

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 transtyretiiniamyloidoosin hoitoon aikuispotilaille, joilla on vaiheen 1 tai vaiheen 2 polyneuropatia (hATTR-PN).

Amvuttra on tarkoitettu hankinnaisen tai perinnöllisen transtyretiiniamyloidoosin hoitoon aikuispotilaille, joilla on kardiomyopatia (ATTR-CM).

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 kokonaishyödyn ja riskin arvioinnin perusteella.

Vutrisiraanin käytöstä potilailla, joiden NYHA-luokka on IV, sekä potilailla, joiden NYHA-luokka on III ja joiden tauti on NAC (National Amyloidosis Centre) -luokituksen mukaisessa vaiheessa III, on vain vähän tietoa. Mikäli vutrisiraanihoitoa saavan potilaan tila etenee näihin vaiheisiin, tiedot kuitenkin viittaavat siihen, että hoitoa voidaan jatkaa.

Unohtunut annos

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

E erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä (kokonaisbilirubiini $\leq 1 \times$ viitealueen yläraja, (ULN) ja aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) $> 1 \times$ ULN, tai kokonaisbilirubiini $> 1,0-1,5 \times$ ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) tai kohtalainen (kokonaisbilirubiini $> 1,5-3 \times$ ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo) maksan vajaatoiminta. Vutrisiraania ei ole tutkittu 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] $\geq 30- < 90$ 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.

Amvuttran saa antaa terveydenhuollon ammattilainen, potilas tai hoitaja.

Potilaat tai hoitajat voivat pistää Amvuttran, kun terveydenhuollon ammattilainen on antanut ohjeet asianmukaisesta ihonalaisen pistoksen tekniikasta.

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. Jos Amvuttra pistetään olkavarteen, antajan on oltava terveydenhuollon ammattilainen tai hoitaja. 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 transtyretiiniproteiinia (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 suunnittelemaan raskaus, Amvuttra-hoito pitää lopettaa (ks. kohta 4.6). A-vitamiinilisän jatkamisesta tai lopettamisesta suunnittelemaan 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. Varotoimenä 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

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Amvuttran turvallisuusprofiili määritettiin satunnaistettujen kontrolloitujen faasin 3 kliinisten tutkimusten tietojen perusteella. HELIOS-A- ja HELIOS-B-tutkimusten yhdistetyssä tietojoukossa raportoidut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 1. Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-elinjärjestelmäluokissa suositeltuina termeinä esiintymistiheysittain. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten esiintymistiheys on ilmaistu seuraavan luokan mukaan: Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Taulukko 1: Amvuttra-valmisteesta ilmoitetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktio ^a	Yleinen
Tutkimukset	Suurentunut alaniiniaminotransferaasin pitoisuus	Yleinen
	Suurentunut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus	Yleinen
^a Ilmoitettuihin oireisiin sisältyi mustelmat, punoitus, kipu, kutina ja lämmön tunne. Injektiokohdan reaktiot olivat lieviä ja ohimeneviä eivätkä johtaneet hoidon keskeyttämiseen.		

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Maksan toimintakokeet

HELIOS-B-tutkimuksessa 97:llä Amvuttra-hoitoa saaneella potilaalla (30 %) ja 78:lla lumelääkettä saaneella potilaalla (24 %) havaittiin lievästi viitealueen ylärajaa (ULN) suurempi alaniiniaminotransferaasin pitoisuus (ALAT), joka oli enintään $3 \times$ ULN. Kaikki Amvuttra-hoitoa saaneet potilaat, joiden ALAT kohosi lievästi, olivat oireettomia, ja suurimmalla osalla heistä ALAT-arvo normalisoitui hoidon jatkuessa.

Immunogeenisuus

HELIOS-A-tutkimuksessa neljälle (3,3 %) ja HELIOS-B-tutkimuksessa yhdelle (0,3 %) Amvuttralla hoidetulle potilaalle kehittyi lääkevasta-aineita. Molemmissa tutkimuksissa 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 tutkimuskeskuksesta 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 lääkeaineet. ATC-koodi N07XX18.

Vaikutusmekanismi

Amvuttra sisältää vutrisiraania, kemiallisesti stabiloitua kaksijuosteista pientä häiritsevää ribonukleiinihappoa (siRNA), joka kohdentuu spesifisesti variantti- ja/tai hankinnaisen (wild-type) transtyretiini (TTR) -proteiinin lähetti-RNA:han (mRNA) ja on kovalenttisesti sitoutunut ligandiin, jonka kolme N – asetyyligalaktoosiinihappoa (GalNAc) mahdollistavat siRNA:n pääsyn hepatosyyteihin.

Luonnollisen prosessin myötä, jota kutsutaan RNA-interferenssiksi (RNAi), vutrisiraani aiheuttaa TTR-proteiinin mRNA:n katalyyttisen hajoamisen maksassa. Tämä saa aikaan seerumissa olevan variantin ja hankinnaisen amyloidogeenisen TTR-proteiinin vähenemisen, mikä vähentää TTR-amyloidin kertymistä kudoksiin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

HELIOS-A-tutkimuksessa seerumin TTR-proteiinin keskiarvo väheni nopeasti jo päivänä 22, ja TTR-proteiinin lähes vakaan tilan keskiarvo 73 % viikkoon 6 mennessä. Toistuvalla 3 kuukauden välein annettuna 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.

HELIOS-B-tutkimuksessa seerumin TTR-proteiinin keskiarvon vähenemisprofiili oli yhdenmukainen HELIOS-A-tutkimuksessa havaitun kanssa sekä samanlainen kaikissa tutkituissa alaryhmissä (ikä, sukupuoli, rotu, paino, lääkevasta-ainestatus, ATTR-sairauden tyyppi [villi tyyppi tai perinnöllinen], NYHA-luokka ja tafamidiisin käyttö lähtötilanteessa).

Seerumissa oleva TTR on retinolia sitovan proteiini 4:n kantaja, joka on A-vitamiinin tärkein kantaja veressä. HELIOS-A-tutkimuksessa Amvuttra alensi seerumin A-vitamiinipitoisuutta niin, että vakaan tilan huippupitoisuuden keskiarvo väheni 70 % ja alimmat pitoisuudet 63 % (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). HELIOS-B-tutkimuksessa A-vitamiinipitoisuuden vähenemät olivat yhdenmukaisia HELIOS-A-tutkimuksessa havaittujen kanssa.

HELIOS-B-tutkimuksessa NT-proBNP ja troponiini I, sydämen vajaatoimintaan liittyvät sydänbiomarkkerit, olivat suhteellisen vakaita Amvuttralla hoidetuilla potilailla mediaanimuutoksen osalta lähtötilanteesta kuukauteen 30 kokonaispopulaatiossa (NT-proBNP: 9 %:n kasvu; troponiini I: 10 %:n lasku), kun taas lumelääkepotilailla tasot huononivat (NT-proBNP: 52 %:n kasvu; troponiini I: 22 %:n kasvu). Monoterapiapopulaatiossa havaittiin yhdenmukaiset trendit.

HELIOS-B-tutkimuksessa keskitetysti arvioidut sydämen kaikukuvat osoittivat vähenemän suhteessa lumelääkkeeseen Amvuttran eduksi vasemman kammion seinämän paksuudessa (LS-keskiarvon ero: -0,4 mm [95 %:n luottamusväli -0,8, -0,0]) ja pitkittäisessä muovautumisessa (LS-keskiarvon ero: -1,23 mm [95 %:n luottamusväli -1,73, -0,73]) kokonaispopulaatiossa. Tulokset monoterapiapopulaatiossa olivat yhdenmukaiset.

Klininen teho ja turvallisuus

hATTR-amyloidoosi ja polyneuropatia

Amvuttran tehoa tutkittiin maailmanlaajuisessa, satunnaistetussa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa (HELIOS-A) aikuisilla potilailla, joilla oli hATTR-PN. 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 hoitojakso 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-PN. 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 ≥ 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		
Kuukausi 9						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-2,2 (1,4)	14,8 (2,0)	-17,0 (-21,8, -12,2)	p < 0,0001
Norfolk QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-3,3 (1,7)	12,9 (2,2)	-16,2 (-21,7, -10,8)	p < 0,0001
10 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
Kuukausi 18						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-0,5 (1,6)	28,1 (2,3)	-28,5 (-34,0, -23,1)	p < 0,0001
Norfolk QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-1,2 (1,8)	19,8 (2,6)	-21,0 (-27,1, -14,9)	p < 0,0001
10 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
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.

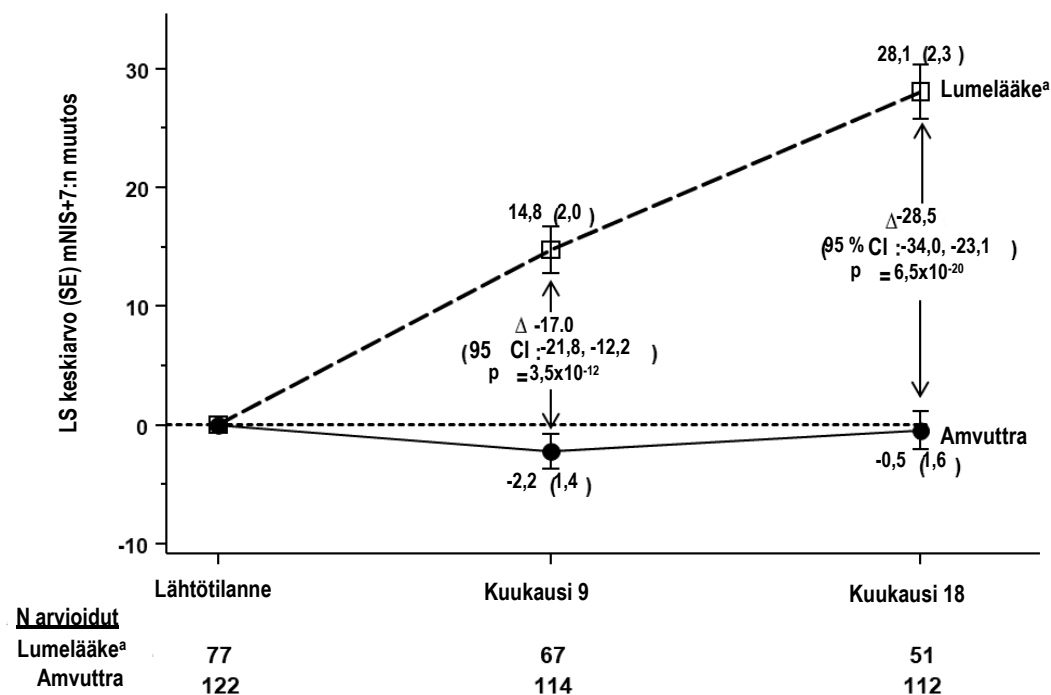
^c Pienempi luku merkitsee vähäisempää toiminnanvajausta/vähempiä oireita.

^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 määriteltyjä 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.

wtATTR- tai hATTR-amyloidoosi ja kardiomyopatia

Amvuttran tehokkuus osoitettiin maailmanlaajuisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (HELIOS-B) aikuisilla potilailla, joilla oli ATTR-CM. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan 25 mg Amvuttraa ihon alle 3 kuukauden välein tai vastaavaa lumelääkettä. Lähtötilanteessa 40 % potilaista sai tafamidihoitoa. Hoidon määrääminen jaettiin lähtötilanteen tafamidiin käytön, ATTR-sairauden tyypin (wtATTR- tai hATTR-amyloidoosi) ja lähtötilanteen sairauden vaikeuden ja iän (NYHA-luokka I tai II ja < 75 vuoden ikä versus kaikki muut) mukaan.

Lähtötilanteessa Amvuttraa saaneiden potilaiden potilasiän mediaani oli 77 vuotta (vaihteluväli 45–85 vuotta), ja 92 % potilaista oli miehiä. Potilaista 85 % oli valkoihoisia, 7 % oli mustia tai afrikkalaisamerikkalaisia ja 6 % oli aasialaisia. Potilaista 89 %:lla oli wtATTR-amyloidoosi, ja 11 %:lla oli hATTR-amyloidoosi. Sydämen vajaatoiminnan NYHA-luokituksen mukaan 15 %:lla potilaista oli luokan I, 77 %:lla oli luokan II ja 8 %:lla oli luokan III vajaatoiminta, ja NAC-luokituksen mukaan ATTR-sairauden aste oli 1 tai 2. Potilaiden demografia ja lähtötilanteen sairauden piirteet olivat samankaltaisia hoitoryhmien välillä.

Tehokkuuden ensisijainen päätetapahtuma oli mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden ja toistuvien CV-tapahtumien (CV-sairaalahoidot ja äkilliseen sydämen vajaatoimintaan [UHF] liittyvät käynnit) yhdistelmätuloksena kaksoissokkoutetun hoitojakson aikana kuukauteen 36 asti arvioituna kokonaispopulaatiossa ja monoterapiapopulaatiossa (määritelty potilaiksi, jotka eivät saaneet tafamidiä tutkimuksen lähtötilanteessa).

Amvuttra johti lumelääkkeeseen verrattuna merkittävään mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden ja toistuvien kardiovaskulaaristen (CV) tapahtumien riskin vähenemiseen 28,2 %:lla kokonaispopulaatiossa ja 32,8 %:lla monoterapiapopulaatiossa (taulukko 3). Likimäärin 77 % kaikista kuolemista HELIOS-B-tutkimuksessa liittyi CV-tapahtumiin. Sekä CV-kuolemien että muiden kuin CV-kuolemien määrä oli vähäisempi Amvuttra-hoitoa saaneilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna. CV-tapahtumien kokonaismäärästä 87,9 % oli CV-sairaalahoitoja ja 12,1 % oli UHF-käyntejä. Kuvassa 2 esitetään Kaplan-Meierin käyrä, joka kuvaa aikaa ensimmäiseen CV-tapahtumaan tai mistä tahansa syystä johtuvaan kuolleisuuteen.

Molemmat ensisijaisen yhdistelmäpätetapahtuman osat vaikuttivat erikseen hoitovaikutukseen kokonaispopulaatiossa ja monoterapiapopulaatiossa (taulukko 3).

Toissijaisen päätetapahtuman eli mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden analyysi sisälsi tiedot enintään kuukauteen 42 asti, sisältäen kaksoissokkojakson sekä eloonjäämistiedot enintään 6 lisäkuukaudelta kaikilta potilailta. Tämän analyysin mukaan Amvuttra johti kuolemanriskin vähentymiseen 35,5 %:lla lumelääkkeeseen verrattuna kokonaispopulaatiossa (hasardisuhde: 0,645; 95 %:n luottamusväli: 0,463, 0,898; $p = 0,0098$) ja 34,5 %:lla monoterapiapopulaatiossa (hasardisuhde: 0,655; 95 %:n luottamusväli: 0,440, 0,973; $p = 0,0454$).

Taulukko 3: Ensisijainen yhdistelmäpäätetapahtuma ja sen yksittäiset osat HELIOS-B-tutkimuksessa

Päätetapahtuma		Kokonaispopulaatio		Monoterapiapopulaatio	
		Amvuttra (N = 326)	Lumelääke (N = 328)	Amvuttra (N = 196)	Lumelääke (N = 199)
Ensisijainen yhdistelmäpäätetapahtuma ^a	Hasardisuhde (95 %:n CI) ^b <i>p</i> -arvo ^b	0,718 (0,555, 0,929) 0,0118		0,672 (0,487, 0,929) 0,0162	
Ensisijaisen yhdistelmäpäätetapahtuman osat					
Mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus	Hasardisuhde (95 %:n CI) ^c	0,694 (0,490, 0,982)		0,705 (0,467, 1,064)	
CV-sairaalahoidot ja UHF- käynnit	Suhteellinen tiheyssuhde (95 %:n CI) ^d	0,733 (0,610, 0,882)		0,676 (0,533, 0,857)	

Lyhenteet: CI = luottamusväli; CV = kardiovaskulaarinen; UHF = äkillinen sydämen vajaatoiminta
Sydäntransplantaatio ja vasemman kammion apupumpun asettaminen katsotaan kuolemaksi. Tutkimuksen keskeyttämisen jälkeiset kuolemat sisältyvät mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden analyysiin.

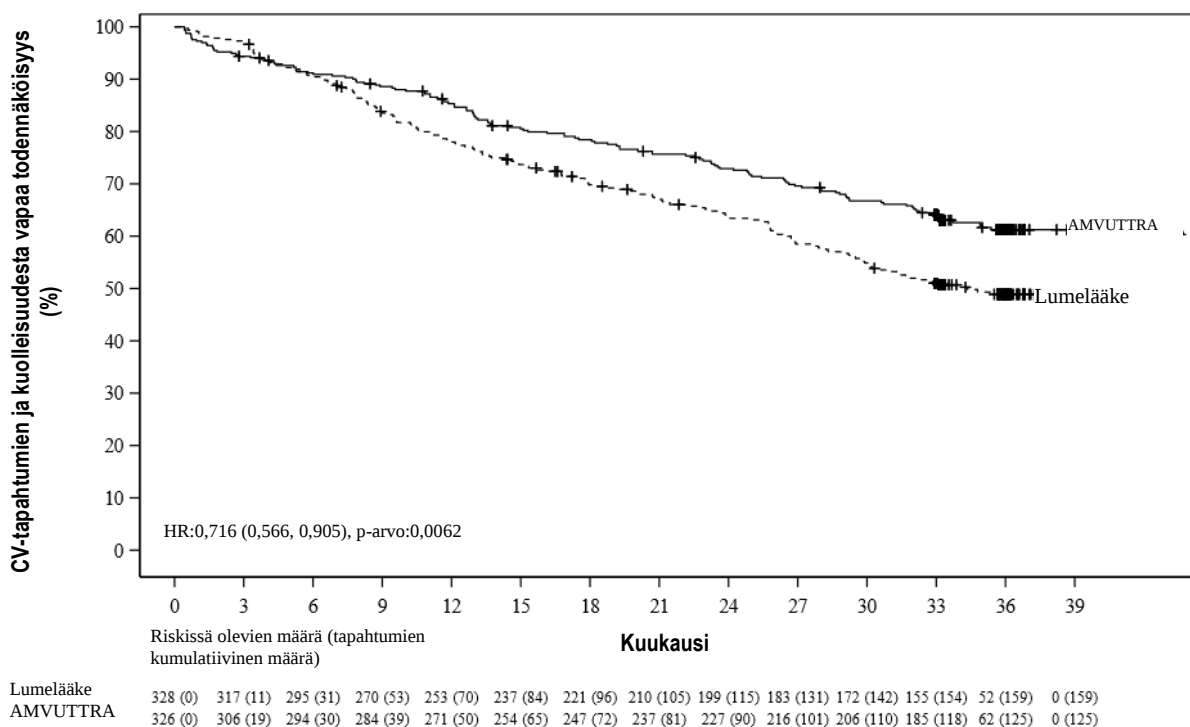
^a Ensisijainen yhdistelmäpäätetapahtuma määritellään mistä tahansa syystä johtuvan kuolleisuuden ja toistuvien CV-tapahtumien yhdistelmätulokseksi. Ensisijaiseen analyysiin sisältyi vähintään 33 kuukauden (enintään 36 kuukauden) seuranta kaikilla potilailla.

^b Hasardisuhde (95 %:n CI) ja *p*-arvo perustuvat muokattuun Andersen-Gillin malliin.

^c Hasardisuhde (95 %:n CI) perustuu Coxin suhteellisen hasardin malliin.

^d Suhteellinen tiheyssuhde (95 %:n CI) perustuu Poissonin regressiomalliin.

Kuva 2: Aika ensimmäiseen CV-tapahtumaan tai mistä tahansa syystä johtuvaan kuolleisuuteen (kokonaispopulaatio)

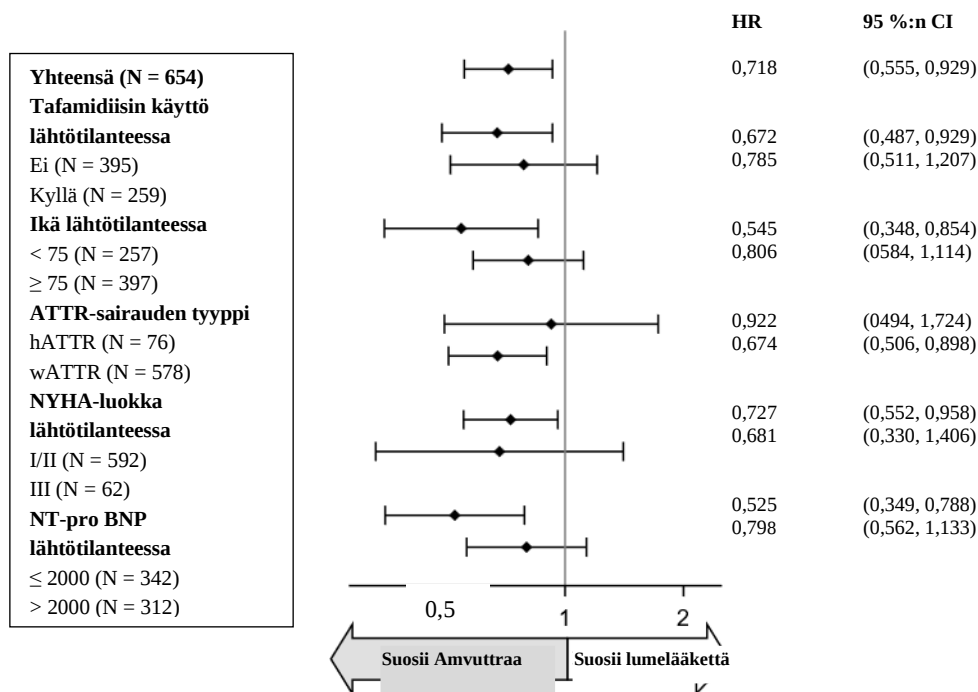


Lyhenteet: CI = luottamusväli; CV = kardiovaskulaarinen; HR = hasardisuhde.
 Sydäntransplantaatio ja vasemman kammion apupumpun asentaminen katsotaan kuolemaksi. Kaplan-Meierin käyriä on muokattu lähtötilanteen sairauden piirteiden mukaan käyttämällä hoidon käännteistodennäköisyyspainotusta. Hasardisuhde ja 95 %:n CI perustuvat Coxin suhteellisten hasardien malliin, ja *p*-arvo perustuu log-rank-testiin.

AMVUTTRA

Alaryhmän analyysin tulokset ensisijaisesta yhdistelmäpäätetapahtumasta suosivat Amvuttraa kaikissa ennalta määritetyissä alaryhmissä kokonaispopulaatiossa ja monoterapiapopulaatiossa. Tafamidiisitaustahoitoa saavien potilaiden alaryhmässä Amvuttra johti riskin 21,5 %:n numeeriseen vähenemiseen mistä tahansa syystä johtuvassa kuolleisuudessa ja toistuvissa CV-tapahtumissa lumelääkkeeseen verrattuna (hasardisuhde: 0,785; 95 %:n luottamusväli: 0,511, 1,207) (kuva 3).

Kuva 3: Ensisijaisen yhdistelmäpäätetapahtuman alaryhmän analyysit (kokonaispopulaatio)



Lyhenteet: ATTR = transtyretiiniamyloidosis; CI = luottamusväli; hATTR = perinnöllinen transtyretiiniamyloidosis; HR = hasardisuhde; NT-proBNP = N-terminaalinen B-tyypin natriureettinen propeptidi; NYHA = New York Heart Association; wtATTR = hankinnainen transtyretiiniamyloidosis.
HR ja 95 %:n CI perustuvat muokatun Andersen-Gillin mallin analyysihin.

Amvuttran hoitovaikutukset arvioitiin arvioimalla lähtötilanteen ja kuukauden 30 välillä tapahtunut muutos toiminnalliseen kapasiteettiin 6 minuutin kävelytestissä (6-MWT), potilaan raportoimaan terveydentilaan ja elämänlaatuun Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary (KCCQ-OS) -pistemäärässä ja sydämen vajaatoiminnan oireiden vakavuuteen NYHA-luokassa. KCCQ-OS koostuu neljästä osa-alueesta, mukaan lukien oireet yhteensä (oiretiheys ja oiretaakka), fyysinen rajoite, elämänlaatu ja sosiaalinen rajoite. Kokonaisyhteenvetopistemäärän ja osa-alueiden pistemäärän vaihteluväli on 0–100, ja korkeammat pistemäärät tarkoittavat parempaa terveydentilaa.

Tilastollisesti merkitsevä, Amvuttraa suosiva hoitovaikutus havaittiin 6 minuutin kävelytestin etäisyydessä, KCCQ-OS-pistemäärässä ja vakaassa tai parantuneessa NYHA-luokassa sekä kokonaispopulaatiossa että monoterapiapopulaatiossa (taulukko 4), ja tulokset olivat yhdenmukaisia kaikissa tutkituissa alaryhmissä. Hoitovaikutus KCCQ-OS-pistemäärään oli yhdenmukainen kaikkien neljän osa-alueen pistemäärissä.

Taulukko 4. Lähtötilanteen ja kuukauden 30 välillä tapahtunut muutos 6 metrin kävelytestin etäisyydessä, KCCQ-OS-pistemäärässä ja NYHA-luokassa

	Kokonaispopulaatio		Monoterapiapopulaatio	
	Amvuttra (N = 326)	Lumelääke (N = 328)	Amvuttra (N = 196)	Lumelääke (N = 199)
6-MWT (metriä)				
Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	372 (104)	377 (96)	363 (103)	373 (98)
Muutos lähtötilanteesta kuukauteen 30, LS-keskiarvo (SE) ^a	-45 (5)	-72 (5)	-60 (7)	-92 (6)
Hoitoero lumelääkkeestä, LS-keskiarvo (95 %:n CI) <i>p</i> -arvo ^{a,b}	26 (13, 40) < 0,0001		32 (14, 50) 0,0005	
KCCQ-OS (pistettä)				
Lähtötilanteen keskiarvo (SD)	73 (19)	72 (20)	70 (20)	70 (21)
Muutos lähtötilanteesta kuukauteen 30, LS-keskiarvo (SE) ^a	-10 (1)	-15 (1)	-11 (2)	-19 (2)
Hoitoero lumelääkkeestä, LS-keskiarvo (95 %:n CI) <i>p</i> -arvo ^{a,b}	6 (2, 9) 0,0008		9 (4, 13) 0,0003	
NYHA-luokka				
Niiden potilaiden prosenttiosuus, joiden NYHA-luokka oli vakaa tai parantunut kuukauden 30 kohdalla	68	61	66	56
Ero lumelääkkeestä, (%) (95 %:n CI) ^c <i>p</i> -arvo ^c	9 (1, 16) 0,0217		13 (3, 22) 0,0121	
Lyhenteet: 6-MWT = 6 minuutin kävelytesti; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, LS = pienimmän neliösomman menetelmä; CI = luottamusväli; SD = keskihajonta; SE = keskivirhe; NYHA = New York Heart Association				
^a Tilanteissa, joissa arviointi puuttui kuoleman (mukaan lukien sydäntransplantaatio ja vasemman kammion apupumpun asettaminen) ja kävelykyvyttömyyden vuoksi ATTR-sairauden etenemisen myötä (koskee vain 6 metrin kävelytestiä), tiedot laskettiin havaittujen muutosten huonoimman 10 %:n uudelleenotannasta.				
^b Arvioitu MMRM (mixed-effect model repeated measures) -mallista.				
^c Perustuu Cochran-Mantel-Haenszel-menetelmään.				

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset vutrisiraanin käytöstä hATTR-amyloidosisin hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien 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 vakaa tilan huippupitoisuuksien (C_{max}) keskiarvo (variaatiokertoimen prosenttiosuus [%CV]) oli 0,12 µg/ml (64,3 %) ja aika-pitoisuuskäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC_{τ}) 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 suuretta (78 %:sta pitoisuudella 0,5 µg/ml 19 %:iin pitoisuudella 50 µg/ml). Vutrisiraanin arvioitu näennäinen jakautumistilavuus (Vd/F) väestössä oli 10,2 l (suhteellisen keskivirheen prosenttiosuus [RSE]=5,71 %). Vutrisiraani jakautuu ihonalaisen annostelun jälkeen pääasiassa maksaan.

Biotransformaatio

Vutrisiraani metaboloituu endo- ja eksonukleasien vaikutuksesta maksassa erikokoisiksi lyhyiksi nukleotidifragmenteiksi. Ihmisillä ei ollut verenkierrossa 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.

Eritisyryhmät

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. HELIOS-B-tutkimuksessa 299 (91,7 %) vutrisiraanilla hoidettua potilasta oli iältään ≥ 65 vuotta, iän mediaani oli 77,0 vuotta ja näistä 203 (62,3 %) oli iältään ≥ 75 vuotta. Vakaan tilan farmakokineettisissä parametreissa ja TTR-proteiinin vähentymisessä ei ollut merkitseviä eroja.

Maksan vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa lievällä (bilirubiini $\leq 1 \times$ viitealueen yläraja [ULN] ja ASAT $> 1 \times$ viitealueen yläraja, tai bilirubiini $> 1,0\text{--}1,5 \times$ viitealueen yläraja ja mikä tahansa ASAT) tai kohtalaisella (kokonaisbilirubiini $> 1,5\text{--}3 \times$ ULN ja mikä tahansa ASAT) maksan vajaatoiminnalla ei osoitettu vaikutusta vutrisiraanialtistukseen eikä TTR-proteiinin vähentymiseen verrattuna potilaisiin, joilla maksan toiminta oli normaalia. Vutrisiraania ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa.

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa lievällä tai kohtalaisella munuaisten vajaatoiminnalla (eGFR-arvo $\geq 30 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 $\geq 30 \text{ mg/kg}$ 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*. Vutrisiraani ei ollut karsinogeeninen rotilla ja uroshiirillä. Naarashiirillä, joille annettiin kerran kuukaudessa vutrisiraania 3, 9 tai 18 mg/kg, ilmeni tilastollisesti merkitsevä annosriippuvainen trendi hepatosellulaaristen adenoomien ja karsinoomien yhdistelmistä. Näiden löydösten kliininen merkitys ihmisille on tuntematon. Jos kaikki toksisuustiedot otetaan huomioon, vutrisiraanin karsinogeenisen potentiaalin katsotaan olevan vähäinen.

Lisääntymistoksisuus

Vutrisiraani ei ole farmakologisesti aktiivinen rotilla ja kaniineilla, mikä rajoittaa näiden tutkimusten ennustearvoa. Rotilla tehdyssä yhdistelmätutkimuksessa 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 $\geq 10 \text{ mg/kg/vuorokausi}$, 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 $\leq 30 \text{ mg/kg/vuorokausi}$, mikä on yli 1 900 kertaa suurempi kuin normalisoitu MRHD.

Prenataalisen 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 Kestoaika

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
<https://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 modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen 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, esitäytetty ruisku
vutrisiraani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty 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
25 mg/0,5 ml
1 esitäytetty 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. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1681/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Amvuttra

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D -viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

PC
SN
NN

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amvuttra 25 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
vutrisiraani

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Alnylam Netherlands B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

Ihon alle.
25 mg/0,5 ml
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, esitäytetty ruisku 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 aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- 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 käytät Amvuttraa
3. Miten Amvuttraa käytetään
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 ”ATTR-amyloidoosi”, hoitoon. Se on perinnöllinen sairaus, joka voi olla myös ikääntymisen aiheuttama. ATTR-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 käytät Amvuttraa

Älä käytä 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 käytät 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 vointisi 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 Amvuttraa käytetään

Amvuttran voi pistää itse tai sen voi antaa hoitaja tai terveydenhuollon ammattilainen.

Lääkäri tai terveydenhuollon ammattilainen näyttää sinulle ja/tai hoitajallesi, miten Amvuttra-annos valmistellaan ja pistetään, ennen kuin teet sen itse.

Ohjeita Amvuttran käyttämisestä on tämän pakkausselosteen lopussa kohdassa ”Käyttöohjeet”.

Miten paljon Amvuttraa käytetään

Suositteltu annos on 25 mg 3 kuukauden välein.

Mihin pistos annetaan

Amvuttra annetaan pistoksena ihon alle (”ihonalainen injektio”) mahan alueelle, käsivarteen (jos joku muu antaa pistoksen) tai reiteen.

Miten pitkään Amvuttraa käytetään

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

Jos käytät enemmän Amvuttraa kuin pitäisi

Siinä epätodennäköisessä tapauksessa, että käytät liian paljon (yliannostus) lääkettä, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkien henkilökuntaan, vaikka sinulla ei olisikaan oireita. Lääkäri tutkii sinut haittavaikutusten varalta.

Jos unohdat käyttää Amvuttraa

Jos unohdat käyttää Amvuttraa, ota annos mahdollisimman pian. Jatka sen jälkeen annostusta 3 kuukauden välein viimeksi otetusta annoksesta alkaen.

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:

Yleiset: voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä

- injektiokohdan punotus, kipu, kutina, mustelma tai lämmön tunne
- verikokeissa näkyvä alkaliseksi fosfataasiksi ja alaniiniaminotransferaasiksi kutsuttujen maksa-arvojen 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. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. 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

Lietuva

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5530 011

România

Genesis Biopharma Romania SRL
Tel: +40 21 403 4074

medinfo@genesishpharmagroup.com

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

medinfo@genesishpharmagroup.com

Slovenija

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

KÄYTTÖOHJEET
Amvuttra 25 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
utrisiraani
Yhden annoksen esitäytetty ruisku, jossa neulasuojus

Lue nämä ohjeet ennen tämän esitäytetyn ruiskun käyttämistä.

Esitäytetyn ruiskun perustiedot

Esitäytetty ruisku ("ruisku") on kertakäyttöinen.

Annostus ja antotapa

Yksi pahvikotelo sisältää yhden kertakäyttöisen Amvuttra-ruiskun. Jokaisessa Amvuttra-ruiskussa on 25 mg utrisiraania ihonalaiseen pistokseen (injektioon) kolmen kuukauden välein.

Lääkäri tai terveydenhuollon ammattilainen näyttää sinulle ja/tai hoitajallesi, miten Amvuttra-annos valmistellaan ja pistetään, ennen kuin teet sen itse. Kysy terveydenhuollon ammattilaiselta tai lääkäriltä lisäohjeita ja tukea tarvittaessa.

Säilytä nämä ohjeet, kunnes ruisku on käytetty.

Amvuttran säilyttäminen

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäätyä.

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Tärkeät varoitukset

Ei saa käyttää, jos pahvikotelo on vahingoittunut tai siinä näkyy merkkejä peukaloinnista.

Ruiskua **ei saa käyttää,** jos se on pudonnut kovalle alustalle.

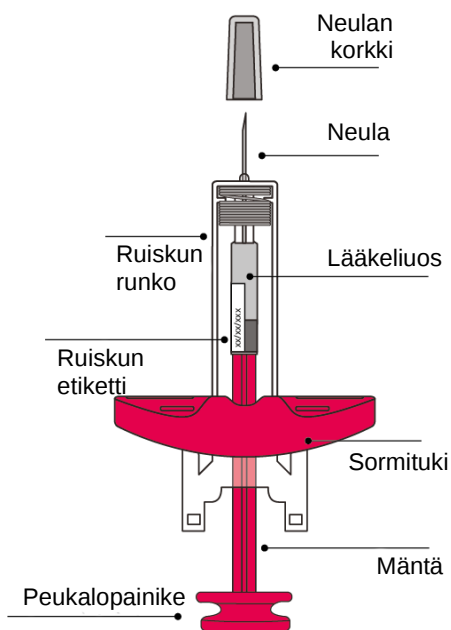
Mäntään **ei saa** koskea, ennen kuin olet valmis pistämään.

Älä poista neulan korkkia ennen kuin juuri ennen pistämistä.

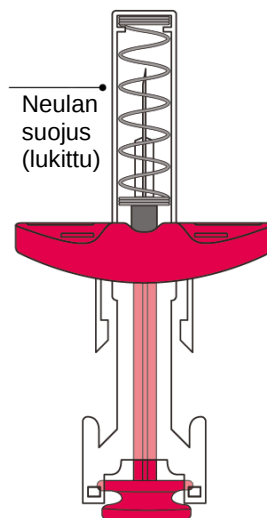
Älä pane korkkia takaisin ruiskuun missään vaiheessa.

Miltä ruisku näyttää ennen käyttöä ja käytön jälkeen:

Ennen käyttöä



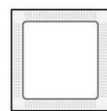
Käytön jälkeen



Vaihe 1: Kerää tarvikkeet

Kerää seuraavat tarvikkeet (ei mukana pakkauksessa) ja aseta ne puhtaalle, tasaiselle alustalle:

- alkoholipyyhe
- sideharsolappu tai pumpulituppo
- laastari
- terävien esineiden astia



Alkoholi-
pyyhe



Sideharsolappu
tai pumpulituppo



Terävien
esineiden astia



Laastari

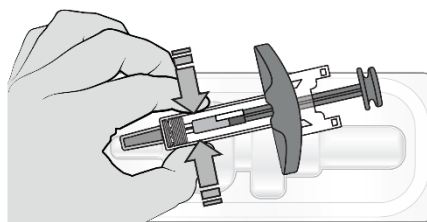
Vaihe 2: Valmistele ruisku

Jos ruiskua on säilytetty kylmässä, anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi vähintään 30 minuutin ajan ennen käyttöä.

Älä lämmitä ruiskua millään muulla tavalla, esim. mikroaaltouunissa, kuumalla vedellä tai muiden lämmönlähteiden lähellä.

Ota ruisku pakkauksesta tarttumalla sen runkoon.

Älä koske mäntään ennen kuin olet valmis pistämään.



Älä käytä ruiskua, jos se on pudonnut kovalle alustalle.

Älä poista neulan korkkia ennen kuin juuri ennen pistämistä.

Vaihe 3: Tarkasta ruisku

Tarkista:

- ✓ Ruisku ei ole vahingoittunut, kuten halkeillut tai vuotava.
- ✓ Neulan korkki on ehjä ja kiinnitetty ruiskuun.
- ✓ Ruiskun lääkeliuos on kirkasta ja väritöntä tai kellertävää.
- ✓ Ruiskun etiketissä lukee ”Amvuttra 25 mg”.
- ✓ Ruiskun etiketistä viimeinen käyttöpäivä.

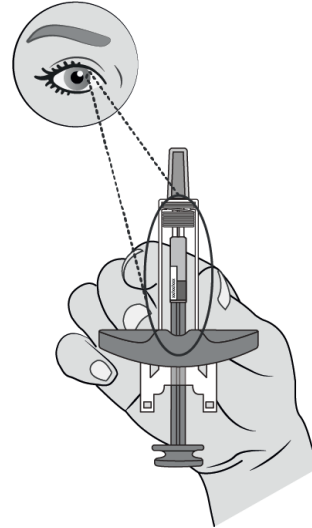
On normaalia, että ruiskussa näkyy ilmakuplia.

Älä käytä ruiskua, jos havaitset jonkin ongelman ruiskun ja lääkeliuoksen tarkastamisen yhteydessä.

Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Älä käytä, jos lääkeliuoksessa on hiukkasia tai se on sameaa tai värjäytynyttä.

Ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos havaitset jonkin ongelman.

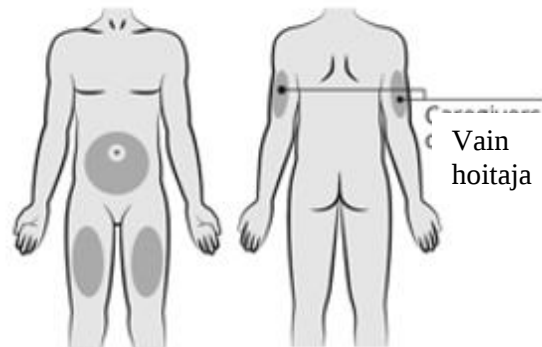


Vaihe 4: Valitse pistoskohta

Valitse pistoskohta seuraavilta alueilta:

- Vatsa, lukuun ottamatta 5 cm:n aluetta navan ympärillä.
- Reisien etupuoli.
- Jos joku muu antaa pistoksen, myös olkavarsien takaosaa voi käyttää.

Älä pistä ihoalueille, jotka ovat arkoja, punoittavia, turvonneita, mustelmaisista tai kovia tai alle 5 cm:n etäisyydelle navasta.



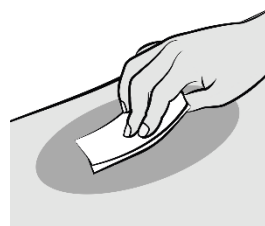
Vaihe 5: Valmistele pistos

Pese kädet saippualla ja vedellä ja kuivaa ne perusteellisesti puhtaalla pyyhkeellä.



Puhdista valittu pistoskohta alkoholipyyhkeellä.

Anna ihon kuivua ennen pistämistä. Vältä koskemasta tai puhaltamasta pistoskohtaa puhdistuksen jälkeen.



Vaihe 6: Poista neulan korkki

Pidä ruiskun rungosta kiinni toisella kädellä.

Vedä neulan korkki suoraan pois toisella kädellä ja hävitä se välittömästi.

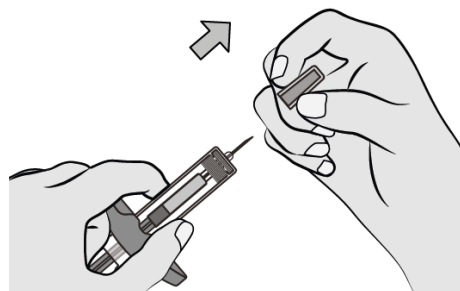
On normaalia nähdä nestepisara neulan kärjessä.

Älä koske neulaan tai anna sen koskea mihinkään pintaan.

Älä aseta korkkia takaisin ruiskuun.

Älä vedä männästä.

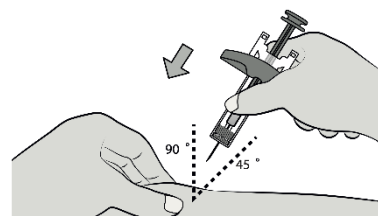
Älä käytä ruiskua, jos se on pudonnut kovalle alustalle.



Vaihe 7: Pistä neulalla

Nipistä vapaalla kädellä puhdistettua ihoa pistoskohdasta, jotta pistosta varten syntyy ihopoimu.

Työnnä neula kokonaan ihopoimuun 45–90 asteen kulmassa.

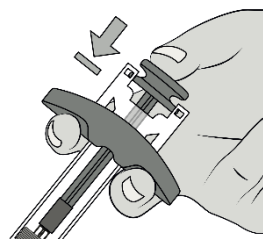
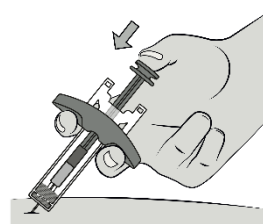


Vaihe 8: Pistä lääke

Paina peukalopainikkeen avulla mäntää samalla, kun pidät kiinni sormituesta.

Paina mäntä kokonaan niin alas kuin se menee, jotta kaikki lääkeliuos tulee pistetyksi.

Mäntä on painettava **pohjaan**, jotta annos tulee annetuksi.



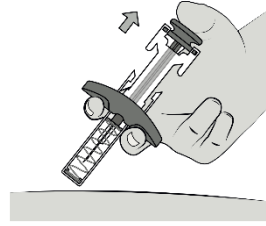
Vaihe 9: Vapauta mäntä

Vapauta mäntä, jotta neula peittyy.

Poista ruisku ihosta.

Älä estä männän liikettä.

Älä vedä neulasuojusta alas. Neulasuojus peittää neulan automaattisesti.



Vaihe 10: Tarkista pistoskohta

Pistoskohdassa saattaa olla pieni määrä verta tai nestettä.

Jos on, paina pistoskohtaa sideharsolapulla tai pumpulitupolla, kunnes verenvuoto lakkaa.

Älä hankaa pistoskohtaa.

Vaihe 11: Hävitä ruisku

Hävitä käytetty ruisku välittömästi terävien esineiden astiaan.

Käytä vain terävien esineiden astiaa ruiskujen hävittämiseen.

