

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amvuttra 25 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab naatriumvutrisiraani koguses, mis vastab 25 mg vutrisiraanile 0,5 ml lahuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

Selge, värvitu kuni kollane lahus (pH ligikaudu 7; osmolaalsus 210 kuni 390 mOsm/kg).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Amvuttra on näidustatud transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosi (hATTR-amüloidoos) raviks 1. või 2. staadiumi polüneuropaatiaga täiskasvanud patsientidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada amüloidoosi ravi tundva arsti järelevalve all. Ravi tuleb alustada haiguse võimalikult varajases järgus, et vältida puude süvenemist.

Annustamine

Amvuttra soovitatav annus on 25 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena üks kord iga 3 kuu järel.

Amvuttraga ravitavatel patsientidel soovitatakse ööpäevas lisaks võtta ligikaudu, aga mitte rohkem kui 2500...3000 RÜ A-vitamiini (vt lõik 4.4).

Otsuse jätkata ravi neil patsientidel, kelle haigus progresseerub 3. staadiumi polüneuropaatiaks, võtab vastu arst enda äranägemisel, põhinedes üldisele riskide ja kasu hinnangule.

Vahelejäänud annus

Kui annus on vahele jäänud, tuleb Amvuttrat manustada niipea kui võimalik. Annustamist peab jätkama iga 3 kuu järel, arvestades kõige viimasest manustatud annusest.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (üldbilirubiin $\leq 1 \times$ normi ülempiirist (*upper limit of normal*, ULN) ja aspartaaminotransferaas (ASAT) $> 1 \times$ ULN või üldbilirubiin $> 1,0$ kuni $1,5 \times$ ULN ja mis tahes ASAT väärtus) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Vutrisiraani kasutamist mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud ja seda tohib nendel patsientidel kasutada ainult juhul, kui eeldatav kliiniline kasu ületab potentsiaalse riski (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus [eGFR] ≥ 30 kuni < 90 ml/min/1,73 m²) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Vutrisiraani kasutamist raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud ja seda tohib nendel patsientidel kasutada ainult juhul, kui eeldatav kliiniline kasu ületab potentsiaalse riski (vt lõik 5.2).

Lapsed

Amvuttra ohutus ja efektiivsus lastel või alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Amvuttra on ette nähtud ainult subkutaanseks kasutamiseks.

Amvuttrat võib manustada tervishoiutöötaja, patsient või hooldaja.

Patsiendid või hooldajad võivad Amvuttrat süstida pärast tervishoiutöötajalt juhiste saamist õigete subkutaanse süstimise võtete omandamiseks.

See ravim on kasutusvalmis ja ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kontrollige lahust visuaalselt tahkete osakeste ja värvimuutuste suhtes. Ärge kasutage värvimuutuste või tahkete osakeste esinemise korral.

Kui seda on säilitatud külmas, peab süstlil laskma enne ravimi manustamist soojeneda, jättes karbi ligikaudu 30 minutiks toatemperatuurile.

- Subkutaanne süste tuleb teha ühte järgnevatest kohtadest: kõht, reied või õlavarred. Õlavarde süstimisel peab süsti tegema tervishoiutöötaja või hooldaja. Amvuttrat ei tohi süstida armkoesse ega aladesse, mis on punetavad, põletikulised või paistes.
- Kõhtu süstimise korral peab vältima naba ümbrust.

4.3 Vastunäidustused

Raske ülitundlikkus (nt anafülaksia) toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

A-vitamiini vaegus

Vähendades seerumi transtüretiini (TTR-valgu) sisaldust kutsub ravi Amvuttraga esile seerumi A-vitamiini (retinool) sisalduse vähenemise (vt lõik 5.1). Normist väiksemat A-vitamiini sisaldust seerumis tuleb korrigeerida ja enne Amvuttraga ravi alustamist peab patsienti hindama kõigi võimalike A-vitamiini vaegusest tingitud silmadega seotud sümptomite või -nähtude suhtes.

Potentsiaalse A-vitamiini vaegusest tingitud silmadega seotud sümptomite riski vähendamiseks peavad Amvuttrat saavad patsiendid suu kaudu võtma lisaks ligikaudu, aga mitte rohkem kui 2500...3000 RÜ A-vitamiini ööpäevas. Kui patsiendil tekivad silmades A-vitamiini vaegusele viitavad sümptomid, sealhulgas pimedas nägemise võime vähenemine või kanapimedus, püsiv silmade kuivus, silmapõletik, sarvkesta põletik või haavandumine, sarvkesta paksenemine või sarvkesta perforatsioon, on soovitatav suunata patsient oftalmoloogilisele hindamisele.

Raseduse esimese 60 päeva jooksul võib nii liiga suur kui ka liiga väike A-vitamiini sisaldus olla seotud loote väärarendite tekkeriski suurenemisega. Seega peab enne ravi alustamist Amvuttraga välistama raseduse ja fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6). Kui naine kavatseb rasestuda, tuleb katkestada ravi Amvuttraga ja jälgida seerumi A-vitamiini sisaldust. Enne rasestuda proovimist peab A-vitamiini sisaldus olema normaliseerunud. Seerumi A-vitamiini sisaldus võib olla jätkuvalt väike enam kui 12 kuud pärast viimast Amvuttra annust.

Planeerimata rasestumise korral tuleb ravi Amvuttraga katkestada (vt lõik 4.6). Selle kohta, kas jätkata A-vitamiini täiendavat manustamist planeerimata raseduse esimese trimestri ajal või täiendav manustamine katkestada, ei ole võimalik soovitusi anda. Kui jätkatakse A-vitamiini täiendava manustamisega, ei tohi ööpäevane annus ületada 3000 RÜ, kuna suuremaid annuseid toetavad andmed puuduvad. Kui A-vitamiini sisaldus seerumis ei ole selleks ajaks normaliseerunud, tuleb teise ja kolmanda trimestri ajal jätkata A-vitamiini täiendavat manustamist 2500...3000 RÜ ööpäevas, sest kolmandal trimestril esineb suurem risk A-vitamiini vaeguse esinemiseks.

Ei ole teada, kas A-vitamiini täiendav manustamine raseduse ajal on piisav A-vitamiini vaeguse ärahoidmiseks, kui rase naine jätkab Amvuttra võtmist. Sellegipoolest ei korrigööri rohkem kui 3000 RÜ A-vitamiini täiendav manustamine raseduse ajal Amvuttra toimemehhanismi tõttu retonoolisisaldust plasmas ja võib olla emale ja lootele kahjulik.

Naatriumis sisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Ei ole oodata, et vutrisiraan põhjustaks koostoimeid, et seda mõjutaksid tsütokroom P450 ensüümide inhibiitorid või indutseerijad või et see muudaks transporterite aktiivsust. Seetõttu ei ole vutrisiraanil eeldatavalt kliiniliselt olulisi koostoimeid teiste ravimitega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Ravi Amvuttraga vähendab A-vitamiini sisaldust seerumis. Nii liiga suurt kui ka liiga väikest A-vitamiini sisaldust on seostatud loote väärarendite tekkeriski suurenemisega. Seega peab enne ravi alustamist välistama raseduse ja rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui naine kavatseb rasestuda, tuleb katkestada ravi Amvuttraga ja A-vitamiini täiendav manustamine ning jälgida seerumi A-vitamiini sisaldust. Enne rasestuda proovimist peab A-vitamiini sisaldus olema normaliseerunud (vt lõik 4.4). Seerumi A-vitamiini sisaldus võib olla jätkuvalt väike enam kui 12 kuud pärast viimast raviannust.

Rasedus

Amvuttra kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei ole reproduktsoonitoksilisuse aspektist piisavad (vt lõik 5.3). Arvestades A-vitamiini tasakaalustamata sisaldusega seotud potentsiaalset teratogeensuse riski, ei tohi Amvuttrat raseduse ajal kasutada. Ettevaatusabinõuna peab raseduse varases staadiumis määrama A-vitamiini (vt lõik 4.4) ja kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse. Planeerimata raseduse korral peab loodet hoolikalt jälgima, eriti esimese trimestri jooksul.

Imetamine

Ei ole teada, kas vutrisiraan eritub rinnapiima. Andmed vutrisiraani eritumisest loomade piima on puudulikud (vt lõik 5.3).

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mittealustamine Amvuttraga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Amvuttra toime kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Loomkatsetes mõju isas- ega emasloomade fertiilsusele ei täheldatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Amvuttra ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

HELIOS-A 18-kuulise raviperioodi vältel olid kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed Amvuttraga ravitud patsientidel valu jäsemetes (15%) ja liigesevalu (11%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on esitatud MedDRA eelisterminina MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Kõrvaltoimete esinemissagedus on väljendatud järgmiste rühmadena:

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Tabel 1. Amvuttra kasutamisel teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Respiratoorsed, hingamisteede ja mediastiinumi häired	Düspnoe ^a	Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Artralgia	Väga sage
	Valu jäsemetes	Väga sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha reaktsioon ^b	Sage
Uuringud	Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	Sage
^a Sinna hulka kuuluvad düspnoe, pingutusdüspnoe ja paroksüsmaalne öine düspnoe ^b Teatatud sümptomite hulka kuulusid verevalumid, erüteem, valu, kihelus ja soojustunne. Süstekoha reaktsioonid olid kergetekujulised, mööduvad ega põhjustanud ravi katkestamist.		

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Immunogeensus

HELIOS-A 18-kuulise raviperioodi vältel tekkisid 4 (3,3%) Amvuttraga ravitud patsiendil ravimivastased antikehad. Ravimivastaste antikehade tiitrid olid madalad ja mööduvad ning puudusid tõendid vutrisiraani mõju kohta kliinilisele efektiivsusele, ohutusele või farmakokineetilistele või farmakodünaamilistele profiilidele.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral on soovitatav jälgida patsienti vastavalt meditsiinilistele näidustustele võimalike kõrvaltoimete tunnuste ja sümptomite suhtes ja vajaduse korral alustada asjakohast sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised närvisüsteemi toimivad ained, ATC-kood: N07XX18

Toimemehhanism

Amvuttra sisaldab vutrisiraani, mis on väike keemiliselt stabiliseeritud kaksikahelaline sekkuv ribonukleiinhape (siRNA), mis on spetsiifiliselt suunatud variantse ja metsikut tüüpi transtüretiini (TTR) informatsiooni-RNA-le (mRNA) ja on kovalentselt seotud ligandiga, mis sisaldab kolme *N*-atsetüülglaktosamiini (GalNAc) jääki, et võimaldada siRNA kohaletoimetamist hepatotsütideni.

Vutrisiraan kutsub loodusliku protsessi kaudu, mida nimetatakse RNA interferentsiks (RNAi), maksas esile TTR-i mRNA katalüütilise lagunemise, mille tulemusena väheneb variantse ja metsikut tüüpi TTR-valgu sisaldus seerumis.

Farmakodünaamilised toimed

Keskmine seerumi TTR oli vähenenud juba 22. päeval, sealjuures oli keskmine TTR-i vähenemine 6. nädalaks peaaegu tasakaalukontsentratsioonil 73%. Korduva 25 mg annustamise korral iga 3 kuu järel oli seerumi TTR-i vähenemine pärast 9 ja 18 kuud kestnud ravi vastavalt 83% ja 88%. Sarnast TTR-i vähenemist täheldati olenemata genotüübist (V30M või mitte-V30M), eelnevast TTR-i stabilisaatori kasutusest, kehakaalust, soost, vanusest või rassist.

Seerumi TTR on kandja retinooliga seonduvale valgule 4, mis on A-vitamiini peamine kandeaine veres. Amvuttra vähendas A-vitamiini sisaldust, keskmine tasakaalukontsentratsioon vähenes maksimaalselt ja minimaalselt vastavalt 70% ja 63% (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Amvuttra efektiivsust uuriti ülemaailmses randomiseeritud avatud kliinilises uuringus (HELIOS-A) hATTR-amüloidoosi ja polüneoropaatiaga täiskasvanud patsientidel. Patsiendid randomiseeriti suhtes 3 : 1, saamaks 25 mg Amvuttrat (N = 122) subkutaanselt üks kord iga 3 kuu järel või 0,3 mg/kg patisiraani (N = 42) intravenoosselt üks kord iga 3 nädala järel. Uuringu raviperiood kestis 18 kuud, mille kestel tehti kaks analüüsi, üks 9. kuul ja teine 18. kuul. Üheksakümmend seitse protsenti (97%) Amvuttraga ravitud patsientidest lõpetasid vähemalt 18 kuud ettenähtud raviperioodist (vutrisiraani või patisiraaniga). Efektiivsuse hindamised põhinesid uuringu vutrisiraani rühma võrdluse välise platseeborühmaga (APOLLO 3. faasi uuringu platseeborühm), kus osales sarnane arv hATTR-amüloidoosi ja polüneoropaatiaga patsiente. Seerumi TTR-i vähenemise mittehalvemuse hindamine põhines vutrisiraani ravirühma võrdluse uuringusse kuuluva patisiraani rühmaga.

Amvuttrat saanud patsientide vanuse mediaan ravi algul oli 60 (vahemikus 34 kuni 80) aastat, 38% patsientidest olid ≥ 65-aastased ja 65% olid meessoost. Esindatud oli 22 erinevat TTR-mutatsiooni: V30M (44%), T60A (13%), E89Q (8%), A97S (6%), S50R (4%), V122I (3%), L58H (3%) ja muud (18%). Kahekümmel protsendil (20%) patsientidest oli V30M-mutatsioon ja sümptomid algasid varakult (< 50-aastaselt). Ravi algul oli 69%-l patsientidest haiguse 1. staadium (liikumisevõime kahjustuseta; enamasti alajäsemete kerge sensoorne, motoorne ja autonoomne neuropaatia) ja 31%-l haiguse 2. staadium (vajas liikumisel abi; mõõdukas ala- ja ülajäsemete ja kehatüve kahjustus). 3. staadiumi haigusega patsiente ei olnud. Kuuskümmend üks protsenti (61%) patsientidest oli varem

saanud ravi TTR-tetrameeri stabilisaatoritega. Üheksal protsendil (9%) ja 35%-l patsientidest oli New Yorgi Südameliidu (New York Heart Association, NYHA) südamepuudulikkuse klassifikatsioonile vastavalt I või II klassi südamepuudulikkus. Kolmkümmend kolm protsenti (33%) patsientidest vastas varem kindlaksmääratud kardiale kaasatuse kriteeriumitele (määratletud vasaku vatsakese seina ravieelse paksusena ≥ 13 mm ilma hüpertensiooni või aordiklapi rikke anamneesita).

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli modifitseeritud neuropaatilise häire skoori +7 (*modified Neuropathy Impairment Score* +7, mNIS+7) muutus 18 kuuga ravieelsega võrreldes. See tulemusnäitaja on motoorse, sensoorse ja autonoomse neuropaatia liitskoor, mis hõlmab motoorse tugevuse ja reflekside hindamist, kvantitatiivseid sensoorseid teste, närvide juhteteede uuringuid ja posturaalse vererõhu mõõtmist ja mille tulemus on 0 kuni 304 punkti, kusjuures kahjustuse süvenemisel skoor suureneb.

Teisese tulemusnäitajana hinnati Norfolki elukvaliteedi diabeetilise neuropaatia (*Quality of Life-Diabetic Neuropathy*, QoL-DN) üldskoori muutust 18. kuul ravieelsega võrreldes. Norfolki küsimustik QoL-DN (patsiendi hinnangul) hõlmab väikeste ja suurte närvikiudude ja autonoomsete närvifunktsioonide, polüneuropaatia sümptomite ja igapäevaelu tegevustega seotud domeene ja selle tulemus on -4 kuni 136 punkti, kusjuures skoori suurenemine näitab elukvaliteedi halvenemist.

Muude teisest tulemusnäitajate hulka kuulus käimiskiirus (10 meetri käimistest), toitumus (mKMI) ja patsiendi hinnang igapäevatoimingutega toimetulekule ja ühiskonnaelus osalemisele [Raschi üldine puudeskaala (*Rasch-Built Overall Disability Scale* (R-ODS))].

HELIOS-A uuringus näitas ravi Amvuttraga statistiliselt olulist paranemist kõikides tulemusnäitajates (tabel 2 ja joonis 1), mõõdetuna ravieelsest perioodist kuni 9. ja 18. kuuni, võrreldes uuringu APOLLO välise platseeborühmaga (kõigil $p < 0,0001$).

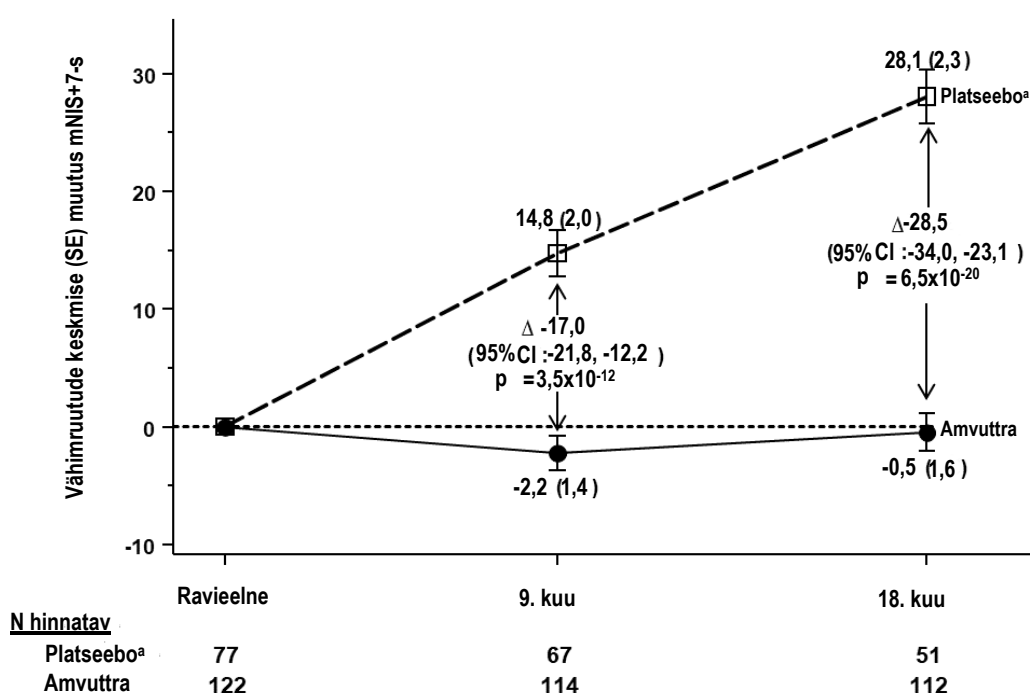
Aegkeskmine minimaalne TTR-protsendi vähenemine 18. kuuni oli vutrisiraani puhul 84,7% ja patisiraani puhul 80,6%. Kuni 18. kuuni oli TTR-i sisalduse protsentuaalne vähenemine seerumis vutrisiraani ravirühmas võrreldav uuringusse kuuluva patisiraani rühmaga (vastavalt eelmääratud kriteeriumitele); erinevuse mediaan oli 5,3% (95% usaldusvahemik 1,2%, 9,3%).

Tabel 2. Kliinilise efektiivsuse tulemuste kokkuvõte HELIOS-A uuringust

Tulemusnäitaja ^a	Ravieelne, keskmine (standardhälve)		Muutus võrreldes ravieelsega, vähimruutude keskmine (keskmise standardhälve)		Amvuttra – platseebo ^b raviviiside erinevus, vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	<i>p</i> -väärtus
	Amvuttra N = 122	Platseebo ^b N = 77	Amvuttra	Platseebo ^b		
9. kuu						
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)	<i>p</i> < 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)	<i>p</i> < 0,0001
10 m käimistest (m/s) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	−0,13 (0,03)	0,13 (0,07, 0,19)	<i>p</i> < 0,0001
18. kuu						
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)	<i>p</i> < 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)	<i>p</i> < 0,0001
10 m käimistest (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)	<i>p</i> < 0,0001
mKMI ^e	1057,5 (233,8)	989,9 (214,2)	25,0 (9,5)	−115,7 (13,4)	140,7 (108,4, 172,9)	<i>p</i> < 0,0001
R-ODS ^f	34,1 (11,0)	29,8 (10,8)	−1,5 (0,6)	−9,9 (0,8)	8,4 (6,5, 10,4)	<i>p</i> < 0,0001

Lühendid: CI – usaldusvahemik (*confidence interval*); LS keskmine – vähimruutude keskmine (*least squares mean*); mKMI – muudetud kehamassiindeks; mNIS – muudetud neuropaatia kahjustuse skoor; QoL-DN – elukvaliteet – diabeetiline neuropaatia; SD – standardhälve (*standard deviation*); SEM – keskmise standardviga (*standard error of the mean*)
^a Kõik 9. kuu tulemusnäitajad analüüsiti, kasutades ühismuutujate analüüsi (*analysis of covariance*, ANCOVA) mitmekordse imputatsiooni (*multiple imputation*, MI) meetodit ning kõik 18. kuu tulemusnäitajad analüüsiti, kasutades segamõjuga korduvate meetmete (*mixed-effects model for repeated measures*, MMRM) mudelit
^b Väline platseeborühm APOLLO randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringust
^c Väiksem tulemus näitab väiksemat kahjustust / vähem sümptomeid
^d Suurem tulemus näitab väiksemat puuet/kahjustust.
^e mKMI: kehamassiindeks (KMI; kg/m²) korrutatuna seerumi albumiinisaldusega (g/l); suurem tulemus näitab paremat toitumust.
^f Suurem tulemus näitab väiksemat puuet/kahjustust.

Joonis 1. mNIS+7 muutus võrreldes raviellega (9. kuu ja 18. kuu)



mNIS+7 vähenemine tähistab paranemist

Δ tähistab rühmadevahelist ravi erinevust, mis on AMVUTTRA – välise platseebo puhul näidatud vähimruutude keskmise erinevusena (95% usaldusvahemik)

Kõik 9. kuu tulemusnäitajad analüüsiti, kasutades ühismuutujate analüüsi (ANCOVA) mitmekordse imputatsiooni (MI) meetodit ning kõik 18 kuu tulemusnäitajad analüüsiti, kasutades segamõjuga korduvate meetmete (MMRM) mudelit.

^a Väline platseeborühm APOLLO randomiseeritud, kontrollrühmaga uuringust

Amvuttrat saanud patsientidel saavutati 9. kuul ja 18. kuul mNIS+7 ja Norfolk QoL-DN skoori osas platseeboga võrreldes sarnane kasu kõigis alarühmades, kaasa arvatud vanus, sugu, rass, piirkond, NIS-skoor, V30M genotüübi staatus, varasem TTR-stabilisaatori kasutamine, haiguse staadium ja varem kindlaksmääratud südame haaratusega või ilma selleta patsiendid.

N-terminaalne B-tüüpi prohormooni natriureetiline peptiid (NT-proBNP) on südamehaiguste häire prognostiline biomarker. Amvuttrat saanud ja platseebot saanud patsientidel olid NT-proBNP ravielised väärtused (geomeetriline keskmine) vastavalt 273 ng/l ja 531 ng/l. Kaheksateistkümnendal (18) kuul oli NT-proBNP sisalduse geomeetriline keskmine Amvuttraga ravitud patsientidel vähenenud 6% ja platseeborühmas suurenenud 96%.

Tsentraalselt hinnatud ehokardiogrammide näitasid muutusi vasaku vatsakese seina paksuses (vähimruutude keskmine erinevus: -0,18 mm [95% usaldusvahemik -0,74; 0,38]) ja pikisuunalises koormuses (vähimruutude keskmine erinevus: -0,4% [95% usaldusvahemik -1,2; 0,4]) Amvuttraga ravi puhul võrreldes platseeboga.

Hoolimata NT-proBNP ja vasaku vatsakese seina paksuse täheldatud väärtustest on kardiomiopaatiaiga seotud kliiniline kasu veel kinnitamata.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama vutrisiraaniga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hATTR-amüloidooosi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Amvuttra farmakokineetiliste omaduste iseloomustamiseks mõõdeti vutrisiraani plasma- ja uriinikontsentratsioone.

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist imendub vutrisiraan kiiresti, aeg maksimaalse plasmakontsentratsioonini (t_{max}) on 3,0 (vahemik: 2,0 kuni 6,5) tundi. Soovitatava annustamisskeemi puhul, mis on 25 mg subkutaanselt iga 3 kuu järel, olid keskmised (% variatsioonikordaja [%CV]) maksimaalsed tasakaalukontsentratsioonid (C_{max}) ja kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala ajavahemikus 0 kuni 24 tundi (AUC_{0-24}) vastavalt 0,12 µg/ml (64,3%) ja 0,80 µg·h/ml (35,0%). Pärast korduvat igas kvartalis toimunud annustamist ei esinenud vutrisiraani akumulereerumist plasmas.

Jaotumine

Inimestel annuse 25 mg subkutaanselt üks kord iga 3 kuu järel täheldatud kontsentratsioonivahemikus seondub vutrisiraan enam kui 80% ulatuses plasmavalkudega. Vutrisiraani seondumine plasmavalkudega olenes kontsentratsioonist ning vähenes vutrisiraani kontsentratsiooni suurenedes (78% 0,5 µg/ml juures kuni 19% 50 µg/ml juures). Inimestel oli vutrisiraani ilmne jaotusruumala tsentraalses vedelikuruumis (V_d/F) 10,2 l (suhtelise standardvea % [*relative standard error*, RSE] = 5,71%). Vutrisiraan jaotub pärast subkutaanset annustamist peamiselt maksa.

Biotransformatsioon

Endo- ja eksonukleasid metaboliseerivad vutrisiraani maksas lühikesteks erinevas pikkuses nukleotiidi fragmentideks. Inimeste vereringes põhimetaboliite ei tuvastatud. *In vitro* uuringud näitavad, et vutrisiraan ei metaboliseeru CYP450 ensüümide vahendusel.

Eritumine

Pärast ühekordset 25 mg subkutaanset annust oli näiva plasmakliirensi mediaan 21,4 (vahemik: 19,8...30,0) l/h. Vutrisiraani eritumise lõpliku poolväärtusaja mediaan ($t_{1/2}$) oli 5,23 (vahemik: 2,24...6,36) tundi. Pärast vutrisiraani ühekordset subkutaanset manustamist annuses 5...300 mg oli muutumatul kujul uriiniga eritunud toimeaine keskmine fraktsioon vahemikus 15,4...25,4% ja keskmine renaalne kliirens 4,45...5,74 l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast ühekordsete subkutaansete annuste manustamist vahemikus 5...300 mg oli vutrisiraani C_{max} annusega proportsionaalne, samas kui manustamise hetkest lõpmatuseni ekstrapoleeritud kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC_{inf}) ja kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala alates annustamise hetkest kuni viimase mõõdetava kontsentratsioonini (AUC_{last}) olid annusega veidi rohkem kui proportsionaalsed.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Tervetel uuritavate ja hATTR-amüloidoosiga patsientide (n = 202) populatsiooni farmakokineetika/farmakodünaamika analüüsid näitasid annusest sõltuvat seost prognoositud vutrisiraani maksakontsentratsioonide ja seerumi TTR-i vähenemise vahel. Mudeli abil prognoositud TTR-i keskmise tasakaalukontsentratsiooni maksimaalne, minimaalne ja keskmine vähenemine oli vastavalt 88%, 86% ja 87%, mis kinnitab minimaalset varieeruvust maksimumist miinimumini 3-kuulise annustamisintervalli jooksul. Ühismuutujate analüüs näitas sarnast TTR-i vähenemist kerge kuni mõõduka neerukahjustusega või kerge maksakahjustusega patsientidel, samuti soo, rassi, TTR-i stabilisaatorite eelneva kasutamise, genotüübi (V30M või mitte-V30M), vanuse ja kehakaalu järgi.

Patsientide erirühmad

Sugu ja rass

Kliinilistes uuringutes ei leitud olulisi soost või rassist (mitteeuroopiidne vs. europiidne) tulenevaid erinevusi tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetika parameetrites ega TTR-i sisalduse vähenemises.

Eakad patsiendid

HELIOS-A uuringus olid 46 (38%) vutrisiraaniga ravitud patsienti ≥ 65 -aastased ja neist 7 (5,7%) patsienti olid ≥ 75 -aastased. Alla < 65 -aastaste patsientide võrdlemisel üle ≥ 65 -aastaste patsientidega ei leitud erinevusi tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetilistes parameetrites ega TTR-i sisalduse vähenemises.

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetilised ja farmakodünaamilised analüüsid ei näidanud kerge maksakahjustuse (üldbilirubiin $\leq 1 \times$ normi ülempiirist ja ASAT $> 1 \times$ normi ülempiirist või üldbilirubiin $> 1,0$ kuni $1,5 \times$ normi ülempiirist ja mis tahes ASAT) mõju vutrisiraani kontsentratsioonile või TTR-i sisalduse vähenemisele võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Vutrisiraani kasutamist mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetilised ja farmakodünaamilised analüüsid ei näidanud kerge või mõõduka neerukahjustuse (eGFR ≥ 30 kuni < 90 ml/min/1,73 m²) mõju vutrisiraani kontsentratsioonile või TTR-i sisalduse vähenemisele võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Vutrisiraani kasutamist raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksikoloogia

Ahvidel põhjustas vutrisiraani korduv subkutaanne manustamine üks kord kuus annuses ≥ 30 mg/kg tsirkuleeriva TTR-i (kuni 99%) ja A-vitamiini (kuni 89%) püsiva vähenemise ilma nähtavate toksikoloogiliste leidudeta.

Pärast korduvat manustamist üks kord kuus kuni 6 kuu ja 9 kuu jooksul (vastavalt rottidel ja ahvidel) ilmnesid kerged ja püsivad mittekahjulikud histoloogilised muutused maksas (hepatotsüüdid, Kupfferi rakud), neerudes (neerutuubulid), lümfisõlmedes ja süste kohtades (makrofaagid), mis kajastasid vutrisiraani peamist jaotumist ja kuhjumist. Sellegipoolest ei tuvastatud toksilisust enam kui 1000 ja 3000 korda suurema plasma AUC korral, kui see normaliseeriti kvartaalsete annuste järgi ja võrreldi eeldatava ekspositsiooniga inimestele soovitatava maksimaalse annuse [*maximum recommended human dose*, MRHD] korral.

Genotoksilisus/kartsinogeensus

Vutrisiraan ei omanud *in vitro* ega *in vivo* genotoksilist potentsiaali. Vutrisiraan ei olnud rottidele ega isastele hiirtele kartsinogeenne. Emastel hiirtel, kellele manustati üks kord kuus vutrisiraani annuses 3, 9 või 18 mg/kg, täheldati statistiliselt olulist annusest sõltuvat suundumust kombineeritud hepatotsellulaarsete adenoomide ja kartsinoomide tekkeks, mille olulisus inimestel ei ole teada. Kõiki toksilisuse andmeid arvesse võttes peetakse vutrisiraani kartsinogeensususe potentsiaali madalaks.

Reproduktsioonitoksilisus

Kuna vutrisiraan ei ole rottidel ja küülikutel farmakoloogiliselt aktiivne, piirab see nende uuringute prognoositavust. Sellegipoolest ei mõjutanud rottidel tehtud kombineeritud uuringus vutrisiraani rotispetsiifilise ortoloogi ühekordne annus loomade fertiilsust ega varajast embrüonaalset arengut.

Normaliseeritud MRHD-st enam kui 300 korda suuremate annuste korral ei mõjutanud igapäevased vutrisiraani subkutaansed annustamised fertiilsust ega varajast embrüonaalset arengut. Embrüo-looteuuringus, kus tiinetele rottidele manustati igapäevaselt subkutaanselt vutrisiraani, täheldati kõrvaltoimeid emaslooma kehamassile, toidutarbimisele, enneaegse poegimise sagenemist ja embrüo implantatsioonijärgset hukku emasloomale kahjulikku toimet mitteavaldava annuse (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) 10 mg/kg ööpäevas korral, mis oli enam kui 300 korda suurem kui normaliseeritud MRHD 0,005 mg/kg ööpäevas. Tuginedes loote kehakaalu vähenemisele ja skeleti variatiivsuse suurenemisele annuse ≥ 10 mg/kg päevas korral, oli vutrisiraani NOAEL lootele 3 mg/kg ööpäevas, mis on 97 korda suurem kui normaliseeritud MRHD.

Embrüo-loote arengu uuringus tiinetel küülikutel ei täheldatud vutrisiraani annuse ≤ 30 mg/kg ööpäevas korral (enam kui 1900 korda suurem kui normaliseeritud MRHD) kõrvaltoimeid embrüo-loote arengule.

Prenataalse/postnataalse arengu uuringus ei avaldanud igal 6. päeval subkutaanselt manustatud vutrisiraan toimet järglaste kasvule ega arengule NOAEL-i 20 mg/kg ööpäevas korral, mis oli enam kui 90 korda suurem kui normaliseeritud MRHD 0,005 mg/kg ööpäevas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdiveinikfosfaatdihüdraat
Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat
Naatriumkloriid
Süstevesi
Naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks)
Fosforhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Roostevabast terasest 29 G nõela ja nõelakaitsmega süstel (I tüüpi klaasist).

Amvuttra on saadaval pakendites, milles on üks ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1681/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. september 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amvuttra 25 mg süstelahus süstlis
vutrisiraan

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab naatriumvutrisiraani koguses, mis vastab 25 mg vutrisiraanile 0,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid, fosforhape, süstevesi.

Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
25 mg/0,5 ml
1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1681/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Amvuttra

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
SÜSTLI ALUSE KAAS

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amvuttra 25 mg süstelahus süstlis
vutrisiraan

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Alnylam Netherlands B.V.

3. KÕLBLIKUSAEG

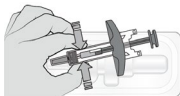
EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Subkutaanne.
25 mg/0,5 ml
Ainult ühekordseks kasutamiseks.



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Amvuttra 25 mg süstelahus
vutrisiraan
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

25 mg / 0,5 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Amvuttra 25 mg süstelahus süstlis vutrisiraan

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamise alustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Amvuttra ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Amvuttra kasutamist
3. Kuidas Amvuttrat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Amvuttrat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Amvuttra ja milleks seda kasutatakse

Amvuttra toimeaine on vutrisiraan.

Milleks Amvuttrat kasutatakse

Amvuttrat kasutatakse päriliku ATTR-i ehk hATTR-amüloidoosi nimelise haiguse raviks. See on perekondlik haigus. hATTR-amüloidoosi põhjustavad kehas oleva valgu transtüretiiniga (TTR) seotud häired. Seda valku toodab põhiliselt maks ning see kannab kehas edasi A-vitamiini ja teisi aineid.

Selle haigusega inimestel moodustavad väikesed TTR-valgu kiud klompe, mis ladestuvad nn amüloididena. Amüloid võib koguneda närvide, südame ja muude kehaosade ümber või sees, takistades nende normaalset toimimist. See põhjustab haiguse sümptomeid.

Kuidas Amvuttra toimib

Amvuttra toime väheneb maksas toodetava TTR-valgu hulk, mis tähendab, et veres on vähem TTR-valku, mis võib amüloide moodustada. See võib aidata selle haiguse mõjusid vähendada.

Amvuttrat kasutatakse ainult täiskasvanutel.

2. Mida on vaja teada enne Amvuttra kasutamist

Amvuttrat ei tohi kasutada

- kui olete vutrisiraani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

A-vitamiini sisalduse vähenemine veres ja vitamiini täiendav kasutamine

Ravi Amvuttraga vähendab A-vitamiini sisaldust teie veres.

Teie arst palub teil iga päev võtta lisaks A-vitamiini. Järgige arsti poolt soovitatud A-vitamiini annust. A-vitamiini vaeguse sümptomite hulka võivad kuuluda nägemishäired, eriti öösi, silmade kuivus, hägune või udune nägemine.

- Kui teil tekivad Amvuttra kasutamise ajal muutused nägemises või mis tahes muud silmaprobleemid, pidage nõu oma arstiga. Vajaduse korral võib arst teid suunata silmaarsti juurde.

Nii liiga suur kui ka liiga väike A-vitamiini sisaldus võib kahjustada loote arengut. Seetõttu peavad fertiilses eas naised enne Amvuttraga ravi alustamist välistama raseduse ja kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt allpool lõik „Rasedus, imetamine ja rasestumisvastased vahendid“).

- A-vitamiini sisaldus võib olla endiselt väike enam kui 12 kuud pärast viimast Amvuttra annust.
- Teatage oma arstile, kui kavatsete rasestuda. Teie arst palub teil lõpetada Amvuttra ja täiendava A-vitamiini kasutamise. Enne kui proovite rasestuda, peab arst veenduma, et teie A-vitamiini sisaldus on normaliseerunud.
- Teatage oma arstile, kui olete planeerimata rasestunud. Teie arst palub teil lõpetada Amvuttra kasutamise. Raseduse esimese 3 kuu jooksul võib arst paluda teil lõpetada A-vitamiini täiendava kasutamise. Raseduse viimase 6 kuu jooksul võib arst soovitada teil jätkata A-vitamiini täiendavat võtmist, kui teie A-vitamiini sisaldus veres ei ole selleks ajaks normaliseerunud, sest raseduse viimase 3 kuu jooksul esineb suurenenud risk A-vitamiini vaeguse tekkeks.

Lapsed ja noorukid

Amvuttrat ei ole soovitatav kasutada lastel ja alla 18 aasta vanustel noorukitel.

Muud ravimid ja Amvuttra

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja rasestumisvastased vahendid

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Amvuttrat ei tohi kasutada raseduse ajal.

Rasestumisvõimelised naised

Amvuttra vähendab A-vitamiini sisaldust teie veres ning A-vitamiin on oluline loote normaalseks arenguks (vt ülal „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

- Kui te olete fertiilses eas naine, peate ravi ajal Amvuttraga kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Sobivate rasestumisvastaste meetodite osas pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Enne ravi alustamist Amvuttraga peab rasedus olema välistatud.
- Teatage oma arstile, kui kavatsete rasestuda või kui olete planeerimata rasestunud. Teie arst palub teil lõpetada Amvuttra kasutamise.

Imetamine

Ei ole teada, kas vutrisiraan eritub rinnapiima. Arst kaalub ravi võimalikku kasu teile võrreldes imetamise riskiga teie lapsele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Amvuttra ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Arst ütleb teile, kas teie seisund võimaldab teil ohutult autot juhtida ja masinaid kasutada.

Amvuttra sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Amvuttrat kasutada

Amvuttrat võite manustada endale ise või seda võib teile manustada hooldaja või tervishoiutöötaja.

Enne kui Amvuttrat ise süstite, näitab arst või tervishoiutöötaja teile ja/või teie hooldajale, kuidas Amvuttra annust ette valmistada ja kuidas süstida.

Juhiseid Amvuttra kasutamiseks lugege „Kasutusjuhendist“ selle infolehe lõpus.

Kui palju Amvuttrat te peaksite kasutama

Soovitatav annus on 25 mg üks kord iga 3 kuu järel.

Kuhu süst manustatakse

Amvuttrat manustatakse nahaaluse süstena („subkutaanne süste“) teie kõhupiirkonda, õlavarde (kui teid süstib keegi teine) või reide.

Kui kaua Amvuttrat kasutada

Teie arst ütleb teile, kui kaua teil on vaja Amvuttrat kasutada. Ravi Amvuttraga võite lõpetada ainult sel juhul, kui olete saanud arstilt sellekohase juhise.

Kui te kasutate Amvuttrat rohkem, kui ette nähtud

Kui te kasutate seda liiga palju (üleannus), mis on küll ebatõenäoline, võtke ühendust oma arsti või apteekriga, isegi kui teil ei ole sümptomeid. Arst kontrollib teid kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

Kui te unustate Amvuttrat kasutada

Kui annus on vahele jäänud, manustage Amvuttrat niipea kui võimalik. Seejärel jätkake annustamist alates viimati manustatud annusest iga 3 kuu järel.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teatage arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet.

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st:

- liigesevalu;
- valu kätes ja jalgades.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st:

- õhupuudus;
- punetus, valu, sügelus, verevalum või soojatunne süsti manustamiskohas;
- vereanalüüsid näitavad maksaensüümi aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemist.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Amvuttrat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil, aluse kaanel ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Amvuttra sisaldab

- Toimeaine on vutrisiraan. Üks süstel sisaldab naatriumvutrisiraani koguses, mis vastab 25 mg vutrisiraanile 0,5 ml lahuses.
- Teised koostisosad on naatriumdiveinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid ja süstevesi. pH reguleerimiseks võib kasutada naatriumhüdrosiidi ja fosforhapet (vt lõik 2 „Amvuttra sisaldab naatriumi“).

Kuidas Amvuttra välja näeb ja pakendi sisu

See ravim on selge, värvitu kuni kollane süstelahus. Üks pakend sisaldab ühte ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstlit.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Lietuva

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

KASUTUSJUHEND
Amvuttra 25 mg süstelahus süstlis
vutrisiraan
Üheannuseline nõelakaitsmega süstel

Enne selle süstli kasutamist lugege need juhised läbi.

Mis on süstel

Süstel (ehk eeltäidetud süstal) on ainult ühekordselt kasutatav.

Manustamistee ja -viis

Karbis on üks Amvuttra ühekordselt kasutatav süstel. Üks Amvuttra süstel sisaldab 25 mg vutrisiraani nahaaluseks süstimiseks (subkutaanseks süsteks) iga 3 kuu järel.

Enne kui Amvuttrat ise süstite, näitab arst või tervishoiutöötaja teile ja/või teie hooldajale, kuidas Amvuttra annust ette valmistada ja kuidas süstida. Vajaduse korral võtke täiendavate juhiste ja abi saamiseks ühendust oma tervishoiutöötaja või arstiga.

Hoidke need juhised alles kuni süstli kasutamiseni.

Kuidas Amvuttrat säilitada

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Mitte lasta külmuda.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Tähtsad hoiatused

Ärge kasutage, kui karp on kahjustatud või varem avatud.

Ärge kasutage süstlit, mis on kukkunud kõvale pinnale.

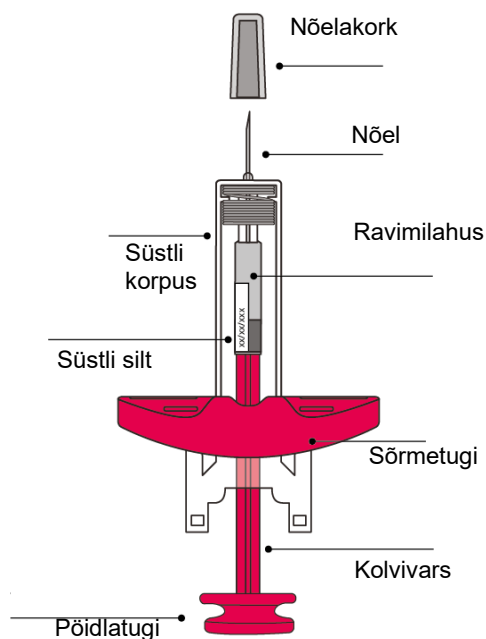
Ärge puudutage kolvivart enne, kui olete valmis süstima.

Ärge eemaldage nõelakorki enne, kui vahetult enne süstimist.

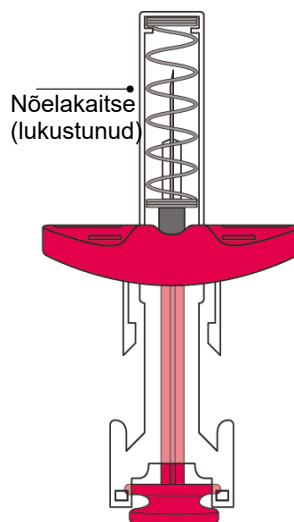
Ärge kunagi pange nõelale korki tagasi.

Kuidas näeb süstel välja enne ja pärast kasutamist

Enne kasutamist



Pärast kasutamist



1. samm. Pange valmis vajalikud vahendid

Pange puhtale tasasele pinnale valmis järgmised vahendid (ei ole kaasas):

- alkoholitampoon
- marli- või vatitups
- plaaster
- torkekindel konteiner



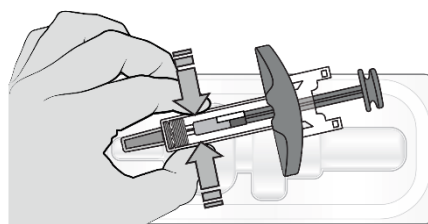
2. samm. Valmistage süstel ette

Kui süstlit on külmas hoitud, laske sellel enne kasutamist vähemalt 30 minutit toatemperatuurini soojeneda.

Ärge soojendage süstlit ühelgi muul viisil, nt mikrolaineahjus, kuumas vees ega muude soojusallikate lähedal.

Võtke süstel pakendist välja, haarates süstli korpusest.

Ärge puudutage kolvivart enne, kui olete valmis süstima.



Ärge kasutage süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale.

Ärge eemaldage nõelakorki enne, kui vahetult enne süstimist.

3. samm. Kontrollige süstlit

Kontrollige, kas:

- ✓ süstel ei ole kahjustatud, näiteks pragunenud või lekkiv;
- ✓ nõelakork on terve ja süstlile kinnitatud;
- ✓ ravimilahus süstlis on selge ja värvitu kuni kollane;
- ✓ süstli sildil on "Amvuttra 25 mg";
- ✓ süstli sildil on kehtiv kõlblikkusaeg.

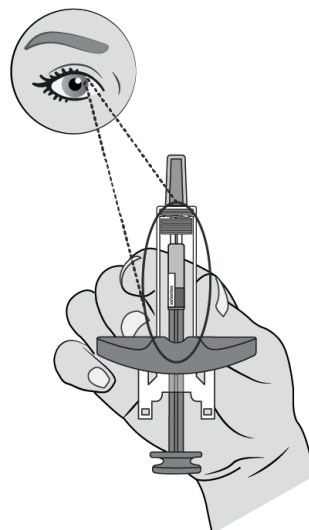
Kui süstlis on õhumulle, on see normaalne.

Ärge kasutage süstlit, kui märkate süstli ja ravimilahuse kontrollimisel probleeme.

Ärge kasutage, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

Ärge kasutage, kui ravimilahus sisaldab nähtavaid osakesi või kui see on hägune või värvi muutnud.

Probleemide avastamisel võtke ühendust tervishoiutöötajaga.

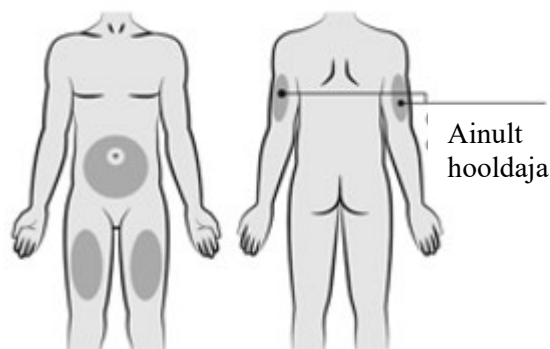


4. samm. Valige süstekoht

Valige süstekoht järgmistest piirkondadest:

- kõht, välja arvatud 5 cm laiuses ümber naba;
- reite esiküljed;
- kui teid süstib keegi teine, võib kasutada ka õlavarte tagakülge.

Ärge süstige valulikku, punetavasse, turses, verevalumiga või kõvastunud nahapiirkonda ega 5 cm ulatusse nabast.



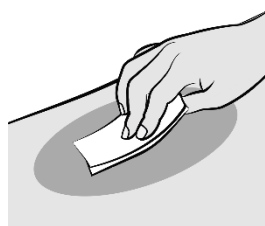
5. samm. Valmistuge süstimiseks

Peske käed seebi ja veega ja kuivatage hoolikalt puhta rätiga.



Puhastage valitud süstekoht alkoholitampooniga.

Enne süstimist laske nahal õhu käes kuivada.
Pärast puhastamist vältige süstekoha puudutamist
või sellele puhumist.

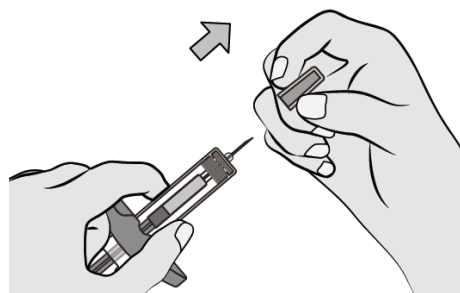


6. samm. Eemaldage nõelakork

Hoidke ühe käega süstli korpusest kinni.

Teise käega tõmmake nõelakork otse pealt ära ja
visake nõelakork kohe ära.

Kui nõela otsas on näha vedelikutilka, on see
normaalne.



Ärge puudutage nõela ega laske sellel
puutuda vastu mis tahes pinda.

Ärge pange nõelakorki süstlile tagasi.

Ärge tõmmake kolvivarrest.

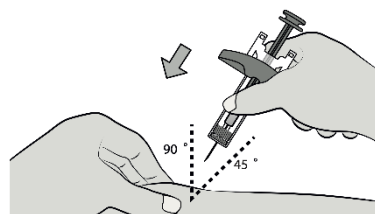
Ärge kasutage süstlit, kui see on kukkunud
kõvale pinnale.

7. samm. Sisestage nõel

Pigistage vaba käega ettevaatlikult süstekoha
ümbruse puhastatud nahka, et tekitada
süstimiseks nahavolt.

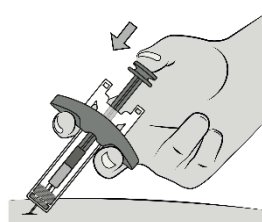


Sisestage nõel 45...90° nurga all täielikult
kokkupigistatud nahavolti.

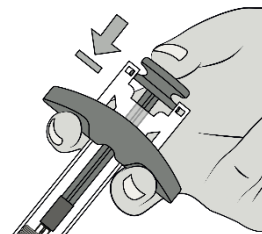


8. samm. Süstige ravim

Suruge pöidlatuge kasutades kolvivarrele, hoides
kinni sõrmetoest.



Kogu ravimilahuse süstimiseks vajutage
kolvivars lõpuni alla.



Annuse manustamiseks tuleb kolvivars
lõpuni alla vajutada.

9. samm. Vabastage kolvivar

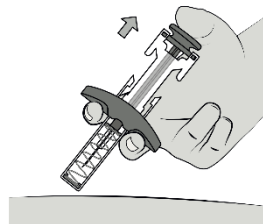
Nõela katmiseks vabastage kolvivar.

Tõmmake süstlinõel nahast välja.

Ärge takistage kolvivarre liikumist.

Ärge tõmmake nõelakaitset alla.

Nõelakaitse katab nõela automaatselt.



10. samm. Kontrollige süstekohta

Süstekohas võib olla näha veidi verd või vedelikku.

Sel juhul vajutage süstekohale marli- või vatitups, kuni veritsemine lakkab.

Vältige süstekoha hõõrumist.

11. samm. Süstli kõrvaldamine

Kõrvaldage kasutatud süstel, visates selle **kohe** torkekindlasse konteinerisse.

Kasutage süstlite kõrvaldamiseks **ainult** torkekindlat konteinerit.

