich an Angehörige von Gesundheitsberufen, die Patienten während der Heiminfusion mit Patisiran betreuen. Er entbindet den behandelnden Arzt nicht von der Gewährleistung einer sicheren Behandlung. Hierzu gehört auch die Entscheidung, ob bei einem Patienten die Heiminfusion angewendet werden kann.

2. Eignung des Patienten für die Infusion zu Hause

Die Entscheidung, eine Behandlung zuhause durchzuführen, kann nur vom behandelnden Arzt in Absprache mit dem Patienten und/oder dem gesetzlichen Vertreter getroffen werden. Dabei sind die folgenden Punkte zu berücksichtigen:

- **Patisiran-Erfahrung in der Klinik**
 - Hat der Patient mindestens drei Patisiran-Infusionen in einem klinischen Umfeld erhalten und diese gut vertragen (d. h. ohne infusionsbedingte Reaktionen [Infusion-Related Reaction–IRR])?
- **Medizinische Umstände**
 - Ist der Patient medizinisch stabil?
- **Soziale und umgebungsbedingte Umstände**
 - Ist der Wohnsitz des Patienten für die Infusionstherapie zu Hause geeignet (z. B. hygienische Verhältnisse und ausreichend Platz für die Vorbereitung der Infusion sowie Strom-, Wasser- und Telefonanschluss)?

Um eine optimale Behandlung zu gewährleisten, muss das medizinische Pflegepersonal eine entsprechende Schulung erhalten haben. Vor Beginn der Heiminfusion muss das Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung vom Patienten unterzeichnet werden und dem Patienten bzw. dem gesetzlichen Vertreter ein Exemplar der Patienteninformationsbroschüre überreicht werden.

3. Gabe von Patisiran

Patisiran darf zu Hause nur durch eine für die Heiminfusion von Patisiran speziell geschulte Pflegekraft angewendet werden. Eine entsprechende Schulung wird von Alnylam Germany GmbH angeboten (siehe Abschnitt 6 für Kontaktdaten).

Die empfohlene Dosis von Patisiran beträgt 300 Mikrogramm pro kg Körpergewicht, appliziert über eine intravenöse (i.v.) Infusion einmal alle 3 Wochen. Die Dosierung basiert auf dem tatsächlichen Körpergewicht. Für Patienten mit einem Gewicht von ≥ 100 kg beträgt die empfohlene Höchstdosis 30 mg. Die verdünnte Patisiran-Lösung muss intravenös über etwa 80 Minuten bei einer anfänglichen Infusionsrate von etwa 1 ml/Min während der ersten 15 Minuten infundiert werden. Anschließend wird die Infusionsrate für den Rest der

Infusion auf etwa 3 ml/Min erhöht. Die Infusionsdauer kann im Falle des Auftretens einer infusionsbedingten Reaktion verlängert werden.

Für die Gabe von Patisiran notwendige ergänzende Medikamente

- Prämedikation (Kortikosteroid, Paracetamol, H1- und H2-Blocker)
- Medikamente zur Behandlung von IRR nach aktuellem medizinischen Standard, Einzusetzen nur nach ärztlicher Anweisung, siehe *Maßnahmen durch medizinisches Pflegepersonal im Falle einer IRR* (z. B. Epinephrin-Pen [Epi-Pen], i.v. Flüssigkeiten, Kortikosteroid, Antihistaminika, Paracetamol/Nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR])

Gabe der Prämedikation

Alle Patienten müssen vor der Gabe von Patisiran eine **Prämedikation** erhalten, um das Risiko von IRR zu reduzieren. Jedes der folgenden Arzneimittel sollte am Tag der Patisiran-Infusion **mindestens 60 Minuten vor Beginn der Infusion** gegeben werden:

- i.v. Kortikosteroid (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent)
- Orales Paracetamol (500 mg)
- i.v. H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent)
- i.v. H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent)

Für intravenös nicht verfügbare oder nicht verträgliche Prämedikation können äquivalente Medikamente auf oralem Wege gegeben werden.

Wenn klinisch indiziert, können die Kortikosteroide schrittweise reduziert werden. **Eine Reduktion der Prämedikation darf jedoch nicht zu Hause stattfinden, sondern ausschließlich in der Klinik.** Die Entscheidung über eine Infusion im häuslichen Umfeld kann im Anschluss an eine Reduktion nach drei gut vertragenen Infusionen in der Klinik wieder neu getroffen werden.

Herstellung der Infusionslösung

- Visuell auf Partikel und Verfärbung überprüfen. Nicht verwenden, wenn Verfärbungen oder Fremdpartikel vorhanden sind. Patisiran ist eine weiße bis cremefarbene, schillernde, homogene Lösung.
- Die benötigte Menge Patisiran basierend auf der empfohlenen Dosierung nach Gewicht berechnen. (siehe oben sowie Fachinformation Abschnitt 4.2).
- Den gesamten Inhalt einer oder mehrerer Durchstechflaschen in eine einzelne sterile Spritze aufziehen.
- Patisiran durch einen sterilen 0,45-µm-Spritzenfilter aus Polyethersulfon (PES) in einen sterilen Behälter filtrieren.
- Die benötigte Menge an filtriertem Patisiran mithilfe einer sterilen Spritze aus dem sterilen Behälter entnehmen.

- Die benötigte Menge an filtriertem Patisiran in einem Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) verdünnen, sodass eine Gesamtmenge von 200 ml vorliegt.

Verabreichung

- **Patisiran muss vor der intravenösen Infusion verdünnt werden.**
- Es ist eine dedizierte Leitung mit einem Infusionsset zu verwenden, das einen 1,2-µm-Inline-Infusionsfilter aus PES enthält. Die Infusionssets müssen frei von Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) sein.
- Die verdünnte Patisiran-Lösung sollte intravenös über etwa 80 Minuten bei einer anfänglichen Infusionsrate von etwa 1 ml/Min während der ersten 15 Minuten infundiert werden. Anschließend wird die Infusionsrate für den Rest der Infusion auf etwa 3 ml/Min erhöht. Die Infusionsdauer kann im Falle einer IRR verlängert werden.
- Patisiran muss über eine sichere und freie venöse Zugangsleitung verabreicht werden. Die Infusionsstelle sollte während der Verabreichung auf eine mögliche Infiltration hin überwacht werden. Eine vermutete Extravasation sollte gemäß der lokalen Standardpraxis für nicht gewebeschädigende Substanzen behandelt werden.
- **Der Patient sollte während der Infusion und, falls klinisch angezeigt, auch nach der Infusion beobachtet werden.** Die Beobachtungsdauer nach der Infusion sollte sich individuell nach der Verträglichkeit richten. Im Falle einer Nebenwirkung (z.B. IRR) entscheidet der Arzt über den weiteren Verlauf der Infusion und über die Dauer der anschließenden Beobachtung.
- 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.

Nach erfolgreicher Beendigung jeder Infusion von Patisiran muss die medizinische Fachkraft den behandelnden Arzt innerhalb von 24 Stunden über den Verlauf der Infusion mithilfe des Formblattes „Bericht für den behandelnden Arzt“ informieren.

Aufbewahrungsbedingungen für Patisiran

- Patisiran ist im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) aufzubewahren. Wenn keine Kühlung vorhanden ist, kann Patisiran bis zu 14 Tage lang bei Raumtemperatur bis zu 25 °C gelagert werden.
- Es wird empfohlen, Patisiran nach der Verdünnung unverzüglich anzuwenden. Wenn das Arzneimittel nicht unverzüglich angewendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten 16 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C), einschließlich der Infusionsdauer, nicht überschreiten.

4. Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen (IRR)

In der doppelblinden, placebokontrollierten Studie traten bei 18,9 % der mit Patisiran behandelten Patienten IRR auf, verglichen mit 9,1 % der mit Placebo behandelten Patienten. Der Schweregrad aller IRR bei den mit Patisiran behandelten Patienten war entweder leicht (95,2 %) oder mittelschwer (4,8 %).

78,6 % der Patienten, bei denen bei der Behandlung mit Patisiran eine IRR auftrat, erlitten diese innerhalb der ersten 2 Infusionen. Die Häufigkeit der IRR nahm im Laufe der Zeit ab. Nur wenige IRR führten zur Unterbrechung der Infusion. Nur wenige IRR führten in klinischen Studien bei < 1 % der Patienten zum dauerhaften Absetzen von Patisiran.

Symptome von IRR sind unter anderem:

- Gelenkschmerzen oder andere Schmerzen (einschließlich Rückenschmerzen, Nackenschmerzen oder Schmerzen der Bewegungsapparats)
- Hitzewallungen (einschließlich Rötung des Gesichts oder warmer Haut)
- Übelkeit
- Bauchschmerzen
- Atembeschwerden oder Husten
- Dysphonie
- Beschleunigter Herzschlag oder Herzklopfen
- Beschwerden oder Schmerzen im Brustbereich
- Kopfschmerzen
- Pruritus
- Hautausschlag
- Schüttelfrost
- Schwindel
- Ermüdung
- Bluthochdruck
- Gesichtssödem
- Niedriger Blutdruck, der auch zu einer Synkope führen kann

Bitte weisen Sie ihren Patienten auf die möglicherweise mit der Infusion auftretenden Reaktionen hin und weisen Sie ihn ferner darauf hin, bei Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen umgehend seinen behandelnden Arzt anzurufen.

Wenn beim Patienten eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, nachdem die Infusion verabreichende Fachkraft (z.B. Pflegekraft) das Haus des Patienten verlassen hat, ist der Patient darauf hinzuweisen, sich telefonisch an den jeweiligen Anbieter für Infusionen zu Hause zu wenden. Es muss sichergestellt werden, dass dem Patienten/der Patientin die Kontaktdaten des Pflegedienstes bekannt sind. Eine telefonische Erreichbarkeit des Pflegedienstes zu Geschäftszeiten muss gewährleistet sein und sollte im Schulungsmaterial für Patienten unter Punkt 4 eingetragen werden. Sollte bei dem Patienten außerhalb der Geschäftszeiten des Pflegedienstes für Infusionen zu Hause eine infusionsbedingte Reaktion auftreten, soll dieser sich **an den medizinischen Notruf unter der 112 wenden.**

Maßnahmen durch medizinisches Pflegepersonal im Falle einer IRR

Wenn eine IRR eintritt, sollten Sie eine Verlangsamung oder Unterbrechung der Infusion als Sofortmaßnahme in Betracht ziehen. Über eine IRR ist der behandelnde Arzt unverzüglich telefonisch in Kenntnis zu setzen. Der Arzt entscheidet dann über den weiteren Verlauf der Infusion. Ohne Einbeziehung des Arztes darf eine unterbrochene Infusion nicht wieder aufgenommen werden. **In Notfällen und/oder bei Nicht Erreichbarkeit des behandelnden Arztes rufen Sie unverzüglich den medizinischen Notruf unter der Telefonnummer 112 an.** Die unter *Für die Gabe von Patisiran notwendige ergänzende Medikamente* beschriebenen Medikamente zur Behandlung von IRR sind ausschließlich nach Anweisung durch den behandelnden Arzt oder den medizinischen Notruf zu verabreichen.

Maßnahmen durch Ärzte im Falle einer IRR

Im Falle einer IRR wird das medizinische Fachpersonal sich umgehend an den behandelnden Arzt wenden um das weitere Vorgehen abzustimmen.

Wenn eine leichte bis mittelschwere IRR auftritt, sind eine Verlangsamung oder Unterbrechung der Infusion sowie die Einleitung einer geeigneten medizinischen Behandlung (z. B. die Verabreichung von Kortikosteroiden oder sonstige symptomatische Behandlungen) je nach klinischer Indikation in Betracht zu ziehen. Bitte besprechen Sie als Arzt mit dem medizinischen Fachpersonal vor Ort, wie in dem individuellen Fall vorgegangen werden soll und ggf. welche Notfallmedikation durch das medizinische Fachpersonal angewendet werden darf. Wenn die Infusion unterbrochen wurde, kann die Wiederaufnahme der Infusion mit einer geringeren Infusionsgeschwindigkeit durch den Arzt in Betracht gezogen werden, nachdem die Symptome vollständig abgeklungen sind. Im Falle einer schweren oder lebensbedrohlichen IRR sollte die Patisiran -Infusion abgebrochen werden.

Je nach Schwere der IRR müssen Sie als Arzt das medizinische Fachpersonal zu den genannten Sofortmaßnahmen anleiten und/oder die sofortige Einweisung des Patienten in die Klinik veranlassen um eine medizinische Behandlung der Symptome vor Ort einzuleiten und/oder fortzuführen. Bleibt der Patient im häuslichen Umfeld, teilen Sie dem medizinischen Fachpersonal bitte mit, wie lange der Patient im Anschluss zu Hause beobachtet werden soll.

Im Falle einer IRR muss der Patient mindestens drei weitere Infusionen in der Klinik erhalten und diese gut vertragen, ehe erneut über die Eignung des Patienten für eine Infusion zu Hause entschieden werden kann.

Schweregrad der infusionsbedingten Reaktionen

Kategorisierung	Beschreibung
Leichte Reaktion	Infusion kann fortgesetzt werden; wenn Maßnahmen erforderlich sind, so sind diese minimal, und eine zusätzliche Behandlung (außer Paracetamol für den Fall verzögerter Reaktionen) ist nicht erforderlich.
Mittelschwere Reaktion	Erfordert eine Behandlung, einschließlich intensiverer Therapie (z. B. i.v. Flüssigkeiten, NSAR) zusätzlich zur Unterbrechung der Infusion, spricht jedoch schnell auf Medikamente an. Die Behandlung ist für ≤ 24 Stunden indiziert.
Schwere Reaktion	Stärkere als eine mittelschwere Reaktion: kein schnelles Ansprechen auf Medikamente oder die Unterbrechung der Infusion und/oder längere Dauer (Behandlung ist für > 24 Stunden indiziert); Wiederauftreten schwerer Symptome nach anfänglicher Besserung.

Maßnahmen in Notfällen

Im Falle des Auftretens von schwerwiegenden infusionsbedingten Reaktionen, sollte die Infusion unverzüglich abgebrochen und Maßnahmen nach individuellem Notfallplan vorgenommen werden.

Falls notwendig, rufen Sie unverzüglich den medizinischen Notruf unter der Telefonnummer 112 an.

In Betracht zu ziehende Schritte für die Verhinderung weiterer IRR

Einige Patienten, bei denen IRR auftreten, können von einer langsameren Infusionsgeschwindigkeit oder zusätzlicher oder höher dosierter Prämedikation mit anschließenden Infusionen zur Reduzierung des IRR-Risikos profitieren. Über diese Maßnahmen entscheidet vor der Infusion zu Hause der behandelnde Arzt und teilt dies dem medizinischen Pflegepersonal schriftlich mit.

Folgende Gründe sind in Betracht zu ziehen um zu ermitteln, ob der Patient die Infusionen zu Hause abbrechen und für Infusionen wieder die Klinik aufsuchen sollte

In Zusammenarbeit mit der für die Infusion zu Hause zuständigen Pflegekraft sollte der behandelnde Arzt die Eignung des Patienten für den Erhalt von Patisiran -Infusionen zu Hause fortwährend evaluieren und beurteilen und prüfen ob der Patient für Patisiran -Infusionen wieder die Klinik aufsuchen soll.

Die Dosierung der Kortikosteroid-Prämedikation darf zu Hause nicht geändert werden. Der Patient muss für jegliche Änderungen der Kortikosteroid-Prämedikation an die Klinik überwiesen werden. Nach jeglichen Änderungen sollte der behandelnde Arzt entscheiden,

ob der Patient weiterhin Infusionen zu Hause erhalten kann; diese Entscheidung sollte getroffen werden, wenn der Patient die Kortikosteroid-Prämedikation stabil erhält und mindestens 3 Infusionen in der Klinik gut vertragen hat.

5. Meldung von 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

oder

Alnylam Germany GmbH,
Tel.: 0800 2569526 (+49 89 20190112)
E-Mail: medinfo@alnylam.com

anzuzeigen.

6. Weitere Informationen

Bitte lesen Sie die Fachinformation. Dort erhalten Sie vollständige Aussagen zur Indikation und weitere Informationen zur genehmigten Verwendung von Patisiran. Weitere detaillierte Informationen finden Sie auf der Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA):

Die Fach- und Gebrauchsinformation und die Schulungsmaterialien finden Sie auch auf der Alnylam Germany Website:

<https://www.alnylam.de/unsere-produkte/>

Um weitere Kopien der Schulungsmaterialien in Papierform anzufordern, wenden Sie sich bitte an: medinfo@alnylam.com

Um weitergehende Schulungen und Schulungsmaterialien zu erhalten, wenden Sie sich bitte an Alnylam Germany GmbH:

Alnylam Germany GmbH
+ 49 89 20190112 (gebührenpflichtig)
0800 2569526 (gebührenfrei)
medinfo@alnylam.com

