

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amvuttra 25 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää vutrisiraaninatriumia määrän, joka vastaa 25 mg vutrisiraania 0,5 ml:ssa liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio).

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos (pH noin 7; osmolaliteetti 210–390 mOsm/kg).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Amvuttra on tarkoitettu perinnöllisen transtyretiinivälitteisen amyloidoosin (hATTR-amyloidoosi) hoitoon aikuispotilaille, joilla on vaiheen 1 tai vaiheen 2 polyneuropatia.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava sellaisen lääkärin valvonnassa, joka on perehtynyt amyloidoosin hoitoon. Hoito pitää aloittaa taudin mahdollisimman varhaisessa vaiheessa vamman pahenemisen estämiseksi.

Annostus

Amvuttran suositeltu annos on 25 mg ihonalaisena injektiona kolmen kuukauden välein.

Amvuttra-hoitoa saaville potilaille kehoitetaan antamaan lisäksi noin, mutta enintään 2 500–3 000 IU A-vitamiinia päivässä (ks. kohta 4.4).

Päätös jatkaa niiden potilaiden hoitoa, joiden sairaus etenee asteen 3 polyneuropatiaksi, pitää tehdä lääkärin harkinnan mukaan kokonaisuhyödyn ja riskin arvioinnin perusteella.

Unohtunut annos

Jos annos on jäänyt väliin, Amvuttra pitää antaa mahdollisimman pian. Annostelua pitää jatkaa 3 kuukauden välein viimeksi annetusta annoksesta alkaen.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen 65-vuotiailla ja sitä iäkkäämmillä potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini ≤ 1 x viitealueen yläraja, (ULN) ja aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) > 1 x ULN, tai kokonaisbilirubiini $> 1,0-1,5$ x ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo). Vutrisiraania ei ole tutkittu kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, eikä sitä saa käyttää näiden potilaiden hoitoon, paitsi jos oletettavat kliiniset hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] ≥ 30 – < 90 ml/min/1,73 m²). Vutrisiraania ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa eikä loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoidossa, eikä sitä saa käyttää näiden potilaiden hoitoon, paitsi jos oletettavat kliiniset hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Amvuttran turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Amvuttra annetaan vain ihon alle. Vain terveydenhuollon ammattilainen saa antaa Amvuttraa.

Tämä lääkevalmiste on käyttövalmis ja tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Tarkista silmämääräisesti, ettei liuos sisällä hiukkasia tai ole värjäytynyt. Älä käytä, jos liuoksessa on värimuutoksia tai hiukkasia.

Jos esitäytetty ruisku on säilytetty kylmässä, anna sen lämmetä jättämällä pakkaus huoneenlämpöön noin 30 minuutiksi.

- Ihonalainen injektio pitää antaa johonkin seuraavista paikoista: vatsa, reidet tai olkavarret. Amvuttraa ei saa pistää arpikudokseen tai alueille, jotka punoittavat tai ovat tulehtuneet tai turvonneet.
- Pistettäessä vatsan alueelle pitää välttää napaa ympäröivää aluetta.

4.3 Vasta-aiheet

Vaikea-asteinen yliherkkyys (esim. anafylaksi) vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

A-vitamiinipuutos

Vähentämällä seerumin transtyretiini-proteiinia (TTR-proteiinia) Amvuttra-hoito johtaa seerumin A-vitamiinipitoisuuksien (retinolin) vähentymiseen (ks. kohta 5.1). Viitevälin alarajaa pienemmät seerumin A-vitamiinipitoisuudet pitää korjata, ja A-vitamiinipuutoksesta johtuvat mahdolliset silmäoireet ja -löydökset pitää tutkia ennen Amvuttra-hoidon aloittamista.

Amvuttra-hoitoa saavien potilaiden pitää ottaa suun kautta noin, mutta enintään 2 500–3 000 IU A-vitamiinilisää päivässä A-vitamiinipuutoksesta aiheutuvan silmätoksisuuden mahdollisen riskin vähentämiseksi. Jos potilaalle kehittyy A-vitamiinipuutokseen viittaavia silmäoireita, mukaan lukien hämäränäön heikkenemistä tai hämäräsokeutta, pitkittyvää kuivasilmäisyyttä, silmätulehdus, sarveiskalvon tulehdus tai haavauma, sarveiskalvon paksuuntumista tai sarveiskalvon puhkeama, potilas suositellaan lähettämään silmälääkärin tutkimuksiin.

Sekä liian suureen että liian pieneen A-vitamiinipitoisuuteen voi liittyä ensimmäisten 60 raskausvuorokauden aikana lisääntynyt sikiön epämuodostumariski. Raskaus pitää siksi sulkea pois ennen Amvuttra-hoidon aloittamista. Lisäksi naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä (ks. kohta 4.6). Jos nainen aikoo tulla raskaaksi, Amvuttra-hoito ja A-vitamiinilisä pitää lopettaa ja seerumin A-vitamiinipitoisuutta pitää seurata ja sen pitää olla palautunut normaalitasolle ennen kuin hedelmöitystä yritetään. Seerumin A-vitamiinipitoisuus voi pysyä matalana yli 12 kuukautta viimeisen Amvuttra-annoksen jälkeen.

Jos todetaan suunnittelematon raskaus, Amvuttra-hoito pitää lopettaa (ks. kohta 4.6). A-vitamiinilisän jatkamisesta tai lopettamisesta suunnittelemattoman raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ei voida antaa suositusta. Jos A-vitamiinilisän käyttöä jatketaan, vuorokausiannos ei saa ylittää 3 000 IU:ta, koska suurempia annoksia tukevaa tietoa ei ole saatavana. Jos seerumin A-vitamiinipitoisuus ei ole tämän jälkeen normalisoitunut, A-vitamiinilisän käyttö pitää aloittaa uudelleen toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella annoksina 2 500–3 000 IU vuorokaudessa, sillä A-vitamiinipuutoksen riski on suurentunut kolmannella raskauskolmanneksella.

Ei tiedetä riittääkö A-vitamiinilisä raskauden aikana estämään A-vitamiinin puutteen, jos raskaana oleva nainen jatkaa Amvuttra-hoitoa. A-vitamiinilisän suurentaminen yli 3 000 IU:hun vuorokaudessa ei kuitenkaan todennäköisesti korjaa retinolin pitoisuutta plasmassa Amvuttran vaikutusmekanismista johtuen ja se voi olla haitallista äidille ja sikiölle.

Natriumin määrä

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Virallisia kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Vutrisiraanin ei odoteta aiheuttavan yhteisvaikutuksia eikä muuntavan transporttereiden aktiivisuutta, eikä sytokromi P450-entsyymien estäjien tai induktorien odoteta vaikuttavan vutrisiraaniin. Sen vuoksi vutrisiraanilla ei odoteta olevan kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Amvuttra-hoito pienentää seerumin A-vitamiinipitoisuutta. Sekä liian suureen että liian pieneen A-vitamiinipitoisuuteen voi liittyä lisääntynyt sikiön epämuodostumariski. Siksi raskaus pitää sulkea pois ennen hoidon aloittamista, ja naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää käyttää tehokasta ehkäisyä. Jos nainen aikoo tulla raskaaksi, Amvuttra ja A-vitamiinilisä pitää lopettaa ja seerumin A-vitamiinipitoisuutta pitää seurata ja sen pitää olla palautunut normaalitasolle ennen kuin hedelmöitystä yritetään (ks. kohta 4.4). Seerumin A-vitamiinipitoisuus voi pysyä matalana yli 12 kuukautta viimeisen Amvuttra-annoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja Amvuttran käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). A-vitamiinipitoisuuden häiriöistä johtuvan mahdollisen teratogeenisuuden riskin vuoksi Amvuttraa ei pidä käyttää raskauden aikana. Varotoimena A-vitamiinipitoisuus (ks. kohta 4.4) ja TSH-pitoisuus pitää määrittää raskauden varhaisvaiheessa. Sikiötä pitää seurata tarkoin, etenkin ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö vutrisiraani ihmisen rintamaitoon. Vutrisiraanin erittymisestä eläinten rintamaitoon ei ole riittävästi tietoa (ks. kohta 5.3).

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Amvuttra-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Amvuttran vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Eläinkokeissa ei havaittu vaikutusta koiraiden ja naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Amvuttralla ei katsota olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

HELIOS-A-tutkimuksen 18 kuukauden hoitajakson aikana Amvuttra-hoitoa saaneilla potilailla yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat raajakipu (15 %) ja nivelkipu (11 %).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokissa suositeltuina termeinä esiintymistiheyksittäin. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten esiintymistiheys on ilmaistu seuraavien luokkien mukaan:

- Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Taulukko 1: Amvuttra-valmisteesta ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus ^a	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu	Hyvin yleinen
	Raajakipu	Hyvin yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktio ^b	Yleinen
Tutkimukset	Veren alkalisen fosfaatin arvon suureneminen	Yleinen

^a Sisältää hengenahdistuksen, rasisuhengenahdistuksen ja kohtausittaisen yöllisen hengenahdistuksen
^b Ilmoitettuihin oireisiin sisältyi mustelmat, punoitus, kipu, kutina ja lämmön tunne. Injektiokohdan reaktiot olivat lieviä ja ohimeneviä eivätkä johtaneet hoidon keskeyttämiseen.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Immunogeenisuus

HELIOS-A-tutkimuksen 18 kuukauden hoidon aikana neljälle (3,3 %) Amvuttralla hoidetulle potilaalle kehittyi lääkevasta-aineita. Lääkevasta-ainetitterit olivat matalia ja ohimeneviä, eikä niiden vaikutuksesta vutrisiraanin kliiniseen tehoon, turvallisuuteen tai farmakokineettiseen tai farmakodynaamiseen profiiliin ollut näyttöä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [Liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen sattuessa on suositeltavaa, että potilasta seurataan lääketieteellisen arvion mukaisesti haitallisten reaktioiden merkkien ja oireiden varalta ja että hänelle annetaan tarvittaessa oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut hermostoon vaikuttavat lääkkeaineet. ATC-koodi N07XX18.

Vaikutusmekanismi

Amvuttra sisältää vutrisiraania, kemiallisesti stabiloitua kaksijuosteista pientä häiritsevää ribonukleiinihappoa (siRNA), joka kohdentuu spesifisesti variantti- ja villin tyyppin transtyretiini (*TTR*)-proteiinin lähetti-RNA:han (mRNA) ja on kovalenttisesti sitoutunut ligandiin, jonka kolme N – asetyyligalaktosamiinitähdettä (GalNAc) mahdollistavat siRNA:n pääsyn hepatosyytteihin.

Luonnollisen prosessin myötä, jota kutsutaan RNA-interferenssiksi (RNAi), vutrisiraani aiheuttaa *TTR*-proteiinin mRNA:n katalyyttisen hajoamisen maksassa. Tämä saa aikaan seerumissa olevan variantin ja villin tyyppin *TTR*-proteiinin vähenemisen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Seerumin *TTR*-proteiinin keskiarvo väheni jo päivänä 22, ja *TTR*-proteiinin lähes vakaan tilan keskiarvo 73 % viikkoon 6 mennessä. Toistuvalla 3 kuukauden välein annetulla 25 mg annoksella seerumin keskimääräinen *TTR*-proteiini väheni yhdeksän kuukauden hoidon jälkeen 83 % ja 18 kuukauden hoidon jälkeen 88 %. Samanlaisia *TTR*:n vähenemisiä havaittiin genotyypistä (V30M tai ei-V30M), aiemmasta *TTR*:n stabiloijan käytöstä, painosta, sukupuolesta, iästä tai rodusta riippumatta.

Seerumissa oleva *TTR* on retinolia sitovan proteiini 4:n kantaja, joka on A-vitamiinin tärkein kantaja veressä. Amvuttra alensi A-vitamiinipitoisuutta niin, että vakaan tilan huippupitoisuuden keskiarvo väheni 70 % ja alimmat pitoisuudet 63 % (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Kliininen teho ja turvallisuus

Amvuttran tehoa tutkittiin maailmanlaajuisessa, satunnaistetussa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (HELIOS-A) aikuisilla potilailla, joilla oli hATTR-amyloidoosi ja polyneuropatia. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 3:1 saamaan joko 25 mg Amvuttraa (N = 122) ihon alle 3 kuukauden välein tai 0,3 mg/kg patisiraania (N = 42) laskimoon 3 viikon välein. Tutkimuksen hoitajakso oli 18 kuukautta ja tulokset analysoitiin kahdesti, kuukausina 9 ja 18. Yhdeksänkymmentäseitsemän prosenttia (97 %) Amvuttralla hoidetuista potilaista sai hoitoa (vutrisiraani tai patisiraani) vähintään 18 kuukauden ajan. Tehoarvioinnit perustuivat vutrisiraanihaaran vertailuun ulkoisen lumelääkeryhmän kanssa (lumelääkeryhmä vaiheen 3 APOLLO-tutkimuksessa), joka koostui samanlaisesta joukosta potilaita, joilla oli hATTR-amyloidoosi ja polyneuropatia. Seerumin *TTR*:n alenemisen yhdenveroisuusarvointi (non-inferiority) perustui vutrisiraanihaaran ja patisiraanihaaran vertailuun HELIOS-A -tutkimuksessa.

Amvuttraa saaneiden potilaiden iän mediaani lähtötilanteessa oli 60 vuotta (vaihteluväli 34–80 vuotta), 38 % oli \geq 65-vuotiaita ja 65 % potilaista oli miehiä. Edustettuina oli kaksikymmentäkaksi (22) erilaista *TTR*-varianttia: V30M (44 %), T60A (13 %), E89Q (8 %), A97S (6 %), S50R (4 %), V122I (3 %), L58H (3 %), ja muu (18 %). Kahdellakymmenellä prosentilla (20 %) potilaista oli V30M-genotyyppi ja oireet alkoivat varhain (< 50-vuotiaana). Lähtötilanteessa 69 %:lla potilaista oli vaiheen 1 sairaus (heikentymätön kävelykyky; lievä sensorinen, motorinen ja autonominen neuropatia

alaraajoissa), ja 31 %:lla vaiheen 2 sairaus (kävelyn osalta avuntarve; kohtalainen toiminnanvaja alaraajoissa, yläraajoissa ja vartalossa). Potilaita, joilla oli vaiheen 3 sairaus, ei ollut. Kuusikymmentäyksi prosenttia (61 %) potilaista oli hoidettu aiemmin TTR-tetrameerin stabiloijilla. New York Heart Associationin (NYHA) sydämen vajaatoiminnan luokituksen mukaan 9 % potilaista kuului luokkaan I ja 35 % luokkaan II. Kolmekymmentäkolme prosenttia (33 %) potilaista täytti ennalta määritellyt sydänoireiden kriteerit (lähtötilanteessa vasemman kammion seinämän paksuus vähintään 13 mm, anamneesissa ei hypertensiota eikä aorttaläppätautia).

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli modifioidun Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7) -pistemäärän muutos lähtötilanteesta 18 kuukauden kohdalla. Tämä päätetapahtuma on motorisen, sensorisen ja autonomisen neuropatian yhdistetty mittari. Se sisältää motorisen voiman ja refleksien arvioinnit, kvantitatiivisen sensorisen testauksen, hermojohtumistutkimukset ja asentoverenpaineen. Pistemäärän vaihteluväli on 0–304 pistettä; nouseva pistemäärä merkitsee pahenevaa toiminnanvajausta.

Toissijaisena päätetapahtumana arvioitiin Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN) kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta kuukauden 18 kohdalla. Norfolk QoL-DN-kysely (potilaan raportoima) sisältää osa-alueet, jotka liittyvät pienten säikeiden, suurten säikeiden ja autonomisten hermojen toimintaan, polyneuropatian oireisiin ja päivittäisiin toimintoihin. Kokonaispistemäärän vaihteluväli on -4–136; nouseva pistemäärä merkitsee heikentyvää elämänlaatua.

Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat kävelynopeus (10 metrin kävelytesti), ravitsemustila (mBMI) ja potilaiden ilmoittama kyky suorittaa päivittäisiä toimintoja ja osallistua sosiaaliseen elämään (Rasch-Built Overall Disability Scale [R-ODS]).

Amvuttra-hoito HELIOS-A-tutkimuksessa osoitti tilastollisesti merkitsevää paranemista APOLLO-tutkimuksen ulkoiseen lumelääkeryhmään verrattuna kaikissa päätetapahtumissa (taulukko 2 ja kuva 1) mitattuna lähtötilanteesta kuukausien 9 ja 18 kohdalla (kaikki $p < 0,0001$).

Aikakeskiarvoistettu pienin TTR:n prosentuaalinen väheneminen kuukauden 18 aikana oli vutrisiraanilla 84,7 % ja patisiraanilla 80,6 %. Seerumin TTR-tasojen aleneminen vutrisiraanihaarassa oli yhdenveroinen (ennalta määriteltujen kriteerien mukaan) tutkimuksen patisiraanihaaran kanssa kuukauden 18 kohdalla mediaanieron ollessa 5,3 % (95 %:n luottamusväli 1,2 %, 9,3 %).

Taulukko 2: HELIOS-A-tutkimuksen kliinisen tehon tulosten yhteenveto

Päätetapahtuma ^a	Lähtötilanne, keskiarvo (SD)		Muutos lähtötilanteesta, LS-keskiarvo (SEM)		Amvuttra - lumelääke ^b Hoitojen ero, LS-keskiarvo (95 % CI)	p-arvo
	Amvuttra N = 122	Lumelääke ^b N = 77	Amvuttra	Lumelääke ^b		
<i>Kuukausi 9</i>						
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 metrin kävelytesti (m/s) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	-0,13 (0,03)	0,13 (0,07, 0,19)	$p < 0,0001$
<i>Kuukausi 18</i>						
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 metrin kävelytesti (m/s) ^d	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 ^e	1057,5 (233,8)	989,9 (214,2)	25,0 (9,5)	-115,7 (13,4)	140,7 (108,4, 172,9)	$p < 0,0001$

Päätetapahtuma ^a	Lähtötilanne, keskiarvo (SD)		Muutos lähtötilanteesta, LS-keskiarvo (SEM)		Amvuttra - lumelääke ^b Hoitojen ero, LS-keskiarvo (95 % CI)	p-arvo
	Amvuttra N = 122	Lumelääke ^b N = 77	Amvuttra	Lumelääke ^b		
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

Lyhenteet: CI = luottamusväli; LS-keskiarvo = pienimpien neliösummien keskiarvo; mBMI = muokattu painoindeksi; mNIS = muokattu Neuropathy Impairment Score; QoL-DN = Quality of Life (elämänlaatu) – diabeettinen neuropatia; SD = standardipoikkeama; SEM = keskiarvon keskivirhe.

^a Kaikki kuukauden 9 päätepisteet analysoitiin käyttämällä kovarianssianalyysia (ANCOVA) useiden imputaatioiden (MI) menetelmän kanssa ja kaikki kuukauden 18 päätepisteet analysoitiin käyttämällä toistuvien mittausten sekamallia (MMRM)

^b Ulkoinen lumelääkeryhmä satunnaistetusta, kontrolloidusta APOLLO-tutkimuksesta.

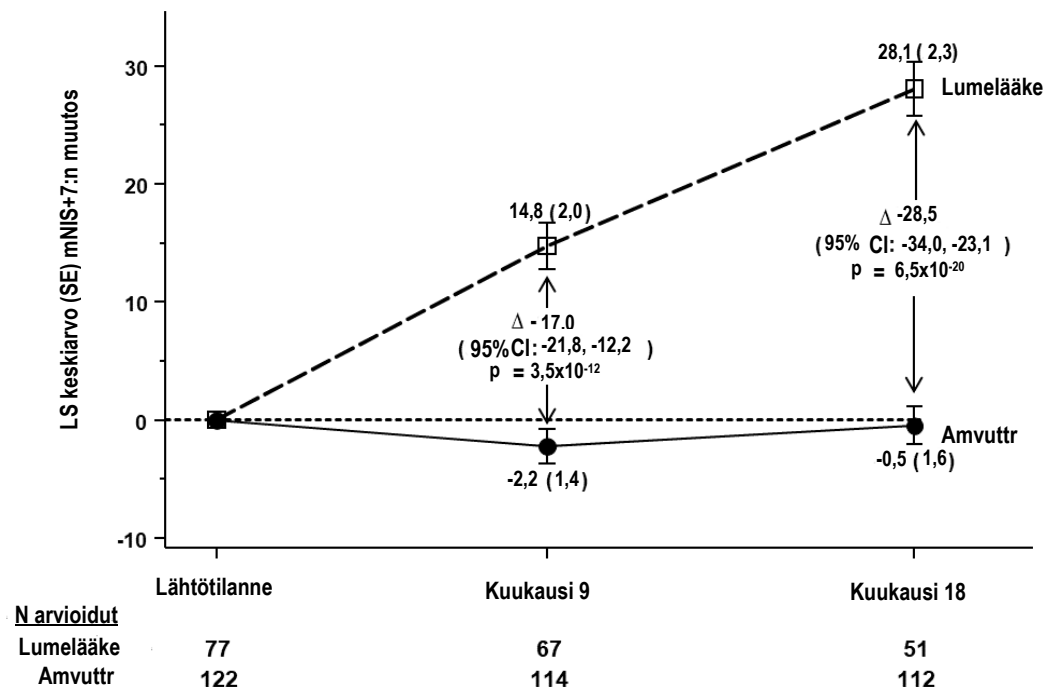
^c Pienempi luku merkitsee vähäisempää toiminnanvajausta/vähempiä oireita.

^d Suurempi luku merkitsee vähäisempää haitta-astetta/vähäisempää toiminnanvajausta.

^e mBMI: painoindeksi (BMI; kg/m²) kerrottuna seerumin albumiinilla (g/l); suurempi luku merkitsee parempaa ravitsemustilannetta.

^f Suurempi luku merkitsee vähäisempää haitta-astetta/vähäisempää toiminnanvajausta.

Kuva 1: mNIS+7 pistemäärän muutos lähtötilanteesta (kuukausi 9 ja kuukausi 18)



mNIS+7-pistemäärän väheneminen merkitsee paranemista.

Δ merkitsee ryhmien hoitojen välistä eroa, esitetty AMVUTTRAN ja ulkoisen lumelääkkeen pienimpien neliösummien keskiarvon erona.

Kaikki kuukauden 9 päätepisteet analysoitiin käyttämällä kovarianssianalyysia (ANCOVA) useiden imputaatioiden (MI) menetelmän kanssa ja kaikki kuukauden 18 päätepisteet analysoitiin käyttämällä toistuvien mittausten sekamallia (MMRM).

^a Ulkoinen lumelääkeryhmä satunnaistetusta, kontrolloidusta APOLLO-tutkimuksesta.

Amvuttra-hoitoa saaneilla potilailla ilmeni samanlaisia hyötyjä lumelääkkeeseen verrattuna mNIS+7-pistemäärässä ja Norfolk QoL-DN kokonaispistemäärässä kuukausien 9 ja 18 kohdalla kaikissa alaryhmissä, mukaan lukien ikä, sukupuoli, rotu, alue, NIS-pistemäärä, V30M-mutaatiostatus, aiempi TTR-stabiloijan käyttö, taudin vaihe ja potilaat, joilla oli tai ei ollut ennalta määriteltäviä sydänoireita.

N-terminaalinen B-tyypin natriureettinen propeptidi (NT-proBNP) on sydämen toimintahäiriön prognostinen biomarkkeri. NT-proBNP:n lähtötilannearvot (geometriset keskiarvot) olivat 273 ng/l Amvuttra-hoitoa saaneilla ja 531 ng/l lumelääkehoitoa saaneilla potilailla. Kuukauden 18 kohdalla

Amvuttra-hoidetuilla potilailla NT-proBNP-tasojen geometrinen keskiarvo oli alentunut 6 %, kun taas lumelääkettä saaneilla potilailla se oli suurentunut 96 %.

Keskitetysti arvioidut sydämen kaikukuvat osoittivat muutoksia vasemman kammion seinämän paksuudessa (LS-keskiarvon ero: -0,18 mm [95 %:n luottamusväli -0,74, 0,38]) ja sydänlihaksen pitkittäisessä muovautumisessa (LS-keskiarvon ero: -0,4 % [95 %:n luottamusväli -1,2, 0,4]) Amvuttra-hoidossa lumelääkkeeseen verrattuna.

Havaituista NT-proBNP:n ja vasemman kammion seinämän paksuuden arvoista huolimatta kliininen etu koskien kardiomyopatiaa on vielä vahvistamatta.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset vutrisiraanin käytöstä hATTR-amyloidoosin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Amvuttran farmakokineettiset ominaisuudet määritettiin mittaamalla vutrisiraanin pitoisuudet plasmassa ja virtsassa.

Imeytyminen

Ihonalaisen annon jälkeen vutrisiraani imeytyy nopeasti ja huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa (t_{max}) kuluu 3,0 tuntia (vaihteluväli: 2,0–6,5 h). Suositellulla annostuksella 25 mg 3 kuukauden välein ihon alle vakaan tilan huippupitoisuuksien (C_{max}) keskiarvo (variaatiokerroimen prosenttiosuus [%CV]) oli 0,12 µg/ml (64,3 %) ja aika-pitoisuuskäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC_t) keskiarvo aikavälillä 0–24 tuntia (AUC_{0-24}) oli 0,80 µg·h/ml (35,0 %). Vutrisiraania ei kertynyt plasmaan toistuvan neljännesvuosittaisen annostelun jälkeen.

Jakautuminen

Vutrisiraani sitoutuu yli 80 %:sti plasman proteiineihin ihmisillä havaituilla pitoisuuksilla annoksella 25 mg ihon alle 3 kuukauden välein. Vutrisiraanin sitoutuminen plasman proteiineihin oli pitoisuuksista riippuvaa ja väheni vutrisiraanin pitoisuuksien suuretsa (78 %:sta pitoisuudella 0,5 µg/ml 19 %:iin pitoisuudella 50 µg/ml). Vutrisiraanin arvioitu näennäinen jakautumistilavuus (V_d/F) väestössä oli 10,2 l (suhteellisen keskivirheen prosenttiosuus [RSE]=5,71 %). Vutrisiraani jakautuu ihonalaisen annostelun jälkeen pääasiassa maksaan.

Biotransformaatio

Vutrisiraani metaboloituu endo- ja eksonukleaasien vaikutuksesta maksassa erikokoisiksi lyhyiksi nukleotidifragmenteiksi. Ihmisillä ei ollut verenkierrassa merkittäviä metaboliitteja. *In vitro*-tutkimukset osoittavat, että CYP450-entsyymit eivät metaboloivat vutrisiraania.

Eliminaatio

Ihon alle pistetyn 25 mg kerta-annoksen jälkeen plasma puhdistuman näennäinen mediaani oli 21,4 (vaihteluväli: 19,8, 30,0) l/h. Vutrisiraanin eliminaation terminaalisen puoliintumisaajan mediaani ($t_{1/2}$) oli 5,23 tuntia (vaihteluväli: 2,24, 6,36 h). Ihon alle pistetyn 5–300 mg kerta-annoksen jälkeen virtsaan muuttumattomana erittyneen vaikuttavan aineen osuus oli 15,4–25,4 % ja vutrisiraanin munuaispuhdistuman keskiarvo oli 4,45–5,74 l/h.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annosalueella 5–300 mg ihon alle pistettyjen kerta-annosten jälkeen vutrisiraanin C_{\max} -arvon osoitettiin olevan suhteessa annokseen, kun taas antohetkestä äärettömyyteen ekstrapoloidun pitoisuus-aika-käyrän alla oleva pinta-ala (AUC_{inf}) ja pitoisuus-aika-käyrän alla oleva pinta-ala annostuksesta viimeiseen mitattuun pitoisuuteen (AUC_{last}) oli hieman suurempi kuin suhteessa annostukseen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Terveillä henkilöillä ja hATTR-amyloidoosia sairastavilla potilailla (n = 202) tehdyt populaatiofarmakokineettiset/farmakodynaamiset analyysit osoittivat annosriippuvan suhteen ennustettujen maksan vutrisiraanipitoisuuksien ja seerumin TTR:n alenemisen välillä. Mallin ennustama vakaan tilan suurimman TTR:n alenemisen mediaani oli 88 %, pienimmän 86 % ja keskimääräisen 87 %, mikä vahvistaa minimaalisen huipusta minimiin vaihtelun 3 kuukauden annosvälin aikana. Kovariaattianalyysi osoitti samanlaisen TTR:n alenemisen potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta tai lievä maksan vajaatoiminta sekä mikä hyvänsä sukupuoli, rotu, aiempi TTR-stabiloijien käyttö, genotyyppi (V30M tai ei-V30M), ikä ja paino.

Eriitysrühmät

Sukupuoli ja rotu

Kliinisissä tutkimuksissa ei tunnistettu merkitseviä eroja vakaan tilan farmakokineettisissä parametreissa eikä TTR-proteiinin vähentymisessä sukupuolen tai rodun (ei-valkoihoinen vs. valkoihoinen) perusteella.

Iäkkäät potilaat

HELIOS-A-tutkimuksessa 46 vutrisiraanilla hoidettua potilasta (38 %) oli ≥ 65 vuotta vanha, ja näistä 7 (5,7 %) potilasta oli ≥ 75 vuotta vanhoja. Vakaan tilan farmakokineettisissä parametreissa ja TTR-proteiinin vähentymisessä ei ollut merkitseviä eroja alle 65-vuotiaiden ja vähintään 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisissä ja -farmakodynaamisissa analyyseissä lievällä maksan vajaatoiminnalla (bilirubiini ≤ 1 x viitealueen yläraja [ULN] ja ASAT > 1 x viitealueen yläraja, tai bilirubiini $> 1,0$ – $1,5$ x viitealueen yläraja ja mikä tahansa ASAT) ei osoitettu vaikutusta vutrisiraanialtistukseen eikä TTR-proteiinin vähentymiseen verrattuna potilaisiin, joilla maksan toiminta oli normaalia. Vutrisiraania ei ole tutkittu kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisissä ja -farmakodynaamisissa analyyseissä lievällä tai kohtalaisella munuaisten vajaatoiminnalla (eGFR-arvo ≥ 30 – < 90 ml/min/1,73 m²) ei osoitettu vaikutusta vutrisiraanialtistukseen eikä TTR-proteiinin vähentymiseen verrattuna tutkittaviin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Vutrisiraania ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa eikä loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoidossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksisuus

Vutrisiraanin toistuva kerran kuussa ihon alle annettu annos ≥ 30 mg/kg aiheutti apinoilla odotetusti verenkierrossa olevan TTR:n ja A-vitamiinin vähenemisen (TTR enintään 99 %, A-vitamiini enintään 89 %) ilman ilmeisiä toksikologisia löydöksiä.

Rotille enintään 6 kuukauden ajan ja apinoille enintään 9 kuukauden ajan kerran kuukaudessa tapahtuneen toistuvan annostelun jälkeen lievät ja yhdenmukaiset, ei-haitalliset histologiset muutokset

maksassa (hepatosyytit, Kupfferin solut), munuaisissa (munuaistubulukset), imusolmukkeissa ja injektiokohdissa (makrofagit) kuvastivat vutrisiraanin pääasiallista jakautumista ja kertymistä. Toksisuutta ei kuitenkaan havaittu yli 1 000 ja 3 000 kertaa korkeammilla plasman AUC-arvoilla, kun ne normalisoidaan neljännesvuosittaiseen annosteluun ja verrataan ihmiselle suositellun suurimman annoksen odotettuun altistukseen [MRHD].

Genotoksisuus/karsinogeenisuus

Vutrisiraanilla ei ollut genotoksisuutta *in vitro* ja *in vivo*. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole saatettu päätökseen.

Lisääntymistoksisuus

Vutrisiraani ei ole farmakologisesti aktiivinen rotilla ja kaniineilla, mikä rajoittaa näiden tutkimusten ennustearvoa. Rotilla tehdyssä yhdistelmä tutkimuksessa rottaspesifisen ortologisen vutrisiraanin kerta-annos ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä alkion kehitykseen.

Viikoittainen vutrisiraanin anto ihon alle ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä alkion kehitykseen annoksilla, jotka olivat 300 kertaa suurempia kuin normalisoitu MRHD. Alkio-sikiötutkimuksessa, jossa tiineille rotille annettiin päivittäin ihon alle vutrisiraania, havaittiin haitallisia vaikutuksia emon painoon ja ruoan kulutukseen sekä ennenaikaisen poikimisen ja implantaation epäonnistumisen lisääntymistä. Emon NOAEL oli 10 mg/kg/vuorokausi, mikä oli enemmän kuin 300 kertaa normalisoitu MRHD 0,005 mg/kg/vuorokausi. Kun perusteena käytettiin sikiön haitallista painonlaskua ja lisääntyneitä luustomuutoksia annosten ollessa ≥ 10 mg/kg/vuorokausi, vutrisiraanin NOAEL sikiölle oli 3 mg/kg/vuorokausi, joka on 97-kertainen suhteessa normalisoituun MRHD:hen.

Tiineillä kaniineilla tehdyssä alkio-sikiökehitystutkimuksessa ei havaittu haittoja alkio-sikiökehityksessä vutrisiraanin annoksella alle ≤ 30 mg/kg/vuorokausi, mikä on yli 1 900 kertaa suurempi kuin normalisoitu MRHD.

Prinataalisen ja postnataalisen kehityksen tutkimuksessa ihon alle joka 6. päivä annettu vutrisiraani ei vaikuttanut jälkeläisten kasvuun ja kehitykseen. NOAEL oli 20 mg/kg, mikä on yli 90 kertaa suurempi kuin normalisoitu MRHD.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)
Fosforihappo (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C:ssa. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Esitäytetty ruisku (tyypin I lasia), jossa on ruostumattomasta teräksestä valmistettu 29 gaugen neula ja neulansuojus.

Amvuttra on saatavana pakkauksissa, jotka sisältävät yhden kertakäyttöisen esitäytetyn ruiskun.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1681/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15 syyskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amvuttra 25 mg injektioneste, liuos esitötetyssä ruiskussa
vutrisiraani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitötetty ruisku sisältää vutrisiraaninatriumia, mikä vastaa 25 mg vutrisiraania 0,5 ml:ssa
liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, natriumhydroksidi,
fosforihappo, injektioihin käytettävä vesi.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 esitötetty ruisku

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle.
Vain kertakäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C:ssa.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1681/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Amvuttra

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D -viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN PAKKAUSALUSTAN KANSI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amvuttra 25 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa
vutrisiraani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Alnylam Netherlands B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

Ihon alle.
Vain kertakäyttöön.



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Amvuttra 25 mg injektio
vutrisiraani
SC

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

25 mg/0,5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Amvuttra 25 mg injektioneste, liuos esitäytetyssä ruiskussa vutrisiraani

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Amvuttra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Amvuttraa
3. Miten Amvuttra annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Amvuttran säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Amvuttra on ja mihin sitä käytetään

Amvuttran vaikuttava aine on vutrisiraani.

Mihin Amvuttraa käytetään

Amvuttraa käytetään sairauden, jonka nimi on ‘perinnöllinen ATTR’ tai ‘hATTR-amyloidoosi’, hoitoon. Se on perinnöllinen sairaus. hATTR-amyloidoosin aiheuttavat kehossa olevan ns. transtyretiini (TTR) -proteiinin poikkeavuudet. Tätä proteiinia muodostuu pääasiassa maksassa, ja se kuljettaa elimistössä A-vitamiinia ja muita aineita.

Tätä sairastavilla ihmisillä TTR-proteiinin pienet säikeet kertyvät yhteen ja muodostavat kertymiä, joita kutsutaan ‘amyloideiksi’. Amyloidi voi kertyä hermojen, sydämen ja muiden kehonosien ympärille tai sisään ja estää niiden normaalin toiminnan. Sairauden oireet johtuvat tästä.

Miten Amvuttra vaikuttaa

Amvuttra vaikuttaa vähentämällä maksassa muodostuvan TTR-proteiinin määrää, mikä tarkoittaa, että veressä on vähemmän TTR-proteiinia, joka voi muodostaa amyloidia. Tämä voi auttaa vähentämään sairauden vaikutuksia.

Amvuttraa käytetään vain aikuisten hoidossa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Amvuttraa

Sinulle ei saa antaa Amvuttraa

- jos olet joskus saanut vaikean allergisen reaktion vutrisiraanille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Amvuttraa, jos olet epävarma asiasta.

Varoitukset ja varotoimet

Veren alentuneet A-vitamiinitasot ja A-vitamiinilisät

Amvuttra-hoito vähentää veressäsi olevaa A-vitamiinin määrää.

Lääkäri kehottaa sinua ottamaan päivittäin A-vitamiinilisää. Noudata lääkärin suosittelemaa A-vitamiinin annosta.

A-vitamiinipuutoksen oireita voivat olla: näön heikentyminen erityisesti hämärässä, kuivat silmät, näön hämärtyminen tai sumeneminen.

- Jos huomaat Amvuttra-hoidon aikana näkökykysi muuttuvan tai muita silmäongelmia, käänny lääkärin puoleen. Lääkäri voi lähettää sinut silmälääkärin tutkimuksiin.

Sekä liian suuri että liian pieni A-vitamiinipitoisuus voi haitata sikiön kehitystä. Siksi hedelmällisessä iässä olevien naisten täytyy poissulkea raskaus ennen Amvuttra-hoidon aloittamista ja käyttää tehokasta raskaudenehkäisyä (ks. jäljempänä oleva kohta Raskaus, imetys ja ehkäisy).

- A-vitamiinipitoisuus voi pysyä matalana yli 12 kuukautta viimeisen Amvuttra-annoksen jälkeen.
- Kerro lääkärille, jos suunnittelet raskautta. Lääkäri tulee pyytämään sinua lopettamaan Amvuttra-hoidon ja A-vitamiinilisän. Lääkäri varmistaa myös, että A-vitamiinipitoisuus on palautunut normaalitasolle ennen kuin raskautta yritetään.
- Kerro lääkärille, jos tulet suunnittelemattomasti raskaaksi. Lääkäri tulee pyytämään sinua lopettamaan Amvuttra-hoidon. Ensimmäisten kolmen raskauskuukauden aikana lääkäri voi kehottaa sinua lopettamaan A-vitamiinilisän käytön. Viimeisten 6 raskauskuukauden aikana, jos A-vitamiinipitoisuus ei ole korjautunut normaaliksi, lääkäri voi kehottaa sinua aloittamaan A-vitamiinilisän käytön uudestaan, koska A-vitamiinipuutoksen riski on suurentunut kolmen viimeisen raskauskuukauden aikana.

Lapset ja nuoret

Amvuttra--valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Amvuttra

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja ehkäisy

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Sinun ei pidä käyttää Amvuttraa, jos olet raskaana.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Amvuttra pienentää veren A-vitamiinipitoisuutta. A-vitamiini on tärkeää sikiön normaalin kehityksen kannalta. (ks. "Varoitukset ja varotoimet" yllä).

- Sinun täytyy käyttää tehokasta ehkäisyä Amvuttra-hoidon aikana – jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi.
- Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa sopivista ehkäisymenetelmistä.
- Raskaus pitää sulkea pois ennen Amvuttra-hoidon aloittamista.
- Keskustele lääkärin kanssa, jos suunnittelet raskautta tai jos tulet suunnittelemattomasti raskaaksi. Lääkäri pyytää sinua lopettamaan Amvuttran ottamisen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö vutrisiraani rintamaitoon. Lääkäri harkitsee hoidon mahdollisia hyötyjä sinulle – verrattuna imetyksen lapseesi kohdistuviin riskeihin.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Amvuttralla ei uskota olevan haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Lääkäri kertoo sinulle, mahdollistaako voitisi ajoneuvojen kuljettamisen ja koneiden käyttämisen turvallisesti.

Amvuttra sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Amvuttra annetaan

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle tämän lääkkeen.

Miten paljon Amvuttraa annetaan

Suositteltu annos on 25 mg 3 kuukauden välein.

Mihin pistos annetaan

Amvuttra annetaan pistoksena ihon alle (‘ihonalainen injektio’) mahan alueelle, käsivarteen tai reiteen.

Miten pitkään Amvuttraa käytetään

Lääkäri kertoo, miten pitkään sinun on saatava Amvuttraa. Älä lopeta Amvuttra-hoitoa, ellei lääkäri niin määrää.

Jos sinulle annetaan enemmän Amvuttraa kuin pitäisi

Siinä epätodennäköisessä tapauksessa, että sinulle annetaan liian paljon (yliannostus) lääkettä, lääkäri tutkii sinut haittavaikutusten varalta.

Jos Amvuttra-annos jää sinulta välistä

Jos sinulta jää välistä käynti, jolloin saisit Amvuttra-pistoksen, kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta, milloin sinulle varataan seuraava pistos.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset: voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä

- nivelkipu
- kipu käsivarsissa ja jaloissa.

Yleiset: voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä

- hengenahdistus
- injektiokohdan punotus, kipu, kutina, mustelma tai lämmön tunne
- verikokeet, joista näkyy alkaliseksi fosfataasiksi kutsutun maksaentsyymien arvon kohoaminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Amvuttran säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä, alustan kannessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Sinua hoitava terveydenhuollon ammattilainen hävittää kaikki lääkkeet, joita ei enää käytetä. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Amvuttra sisältää

- Vaikuttava aine on vutrisiraani.
Yksi esitäytetty ruisku sisältää vutrisiraaninatriumia määrän, joka vastaa 25 mg:aa vutrisiraania 0,5 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat: natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi ja vesi injektioita varten. Natriumhydroksidia ja fosforihappoa voidaan käyttää pH:n säätämiseen (ks. ”Amvuttra sisältää natriumia” kohdasta 2).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Amvuttra on kirkas, väritön tai kellertävä injektiooliuos (injektio). Kukin pakkaus sisältää yhden esitäytetyn ruiskun.

Мyyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Malta

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

Portugal

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

España

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

România

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

France

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

Slovenija

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

Hrvatska

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

Suomi/Finland

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

Ireland

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

Italia

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

Κύπρος

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Amvuttra 25 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
vutrisiraani

Terveydenhuollon ammattilaisten pitää katsoa täydelliset tiedot valmisteyhteenvedosta.

Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava sellaisen lääkärin valvonnassa, joka on perehtynyt amyloidoosin hoitoon.

Annostus

Suositeltu annos on 25 mg vutrisiraania ihonalaisena injektiona 3 kuukauden välein.

Unohtunut annos

Jos annos on jäänyt väliin, anna Amvuttra mahdollisimman pian. Jatka annostelua 3 kuukauden välein viimeksi annetusta annoksesta alkaen.

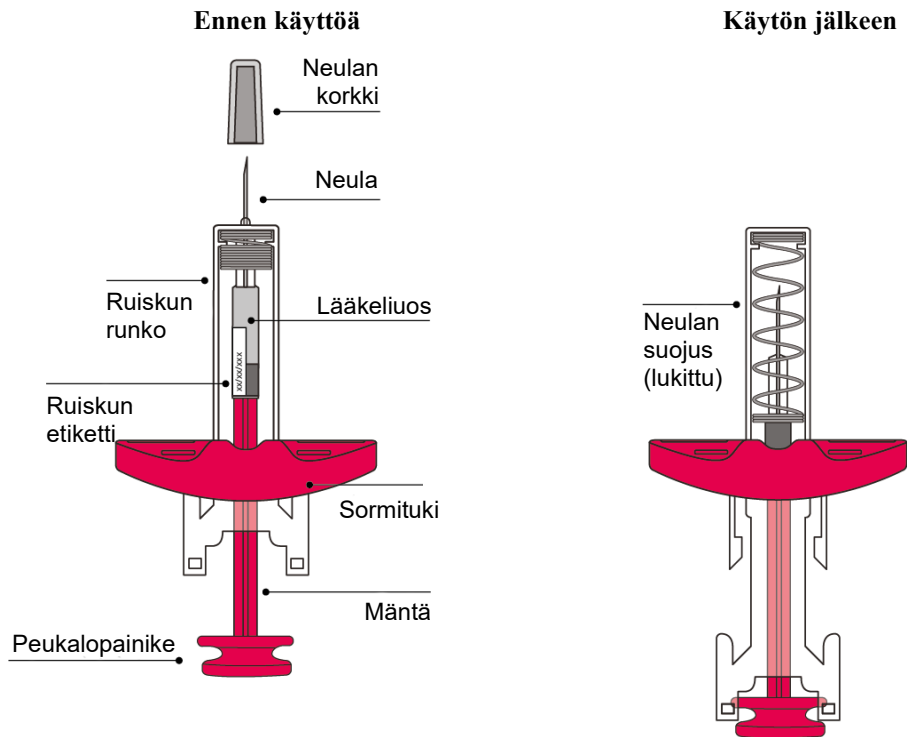
Antotapa

Amvuttra annetaan vain ihon alle ja sen saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen.

Jos Amvuttra on säilytetty kylmässä, anna sen lämmetä jättämällä pakkaus huoneenlämpöön noin 30 minuutiksi.

- Anna ihonalainen injektio johonkin seuraavista paikoista: vatsa, reidet, olkavarret. Älä pistä arpikudokseen tai alueille, jotka punoittavat, ovat tulehtuneita tai turvonneita.
- Pistettäessä vatsan alueelle pitää välttää napaa ympäröivää aluetta.
- Kukin 25 mg:n annos annetaan yhdellä esitäytetyllä ruiskulla. Kukin esitäytetty ruisku on vain kertakäyttöön.

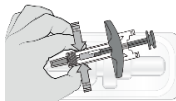
Miltä ruisku näyttää ennen käyttöä ja käytön jälkeen:



1. Valmistele ruisku

Jos ruisku on säilytetty kylmässä, anna sen lämmetä huoneenlämpöön 30 minuutin ajan ennen käyttöä.

Ota ruisku pakkauksesta tarttumalla sen runkoon.



Älä koske mäntään ennen kuin olet valmis pistämään.

Ammuttra on steriili, säilöntäaineeton, kirkas, väritön tai kellertävä liuos. Tarkista liuos silmämääräisesti. **Älä** käytä, jos liuoksessa on hiukkasia tai se on samea tai värjäytynyt.

Tarkista:

- Ruisku ei ole vahingoittunut, kuten säröillä tai vuotanut.
- Neulan korkki on kiinni ruiskussa.
- Viimeinen käyttöpäivämäärä ruiskun etiketissä.

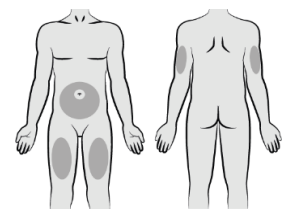
Älä käytä ruiskua, jos sitä tarkasteltaessa havaitaan minkäänlaisia ongelmia.

2. Valitse injektioipaikka

Valitse injektioipaikka seuraavilta alueilta: vatsa, reidet tai olkavarret.

Vältä:

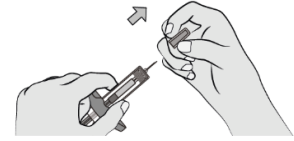
- Aluetta navan ympärillä
- Arpikudosta tai alueita, jotka punottavat, ovat tulehtuneita tai turvonneita.



Puhdista injektiopaikka.

3. Valmistaudu antamaan pistos

Pidä ruiskun rungosta kiinni yhdellä kädellä. Vedä neulan korkki suoraan pois toisella kädellä ja hävitä neulan korkki välittömästi. On normaalia nähdä nestepisara neulan kärjessä.



Älä kosketa neulaa tai anna sen koskettaa mitään pintaa.

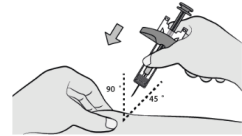
Älä pane neulan korkkia takaisin.

Älä käytä ruiskua, jos se putoaa.

4. Anna pistos

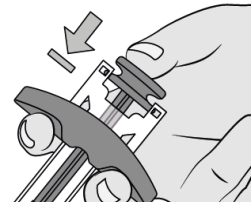
Purista puhdistettua ihoa sormien välissä.

Työnnä neula kokonaan sormien välissä olevaan ihopoimuun 45–90°:n kulmassa.



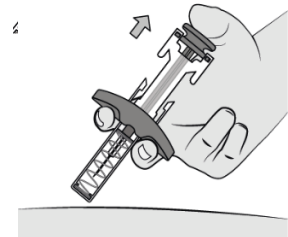
Injisoi kaikki lääke.

Työnnä mäntä niin pitkälle kuin se menee, jotta potilas saa koko annoksen ja neulansuojus aktivoituu.



Vapauta mäntä, jotta neulan suojus peittää neulan.

Älä estä männän liikettä.



5. Hävitä ruisku

Hävitä käytetty ruisku välittömästi terävien esineiden säiliöön.