

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Amvuttra 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldte injektionssprøjte indeholder vutrisiran natrium svarende til 25 mg vutrisiran i 0,5 ml opløsning.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, farveløs til gul opløsning (pH på ca. 7, osmolalitet 210 til 390 mOsm/kg).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Amvuttra er indiceret til behandling af hereditær transthyretin-amyloidose hos voksne patienter med polyneuropati, stadie 1 og 2 (hATTR-PN).

Amvuttra er indiceret til behandling af vildtype eller hereditær transthyretin-amyloidose hos voksne patienter med kardiomyopati (ATTR-CM).

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres under opsyn af en læge med erfaring i behandling af amyloidose. Behandling skal startes snarest muligt i sygdomsforløbet for at forebygge akkumulering af funktionsnedsættelser.

Dosering

Den anbefalede dosis Amvuttra er 25 mg administreret via subkutan injektion en gang hver 3. måned.

Et dagligt tilskud af vitamin A på cirka, men ikke overstigende, 2 500 IE til 3 000 IE vitamin A dagligt tilrådes hos patienter, som behandles med Amvuttra (se pkt. 4.4).

Beslutningen om at fortsætte behandlingen af de patienter, der har sygdomsprogression til polyneuropati i stadie 3, tages af lægen på baggrund af den samlede vurdering af fordele og risici.

Der er begrænsede data for vutrisiran hos patienter med New York Heart Association (NYHA)-klasse IV og hos patienter, der både har NYHA-klasse III og National Amyloidosis Centre (NAC)-stadie III. Hvis patienter, der får vutrisiran, progredierer til disse stadier, tyder disse data imidlertid på, at patienterne kan fortsætte med behandlingen.

Glemt dosis

Hvis en dosis glemmes, skal Amvuttra gives snarest muligt. Dosering skal genoptages hver 3. måned fra den senest administrerede dosis.

Særlige populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let (total bilirubin $\leq 1 \times$ øvre normalgrænse (ULN) og aspartat-aminotransferase (ASAT) $> 1 \times$ ULN, eller total bilirubin $> 1,0$ til $1,5 \times$ ULN og enhver ASAT) eller moderat (total bilirubin $> 1,5$ til $3 \times$ ULN og enhver ASAT) nedsat leverfunktion.

Vutrisiran er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion og bør kun anvendes til disse patienter, hvis den forventede kliniske fordel opvejer den mulige risiko (se pkt 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] ≥ 30 til < 90 ml/min/1,73 m²). Vutrisiran er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet og bør kun anvendes til disse patienter, hvis den forventede kliniske fordel opvejer den mulige risiko (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Amvuttra hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Amvuttra er kun til subkutan anvendelse.

Amvuttra kan administreres af en sundhedsperson, patienten eller en omsorgsperson.

Patienter eller omsorgspersoner kan injicere Amvuttra efter at være blevet vejledt af en sundhedsperson i korrekt subkutan injektionsteknik.

Dette lægemiddel er klar til brug og kun til engangsbrug.

Inspicer opløsningen visuelt for partikler og misfarvning. Må ikke anvendes, hvis der er misfarvning eller partikler til stede.

Inden administration skal den fyldte injektionssprøjte, hvis opbevaret koldt, opvarmes ved at lade kartonen stå ved stuetemperatur i ca. 30 minutter.

- Den subkutane injektion skal administreres på et af følgende steder: maven, lårene eller overarmene. Hvis injektionen gives i overarmen, skal den administreres af en sundhedsperson eller omsorgsperson. Amvuttra må ikke injiceres i arvæv eller områder, der er røde, betændte eller hævede.
- Ved injektion i maven skal området omkring navlen undgås.

4.3 Kontraindikationer

Alvorlig overfølsomhed (f.eks. anafylaksi) over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

A-vitaminmangel

Ved at reducere transthyretin (TTR) protein i serum, medfører behandling med Amvuttra en reduktion i vitamin A (retinol) niveauerne i serum (se pkt. 5.1). Serumkoncentrationerne af vitamin A under den nedre normalgrænse bør korrigeres, og eventuelle okulære symptomer eller tegn på A-vitaminmangel skal vurderes før iværksættelse af behandling med Amvuttra.

Patienter, som får Amvuttra, skal tage oralt tilskud med cirka, men ikke overstigende, 2 500 IE til 3 000 IE vitamin A dagligt for at reducere den potentielle risiko for okulær toksicitet på grund af A-vitaminmangel. Henvisning til oftalmologisk vurdering anbefales, hvis patienter udvikler okulære symptomer, der tyder på A-vitaminmangel, herunder nedsat nattesyn eller natteblindhed, vedvarende tørre øjne, øjenbetændelse, korneal inflammation eller -sår, korneal fortykkelse eller korneal perforering.

I graviditetens første 60 dage kan både for høje og for lave niveauer af vitamin A være forbundet med en forøget risiko for føtale misdannelser. Graviditet skal derfor kunne udelukkes før iværksættelse af behandling med Amvuttra, og fertile kvinder skal anvende sikker kontraception (se pkt. 4.6). Hvis en kvinde ønsker at blive gravid, skal Amvuttra og tilskud af vitamin A seponeres og serumniveauerne af vitamin A skal monitoreres og være vendt tilbage til normal, før undfangelse forsøges. Serumniveauer af vitamin A kan være reduceret i mere end 12 måneder efter den sidste dosis Amvuttra.

I tilfælde af ikke-planlagt graviditet skal Amvuttra seponeres (se pkt. 4.6). Der kan ikke gives anbefalinger om, hvorvidt tilskud af vitamin A skal fortsættes eller seponeres under første trimester af en ikke-planlagt graviditet. Hvis tilskud med vitamin A fortsættes, må den daglige dosis ikke overstige 3 000 IE per dag på grund af manglen på data, der understøtter højere doser. Derefter skal tilskud af vitamin A på 2 500 IE til 3 000 IE per dag genoptages i andet og tredje trimester, hvis serumniveauer af vitamin A endnu ikke er vendt tilbage til det normale på grund af den forhøjede risiko for A-vitaminmangel i tredje trimester.

Det vides ikke om tilskud af vitamin A under graviditeten er tilstrækkelig til at forebygge A-vitaminmangel, hvis den gravide kvinde fortsætter med at få Amvuttra. Men øgning af tilskud af vitamin A til over 3 000 IE per dag justerer sandsynligvis ikke plasmaretinolniveauer på grund af Amvuttras virkningsmekanisme og kan være skadelig for moderen og fostret.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført kliniske studier af interaktioner. Vutrisiran forventes ikke at interagere med eller være påvirket af hæmmere eller induktorer af cytokrom P450-enzymen eller at modulere transportørernes aktivitet. Derfor forventes vutrisiran ikke at have nogen væsentlig klinisk interaktion med andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Behandling med Amvuttra reducerer serumniveauer af vitamin A. Både for høje og for lave niveauer af vitamin A kan være forbundet med en forøget risiko for føtale misdannelser. Derfor skal graviditet udelukkes inden iværksættelse af behandling, og fertile kvinder skal anvende sikker antikonception. Hvis en kvinde ønsker at blive gravid, skal Amvuttra og tilskud af vitamin A seponeres og serumniveauer af vitamin A skal monitoreres og være tilbage til normal inden undfangelse forsøges (se pkt. 4.4). Serumniveauer af vitamin A kan være reduceret i mere end 12 måneder efter sidste behandlingsdosis.

Graviditet

Der er ingen data om brugen af Amvuttra hos gravide kvinder. Dyrestudier har ikke været tilstrækkelige med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). På grund af en mulig teratogen risiko ved ubalancerede niveauer af vitamin A, må Amvuttra ikke anvendes under graviditet. Som sikkerhedsforanstaltning skal niveauer af vitamin A (se pkt. 4.4) og thyroideastimulerende hormon måles tidligt i graviditeten. Fosteret skal monitoreres tæt i tilfælde af en ikke-planlagt graviditet, navnlig i det første trimester.

Amning

Det vides ikke, om vutrisiran udskilles i human mælk. Der er utilstrækkelige oplysninger om udskillelsen af vutrisiran i animalsk mælk (se pkt. 5.3).

En beslutning om, hvorvidt amningen skal afbrydes, eller behandlingen med Amvuttra skal seponeres/undlades, skal tages efter afvejning af barnets fordele ved amning og behandlingens fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningen af Amvuttra på human fertilitet. Dyreforsøg angav ingen påvirkning af fertilitet hos hverken hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Amvuttra påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Liste over bivirkninger i tabelform

Amvuttras sikkerhedsprofil er blevet karakteriseret på baggrund af data fra randomiserede kontrollerede kliniske fase 3-studier. Bivirkninger indberettet i det sammenlagte datasæt for studierne HELIOS-A og HELIOS-B er vist i tabel 1. Bivirkninger er angivet som MedDRA foretrukket term under MedDRA systemorganklasse (SOC) efter hyppighed. Hyppigheden af bivirkninger udtrykkes i henhold til den følgende kategori: Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Tabel 1: Bivirkninger rapporteret for Amvuttra

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktion på injektionsstedet ^a	Almindelig
Undersøgelser	Forhøjet alanintransaminase	Almindelig
	Forhøjet alkalisk phosphatase i blodet	Almindelig
^a Rapporterede symptomer omfattede blå mærker, erytem, smerter, pruritus og varmekølemelse. Reaktioner på injektionsstedet var lette, forbigående og førte ikke til behandlingsseponering		

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Leverfunktionstest

I HELIOS-B-studiet havde 97 (30 %) patienter, der fik Amvuttra, og 78 (24 %) patienter, der fik placebo, let forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) på mere end ULN og mindre end eller lig med $3 \times$ ULN. Alle patienter, der fik Amvuttra og havde let forhøjet ALAT, var asymptomatiske, og hos størstedelen normaliseredes ALAT-niveauerne ved fortsat dosering.

Immunogenicitet

I studierne HELIOS-A og HELIOS-B udviklede henholdsvis 4 (3,3 %) og 1 (0,3 %) af patienterne behandlet med Amvuttra antistoffer mod lægemidlet. I begge studier var antistoftitre mod lægemidlet lave og forbigående uden bevis på en indvirkning på klinisk effekt, sikkerhed eller den farmakokinetiske eller farmakodynamiske profil af vutrisiran.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienten overvåges som lægeligt indikeret for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger og symptomatisk behandling påbegyndes derefter som relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07XX18

Virkningsmekanisme

Amvuttra indeholder vutrisiran, en kemisk stabiliseret dobbelt-strengt lille interfererende ribonukleinsyre (siRNA), som er specifikt rettet mod variant- og/eller vildtype transthyretin (TTR) budbringer-RNA (mRNA), som er kovalent bundet til en ligand indeholdende tre N-acetylgalactosamin (GalNAc)-rester, der muliggør levering af siRNA til hepatocytter.

Gennem en naturlig proces kaldet RNA-interferens (RNAi) forårsager vutrisiran katalytisk nedbrydning af TTR mRNA i leveren, hvilket resulterer i en reduktion i serumniveauerne af variant og vildtype amyloidogen TTR-protein, hvorved aflejring af TTR-amyloid i vævene reduceres.

Farmakodynamisk virkning

I HELIOS-A blev gennemsnitlig serum TTR hurtigt reduceret så tidligt som dag 22 med gennemsnit nær ved steady state TTR-reduktion på 73 % ved uge 6. Med gentagen dosering med 25 mg én gang hver 3. måned var de gennemsnitlige reduktioner i serum TTR efter 9 og 18 måneders behandling hhv. 83 % og 88 %. Tilsvarende TTR-reduktioner blev observeret uanset genotype (V30M eller non-V30M), tidligere brug af TTR-stabilisator, vægt, køn, alder eller race.

I HELIOS-B stemte reduktionsprofilen for gennemsnitlig serum TTR overens med den, der var observeret i HELIOS-A, og var ens på tværs af alle de undersøgte undergrupper (alder, køn, etnisk oprindelse, legemsvægt, status med hensyn til lægemiddellantistoffer, ATTR-sygdomstype [vildtypeform eller arvelig], NYHA-klasse og brug af tafamidis ved baseline).

Serum TTR er en bærer af retinol-bindende protein 4, som er den primære bærer af vitamin A i blodet. I HELIOS-A reducerede Amvuttra vitamin A-serumniveauer med en gennemsnitlig steady state -peak- og trough (*trough* = dalværdi) på hhv. 70 % og 63 % (se pkt. 4.4 og 4.5). I HELIOS-B stemte reduktioner af serum-vitamin A overens med dem, der var observeret i HELIOS-A.

I HELIOS-B var NT-proBNP og Troponin I, som er hjertebiomarkører, der er forbundet med hjertesvigt, henholdsvis stabile hos patienter, der fik Amvuttra, med hensyn til median ændring fra

baseline til og med måned 30 hos den samlede population (NT-proBNP: 9 % stigning; Troponin I: 10 % fald), mens niveauerne hos placebo-patienterne udviste forværring (NT-proBNP: 52 % stigning; Troponin I: 22 % stigning). Der blev observeret overensstemmende tendenser hos monoterapi-populationen.

I HELIOS-B viste centralt vurderede ekkokardiogrammer reduktion i forhold til placebo til fordel for Amvuttra i LV-vægtykkelse (LS gennemsnitsforskel: -0,4 mm [95 % CI -0,8; -0,0]) og longitudinal belastning (LS gennemsnitsforskel: -1,23 % [95 % CI -1,73; -0,73]) hos den samlede population. Resultaterne i monoterapi-populationen stemte overens hermed.

Klinisk virkning og sikkerhed

hATTR-amyloidose med polyneuropati

Effekten af Amvuttra blev undersøgt i et globalt, randomiseret, ikke-blindet, klinisk studie (HELIOS-A) hos voksne patienter med hATTR-PN. Patienter blev randomiseret i et forhold på 3:1 til at få 25 mg Amvuttra (N=122) subkutant en gang hver 3. måned eller 0,3 mg/kg patisiran (N=42) intravenøst en gang hver 3. uge. Forsøgets behandlingsperiode blev udført over 18 måneder med to analyser ved måned 9 og måned 18. Syvoghalvfems procent (97 %) af patienterne behandlet med Amvuttra fuldførte mindst 18 måneder af den tildelte behandling (vutrisiran eller patisiran). Effektvurderinger blev baseret på en sammenligning af forsøgets vutrisiran-gruppen med en ekstern placebo-gruppe (placebogruppen i fase 3-studiet APOLLO), der bestod af en tilsvarende patientpopulation med hATTR-PN. Vurdering af noninferioritet af serum TTR-reduktion blev baseret på sammenligning af vutrisiran-gruppen med forsøgets patisiran-arm.

For de patienter, der fik Amvuttra, var den mediane patientalder ved baseline 60 år (interval 34 til 80 år), 38 % var ≥ 65 år, og 65 % af patienterne var mænd. Toogtyve (22) forskellige TTR-varianter var repræsenteret: V30M (44 %), T60A (13 %), E89Q (8 %), A97S (6 %), S50R (4 %), V122I (3 %), L58H (3 %) og andet (18 %). Tyve procent (20 %) af patienterne havde V30M-genotypen og tidlig symptomdebut (< 50 år). Ved baseline havde 69 % af patienterne stadie 1 sygdom (upåvirket gangfunktion; let sensorisk, motorisk og autonom neuropati i underekstremiteterne), og 31 % havde stadie 2 sygdom (behøver hjælp til at gå; moderat svækkelse af underekstremiteter, overekstremiteter og overkrop). Der var ingen patienter med stadie 3 sygdom. Enogtres procent (61 %) af patienterne var tidligere blevet behandlet med TTR-tetramerstabilisatorer. Ifølge New York Heart Association (NYHA) klassifikation af hjertesvigt havde 9 % af patienterne Klasse I og 35 % havde Klasse II. Treogtredivere procent (33 %) af patienterne opfyldte prædefinerede kriterier for hjertebeskadigelse (tykkelse af venstre ventrikelvæg ≥ 13 mm ved baseline uden hypertension eller aortaklapsygdom i anamnesen).

Det primære effektpunkt var ændring fra baseline til 18 måneder i modificeret Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7). Endepunktet er et sammensat mål af motorisk, sensorisk og autonom neuropati, herunder vurderinger af motorisk styrke og reflekser, kvantitativ sensorisk testning, nerveledningsundersøgelser og ortostatisk hypotension med en score mellem 0 og 304 point, hvor en stigende score angiver tiltagende svækkelse.

Ændringen fra baseline til 18 måneder i Norfolk Quality of Life Diabetisk Neuropathy (QoL-DN) total score blev vurderet som et sekundært endepunkt. Norfolk QoL-DN-spørgeskemaet (patientrapporteret) inkluderer domæner relateret til funktionen af små og store nervefibre samt autonom nervefunktion, symptomer på polyneuropati og almindelige dagligdags aktiviteter med en total score mellem -4 og 136, hvor en stigende score angiver forværring af livskvalitet.

Andre sekundære endepunkter omfattede ganghastighed (10 meters gangtest), ernæringstilstand (mBMI) og patientrapporteret evne til at udføre daglige aktiviteter og social deltagelse (Rasch-Built Overall Disability Scale [R-ODS]).

Behandling med Amvuttra i studiet HELIOS-A påviste statistisk signifikant forbedring i alle endepunkter (tabel 2 og figur 1) målt fra baseline til måned 9 og 18 sammenlignet med den eksterne placebo-gruppe i studiet APOLLO (alle $p < 0,0001$).

Procentreduktionen for TTR beregnet som et gennemsnit over tid til og med måned 18 var 84,7 % for vutrisiran og 80,6 % for patisiran. Procentreduktionen i serum TTR-niveauer i vutrisiran-gruppen var ikke-inferior (i henhold til foruddefinerede kriterier) sammenlignet med studiets patisiran-gruppe til og med måned 18 med en median forskel på 5,3 % (95 % KI 1,2 %; 9,3 %).

Tabel 2: Resultater for klinisk effekt fra studiet HELIOS-A

Endepunkt ^a	Baseline, gennemsnit (SD)		Ændring fra baseline efter 18 måneder, LS gennemsnit (SEM)		Amvuttra – Placebo ^b Behandlings forskel, LS gennemsnit (95 % KI)	p-værdi
	Amvuttra N=122	Placebo ^b N=77	Amvuttra	Placebo ^b		
Måned 9						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-2,2 (1,4)	14,8 (2,0)	-17,0 (-21,8; -12,2)	p < 0,0001
Norfolk QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-3,3 (1,7)	12,9 (2,2)	-16,2 (-21,7; -10,8)	p < 0,0001
10-meters gangtest (m/sek) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	-0,13 (0,03)	0,13 (0,07; 0,19)	p < 0,0001
Måned 18						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-0,5 (1,6)	28,1 (2,3)	-28,5 (-34,0; -23,1)	p < 0,0001
Norfolk QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-1,2 (1,8)	19,8 (2,6)	-21,0 (-27,1; -14,9)	p < 0,0001
10-meters gangtest (m/sek) ^d	1,01 (0,37)	0,79 (0,32)	-0,02 (0,03)	-0,26 (0,04)	0,24 (0,15; 0,33)	p < 0,0001
mBMI ^d	1057,5 (233,8)	989,9 (214,2)	25,0 (9,5)	-115,7 (13,4)	140,7 (108,4; 172,9)	p < 0,0001
R-ODS ^f	34,1 (11,0)	29,8 (10,8)	-1,5 (0,6)	-9,9 (0,8)	8,4 (6,5; 10,4)	p < 0,0001

AgrForkortelser: KI=konfidensinterval; LS mean=mindste kvadraters middelværdi; mBMI=modificeret kropsmasseindeks; mNIS=modificeret neuropatisk funktionsnedsættelsesscore; QoL-DN=Livskvalitet – diabetisk neuropati;

SD=standardafvigelse; SEM=standardfejlen på middelværdien

^aAlle endepunkter ved måned 9 analyseret ved brug af kovarians (ANCOVA) med multipel impute (MI) og alle ved måned 18 analyseret ved brug af mixed-effect model repeated measures (MMRM)-metoden.

^bEkstern placebo-gruppe fra det randomiserede, kontrollerede forsøg, APOLLO

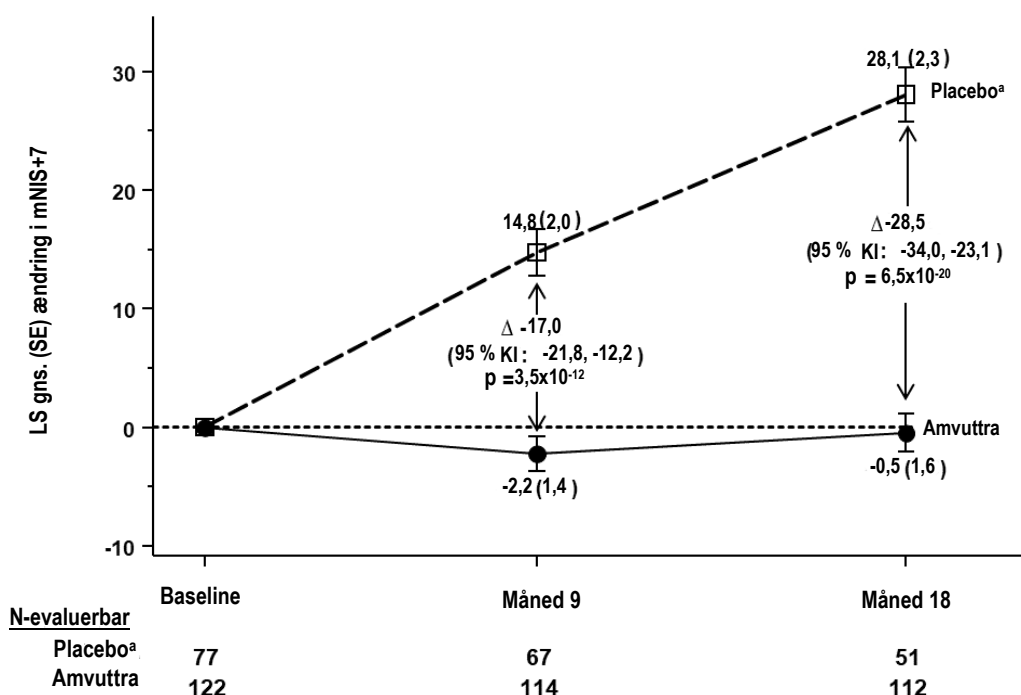
^cEt lavere tal angiver mindre svækkelse/færre symptomer

^dEt højere tal angiver mindre invaliditet/mindre svækkelse

^e mBMI: kropsmasseindeks (BMI; kg/m²) ganget med serumalbumin (g/l); et højere tal angiver bedre ernæringstilstand.

^f Et højere tal angiver mindre invaliditet/mindre svækkelse.

Figur 1: Ændring i mNIS+7 fra baseline (måned 9 og måned 18)



Et fald i mNIS+7 indikerer forbedring

Δ indikerer behandlingsforskelle mellem grupper, vist som LS gennemsnitsforskellen (95 % KI) for AMVUTTRA – ekstern placebo

Alle endepunkter ved måned 9 analyseret ved brug af kovarians (ANCOVA) med multipel imputationsmetode (MI) og alle ved måned 18 analyseret ved brug af mixed-effect model repeated measures (MMRM)-metoden.

^a Ekstern placebo-gruppe fra det randomiserede, kontrollerede studie, APOLLO

Patienter, som fik Amvuttra, oplevede tilsvarende fordele i forhold til placebo i mNIS+7 og Norfolk QoL-DN total score ved måned 9 og måned 18 på tværs af alle undergrupper, herunder alder, køn, race, region, NIS-score, V30M-genotypestatus, tidligere anvendelse af TTR-stabilisator, sygdomsstadie og patienter med eller uden prædefinerede kriterier for hjertepåvirkning.

N-terminal pro B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP), en prognostisk biomarkør for hjertedysfunktion. NT-proBNP ved *baseline* (geometrisk gennemsnit) var 273 ng/l og 531 ng/l hos patienter behandlet med henholdsvis Amvuttra og placebo. Ved måned 18 faldt de geometriske gennemsnitlige NT-proBNP-niveauer med 6 % hos Amvuttra-patienter, mens der var en stigning på 96 % hos placebo-patienter.

Centralt vurderede ekkokardiogrammer viste ændringer i tykkelsen af venstre ventrikelvæg (LS gennemsnitlig forskel: -0,18 mm [95 % KI -0,74; -0,38]) og longitudinal belastning (LS gennemsnitlig forskel: -0,4 % [95 % KI -1,2; 0,4]) med Amvuttra-behandling i forhold til placebo.

wtATTR- eller hATTR-amyloidose med kardiomyopati

Effekten af Amvuttra blev påvist i et globalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie (HELIOS-B) hos voksne patienter med ATTR-CM. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få 25 mg Amvuttra subkutan en gang hver 3. måned eller matchende placebo. Ved baseline fik 40 % af patienterne behandling med tafamidis. Behandlingstildelingen var stratificeret efter brug af tafamidis ved baseline, ATTR-sygdomstype (wtATTR- eller hATTR-amyloidose) og efter sygdomssværhedsgrad ved baseline og alder NYHA-klasse I eller II og alder < 75 år versus alle andre).

For de patienter, der fik Amvuttra, var medianpatientalderen ved baseline 77 år (interval 45 til 85 år), og 92 % var mænd. Femogfirs procent (85 %) af patienterne var hvide, 7 % var sorte eller afroamerikanere, 6 % var asiater. Niogfirs procent (89 %) af patienterne havde wtATTR-amyloidose, og 11 % havde hATTR-amyloidose. Ifølge NYHA-klassifikationen af hjertesvigt havde 15 % klasse I, 77 % havde klasse II, og 8 % havde klasse III og var på ATTR-sygdomsstadie 1 eller 2 i henhold til NAC. Patientdemografi og sygdomskaraktistika ved baseline var ens mellem behandlingsgrupperne.

Det primære effektendepunkt var det sammensatte resultat bestående af dødelighed af alle årsager og recidiverende kardiovaskulære (CV)-hændelser (CV-indlæggelser og besøg pga. akut hjertesvigt [UHF]) i løbet af den dobbeltblindede behandlingsperiode på op til 36 måneder evalueret hos den samlede population og i monoterapi-populationen (defineret som patienter, der ikke fik tafamidis ved studiets baseline).

Amvuttra medførte væsentlige reduktioner i dødelighed af alle årsager og recidiverende CV-hændelser sammenlignet med placebo i den samlede population og i monoterapi-populationen på henholdsvis 28,2 % og 32,8 % (tabel 3). Ca. 77 % af alle dødsfald i HELIOS-B var CV-relaterede. Forekomsten af både CV-dødsfald og ikke-CV-dødsfald var lavere hos patienter, der blev behandlet med Amvuttra, sammenlignet med placebo. Ud af det samlede antal CV-hændelser var 87,9 % CV-indlæggelser, og 12,1 % var UHF-besøg. Figur 2 viser en Kaplan-Meier-kurve over tid til første CV-hændelse eller dødelighed af alle årsager.

Begge komponenter i det primære sammensatte endepunkt bidrog individuelt til behandlingseffekten i den samlede population og i monoterapi-populationen (tabel 3).

I analysen for det sekundære endepunkt af dødelighed af alle årsager, der omfattede data op til måned 42 og inkorporerede den dobbeltblindede periode samt op til yderligere 6 måneders overlevelseshdata for alle patienter, medførte Amvuttra en 35,5 % reduktion i risikoen for dødsfald i forhold til placebo i den samlede population (hazard ratio: 0,645; 95 % CI: 0,463; 0,898, $p=0,0098$) og en 34,5 % reduktion i monoterapi-populationen (hazard ratio: 0,655; 95 % CI: 0,440; 0,973, $p=0,0454$).

Tabel 3: Primært sammensat endepunkt og dets komponenter i HELIOS-B

Endepunkt		Samlet population		Monoterapi-population	
		Amvuttra (N=326)	Placebo (N=328)	Amvuttra (N=196)	Placebo (N=199)
Primært sammensat endepunkt ^a	Hazard ratio (95 % CI) ^b <i>p</i> -værdi ^b	0,718 (0,555; 0,929) 0,0118		0,672 (0,487; 0,929) 0,0162	
Komponenter af det primære sammensatte endepunkt					
Dødelighed af alle årsager	Hazard ratio (95 % CI) ^c	0,694 (0,490; 0,982)		0,705 (0,467; 1,064)	
CV-indlæggelser og UHF-besøg	Relativ hyppighedsratio (95 % CI) ^d	0,733 (0,610; 0,882)		0,676 (0,533; 0,857)	

Forkortelser: CI=konfidensinterval, CV=kardiovaskulær, UHF=akut hjertesvigt
Hjertetransplantation og anlæggelse af mekanisk venstre ventrikel-hjertepumpe behandles som dødsfald. Dødsfald efter afslutning af studiet er inkluderet i analysen af komponenten dødelighed af alle årsager.

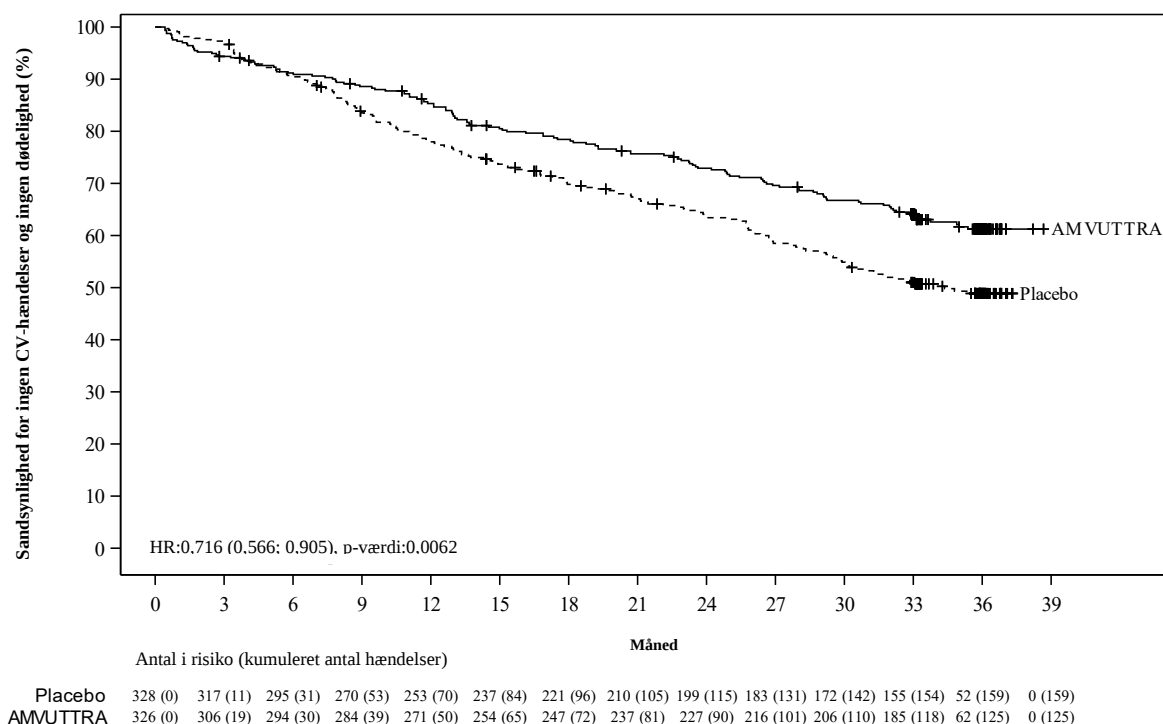
^a Primært sammensat endepunkt defineret som: Sammensat resultat bestående af dødelighed af alle årsager og recidiverende CV-hændelser. Den primære analyse omfattede mindst 33 måneders (og op til 36 måneders) opfølgning af alle patienter.

^b Hazard Ratio (95 % CI) og *p*-værdi er baseret på en modificeret Andersen-Gill-model.

^c Hazard Ratio (95 % CI) er baseret på en Cox-proportional hazard-model.

^d Relativ hyppighedsratio (95 % CI) er baseret på en Poisson-regressionsmodel.

Figur 2: Tid til første CV-hændelse eller dødelighed af alle årsager (samlet population)



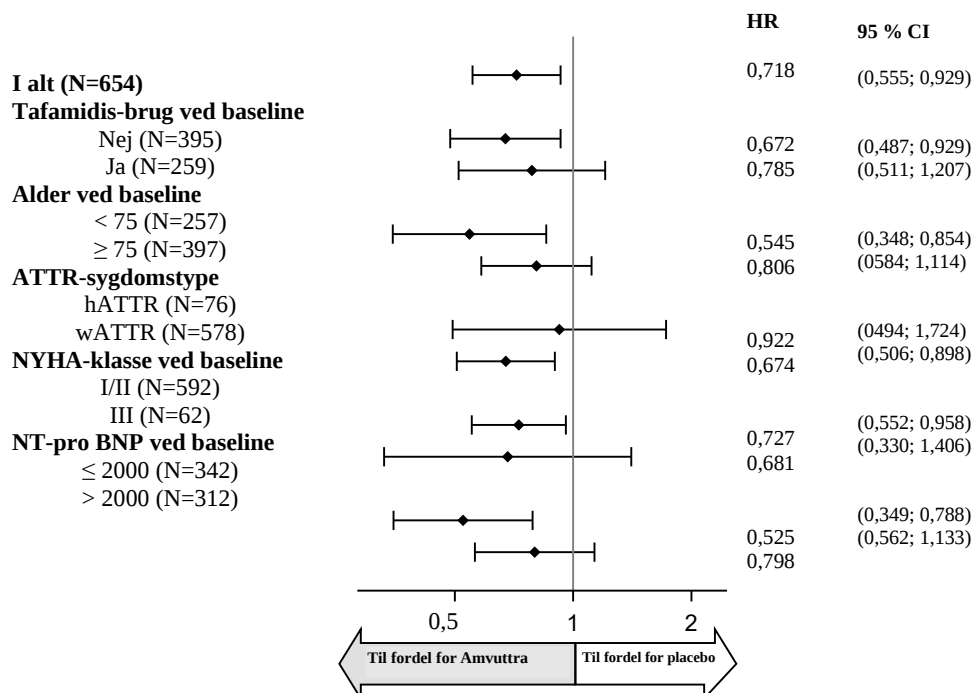
Forkortelse: CI=konfidensinterval, CV=kardiovaskulær, HR=hazard ratio

Hjertetransplantation og anlæggelse af mekanisk venstre ventrikel-hjertepumpe behandles som dødsfald. Kaplan-Meier-kurverne er justeret for baseline-sygdomskaraktetika ved anvendelse af den vægtede metode invers sandsynlighed for behandling. HR og 95 % CI er baseret på en Cox-proportional hazard-model, og *p*-værdi er baseret på log-rank-test.

Resultaterne af undergruppeanalysen for det primære sammensatte endepunkt faldt ud til Amvuttras fordel på tværs af alle præspecificerede undergrupper i den samlede population og i monoterapi-populationen. I undergruppen af patienter, der fik baggrundsbehandling med tafamidis, medførte

Amvuttra en 21,5 % numerisk reduktion i risiko for dødelighed af alle årsager og recidiverende CV-hændelser i forhold til placebo (hazard ratio: 0,785, 95 % CI: 0,511; 1,207) (figur 3).

Figur 3: Undergruppeanalyse af det primære sammensatte endepunkt (samlet population)



Forkortelser: ATTR = transthyretin amyloidose, CI = konfidensinterval, hATTR = hereditær transthyretin amyloidose, HR = hazard ratio, NT-proBNP = N-terminalt prohormon for B-type natriuretisk peptid, NYHA = New York Heart Association, wtATTR = vildtype transthyretin amyloidose.

HR og 95 % CI er baseret på modificerede Andersen-Gill-modelanalyser.

Amvuttras behandlingseffekt på funktionsevne, patientrapporteret sundhedsstatus og livskvalitet og sværhedsgrad af hjertesvigtssymptomer blev vurderet ved henholdsvis ændring fra baseline til måned 30 i 6-minutters gangtest (6-MWT), score på spørgeskemaet Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary (KCCQ-OS) og NYHA-klasse. KCCQ-OS består af fire domæner, herunder samlede symptomer (symptomhyppighed og symptombyrde), fysisk begrænsning, livskvalitet og social begrænsning. Den samlede opsummerende score og domænescorene ligger i intervallet fra 0 til 100, hvor højere scorer repræsenterer bedre sundhedsstatus.

Der blev observeret en statistisk signifikant behandlingseffekt til Amvuttras fordel for 6-MWT-afstand, KCCQ-OS-score og stabil eller forbedret NYHA-klasse i både den samlede population og monoterapi-populationen (tabel 4), med overensstemmende resultater på tværs af alle de undersøgte undergrupper. Behandlingseffekten på KCCQ-OS-score stemte overens på tværs af alle fire domænescorer.

Tabel 4. Ændring fra baseline i 6-MWT-afstand, KCCQ-OS-score og NYHA-klasse ved måned 30

	Samlet population		Monoterapi-population	
	Amvuttra (N=326)	Placebo (N=328)	Amvuttra (N=196)	Placebo (N=199)
6-MWT (meter)				
Gennemsnit ved baseline (SD)	372 (104)	377 (96)	363 (103)	373 (98)
Ændring fra baseline til måned 30, LS gennemsnit (SE) ^a	-45 (5)	-72 (5)	-60 (7)	-92 (6)
Behandlingsforskel fra placebo, LS gennemsnit (95 % CI) <i>p</i> -værdi ^{a,b}	26 (13; 40) <0,0001		32 (14; 50) 0,0005	
KCCQ-OS (point)				
Gennemsnit ved baseline (SD)	73 (19)	72 (20)	70 (20)	70 (21)
Ændring fra baseline til måned 30, LS gennemsnit (SE) ^a	-10 (1)	-15 (1)	-11 (2)	-19 (2)
Behandlingsforskel fra placebo, LS gennemsnit (95 % CI) <i>p</i> -værdi ^{a,b}	6 (2; 9) 0,0008		9 (4; 13) 0,0003	
NYHA-klasse				
% af patienter med stabil eller forbedret NYHA-klasse ved måned 30	68	61	66	56
Forskel fra placebo, (%) (95 % CI) ^c <i>p</i> -værdi ^c	9 (1; 16) 0,0217		13 (3; 22) 0,0121	
Forkortelser: 6-MWT = 6-minutters gangtest, KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, LS = mindste kvadrater, CI = konfidensinterval, SD = standardafvigelse, SE = standardfejl, NYHA = New York Heart Association				
^a For manglende vurdering pga. dødsfald (inklusive hjertetransplantation og mekanisk venstre ventrikel-hjertepumpe) og manglende evne til at gå pga. ATTR-sygdomsprogression (kun relevant for 6-MWT) blev data beregnet ved genanvendelse af de værste 10 % af observerede ændringer.				
^b Estimeret ud fra MMRM (mixed-effect model repeated measures)-modellen.				
^c Baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden.				

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med vutrisiran i alle undergrupper af den pædiatriske population med hATTR amyloidose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber af Amvuttra blev karakteriseret ved at måle plasma- og urinkoncentrationerne af vutrisiran.

Absorption

Efter subkutan administration absorberes vutrisiran hurtigt med en tid til maksimal plasmakoncentration (t_{max}) på 3,0 (interval: 2,0 til 6,5) timer. Ved det anbefalede doseringsregime på 25 mg hver 3. måned subkutant var den gennemsnitlige (% variationskoefficient [%CV]) steady-state peakkoncentration (C_{max}) og arealet under koncentrationstidskurven fra 0 til 24 timer (AUC_{0-24}) hhv. 0,12 µg/ml (64,3 %) og 0,80 µg·t/ml (35,0 %). Der var ingen akkumulering af vutrisiran i plasma efter gentagen kvartalsvis dosering.

Fordeling

Mere end 80 % af vutrisiran er bundet til plasmaprotein over koncentrationsintervallet observeret hos mennesker ved dosis på 25 mg en gang hver 3. måned subkutan. Vutrisirans plasmaproteinbinding var koncentrationsafhængig og faldt med stigende vutrisiran-koncentrationer (fra 78 % ved 0,5 µg/ml til 19 % ved 50 µg/ml). Populationsestimatet for vutrisirans tilsyneladende fordelingsvolumen i det centrale kompartment (Vd/F) hos mennesker var 10,2 l (% relativ middelfvigelse [RSE]=5,71 %). Vutrisiran fordeles primært til leveren efter subkutan dosering.

Biotransformation

Vutrisiran metaboliseres af endo- og exonucleaser til korte nukleotidfragmenter med forskellige længder i leveren. Der var ingen større cirkulerende metabolitter hos mennesker. In vitro-studier indikerer, at vutrisiran ikke metaboliseres af CYP450-enzymet.

Elimination

Efter en enkelt subkutan dosis på 25 mg var den mediane tilsyneladende plasmaclearance 21,4 (interval: 19,8; 30,0) l/t. Vutrisirans mediane terminale halveringstid ($t_{1/2}$) var 5,23 (interval: 2,24; 6,36) timer. Efter en enkelt subkutan dosis på 5 til 300 mg lå den gennemsnitlige fraktion af uændret aktivt stof elimineret i urin i området fra 15,4 til 25,4 %, og den gennemsnitlige nyreclearance lå i området fra 4,45 til 5,74 l/t for vutrisiran.

Linearitet/non-linearitet

Efter enkelte subkutane doser over dosisintervallet 5 til 300 mg viste vutrisiran C_{max} at være dosisproportional, mens arealet under kurven fra tidspunktet for dosering ekstrapoleret til uendelighed (AUC_{inf}), og arealet under kurven fra tidspunktet for dosering til den sidste målbare koncentration (AUC_{last}) var lidt mere end dosisproportional.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Populationsfarmakokinetiske/-farmakodynamiske analyser hos raske forsøgspersoner og patienter med hATTR amyloidose (n=202) viste et dosisafhængigt forhold mellem forventede vutrisiran-leverkoncentrationer og reduktioner i serum TTR. De iht. modellen forventede mediane steady-state peak, trough og gennemsnitlige TTR-reduktioner var hhv. 88 %, 86 % og 87 %, hvilket bekræftede minimal peak-til-trough variabilitet på tværs af det 3-måneders doseringsinterval. Kovariansanalyse indikerede tilsvarende TTR-reduktion hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion eller let nedsat leverfunktion, samt efter køn, race, tidligere brug af TTR-stabilisatorer, genotype (V30M eller non-V30M), alder og vægt.

Særlige populationer

Køn og race

Kliniske studier identificerede ikke signifikante forskelle i farmakokinetiske parametre eller TTR-reduktion ved steady-state i henhold til køn eller race.

Ældre patienter

I studiet HELIOS-A var 46 (38 %) af patienterne behandlet med vutrisiran ≥ 65 år og ud af dem var 7 (5,7 %) af patienterne ≥ 75 år. I HELIOS-B-studiet var 299 (91,7 %) af patienterne behandlet med vutrisiran, ≥ 65 år med en medianalder på 77,0 år, og ud af disse var 203 (62,3 %) ≥ 75 år. Der var ingen signifikante forskelle i farmakokinetiske parametre eller reduktion i TTR ved steady-state.

Nedsat leverfunktion

Kliniske studier angav ingen effekt af let (total bilirubin $\leq 1 \times$ ULN og ASAT $> 1 \times$ ULN, eller total bilirubin $> 1,0$ til $1,5 \times$ ULN og enhver ASAT) eller moderat (total bilirubin $> 1,5$ til $3 \times$ ULN og enhver ASAT) nedsat leverfunktion på eksponering for vutrisiran eller reduktion i TTR sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Vutrisiran er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Kliniske studier angav ingen indvirkning af let eller moderat nedsat nyrefunktion ($\text{eGFR} \geq 30$ til $< 90 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) på eksponering for vutrisiran eller reduktion i TTR sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Vutrisiran er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Generel toksikologi

Gentagen subkutan administration en gang om måneden med vutrisiran ved $\geq 30 \text{ mg/kg}$ hos aber producerede de forventede vedvarende reduktioner i cirkulerende TTR (op til 99 %) og vitamin A (op til 89 %) uden nogen tilsyneladende toksikologiske fund.

Efter gentagen dosis en gang om måneden i op til 6 måneder hos rotter og 9 måneder hos aber afspejlede den primære fordeling og akkumulation af vutrisiran lette og ensartede ikke-alvorlige histologiske ændringer i lever (hepatocytter, Kupffer's stjerne-celler), nyrer (nyretubuli), lymfekirtler og injektionssteder (makrofager). Der blev imidlertid ikke fundet nogen toksiciteter ved op til mere end 1 000 gange og 3 000 gange højere plasma AUC, når normaliseret til den kvartalsvise dosering og sammenlignet med den forventede eksponering ved den maksimale anbefalede humane dosis [MRHD].

Genotoksicitet/Karcinogenicitet

Vutrisiran viste ikke genotoksisk potentiale *in vitro* og *in vivo*. Vutrisiran var ikke karcinogent hos rotter eller hos hanmus. Hos hunmus, der fik vutrisiran ved 3, 9 eller 18 mg/kg én gang om måneden, blev der observeret en statistisk signifikant dosisafhængig tendens til kombinerede hepatocellulære adenomer og karcinomer med ukendt relevans for mennesker. Vutrisirans karcinogene potentiale anses for at være lavt, hvis alle toksicitetsdata tages i betragtning.

Reproduktionstoksicitet

Vutrisiran er ikke farmakologisk aktivt hos rotter og kaniner, hvilket begrænser forudsigelsen af undersøgelserne. En enkelt dosis rottespecifik, ortolog vutrisiran påvirkede dog ikke fertiliteten og tidlig fosterudvikling i et kombineret studie med rotter.

Ugentlige subkutane administrationer af vutrisiran påvirkede ikke fertiliteten og tidlig forsterudvikling ved mere end 300 gange den normaliserede MRHD. I et embryo-føtal studie med daglig subkutan vutrisiran-administration hos drægtige rotter blev der observeret bivirkninger i forbindelse med maternel legemsvægt, fødeindtagelse, øget præmatur fødsel og post-implantationstab med en maternel NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) på 10 mg/kg/dag, der var mere end 300 gange normaliseret MRHD på 0,005 mg/kg/dag. Baseret på en uønsket reduktion i fostervægten og øgede skeletafvigelser på $\geq 10 \text{ mg/kg/dag}$ var vutrisirans NOAEL hos fostret 3 mg/kg/dag, hvilket er 97 gange normaliseret MRHD.

I et embryo-føtal udviklingsstudie hos drægtige kaniner blev der ikke observeret bivirkninger på den embryo-føtale udvikling ved $\leq 30 \text{ mg/kg/dag}$ vutrisiran, hvilket er mere end 1900 gange normaliseret MRHD.

I et prænatalt/postnatalt udviklingsstudie havde subkutan administration af vutrisiran hver 6. dag ingen indvirkning på afkommets vækst og udvikling med en NOAEL på 20 mg/kg, hvilket var mere end 90 gange normaliseret MRHD.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat
Dinatriumphosphatdihydrat
Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Phosphorsyre (til pH-justering).

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger kompatibilitetsstudier, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30 °C. Må ikke nedfryses.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Fylt injektionssprøjte (type 1 glas) med en 29 gauge kanyle i rustfrit stål med en kanyleskjold.

Amvuttra fås i pakker med en fylt injektionssprøjte til engangsbrug.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1681/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15 september 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur,
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amvuttra 25 mg opløsning til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
vutrisiran

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldte injektionssprøjte indeholder vutrisirannatrium svarende til 25 mg i 0,5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumchlorid, natriumhydroxid, phosphorsyre, vand til injektionsvæsker

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Opløsning til injektionsvæske

25 mg/0,5 ml

1 fyldt injektionssprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

Kun til engangsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30 °C.

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Alnylam Netherlands B.V.

Antonio Vivaldistraat 150

1083 HP Amsterdam

Nederlandene

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1681/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Amvuttra

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BAKKELÅG TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amvuttra 25 mg opløsning til injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
vutrisiran

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Alnylam Netherlands B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Subkutan anvendelse
25 mg/0,5 ml
Udelukkende til engangsbrug



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET PÅ FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amvuttra 25 mg injektionsvæske
vutrisiran
Subkutan

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

25 mg/0,5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Amvuttra 25 mg opløsning til injektionsvæske, fyldt injektionssprøjte vutrisiran

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i pkt. 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se pkt. 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Amvuttra
3. Sådan skal du bruge Amvuttra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Amvuttra er vutrisiran.

Anvendelse

Amvuttra anvendes til at behandle en sygdom kaldet ATTR amyloidose. Denne sygdom kan være nedarvet og kan også skyldes aldring. ATTR amyloidose er forårsaget af problemer med et protein i kroppen, som kaldes "transthyretin" (TTR). Proteinet fremstilles primært i leveren og bærer vitamin A og andre stoffer rundt i kroppen.

Hos personer med denne sygdom klumper små fibre af TTR-proteiner sig sammen og producerer aflejringer, som kaldes "amyloid". Amyloid kan ophobe sig omkring eller i nerverne, hjertet og andre steder i kroppen og forhindrer dem i at fungere normalt. Dette forårsager symptomerne på sygdommen.

Virkning

Amvuttra virker ved at reducere mængden af TTR-protein, som leveren fremstiller, hvilket betyder, at der er mindre TTR-protein i blodet, som kan danne amyloid. Dette kan hjælpe med at reducere effekterne af denne sygdom.

Amvuttra må kun bruges til voksne.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Amvuttra

Brug ikke Amvuttra:

- Hvis du nogensinde har haft en allergisk reaktion over for vutrisiran eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i pkt. 6).

Hvis du ikke er sikker, skal du tale med din læge, apoteket eller sygeplejerske, inden du bruger dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Nedsatte vitamin A-niveauer i blodet og vitamintilskud

Amvuttra nedsætter mængden af vitamin A i blodet.

Lægen vil bede dig tage et dagligt tilskud af vitamin A. Følg lægens anbefalinger angående vitamin A-dosis.

Tegn på A-vitaminmangel kan være: synsproblemer, især om natten, tørre øjne, sløret eller uklart syn.

- Hvis du bemærker en ændring i dit syn eller andre øjenproblemer, når du bruger Amvuttra, skal du tale med lægen. Lægen kan henvise dig til kontrol hos en øjenlæge, hvis det er nødvendigt.

Både for høje og for lave niveauer af vitamin A kan have en skadelig virkning på udviklingen af det ufødte barn. Kvinder i den fødedygtige alder skal derfor udelukke graviditet inden de starter behandlingen med Amvuttra og bruge sikker prævention (se nedenstående punkt "Graviditet, amning og prævention").

- Vitamin A-niveauer kan være lave i mere end 12 måneder efter den sidste dosis Amvuttra.
- Fortæl det til lægen, hvis du har planer om at blive gravid. Lægen vil beslutte, at du skal stoppe med at tage Amvuttra og tilskud af vitamin A. Lægen vil også sikre, at dit niveau af vitamin A er vendt tilbage til normal inden undfangelse forsøges.
- Fortæl det til lægen, hvis du har en ikke planlagt graviditet. Lægen vil beslutte, at du skal stoppe med at tage Amvuttra. I løbet af de første 3 måneder kan lægen beslutte, at du skal stoppe med at tage et tilskud af vitamin A. I løbet af de sidste 6 måneder af graviditeten kan din læge bede dig om at begynde at tage tilskud af vitamin A igen, hvis niveauerne af vitamin A i dit blod endnu ikke er normale, på grund af en øget risiko for mangel på vitamin A i graviditetens sidste 3 måneder.

Børn og unge

Amvuttra anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Amvuttra

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Graviditet, amning og prævention

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, inden du begynder tage dette lægemiddel.

Graviditet

Du bør ikke bruge Amvuttra, hvis du er gravid.

Kvinder i den fødedygtige alder

Amvuttra nedsætter mængden af vitamin A i blodet, og vitamin A er vigtigt for et ufødt barns normale udvikling (se ”Advarsler og forsigtighedsregler” ovenfor).

- Hvis du er kvinde og kan blive gravid, bør du anvende sikker prævention, mens du behandles med Amvuttra.
- Tal med lægen eller sygeplejersken om egnede præventionsmetoder.
- Graviditet skal udelukkes, inden behandlingen med Amvuttra påbegyndes.
- Fortæl det til lægen, hvis du planlægger at blive gravid, eller hvis du har en uplanlagt graviditet. Lægen vil bede dig om at stoppe med at tage Amvuttra.

Amning

Det vides ikke, om vutrisiran udskilles i modermælk. Lægen vil overveje de mulige fordele ved din behandling sammenlignet med risiciene ved at amme dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Amvuttra menes ikke eller kun i ubetydelig grad at påvirke din evne til at føre motorkøretøjer eller betjene maskiner. Din læge vil fortælle dig, om du sikkert kan føre motorkøretøj og betjene maskiner i din tilstand.

Amvuttra indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Amvuttra

Amvuttra kan administreres af patienten selv, af en omsorgsperson eller af en sundhedsperson.

Lægen eller sundhedspersonen vil vise dig og/eller din omsorgsperson, hvordan en dosis Amvuttra forberedes, og hvordan injektionen gives, før du gør det selv.

For instruktioner i brug af Amvuttra henvises til afsnittet ”Brugsanvisning” til sidst i denne indlægsseddel.

Så meget Amvuttra skal du bruge

Den anbefalede dosis Amvuttra er 25 mg en gang hver 3. måned.

Hvor gives injektionen

Amvuttra gives som en injektion under huden (’subkutan injektion’) i maveområdet, din overarm (hvis injektionen gives af en anden person) eller dit lår.

Så længe skal Amvuttra bruges

Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal bruge Amvuttra. Stop ikke behandling med Amvuttra, med mindre din læge instruerer dig derom.

Hvis du har brugt for meget Amvuttra

I det usandsynlige tilfælde, at du bruger for meget Amvuttra (en overdosis), skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, også selvom du ikke har symptomer. Lægen vil undersøge dig for bivirkninger.

Hvis du har glemt at bruge Amvuttra

Hvis en dosis glemmes, skal Amvuttra gives så hurtigt som muligt. Genoptag derefter doseringen hver 3. måned, fra den sidste dosis blev givet.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får nogen af følgende bivirkninger:

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- Hudrødme, smerter, kløe, blå mærker eller varmek fornemmelse, hvor injektionen blev givet
- Blodprøver, der viser forhøjelse af leverenzymen kaldet alkalisk phosphatase og alanintransaminase

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten, trugets låg og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 30 °C. Må ikke nedfryses.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Amvuttra indeholder

- Aktivt stof: vutrisiran
Hver fyldt injektionssprøjte indeholder vutrisirannatrium svarende til 25 mg vutrisiran i 0,5 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: natriumdihydrogenphosphatdihydrat, dinatriumphosphatdihydrat, natriumchlorid, og vand til injektionsvæsker. Natriumhydroxid og phosphorsyre kan anvendes til at justere pH (se "Amvuttra indeholder natrium" i punkt 2).

Udseende og pakningsstørrelser

Lægemidlet er en klar, farveløs til gullig opløsning til injektionsvæske (injektion). Hver pakke indeholder en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Lietuva

Medison Pharma Lithuania UAB
Tel: +370 37 213824
medinfo.lithuania@medisonpharma.com

Česká republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 343 336
medinfo.czechia@medisonpharma.com

Magyarország

Medison Pharma Hungary Kft
Tel.: +36 1 293 0955
medinfo.hungary@medisonpharma.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 0800 282 0025 (+31 20 369 7861)
medinfo@alnylam.com

Eesti

Medison Pharma Estonia OÜ
Tel: +372 679 5085
medinfo.estonia@medisonpharma.com

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Alnylam Austria GmbH
Tel: 0800 070 339 (+43 720 778 072)
medinfo@alnylam.com

España

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

Polska

Medison Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 152 49 42
medinfo.poland@medisonpharma.com

France

Alnylam France SAS
Tél: 0805 542 656 (+33 187650921)
medinfo@alnylam.com

Portugal

Alnylam Portugal
Tel: 707201512 (+351 21 269 8539)
medinfo@alnylam.com

Hrvatska

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5530 011
medinfo@genesispharmagroup.com

Ireland

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

Ísland

Alnylam Netherlands B.V.
Sími: +31 20 369 7861
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

Latvija

Medison Pharma Latvia SIA
Tel: +371 67 717 847
medinfo.latvia@medisonpharma.com

România

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

Slovenija

Genesis Biopharma SL d.o.o
Tel: +386 1 292 70 90
medinfo@genesispharmagroup.com

Slovenská republika

Medison Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 201 109 65
medinfo.slovakia@medisonpharma.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BRUGSANVISNING
Amvuttra 25 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
vutrisiran
Fyldt enkeltdosis-injektionssprøjte med kanyleskjold

Læs disse anvisninger, før du bruger den fyldte injektionssprøjte.

Beskrivelse af den fyldte injektionssprøjte

Den fyldte injektionssprøjte (herefter kaldet "sprøjten") er kun til engangsbrug.

Sådan gives injektionen

Hver æske indeholder én engangssprøjte med Amvuttra. Hver Amvuttra-sprøjte indeholder 25 mg vutrisiran til injektion under huden (subkutan injektion) én gang hver 3. måned.

Lægen eller sundhedspersonen vil vise dig og/eller din omsorgsperson, hvordan en dosis Amvuttra forberedes og gives, før du gør det selv. Kontakt lægen eller sundhedspersonen, hvis du har behov for yderligere vejledning og støtte.

Gem denne brugsanvisning, indtil sprøjten er blevet brugt.

Opbevaring af Amvuttra

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Vigtige advarsler

Må ikke anvendes, hvis æsken er beskadiget eller viser tegn på forsøg på anbrud.

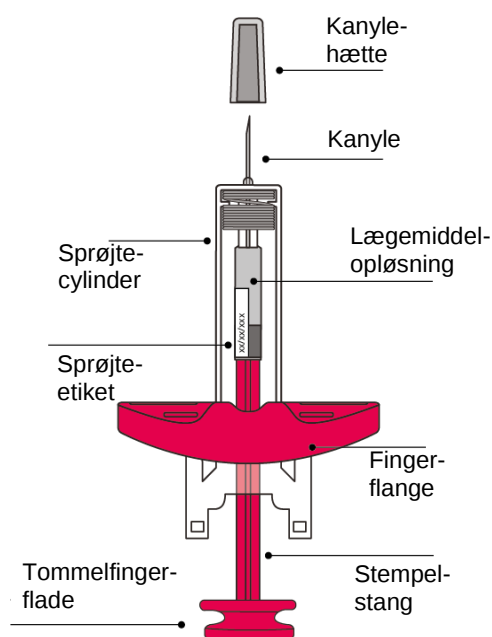
Sprøjten **må ikke** bruges, hvis den er blevet tabt på en hård overflade.

Du **må ikke** berøre stempelstangen, før du er klar til at give injektionen.

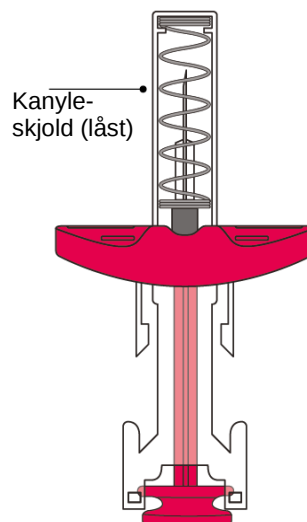
Fjern ikke kanylehætten før umiddelbart inden injektionen.

Hætten **må ikke, på noget tidspunkt**, sættes på kanylen igen.

Sådan ser sprøjten ud før og efter brug: Før brug



Efter brug



Trin 1: Find tingene frem

Find følgende ting (som ikke medfølger) frem, og læg dem på en ren, plan flade:

- Spritserviet
- Gazestykke eller vatkugle
- Hæfteplaster
- Kanyleboks



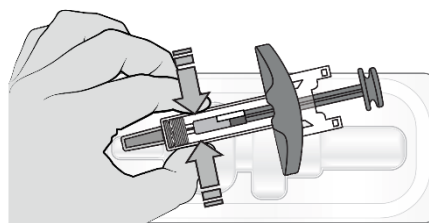
Trin 2: Forbered sprøjten

Hvis sprøjten opbevares koldt, skal du lade den varme op til stuetemperatur i mindst 30 minutter før brug.

Sprøjten **må ikke** opvarmes på nogen måde, f.eks. i mikroovn, varmt vand eller tæt på andre varmekilder.

Tag sprøjten ud af emballagen ved at tage fat i sprøjtecylinderen.

Du **må ikke** berøre stempelstangen, før du er klar til at give injektionen.



Sprøjten **må ikke** bruges, hvis den er blevet tabt på en hård overflade.
Kanylehætten **må ikke** fjernes, før umiddelbart før du er klar til give injektionen.

Trin 3: Efterse sprøjten

Tjek:

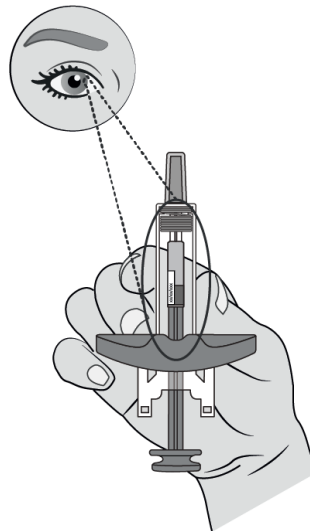
- ✓ At sprøjten ikke er beskadiget, for eksempel revnet eller utæt.
- ✓ At kanylehætten er intakt og sidder fast på sprøjten.
- ✓ At lægemiddelopløsningen i sprøjten er klar og farveløs til gul.
- ✓ At der står "Amvuttra 25 mg" på sprøjtes etiket.
- ✓ Udløbsdatoen på sprøjtes etiket.

Det er normalt at se luftbobler inde i sprøjten.

Sprøjten **må ikke** anvendes, hvis du opdager problemer, mens du tjekker sprøjten og lægemiddelopløsningen.
Må ikke anvendes, hvis udløbsdatoen er overskredet.

Må ikke anvendes, hvis lægemiddelopløsningen indeholder partikler, eller hvis den er uklar eller misfarvet.

Kontakt en sundhedsperson, hvis du opdager nogen problemer.

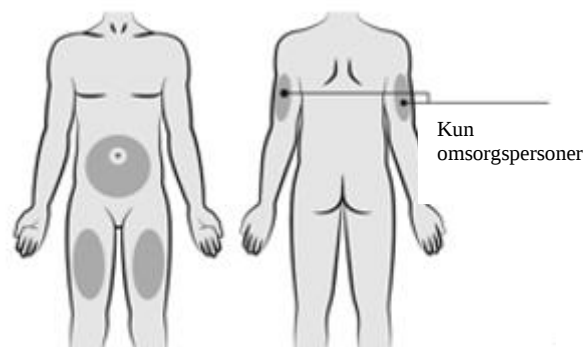


Trin 4: Vælg injektionssted

Vælg et injektionssted fra følgende områder:

- Maven, bortset fra området 5 cm rundt om navlen.
- Forsiden af lårene.
- Hvis en anden skal give injektionen, kan bagsiden af overarmene også bruges.

Injektionen **må ikke** gives i hudområder, der er ømme, røde, hævede, blodunderløbne eller hårde, eller inden for 5 cm fra navlen.



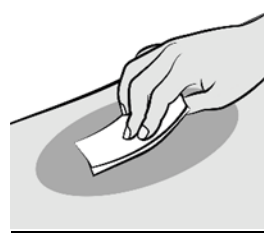
Trin 5: Forbered dig på injektionen

Vask hænder med sæbe og vand, og tør dem grundigt i et rent håndklæde.



Rens det valgte injektionssted med en spritserviet.

Lad huden lufttørre før injektion. Undgå at berøre eller puste på injektionsstedet efter rensning.



Trin 6: Fjern kanylehætten

Hold på sprøjtecylindren med den ene hånd.

Træk kanylehætten af i en lige bevægelse med den anden hånd, og bortskaf straks kanylehætten.

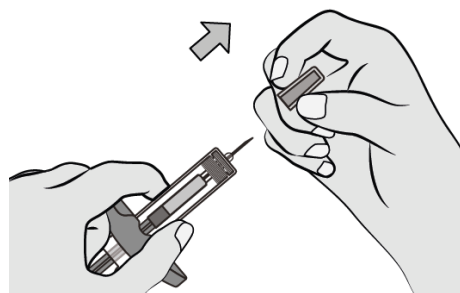
Det er normalt at se en dråbe væske på spidsen af kanylen.

Kanylen **må ikke** berøres eller berøre nogen overflade.

Kanylehætten **må ikke** sættes på sprøjten igen.

Du **må ikke** trække i stempelstangen.

Sprøjten **må ikke** bruges, hvis den er blevet tabt på en hård overflade.



Trin 7: Før kanylen ind

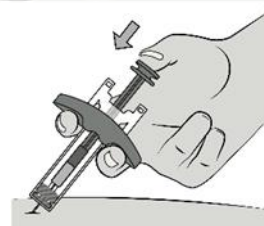
Klem med din frie hånd den rensede hud omkring injektionsstedet sammen, så der dannes en bule til injektionen.

Før kanylen helt ind i den sammenklemte hud i en vinkel på 45-90°.



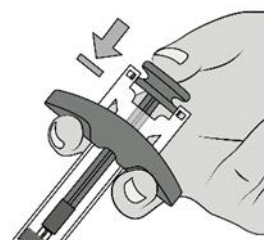
Trin 8: Sprøjt lægemidlet ind

Hold om fingerflangen, og brug tommelfingerfladen til at trykke stempelstangen ind.



Tryk stempelstangen hele vejen ind, så langt den kan komme, så al lægemiddelopløsningen sprøjtes ind.

Stempelstangen skal trykkes **hele vejen ind** for at give dosen.



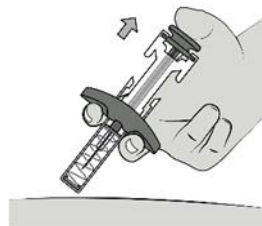
Trin 9: Slip stempelstangen

Slip stempelstangen, så kanyleskjoldet kan dække kanylen.

Fjern sprøjten fra huden.

Stempelstangens bevægelse **må ikke** blokeres.

Du **må ikke** trække ned i kanyleskjoldet. Kanyleskjoldet dækker kanylen automatisk.



Trin 10: Tjek injektionsstedet

Der kan være en lille smule blod eller væske på injektionsstedet.

I så fald skal du trykke på injektionsstedet med et gazestykke eller en vatkugle, indtil en eventuel blødning er stoppet.

Undgå at gnide på injektionsstedet.

Trin 11: Bortskaf sprøjten

Bortskaf straks den brugte injektionssprøjte i en kanyleboks.

Du må kun bruge en kanyleboks til at bortskaffe sprøjter.

