

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Amvuttra 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει νατριούχο vutrisiran, το οποίο είναι ισοδύναμο με 25 mg vutrisiran σε διάλυμα 0,5 ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο διάλυμα (pH περίπου 7, ωσμωμοριακότητα 210 έως 390 mOsm/kg).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Amvuttra ενδείκνυται για τη θεραπεία της κληρονομικής αμυλοείδωσης που προκαλείται από τρανσθυρετίνη (αμυλοείδωση hATTR) σε ενήλικους ασθενείς με πολυνευροπάθεια σταδίου 1 ή σταδίου 2.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ενός ιατρού που γνωρίζει τη διαχείριση της αμυλοείδωσης. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά το συντομότερο δυνατό κατά την πορεία της νόσου, για την πρόληψη της συσσώρευσης αναπηρίας.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Amvuttra είναι 25 mg, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση άπαξ κάθε 3 μήνες.

Συνιστάται υποκατάσταση της βιταμίνης A σε ποσότητα περίπου, αλλά όχι άνω των 2.500 IU έως 3.000 IU βιταμίνης A την ημέρα για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Amvuttra (βλ. παράγραφο 4.4).

Η απόφαση για τη συνέχιση της θεραπείας των ασθενών των οποίων η νόσος εξελίσσεται σε πολυνευροπάθεια σταδίου 3 θα πρέπει να λαμβάνεται κατά την κρίση του ιατρού με βάση τη γενική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους και κινδύνου.

Παράλειψη δόσης

Εάν παραλειφθεί μια δόση, το Amvuttra θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν. Η χορήγηση θα πρέπει να συνεχίζεται κάθε 3 μήνες, από την πιο πρόσφατα χορηγηθείσα δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη ≤ 1 x ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN] και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) > 1 x ULN, ή ολική χολερυθρίνη $> 1,0$ έως $1,5$ x ULN και οποιαδήποτε τιμή AST). Το vutrisiran δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο εάν το αναμενόμενο κλινικό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης [eGFR] ≥ 30 έως < 90 ml/min/1,73 m²). Το vutrisiran δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου και θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο εάν το αναμενόμενο κλινικό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Amvuttra σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας < 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Amvuttra προορίζεται μόνο για υποδόρια χρήση. Το Amvuttra θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι έτοιμο προς χρήση και για μία μόνο χρήση.

Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Μην το χρησιμοποιείτε αν υπάρχει αποχρωματισμός ή σωματίδια.

Πριν από τη χορήγηση, εάν φυλάσσεται σε ψύξη, η προγεμισμένη σύριγγα θα πρέπει να αφήνεται μέσα στο κουτί για περίπου 30 λεπτά ώστε να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου.

- Η υποδόρια ένεση πρέπει να χορηγείται σε μία από τις ακόλουθες θέσεις: κοιλιακή χώρα, μηροί ή βραχίονες. Το Amvuttra δεν πρέπει να ενίεται σε ουλώδη ιστό ή περιοχές που παρουσιάζουν ερυθρότητα, φλεγμονή ή οίδημα.
- Σε περίπτωση ένεσης στην κοιλιακή χώρα, θα πρέπει να αποφεύγεται η περιοχή γύρω από τον ομφαλό.

4.3 Αντενδείξεις

Σοβαρή υπερευαισθησία (π.χ. αναφυλαξία) στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ανεπάρκεια βιταμίνης A

Με τη μείωση της πρωτεΐνης τρανσθυρετίνης (TTR) στον ορό, η θεραπεία με Amvuttra οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της βιταμίνης A (ρετινόλης) στον ορό (βλ. παράγραφο 5.1). Επίπεδα βιταμίνης A στον ορό χαμηλότερα από το κατώτερο φυσιολογικό όριο θα πρέπει να διορθώνονται και τυχόν οφθαλμικά συμπτώματα ή σημεία λόγω ανεπάρκειας της βιταμίνης A θα πρέπει να αξιολογούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Amvuttra.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Amvuttra θα πρέπει να λαμβάνουν συμπλήρωση από του στόματος με περίπου, αλλά όχι άνω των 2.500 IU έως 3.000 IU βιταμίνης Α την ημέρα, για τη μείωση του δυνητικού κινδύνου οφθαλμικών συμπτωμάτων λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης Α. Συνιστάται οφθαλμολογική αξιολόγηση εάν οι ασθενείς εκδηλώσουν οφθαλμικά συμπτώματα που υποδεικνύουν ανεπάρκεια της βιταμίνης Α, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης νυχτερινής όρασης ή της νυκταλωπίας, της επίμονης ξηροφθαλμίας, της φλεγμονής των οφθαλμών, της φλεγμονής ή της εξέλκωσης του κερατοειδούς, της πάχυνσης του κερατοειδούς ή της διάτρησης του κερατοειδούς.

Κατά τη διάρκεια των πρώτων 60 ημερών της εγκυμοσύνης, τόσο τα πολύ υψηλά όσο και τα πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης Α μπορεί να συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμβρυϊκής δυσπλασίας. Συνεπώς, η εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποκλείεται πριν από την έναρξη του Amvuttra και οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο 4.6). Εάν μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος, το Amvuttra και η συμπλήρωση της βιταμίνης Α θα πρέπει να διακόπτονται και τα επίπεδα της βιταμίνης Α στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται και να έχουν επιστρέψει στο φυσιολογικό πριν από την προσπάθεια σύλληψης. Τα επίπεδα της βιταμίνης Α στον ορό ενδέχεται να παραμείνουν μειωμένα για περισσότερους από 12 μήνες μετά την τελευταία δόση του Amvuttra.

Σε περίπτωση μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης, το Amvuttra θα πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.6). Δεν μπορεί να δοθεί σύσταση περί συνέχισης ή διακοπής της συμπλήρωσης της βιταμίνης Α κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου μιας μη προγραμματισμένης εγκυμοσύνης. Εάν η συμπλήρωση της βιταμίνης Α συνεχιστεί, η ημερήσια δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 3.000 IU ανά ημέρα, λόγω της έλλειψης δεδομένων που υποστηρίζουν υψηλότερες δόσεις. Κατόπιν, η συμπλήρωση με 2.500 IU έως 3.000 IU βιταμίνης Α την ημέρα θα πρέπει να συνεχίζεται στο δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο εάν τα επίπεδα της βιταμίνης Α στον ορό δεν έχουν ακόμη επιστρέψει στο φυσιολογικό, λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπάρκειας βιταμίνης Α στο τρίτο τρίμηνο.

Δεν είναι γνωστό αν η συμπλήρωση της βιταμίνης Α κατά την εγκυμοσύνη θα επαρκεί για την πρόληψη της ανεπάρκειας βιταμίνης Α, εφόσον η έγκυος γυναίκα συνεχίσει να λαμβάνει Amvuttra. Ωστόσο, η αύξηση της συμπλήρωσης της βιταμίνης Α σε άνω των 3.000 IU ανά ημέρα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι απίθανο να διορθώσει τα επίπεδα ρετινόλης στο πλάσμα λόγω του μηχανισμού δράσης του Amvuttra και μπορεί να είναι επιβλαβής για τη μητέρα και το έμβryo.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Το vutrisiran δεν αναμένεται να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις ή να επηρεαστεί από αναστολείς ή επαγωγείς των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 ή να τροποποιήσει τη δραστηριότητα των μεταφορέων. Συνεπώς, το vutrisiran δεν αναμένεται να έχει κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η θεραπεία με Amvuttra μειώνει τα επίπεδα της βιταμίνης Α στον ορό. Τόσο τα πολύ υψηλά όσο και τα πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης Α μπορεί να συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμβρυϊκής δυσπλασίας. Συνεπώς, η εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας και οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Εάν μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος, το Amvuttra και η συμπλήρωση της βιταμίνης Α θα πρέπει να διακόπτονται και τα επίπεδα της βιταμίνης Α στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται και να έχουν επιστρέψει στο φυσιολογικό πριν από την προσπάθεια σύλληψης (βλ. παράγραφο 4.4). Τα

επίπεδα της βιταμίνης Α στον ορό ενδέχεται να παραμείνουν μειωμένα για περισσότερους από 12 μήνες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας.

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Amvuttra σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου τερατογένεσης που οφείλεται σε μη ισορροπημένα επίπεδα βιταμίνης Α, το Amvuttra δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σαν προληπτικό μέτρο, θα πρέπει να λαμβάνονται μετρήσεις των επιπέδων της βιταμίνης Α (βλ. παράγραφο 4.4) και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης σε πρώιμο στάδιο της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση του εμβρύου, ειδικά κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν το nutrisiran απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του nutrisiran στο γάλα των ζώων (βλ. παράγραφο 5.3).

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Amvuttra, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του Amvuttra στην ανθρώπινη γονιμότητα. Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα σε μελέτες σε αρσενικά και θηλυκά ζώα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Amvuttra δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 18 μηνών της μελέτης HELIOS-A, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν Amvuttra ήταν άλγος στα άκρα (15%) και αρθραλγία (11%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ως προτιμώμενοι όροι της MedDRA και ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA (SOC). Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών εκφράζεται σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες:

- Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)
- Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)
- Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για το Amvuttra

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια ^α	Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	Πολύ συχνές
	Άλγος στα άκρα	Πολύ συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντίδραση της θέσης ένεσης ^β	Συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	Συχνές

^α Περιλαμβάνει δύσπνοια, δύσπνοια μετά κόπωση και παροξυσμική νυκτερινή δύσπνοια
^β Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν περιλάμβαναν εκχυμώσεις, ερύθημα, άλγος, κνησμό και αίσθημα θερμότητας. Οι αντιδράσεις της θέσης ένεσης ήταν ήπιες, παροδικές και δεν οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 18 μηνών της μελέτης HELIOS-A, 4 (3,3%) ασθενείς που έλαβαν Amvuttra ανέπτυξαν αντισώματα κατά του φαρμάκου (ADA). Οι τίτλοι ADA ήταν χαμηλοί και παροδικοί, χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις επίδρασης στην κλινική αποτελεσματικότητα, στο προφίλ ασφαλείας ή φαρμακοκινητικής ή φαρμακοδυναμικής του vutrisiran.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται ο ασθενής να παρακολουθείται όπως ενδείκνυται ιατρικά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να ξεκινά κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα του νευρικού συστήματος, κωδικός ATC: N07XX18

Μηχανισμός δράσης

Το Amvuttra περιέχει vutrisiran, ένα χημικά σταθεροποιημένο δίκλωνο μικρό παρεμβαλλόμενο ριβονουκλεϊκό οξύ (siRNA) που στοχεύει ειδικά το παραλλαγμένο και μη μεταλλαγμένο αγγελιοφόρο RNA (mRNA) της τρανσθυρετίνης (*TTR*) και συνδέεται μέσω ομοιοπολικού δεσμού με έναν συνδέτη που περιέχει τρία κατάλοιπα *N*-ακετυλογαλακτοζαμίνης (GalNAc) για να καταστεί δυνατή η μεταφορά του siRNA στα ηπατοκύτταρα.

Μέσω μιας φυσικής διεργασίας που ονομάζεται παρεμβολή RNA (RNAi), το vutrisiran προκαλεί την καταλυτική αποικοδόμηση του mRNA της *TTR* στο ήπαρ, με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων παραλλαγμένης και μη μεταλλαγμένης πρωτεΐνης *TTR* στον ορό.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η μέση TTR στον ορό μειώθηκε ήδη από την Ημέρα 22, με μέση μείωση της TTR σε σχεδόν σταθερή κατάσταση 73% έως την Εβδομάδα 6. Με επαναλαμβανόμενη χορήγηση 25 mg άπαξ κάθε 3 μήνες, οι μειώσεις των μέσων τιμών της TTR στον ορό μετά από 9 και 18 μήνες θεραπείας ήταν 83% και 88% αντίστοιχα. Παρόμοιες μειώσεις της TTR παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από τον γονότυπο (V30M ή μη V30M), την προηγούμενη χρήση σταθεροποιητή TTR, το βάρος, το φύλο, την ηλικία ή τη φυλή.

Η TTR στον ορό είναι ένας φορέας πρωτεΐνης σύνδεσης ρετινόλης 4, η οποία αποτελεί τον κύριο φορέα της βιταμίνης Α στο αίμα. Το Amvuttra μείωσε τα επίπεδα της βιταμίνης Α με μέσες μειώσεις σταθερής μέγιστης και ελάχιστης συγκέντρωσης 70% και 63%, αντίστοιχα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Amvuttra μελετήθηκε σε μια παγκόσμια, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης κλινική μελέτη (HELIOS-A) σε ενήλικες ασθενείς με αμυλοείδωση hATTR με πολυνευροπάθεια. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:1 για να λάβουν 25 mg Amvuttra (N=122) υποδορίως άπαξ κάθε 3 μήνες ή 0,3 mg/kg patisiran (N=42) ενδοφλεβίως άπαξ κάθε 3 εβδομάδες. Η περίοδος θεραπείας της μελέτης διήρκεσε περισσότερο από 18 μήνες, με δύο αναλύσεις τον Μήνα 9 και τον Μήνα 18. Ενενήντα επτά τοις εκατό (97%) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Amvuttra ολοκλήρωσαν τουλάχιστον 18 μήνες των προκαθορισμένων θεραπειών (nutrisiran ή patisiran). Οι αξιολογήσεις αποτελεσματικότητας βασίστηκαν σε μια σύγκριση του σκέλους nutrisiran της μελέτης με μια εξωτερική ομάδα εικονικού φαρμάκου (σκέλος εικονικού φαρμάκου της μελέτης Φάσης 3 APOLO), αποτελούμενη από παρόμοιο πληθυσμό ασθενών με αμυλοείδωση hATTR με πολυνευροπάθεια. Η αξιολόγηση μη κατωτερότητας της μείωσης της TTR στον ορό βασίστηκε στη σύγκριση του σκέλους nutrisiran με το σκέλος patisiran εντός της μελέτης.

Από τους ασθενείς που έλαβαν Amvuttra, η διάμεση ηλικία ασθενών κατά την έναρξη ήταν 60 (εύρος από 34 έως 80) έτη, το 38% ήταν ≥ 65 ετών και το 65% των ασθενών ήταν άνδρες. Καταγράφηκαν είκοσι δύο (22) διαφορετικές μεταλλάξεις της TTR: V30M (44%), T60A (13%), E89Q (8%), A97S (6%), S50R (4%), V122I (3%), L58H (3%) και άλλες (18%). Το είκοσι τοις εκατό (20%) των ασθενών είχε τον γονότυπο V30M και πρόωρη εμφάνιση συμπτωμάτων (< 50 ετών). Κατά την έναρξη της μελέτης, το 69% των ασθενών εμφάνιζε στάδιο 1 της νόσου (κινητικότητα χωρίς προβλήματα, ήπια αισθητηριακή, κινητική και αυτόνομη νευροπάθεια στα κάτω άκρα) και το 31% εμφάνιζε στάδιο 2 της νόσου (χρειάζονταν βοήθεια κινητικότητας, μέτρια βλάβη στα κάτω άκρα, τα άνω άκρα και τον κορμό). Δεν υπήρχαν ασθενείς με νόσο σταδίου 3. Το εξήντα ένα τοις εκατό (61%) των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με σταθεροποιητές τετραμερών της TTR. Σύμφωνα με την ταξινόμηση καρδιακής ανεπάρκειας της Καρδιολογικής Εταιρείας της Νέας Υόρκης (NYHA), το 9% των ασθενών είχε τάξη I και το 35% είχαν τάξη II. Το τριάντα τρία τοις εκατό (33%) των ασθενών πληρούσε προκαθορισμένα κριτήρια για καρδιακή επινέμηση (αρχικό πάχος τοιχώματος αριστερής κοιλίας ≥ 13 mm χωρίς ιστορικό υπέρτασης ή νόσου αορτικής βαλβίδας).

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αλλαγή από την τιμή βάσης αναφοράς στον Μήνα 18 σε τροποποιημένη Βαθμολογία Νευροπαθητικής Βλάβης +7 (mNIS+7). Αυτό το καταληκτικό σημείο είναι ένα σύνθετο μέτρο της κινητικής, αισθητηριακής και αυτόνομης νευροπάθειας που περιλαμβάνει εκτιμήσεις της κινητικής ισχύος, των αντανακλαστικών, ποσοτικές αισθητηριακές δοκιμές, μελέτες αγωγιμότητας νεύρων και αρτηριακή πίεση ορθοστασίας, με βαθμολογία που κυμαίνεται από 0 έως 304 βαθμούς, όπου μια αύξηση της βαθμολογίας καθορίζει επιδείνωση της βλάβης.

Η μεταβολή από την αρχική τιμή τον Μήνα 18 στη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου Norfolk Ποιότητα ζωής-Διαβητική νευροπάθεια (QoL-DN) αξιολογήθηκε ως δευτερεύον καταληκτικό σημείο. Το ερωτηματολόγιο Norfolk QoL-DN (αναφερόμενο από τον ασθενή) περιλαμβάνει τομείς που σχετίζονται με νευρική λειτουργία μικρών ινών, μεγάλων ινών και αυτόνομη νευρική λειτουργία, συμπτώματα πολυνευροπάθειας καθώς και δραστηριότητες της καθημερινής

ζωής, όπου η συνολική βαθμολογία κυμαίνεται από -4 ως 136, όπου η αύξηση της βαθμολογίας καταδεικνύει επιδείνωση της ποιότητας ζωής.

Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την ταχύτητα βάδισης (δοκιμή βάδισης 10 μέτρων), τη θρεπτική κατάσταση (mBMI) και την αναφερόμενη από τους ασθενείς ικανότητα διενέργειας δραστηριοτήτων καθημερινής ζωής, καθώς και την κοινωνική συμμετοχή (Κλίμακα Rasch-Built Overall Disability [R-ODS]).

Η θεραπεία με Amvuttra στη μελέτη HELIOS-A κατέδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις σε όλα τα καταληκτικά σημεία (Πίνακας 2 και Εικόνα 1), μετρούμενες από την έναρξη έως τους Μήνες 9 και 18, σε σύγκριση με την εξωτερική ομάδα εικονικού φαρμάκου της μελέτης APOLLO (όλα τα $p < 0,0001$).

Η μεσοτιμημένη ως προς τον χρόνο ελάχιστη ποσοστιαία μείωση της TTR έως τον Μήνα 18 ήταν 84,7% για το nutrisiran και 80,6% για το patisiran. Η ποσοστιαία μείωση στα επίπεδα TTR στον ορό στο σκέλος του nutrisiran ήταν μη κατώτερη (σύμφωνα με προκαθορισμένα κριτήρια) από αυτή του σκέλους patisiran εντός της μελέτης έως τον Μήνα 18, με διάμεση διαφορά 5,3% (95% ΔΕ 1,2%, 9,3%).

Πίνακας 2: Περίληψη των αποτελεσμάτων κλινικής αποτελεσματικότητας από τη μελέτη HELIOS-A

Καταληκτικό σημείο ^α	Βάση αναφοράς, Μέση τιμή (SD)		Μεταβολή από τη βάση αναφοράς, Μέση LS (SEM)		Amvuttra-Εικονικό φάρμακο ^β Διαφορά Θεραπείας, μέση LS (95% ΔΕ)	τιμή <i>p</i>
	Amvuttra N=122	Εικονικό φάρμακο ^β N=77	Amvuttra	Εικονικό φάρμακο ^β		
<i>Μήνας 9</i>						
mNIS+7 ^γ	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 ^γ	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-3,3 (1,7)	12,9 (2,2)	-16,2 (-21,7, -10,8)	$p < 0,0001$
Εξέταση βαδίσματος 10 μέτρων (m/sec) ^δ	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	-0,13 (0,03)	0,13 (0,07, 0,19)	$p < 0,0001$
<i>Μήνας 18</i>						
mNIS+7 ^γ	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 ^γ	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-1,2 (1,8)	19,8 (2,6)	-21,0 (-27,1, -14,9)	$p < 0,0001$
Εξέταση βαδίσματος 10 μέτρων (m/sec) ^δ	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	-0,02 (0,03)	-0,26 (0,04)	0,24 (0,15, 0,33)	$p < 0,0001$
mBMI ^ε	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 ^{στ}	34,1 (11,0)	29,8 (10,8)	-1,5 (0,6)	-9,9 (0,8)	8,4 (6,5, 10,4)	$p < 0,0001$

Συντομογραφίες: ΔΕ=διάστημα εμπιστοσύνης· μέση LS=μέσος όρος ελαχίστων τετραγώνων· mBMI=τροποποιημένος δείκτης μάζας σώματος· mNIS=τροποποιημένη Βαθμολογία Νευροπαθητικής Βλάβης· QoL-DN=Ποιότητα ζωής-Διαβητική νευροπάθεια· SD=τυπική απόκλιση· SEM=τυπικό σφάλμα του μέσου

^α Όλα τα καταληκτικά σημεία του Μήνα 9 αναλύθηκαν με χρήση της ανάλυσης συμμεταβλητότητας (ANCOVA), με τη μέθοδο του πολλαπλού καταλογισμού (MI) και όλα τα καταληκτικά σημεία του Μήνα 18 αναλύθηκαν με χρήση του μοντέλου μικτών επιδράσεων για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM)

^β Εξωτερική ομάδα εικονικού φαρμάκου από την τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη APOLLO

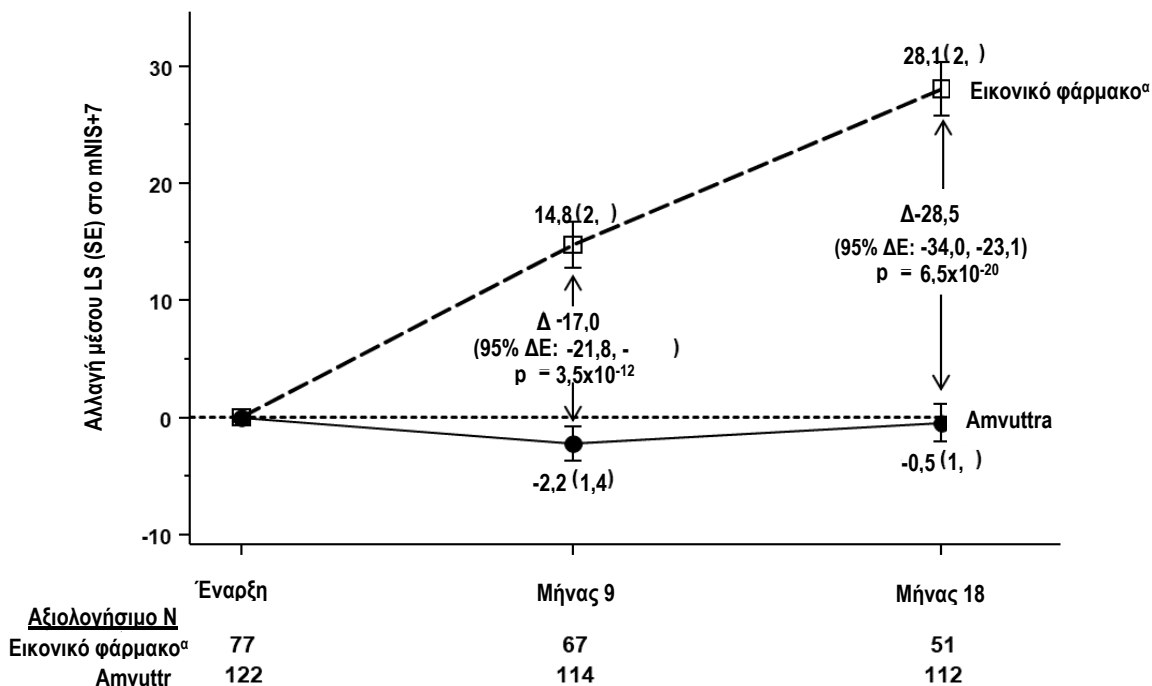
^γ Ο χαμηλότερος αριθμός υποδεικνύει μικρότερη δυσλειτουργία/λιγότερα συμπτώματα

^δ Ο υψηλότερος αριθμός υποδεικνύει μικρότερη αναπηρία/μικρότερη δυσλειτουργία

^ε mBMI: δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ· kg/m²) πολλαπλασιασμένος με την αλβουμίνη ορού (g/l)· ο μεγαλύτερος αριθμός υποδεικνύει καλύτερη θρεπτική κατάσταση.

^{στ} Ο υψηλότερος αριθμός υποδεικνύει μικρότερη αναπηρία/μικρότερη δυσλειτουργία.

Εικόνα 1: Αλλαγή από την αρχική τιμή στο mNIS+7 (Μήνας 9 και Μήνας 18)



Μια μείωση στο mNIS+7 υποδεικνύει βελτίωση

Το Δ υποδεικνύει τη διαφορά θεραπείας μεταξύ ομάδων, η οποία απεικονίζεται ως μέση διαφορά LS (95% ΔΕ) για το AMVUTTRA και το εξωτερικό εικονικό φάρμακο

Όλα τα καταληκτικά σημεία του Μήνα 9 αναλύθηκαν με χρήση της ανάλυσης συμμεταβλητότητας (ANCOVA), με τη μέθοδο του πολλαπλού καταλογισμού (MI) και όλα τα καταληκτικά σημεία του Μήνα 18 αναλύθηκαν με χρήση του μοντέλου μικτών επιδράσεων για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (MMRM)

^α Εξωτερική ομάδα εικονικού φαρμάκου από την τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη APOLLO

Οι ασθενείς που λάμβαναν Amvuttra παρουσίασαν παρόμοιο όφελος σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε mNIS+7 και συνολική βαθμολογία Norfolk QoL-DN τον Μήνα 9 και τον Μήνα 18 σε όλες τις υποομάδες, όπως ηλικία, φύλο, φυλή, περιοχή, βαθμολογία NIS, κατάσταση γονότυπου V30M, προηγούμενη χρήση σταθεροποιητή TTR, στάδιο νόσου και ασθενείς με ή χωρίς προκαθορισμένα κριτήρια για τη συμμετοχή καρδιακής νόσου.

Το ν-τερματικό νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου pro-B (NT-proBNP) είναι ένας δείκτης πρόγνωσης της καρδιακής δυσλειτουργίας. Οι τιμές έναρξης του NT-proBNP (γεωμετρικός μέσος όρος) ήταν 273 ng/l και 531 ng/l στους ασθενείς που έλαβαν Amvuttra και στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Τον Μήνα 18, τα επίπεδα γεωμετρικού μέσου όρου του NT-proBNP μειώθηκαν κατά 6% στους ασθενείς που έλαβαν Amvuttra, ενώ υπήρξε αύξηση 96% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Τα κεντρικά αξιολογημένα υπερηχοκαρδιογραφήματα έδειξαν αλλαγές στο πάχος τοιχώματος αριστερής κοιλίας (μέση διαφορά LS: -0,18 mm [95% ΔΕ -0,74, 0,38]) και στη διαμήκη

παραμόρφωση (μέση διαφορά LS: -0,4% [95% ΔΕ -1,2, 0,4]) με θεραπεία με Amvuttra σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.

Παρά τις παρατηρηθείσες τιμές για το NT-proBNP και το πάχος τοιχώματος αριστερής κοιλίας, δεν έχει επιβεβαιωθεί ακόμη κλινικό όφελος ως προς την καρδιομυοπάθεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το vutrisiran σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην αμυλοείδωση hATTR (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Amvuttra χαρακτηρίστηκαν με μέτρηση των συγκεντρώσεων του vutrisiran στο πλάσμα και στα ούρα.

Απορρόφηση

Μετά από υποδόρια χορήγηση, το vutrisiran απορροφάται γρήγορα με χρόνο έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (t_{max}) 3,0 (εύρος: 2,0 έως 6,5) ώρες. Στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα 25 mg άπαξ κάθε 3 μήνες υποδορίως, οι μέσες (% συντελεστή διακύμανσης [%CV]) μέγιστες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης (C_{max}) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου από 0 έως 24 ώρες (AUC_{0-24}) ήταν 0,12 μg/ml (64,3%) και 0,80 μg·h/ml (35,0%), αντίστοιχα. Δεν υπήρξε συσσώρευση του vutrisiran στο πλάσμα μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση τριμηνιαίως.

Κατανομή

Το vutrisiran δεσμεύεται σε ποσοστό άνω του 80% σε πρωτεΐνες του πλάσματος, πέραν του εύρους συγκέντρωσης που παρατηρείται στους ανθρώπους στη δόση των 25 mg άπαξ κάθε 3 μήνες υποδορίως. Η σύνδεση του vutrisiran με πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση και μειώθηκε με την αύξηση των συγκεντρώσεων του vutrisiran (από 78% στα 0,5 μg/ml σε 19% στα 50 μg/ml). Η εκτίμηση πληθυσμού για τον φαινόμενο όγκο κατανομής (V_d/F) του vutrisiran στο κεντρικό διαμέρισμα, στους ανθρώπους ήταν 10,2 l (% σχετικού τυπικού σφάλματος [RSE]=5,71%). Το vutrisiran κατανέμεται κυρίως στο ήπαρ μετά από υποδόρια χορήγηση.

Βιομετασχηματισμός

Το vutrisiran μεταβολίζεται από ενδονουκλεάσες και εξονουκλεάσες σε βραχεία τμήματα νουκλεοτιδίων διαφόρων μεγεθών στο εσωτερικό του ήπατος. Δεν υπήρξαν μείζονες κυκλοφορούντες μεταβολίτες στους ανθρώπους. Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το vutrisiran δεν μεταβολίζεται από τα ένζυμα CYP450.

Αποβολή

Μετά από εφάπαξ υποδόρια δόση 25 mg, η διάμεση φαινόμενη κάθαρση πλάσματος ήταν 21,4 (εύρος: 19,8, 30,0) l/h. Ο διάμεσος τελικός χρόνος ημισείας ζωής αποβολής ($t_{1/2}$) του vutrisiran ήταν 5,23 (εύρος: 2,24, 6,36) ώρες. Μετά από εφάπαξ υποδόρια δόση από 5 έως 300 mg, το μέσο κλάσμα αμετάβλητης δραστικής ουσίας που αποβλήθηκε στα ούρα κυμαινόταν από 15,4 έως 25,4% και η μέση νεφρική κάθαρση κυμαινόταν από 4,45 έως 5,74 l/h για το vutrisiran.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Μετά από εφάπαξ υποδόριες δόσεις στο δοσολογικό εύρος από 5 έως 300 mg, το C_{max} του vutrisiran έδειξε να είναι δοσοαναλογικό, ενώ η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου από τον

χρόνο χορήγησης με παρεκβολή έως το άπειρο (AUC_{inf}) και η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου από τον χρόνο χορήγησης έως την τελευταία μετρήσιμη συγκέντρωση (AUC_{last}) ήταν ελαφρώς μεγαλύτερες από δοσοαναλογικές.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Οι φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές αναλύσεις του πληθυσμού σε υγιή άτομα και ασθενείς με αμυλοείδωση hATTR (n=202) έδειξαν μια δοσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ των προβλεπόμενων συγκεντρώσεων vutrisiran στο ήπαρ και των μειώσεων στην TTR στον ορό. Οι προβλεπόμενες από μοντέλο διάμεσες μειώσεις της μέγιστης, κατώτερης και μέσης τιμής TTR ήταν 88%, 86% και 87%, αντίστοιχα, γεγονός που επιβεβαιώνει στην ελάχιστη μεταβλητότητα από τη μέγιστη έως την κατώτερη τιμή στο χρονικό διάστημα χορήγησης 3 μηνών. Η ανάλυση συμμεταβλητών κατέδειξε παρόμοια μείωση της TTR σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ή ήπια ηπατική δυσλειτουργία, καθώς και ανάλογα με το φύλο, τη φυλή, την προηγούμενη χρήση σταθεροποιητών της TTR, τον γονότυπο (V30M ή μη V30M), την ηλικία και το βάρος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Φύλο και φυλή

Οι κλινικές μελέτες δεν κατέδειξαν σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους σταθερής κατάστασης ή στη μείωση της TTR ανάλογα με το φύλο ή τη φυλή.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Στη μελέτη HELIOS-A, 46 (38%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με vutrisiran ήταν ≥ 65 ετών και, από αυτούς, 7 (5,7%) ασθενείς ήταν ≥ 75 ετών. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους σταθερής κατάστασης ή στη μείωση της TTR μεταξύ ασθενών < 65 ετών και ≥ 65 ετών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αναλύσεις του πληθυσμού δεν έδειξαν επίδραση στην ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη $\leq 1 \times ULN$ και AST $> 1 \times ULN$ ή ολική χολερυθρίνη $> 1,0$ έως $1,5 \times ULN$ και οποιαδήποτε τιμή AST) στην έκθεση στο vutrisiran ή στη μείωση της TTR σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Το vutrisiran δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αναλύσεις του πληθυσμού δεν έδειξαν επίδραση στην ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($eGFR \geq 30$ έως < 90 ml/min/1,73 m²) στην έκθεση στο vutrisiran ή στη μείωση της TTR σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το vutrisiran δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή με νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γενική τοξικολογία

Η επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση vutrisiran ≥ 30 mg/kg άπαξ μηνιαίως σε πιθήκους οδήγησε στις αναμενόμενες διατηρούμενες μειώσεις της κυκλοφορούσας TTR (έως 99%) και βιταμίνης A (έως 89%), χωρίς εμφανή τοξικολογικά ευρήματα.

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση άπαξ μηνιαίως για έως 6 μήνες σε αρουραίους και 9 μήνες σε πιθήκους, οι ήπιες και συνεπείς μη ανεπιθύμητες ιστολογικές αλλαγές στο ήπαρ (ηπατοκύτταρα, κύτταρα Kupffer), στους νεφρούς (νεφρικά σωληνάκια), στους λεμφαδένες και στις θέσεις ένεσης (μακροφάγα) αντικατόπτριζαν τη βασική κατανομή και συσσώρευση του vutrisiran. Ωστόσο, δεν αναγνωρίστηκαν τοξικότητες σε έως και άνω της κατά 1.000 και 3.000 φορές υψηλότερης AUC πλάσματος, κατά την κανονικοποίηση στην τριμηνιαία χορήγηση και σε σύγκριση με την αναμενόμενη έκθεση στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για ανθρώπους [MRHD].

Γονοτοξικότητα/Καρκινογένεση

Το vutrisiran δεν επέδειξε γονοτοξικό δυναμικό *in vitro* και *in vivo*. Δεν έχουν ολοκληρωθεί μελέτες καρκινογένεσης.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Το vutrisiran δεν είναι φαρμακολογικά δραστικό σε αρουραίους και κονίκλους, γεγονός που περιορίζει την προβλεψιμότητα αυτών των ερευνών. Ωστόσο, μια εφάπαξ δόση ενός ορθόλογου του vutrisiran ειδικά για αρουραίους δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα και στην πρώιμη εμβρυική ανάπτυξη στο πλαίσιο μιας συνδυαστικής μελέτης σε αρουραίους.

Η εβδομαδιαία υποδόρια χορήγηση vutrisiran δεν επηρέασε τη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυική ανάπτυξη σε πάνω από 300 φορές μεγαλύτερη κανονικοποιημένη MRHD. Σε μια εμβρυϊκή μελέτη με ημερήσια υποδόρια χορήγηση vutrisiran σε εγκύους αρουραίους, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στο μητρικό σωματικό βάρος, στην κατανάλωση τροφής, στην αύξηση των περιπτώσεων πρόωρου τοκετού και αποβολής μετά την εμφύτευση, με μητρικό NOAEL 10 mg/kg/ημέρα, το οποίο ήταν κατά 300 φορές μεγαλύτερο από την κανονικοποιημένη MRHD των 0,005 mg/kg/ημέρα. Βάσει της ανεπιθύμητης μείωσης στο εμβρυϊκό σωματικό βάρος και των αυξημένων σκελετικών μεταβολών στα ≥ 10 mg/kg/ημέρα, το εμβρυϊκό NOAEL του vutrisiran ήταν 3 mg/kg/ημέρα, το οποίο είναι κατά 97 φορές μεγαλύτερο από την κανονικοποιημένη MRHD.

Σε μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε εγκύους κονίκλους, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην εμβρυϊκή ανάπτυξη στα ≤ 30 mg/kg/ημέρα vutrisiran, το οποίο είναι πάνω από 1.900 φορές μεγαλύτερο από την κανονικοποιημένη MRHD.

Σε μια μελέτη προγεννητικής/μεταγεννητικής ανάπτυξης, η υποδόρια χορήγηση vutrisiran κάθε 6 ημέρες δεν είχε καμία επίδραση στην αύξηση και την ανάπτυξη του απογόνου, με NOAEL 20 mg/kg, το οποίο είναι πάνω από 90 φορές μεγαλύτερο από την κανονικοποιημένη MRHD.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δισόξινο νάτριο φωσφορικό διυδρικό
Φωσφορικό διυδρικό δινάτριο
Νάτριο χλωριούχο
Υδωρ για ενέσιμα
Νατρίου υδροξείδιο (για τη ρύθμιση του pH)
Φωσφορικό οξύ (για τη ρύθμιση του pH).

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C. Μην καταψύχετε.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Προγεμισμένη σύριγγα (γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I) με βελόνα 29 gauge από ανοξείδωτο χάλυβα με προστατευτικό βελόνας.

Το Amvuttra διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν μία προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1681/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Σεπτεμβρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το φαρμακευτικό προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Amvuttra 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
vutrisiran

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει νατριούχο vutrisiran, το οποίο είναι ισοδύναμο με 25 mg vutrisiran σε διάλυμα 0,5 ml

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Δισόξινο νάτριο φωσφορικό διυδρικό, φωσφορικό διυδρικό δινάτριο, νάτριο χλωριούχο, νατρίου υδροξείδιο, φωσφορικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα.

Για περισσότερες πληροφορίες, ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης της συσκευασίας.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Υποδόρια χρήση
Για μία μόνο χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΙΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C
Μην καταψύχετε

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1681/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Amvuttra

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΑΠΑΚΙ ΔΙΣΚΟΥ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Amvuttra 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
vutrisiran

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Alnylam Netherlands B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Υποδόρια χρήση
Για μία μόνο χρήση



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Amvutra 25 mg ένεση
vutrisiran
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

25 mg/0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Amvuttra 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα vutrisiran

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Amvuttra και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Amvuttra
3. Πώς χορηγείται το Amvuttra
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Amvuttra
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Amvuttra και ποια είναι η χρήση του

Η δραστική ουσία στο Amvuttra είναι το vutrisiran.

Ποια είναι η χρήση του Amvuttra

Το Amvuttra χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μιας ασθένειας που ονομάζεται «κληρονομική ATTR» ή «αμυλοείδωση hATTR». Πρόκειται για μια ασθένεια που παρουσιάζεται σε οικογένειες. Η αμυλοείδωση hATTR προκαλείται από προβλήματα με μια πρωτεΐνη στον οργανισμό που ονομάζεται «τρανσθυρετίνη» (TTR). Αυτή η πρωτεΐνη παράγεται ως επί το πλείστον στο ήπαρ και μεταφέρει βιταμίνη Α και άλλες ουσίες σε όλο τον οργανισμό.

Σε άτομα με αυτή την ασθένεια, μικρές ίνες της πρωτεΐνης TTR συγκεντρώνονται και δημιουργούν εναποθέσεις που ονομάζονται «αμυλοειδή». Τα αμυλοειδή μπορούν να συσσωρευτούν γύρω ή στο εσωτερικό των νεύρων, της καρδιάς και άλλων μερών του οργανισμού, εμποδίζοντάς τα να λειτουργούν φυσιολογικά. Αυτό προκαλεί τα συμπτώματα της νόσου.

Πώς λειτουργεί το Amvuttra

Το Amvuttra λειτουργεί μειώνοντας την ποσότητα της πρωτεΐνης TTR που παράγει το ήπαρ, το οποίο σημαίνει ότι υπάρχει λιγότερη πρωτεΐνη TTR στο αίμα που μπορεί να σχηματίσει αμυλοειδή. Αυτό μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των επιπτώσεων αυτής της νόσου.

Το Amvuttra χρησιμοποιείται μόνο σε ενήλικες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Amvuttra

Μην πάρετε το Amvuttra

- Εάν είχατε ποτέ σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο vutrisiran ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν δεν είστε σίγουροι, μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Χαμηλά επίπεδα βιταμίνης Α στο αίμα και συμπληρώματα βιταμίνης

Το Amvuttra μειώνει την ποσότητα της βιταμίνης Α στο αίμα σας.

Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να παίρνετε καθημερινό συμπλήρωμα βιταμίνης Α. Τηρείτε τη δόση της βιταμίνης Α που σας έχει συστήσει ο γιατρός σας.

Στα σημεία χαμηλών επιπέδων βιταμίνης Α μπορεί να συγκαταλέγονται τα εξής: προβλήματα όρασης, ιδιαίτερα τη νύχτα, ξηροφθαλμία, θολή ή θαμπή όραση.

- Εάν παρατηρήσετε αλλαγή στην όρασή σας ή οποιαδήποτε άλλα οφθαλμικά προβλήματα κατά τη χρήση του Amvuttra, μιλήστε με τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας παραπέμψει σε οφθαλμίατρο για έλεγχο.

Τόσο τα πολύ υψηλά όσο και τα πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης Α μπορούν να προξενήσουν βλάβη στην ανάπτυξη του αγέννητου μωρού σας. Συνεπώς, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποκλείσουν τυχόν εγκυμοσύνη πριν ξεκινήσουν τη θεραπεία με το Amvuttra και να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (βλ. παράγραφο «Κύηση, θηλασμός και αντισύλληψη» παρακάτω).

- Τα επίπεδα της βιταμίνης Α ενδέχεται να παραμείνουν χαμηλά για περισσότερους από 12 μήνες μετά την τελευταία δόση του Amvuttra.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Ο γιατρός σας θα σας πει να διακόψετε τη λήψη του Amvuttra και του συμπληρώματος βιταμίνης Α. Ο γιατρός σας θα διασφαλίσει επίσης ότι τα επίπεδα βιταμίνης Α στον οργανισμό σας έχουν επιστρέψει στο φυσιολογικό πριν από την προσπάθεια σύλληψης.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε μη προγραμματισμένη εγκυμοσύνη. Ο γιατρός σας θα σας πει να διακόψετε τη λήψη του Amvuttra. Στους πρώτους 3 μήνες της εγκυμοσύνης σας, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να διακόψετε τη λήψη συμπληρώματος βιταμίνης Α. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 6 μηνών της εγκυμοσύνης σας, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να συνεχίσετε τη συμπλήρωση με βιταμίνη Α εάν τα επίπεδα της βιταμίνης Α δεν έχουν επιστρέψει ακόμα στο φυσιολογικό, λόγω του αυξημένου κινδύνου ανεπάρκειας βιταμίνης Α κατά τη διάρκεια των τελευταίων 3 μηνών της εγκυμοσύνης σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Amvuttra δεν συνιστάται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Amvuttra

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και αντισύλληψη

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν ξεκινήσετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείτε το Amvuttra εάν είστε έγκυος.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το Amvuttra θα μειώσει το επίπεδο της βιταμίνης Α στο αίμα σας και η βιταμίνη Α είναι σημαντική για τη φυσιολογική ανάπτυξη του αγέννητου παιδιού σας (βλ. παράγραφο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις» παραπάνω).

- Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Amvuttra.
- Μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης.
- Η εγκυμοσύνη θα πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με Amvuttra.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος ή εάν έχετε μη προγραμματισμένη εγκυμοσύνη. Ο γιατρός σας θα σας πει να διακόψετε τη λήψη του Amvuttra.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το vutrisiran περνά στο μητρικό γάλα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει τα πιθανά οφέλη της θεραπείας για εσάς σε σχέση με τους κινδύνους του θηλασμού για το παιδί σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Amvuttra είναι απίθανο να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει εάν η κατάστασή σας σας επιτρέπει να οδηγείτε οχήματα και να χρησιμοποιείτε μηχανήματα με ασφάλεια.

Το Amvuttra περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς χορηγείται το Amvuttra

Αυτό το φάρμακο θα σας χορηγηθεί από έναν γιατρό, φαρμακοποιό ή νοσοκόμο.

Πόσο Amvuttra να πάρετε

Η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg μία φορά κάθε 3 μήνες.

Σημείο ένεσης

Το Amvuttra χορηγείται μέσω ένεσης κάτω από το δέρμα («υποδόρια ένεση») στην περιοχή της κοιλιάς (κοιλιακή χώρα), του βραχίονα ή του μηρού.

Πόσο καιρό θα χρησιμοποιήσετε το Amvuttra

Ο γιατρός σας θα σας πει πόσο καιρό θα πρέπει να παίρνετε το Amvuttra. Μην σταματήσετε τη θεραπεία με Amvuttra εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν λάβετε μεγαλύτερη δόση Amvuttra από την κανονική

Στην απίθανη περίπτωση που σας χορηγηθεί υπερβολική δόση (υπερδοσολογία), ο γιατρός σας θα σας ελέγξει για ανεπιθύμητες ενέργειες.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Amvuttra

Εάν παραλείψετε ένα ραντεβού για την ένεση του Amvuttra, επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας το συντομότερο δυνατό για να προγραμματίσετε την ένεση που παραλείψατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε το γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Πόνος στις αρθρώσεις
- Πόνος στα χέρια και στα πόδια

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Δυσκολία αναπνοής
- Ερυθρότητα, πόνος, κνησμός, μώλωπες ή αίσθημα θερμότητας στο σημείο της ένεσης
- Αιματολογικές εξετάσεις που δείχνουν αυξήσεις σε ένα ηπατικό ένζυμο το οποίο ονομάζεται αλκαλική φωσφατάση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, **μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#)**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Amvuttra

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα, στο καπάκι του δίσκου και στο κουτί μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C. Μην καταψύχετε.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Amvuttra

- Η δραστική ουσία είναι το vutrisiran.
Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 25 mg νατριούχο vutrisiran, ισοδύναμο με 25 mg vutrisiran σε διάλυμα 0,5 ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι: δισόξινο νάτριο φωσφορικό διυδρικό, φωσφορικό διυδρικό δινάτριο, νάτριο χλωριούχο και ύδωρ για ενέσιμα. Για τη ρύθμιση του pH, μπορεί να χρησιμοποιηθεί νατρίου υδροξειδίου και φωσφορικό οξύ (βλ. «Το Amvuttra περιέχει νάτριο» στην παράγραφο 2).

Εμφάνιση του Amvuttra και περιεχόμενα της συσκευασίας

Αυτό το φάρμακο είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο ενέσιμο διάλυμα (ένεση). Κάθε συσκευασία περιέχει μία προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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@genesishpharmagroup.com

Malta

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

Česká republika

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

Nederland

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

Danmark

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

Norge

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

Deutschland

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Portugal

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Italia

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

Κύπρος

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

România

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

Slovenija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország, Polska, Slovenská republika

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Amvuttra 25 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα vutrisiran

Για τις πλήρεις πληροφορίες συνταγογράφησης, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να ανατρέχουν στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ενός ιατρού που γνωρίζει τη διαχείριση της αμυλοείδωσης.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg vutrisiran, χορηγούμενα μέσω υποδόριας ένεσης άπαξ κάθε 3 μήνες.

Παράλειψη δόσης

Εάν παραλείψετε μια δόση, χορηγήστε το Amvuttra το συντομότερο δυνατόν. Συνεχίστε τη χορήγηση κάθε 3 μήνες, από τη δόση που χορηγήθηκε πιο πρόσφατα.

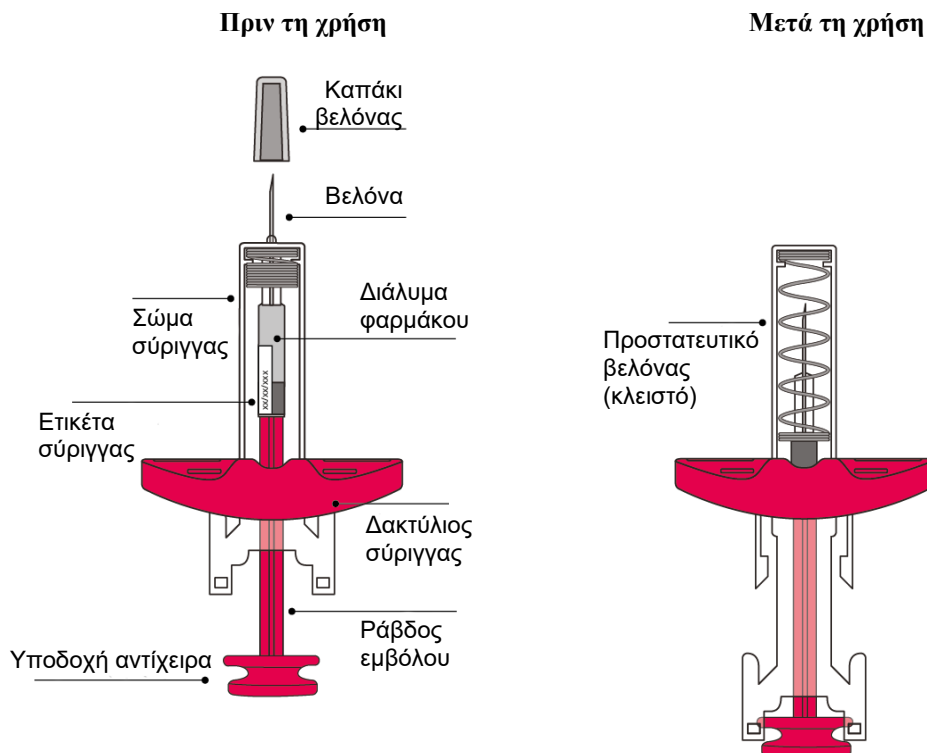
Τρόπος χορήγησης

Το Amvuttra είναι μόνο για υποδόρια χρήση και θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας.

Πριν από τη χορήγηση, εάν φυλάσσεται σε ψύξη, αφήστε το Amvuttra μέσα στο κουτί να περιέλθει σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου 30 λεπτά.

- Χορηγήστε την υποδόρια ένεση σε μία από τις ακόλουθες θέσεις: κοιλιακή χώρα, μηροί ή βραχίονες. Μην ενίετε σε ουλώδη ιστό ή περιοχές που παρουσιάζουν ερυθρότητα, φλεγμονή ή οίδημα.
- Σε περίπτωση ένεσης στην κοιλιακή χώρα, αποφύγετε την περιοχή γύρω από τον ομφαλό.
- Κάθε δόση 25 mg χορηγείται με τη χρήση μίας προγεμισμένης σύριγγας. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα είναι για μία μόνο χρήση.

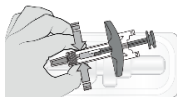
Εμφάνιση της σύριγγας πριν και μετά τη χρήση:



1. Προετοιμάστε τη σύριγγα

Εάν φυλάσσεται σε ψύξη, αφήστε τη σύριγγα να περιέλθει σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά πριν τη χρήση.

Αφαιρέστε τη σύριγγα από τη συσκευασία πιάνοντάς την από το σώμα της.



Μην αγγίζετε το έμβολο έως ότου είστε έτοιμοι για την ένεση.

Το Amvuttra είναι ένα στείρο, χωρίς συντηρητικά, διαυγές, άχρωμο έως κίτρινο διάλυμα. Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα. **Μην** το χρησιμοποιείτε εάν περιέχει σωματιδιακή ύλη, ή εάν είναι θολό ή αποχρωματισμένο.

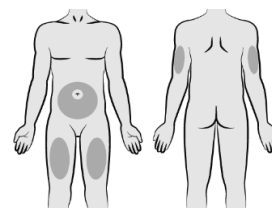
Ελέγξτε τα εξής:

- Η σύριγγα δεν φέρει ζημιές, όπως ρωγμές ή διαρροές
- Το καπάκι της βελόνας είναι τοποθετημένο στη σύριγγα
- Ημερομηνία λήξης στην ετικέτα σύριγγας της σύριγγας

Μην χρησιμοποιείτε τη σύριγγα εάν διαπιστώσετε προβλήματα κατά τον έλεγχο της σύριγγας.

2. Επιλέξτε τη θέση ένεσης

Επιλέξτε μια θέση ένεσης από τις ακόλουθες περιοχές: κοιλιακή χώρα, μηροί ή βραχίονες.



Αποφύγετε:

- Την περιοχή γύρω από τον ομφαλό
- Ουλώδη ιστό ή περιοχές που παρουσιάζουν ερυθρότητα, φλεγμονή ή οίδημα.

Καθαρίστε την επιλεγμένη θέση ένεσης.

3. Προετοιμαστείτε για την ένεση

Κρατήστε το σώμα της σύριγγας με το ένα χέρι. Τραβήξτε το καπάκι της βελόνας με το άλλο χέρι και απορρίψτε αμέσως το καπάκι της βελόνας. Είναι φυσιολογικό να δείτε μια σταγόνα υγρού στην άκρη της βελόνας.

Μην αγγίζετε τη βελόνα και μην την αφήνετε να έρθει σε επαφή με οποιαδήποτε επιφάνεια.



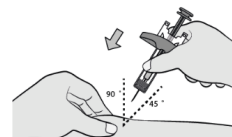
Μην επανατοποθετείτε το καπάκι στη σύριγγα.

Μην χρησιμοποιείτε τη σύριγγα εάν πέσει.

4. Πραγματοποιήστε την ένεση

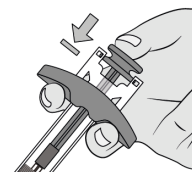
Πιάστε το καθαρισμένο δέρμα.

Εισαγάγετε τελείως τη βελόνα στο δέρμα που έχετε πιάσει υπό γωνία 45-90°.



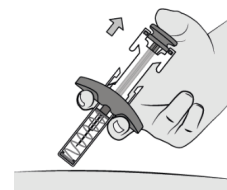
Ενέστε ολόκληρη την ποσότητα φαρμάκου.

Πιέστε τη ράβδο του εμβόλου μέχρι το τέρμα για να χορηγήσετε τη δόση και να ενεργοποιήσετε το προστατευτικό βελόνας.



Απελευθερώστε τη ράβδο του εμβόλου για να αφήσετε το προστατευτικό βελόνας να καλύψει τη βελόνα.

Μην παρεμποδίζετε την κίνηση της ράβδου του εμβόλου.



5. Απορρίψτε τη σύριγγα

Απορρίψτε αμέσως τη χρησιμοποιημένη σύριγγα σε ένα δοχείο αιχμηρών αντικειμένων.