

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Amvuttra 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg vutrisziránnak megfelelő vutriszirán-nátriumot tartalmaz 0,5 ml oldatban előretöltött fecskendőnként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta, színtelen vagy sárga színű oldat (pH körülbelül 7; ozmolalitás 210-390 mOsm/kg).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Amvuttra a hereditár, 1-es vagy 2-es stádiumú polyneuropathiával járó örökletes transztiretin-amyloidosis (hATTR-PN) kezelésére javallott felnőtteknél.

Az Amvuttra cardiomyopathiában szenvedő felnőtt betegek vad típusú vagy örökletes transztiretin-amyloidosisának (ATTR-CM) kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést az amyloidosis kezelésében gyakorlott orvos felügyeletével kell megkezdeni. A kezelést a betegség folyamán a lehető legkorábban meg kell kezdeni a funkciókiesés megelőzése érdekében.

Adagolás

Az Amvuttra ajánlott dózisa 3 havonta egyszer 25 mg, subcutan injekció formájában.

Az Amvuttra-val kezelt betegeknek A-vitamin-pótlás javasolt, naponta legfeljebb körülbelül 2500–3000 NE dózisban (lásd 4.4 pont).

3-as stádiumú polyneuropathiára progrediáló betegek kezelésének folytatásáról való döntés a kezelőorvos mérlegelésén múlik az átfogó előny-kockázat értékelés alapján.

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a vutrisziránnal kapcsolatban a New York Heart Association (NYHA) szerinti IV. osztályba tartozó szívelégtelenségben szenvedő betegeknek, valamint az egyidejűleg a NYHA szerinti III. osztályba és a National Amyloidosis Center (NAC) szerinti III. stádiumba tartozó betegeknek. Ha azonban a vutrisziránnal kezelt betegek ezekbe a stádiumokba progrediálnak, ezek az adatok arra utalnak, hogy a betegek továbbra is részesülhetnek kezelésben.

Kimaradt dózis

Ha kimaradt egy dózis, az Amvuttra-t a lehető leghamarabb be kell adni, majd folytatni kell a 3 havonta történő adagolást, a legutóbb alkalmazott dózistól számítva.

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 éves vagy annál idősebb betegek esetében dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe (összbilirubin $\leq 1 \times \text{ULN}$ [ULN – upper limit of normal, normálérték felső határa] és glutamát-oxálacetát transzamináz [GOT] $> 1 \times \text{ULN}$, vagy összbilirubin $> 1,0\text{--}1,5 \times \text{ULN}$ és bármely GOT-érték) vagy közepes fokú májkárosodásban (összbilirubin $> 1,5\text{--}3 \times \text{ULN}$ és bármely GOT-érték) szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. A vutrisziránt súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták, és az alkalmazása nem javasolt ezeknél a betegeknél, kivéve, ha a várt klinikai előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban (becsült glomerulusfiltrációs ráta [eGFR] $\geq 30 - < 90 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. A vutrisziránt súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében nem vizsgálták, és az alkalmazása nem javasolt ezeknél a betegeknél, kivéve, ha a várt klinikai előnyök meghaladják a lehetséges kockázatokat (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Amvuttra biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében még nem állapították meg. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Amvuttra kizárólag subcutan alkalmazható.

Az Amvuttra-t egészségügyi szakember, a beteg vagy gondozó adhatja be.

A betegek vagy gondozóik az után adhatják be az Amvuttra-t, hogy egészségügyi szakember útmutatást adott a megfelelő subcutan injekciós technikáról.

Ez a gyógyszer használatra kész, és kizárólag egyszer használatos.

Szemrevételezéssel vizsgálja meg az oldatot, nincsenek-e benne részecskék és elszíneződés. Ne alkalmazza, ha elszíneződött, vagy ha részecskék láthatók benne.

Alkalmazás előtt, ha hűtve tárolták, az előretöltött fecskendőt hagyni kell felmelegedni, a dobozt körülbelül 30 percig szobahőmérsékleten hagyva.

- A subcutan injekciót a hasfal, a comb vagy a felkar bőrébe kell beadni. Ha a felkarba adják be, az injekciót egészségügyi szakembernek vagy gondozónak kell beadnia. Az Amvuttra nem adható be hegészövetbe vagy kipirosodott, gyulladt vagy duzzadt bőrterületre.
- A hasfal bőrébe fecskendezés esetén a köldök körüli terület kerülendő.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos túlérzékenység (pl. anaphylaxia).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A-vitamin-hiány

Azáltal, hogy csökkenti a transztiretin (TTR) protein szérumszintjét, az Amvuttra-kezelés csökkenti a szérumban mért A-vitamin- (retinol) szintet (lásd 5.1 pont). Ezért a normálérték alatti A-vitamin-szérumszintet korrigálni kell, illetve az Amvuttra-kezelés megkezdése előtt ki kell vizsgálni az A-vitamin-hiánnyal összefüggő tüneteket és jeleket.

Az Amvuttra-kezelésben részesülő betegeknek legfeljebb körülbelül napi 2500–3000 NE orális A-vitamin-pótlást kell alkalmazni az A-vitamin-hiány okozta tünetek lehetséges kockázatának csökkentéséhez. Szemészeti vizsgálat ajánlott, amennyiben A-vitamin-hiánnyal összefüggő tünetek jelentkeznek, beleértve a csökkent szürkületi látást vagy szürkületi vakságot, tartós szemszárazságot, szemgyulladást, szaruhártya-gyulladást vagy -fekélyesedést, szaruhártya-vastagodást vagy szaruhártya-perforációt.

A terhesség első 60 napja alatt, a túl magas és a túl alacsony A-vitamin-szint is kapcsolatban állhat a magzati rendellenességek megnövekedett kockázatával. Ezért az Amvuttra-kezelés megkezdése előtt ki kell zárni a terhesség lehetőségét, és a fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (lásd 4.6 pont). Ha egy nőbeteg teherbe kíván esni, a terhesség előtt az Amvuttra-kezelést és az A-vitamin-pótlást meg kell szakítani, a szérum A-vitamin-szintjét monitorozni kell, és annak a teherbe esés megkísérlése előtt vissza kell állnia a normális szintre. Az A-vitamin szérumszintje az Amvuttra utolsó dózisa után több mint 12 hónapig alacsony maradhat.

Nem tervezett terhesség esetén az Amvuttra-kezelést le kell állítani (lásd 4.6 pont). Nem adható ajánlás arra vonatkozóan, hogy az A-vitamin-pótlást folytatni kell-e vagy le kell-e állítani egy nem tervezett terhesség első trimeszterében. Ha az A-vitamin-pótlást folytatják, a napi dózis nem lépheti túl a napi 3000 NE-t, mivel nem állnak rendelkezésre a magasabb dózist alátámasztó adatok. Amennyiben a második és a harmadik trimeszterben az A-vitamin-szint nem tért vissza a normális tartományba, napi 2500-3000 NE A-vitamin-pótlást kell újraindítani a harmadik trimeszterben jelentkező A-vitamin-hiány fokozott kockázata miatt.

Nem ismert, hogy az A-vitamin-pótlás terhesség alatt elegendő-e az A-vitamin-hiány megelőzésére, ha a terhes nő továbbra is kapja az Amvuttra-t. Az Amvuttra hatásmechanizmusa miatt nem valószínű, hogy A-vitamin-pótlás napi 3000 NE fölé emelése terhesség alatt korrigálná a plazmaretinol-szintet, viszont ártalmas lehet az anyára és a magzatra.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A vutriszirán várhatóan nem okoz kölcsönhatásokat és nem hatnak rá a citokróm P450 enzim inhibitorai és induktorai, és nem módosítja a transzporterek hatását. A vutriszirának ezért várhatóan nincsenek klinikailag jelentős kölcsönhatásai más gyógyszerekkel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Az Amvuttra-kezelés csökkenti a szérum A-vitamin-szintjét. A túl magas és a túl alacsony A-vitamin-szint is kapcsolatban állhat a magzati rendellenességek megnövekedett kockázatával. Ezért a kezelés megkezdése előtt ki kell zárni a terhesség lehetőségét, fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Ha egy nőbeteg teherbe kíván esni, a terhesség előtt az Amvuttra-

és az A-vitamin-kezelést le kell állítani, a szérum A-vitamin-szintet monitorozni kell, és annak a teherbe esés megkísérlése előtt vissza kell állnia a normális szintre (lásd 4.4 pont). Az A-vitamin-szérumszintje a kezelés utolsó dózisa után több mint 12 hónapig alacsony maradhat.

Terhesség

Az Amvuttra terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatokból nem áll rendelkezésre elegendő adat a reprodukciós toxicitás megítéléséhez (lásd 5.3 pont). Mivel a nem kiegyensúlyozott A-vitamin-szint potenciális teratogén kockázatot jelent, így az Amvuttra terhesség alatti alkalmazása nem javasolt. Elővigyázatossági intézkedésként az A-vitamin (lásd 4.4 pont) és a thyreoidestimuláló hormon (TSH) szintjének mérése szükséges a terhesség korai szakaszában. A magzatot szorosan kell monitorozni, különösen az első trimeszter alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a vutriszirán kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A vutriszirán állatok tejébe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ (lásd 5.3 pont).

Az Amvuttra alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg/halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Az Amvuttra termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok. Állatkísérletek során nem figyeltek meg a hím vagy nőtény fertilitásra gyakorolt nemkívánatos hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Amvuttra nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az Amvuttra biztonságossági profilját randomizált-kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatok adatai alapján jellemezték. A HELIOS-A és HELIOS -B vizsgálatok összesített adatkészletében jelentett mellékhatásokat az 1. táblázat mutatja be. A mellékhatások a MedDRA rendszer szerinti szervrendszeri kategóriánként csoportosítva kerülnek felsorolásra a MedDRA szerinti meghatározások alapján. A mellékhatások gyakorisága az alábbi kategória alapján került kifejezésre: Gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$).

1. táblázat: Az Amvuttra esetében jelentett mellékhatások

Szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Gyakoriság
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Az injekció beadási helyén kialakuló reakciók ^a	Gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint	Gyakori
	Emelkedett alkalikusfoszfatáz-szint a vérben	Gyakori
^a A közölt tünetek között szerepelt: véraláfutás, erythema, fájdalom, viszketés és melegség. Az injekció beadási helyén kialakuló reakciók enyhék, átmenetiek voltak, és nem vezettek a kezelés leállításához.		

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Májfunkciós vizsgálatok

A HELIOS-B vizsgálatban 97 Amvuttra-val kezelt beteg (30%) és 78 placebóval kezelt beteg (24%) glutamát-piruvát-transzamináz (GPT [ALAT]) szintje enyhén az ULN fölé emelkedett, de legfeljebb az ULN 3-szorosát érte el. Minden Amvuttra-val kezelt, enyhe GPT-emelkedést tapasztaló beteg tünetmentes volt, és a többségükénél a GPT-szint normalizálódott a folyamatos adagolás mellett.

Immunogenitás

A HELIOS-A vizsgálatban 4 (3,3%), a HELIOS-B vizsgálatban 1 (0,3%) Amvuttra-val kezelt betegnél alakultak ki gyógyszerellenes antitestek (anti-drug antibodies, ADA). Az ADA titerek mindkét vizsgálatban alacsonyak és átmenetiek voltak, a vutriszirán klinikai hatásosságára, biztonságosságára, farmakokinetikai vagy farmakodinámiás profiljára gyakorolt bizonyított hatás nélkül.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén javasolt a beteg orvosilag indokolt mértékű monitorozása a mellékhatások jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, továbbá a megfelelő tüneti kezelés alkalmazása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Az idegrendszer egyéb gyógyszerei; ATC kód: N07XX18

Hatásmechanizmus

Az Amvuttra vutrisziránt tartalmaz, egy vegyileg stabilizált, kettős szálú, rövid, interferáló ribonukleinsavat (siRNS), amely specifikusan célozza a variáns és/vagy vad típusú transztiretin (*TTR*) messenger RNS-t (mRNS), és kovalensen kötődik egy ligandhoz, amely három *N*-acetyl-galaktózamin (GalNAc) maradványt tartalmaz, az siRNS májsejtekhez való szállításának lehetővé tétele érdekében.

Az RNS interferenciának (RNSi) nevezett természetes folyamattal a vutriszirán a *TTR* mRNS katalitikus lebomlását okozza a májban, ami a variáns és vad típusú amyloidogén *TTR*-fehérje szérumszintek csökkenését eredményezi, ez által csökkentve a *TTR* amyloid lerakódását a szövetekben.

Farmakodinámiás hatások

A HELIOS-A vizsgálatban az átlagos szérumszint *TTR* már a 22. napra gyorsan csökkent, a nyugalmi állapotúhoz közeli átlagos 73%-os *TTR*-csökkenéssel a 6. hétre. A háromhavonta egyszer ismételt 25 mg-os dózis mellett a szérumszint *TTR* átlagos csökkenése a kezelés 9. és 18. hónapja után 83%, ill. 88% volt. Hasonló *TTR*-csökkenést figyeltek meg a genotípustól (V30M vagy nem-V30M), a korábbi *TTR*-stabilizátor alkalmazástól, a testtömegetől, a nemtől, az életkortól vagy a rassztól függetlenül.

A HELIOS-B vizsgálatban az átlagos szérumszint *TTR* csökkenési profil összhangban volt a HELIOS-A vizsgálatban megfigyelttel, és hasonló volt az összes vizsgált alcsoportban (életkor, nem, rassz,

testtömeg, gyógyszerellenes antitest [ADA] státusz, ATTR betegség típusa [vad típusú vagy örökletes], NYHA osztály és kiindulási tafamidisz használat).

A szérumban TTR a retinolkötő fehérje 4 (RBP4) hordozója, amely az A-vitamin elsődleges hordozója a vérben. A HELIOS-A vizsgálatban az Amvuttra 70%-os átlagos nyugalmi csúcsértékkel és 63%-os mélyponti csökkenéssel csökkentette az A-vitamin szérumszintjét (lásd 4.4 és 4.5 pont). A HELIOS-B vizsgálatban a szérumban A-vitamin csökkenése összhangban volt a HELIOS-A vizsgálatban megfigyeltekkel.

A HELIOS-B vizsgálatban az NT-proBNP és a troponin I, a szívelégtelenséggel összefüggő kardiális biomarkerek relatív stabilitást mutattak az Amvuttra-val kezelt betegekben a kiindulási értéktől a 30. hónapig tartó medián változás tekintetében a teljes populációban (NT-proBNP: 9%-os növekedés; troponin I: 10%-os csökkenés), míg a placebóval kezelt betegek szintjei romlottak (NT-proBNP: 52%-os növekedés; troponin I: 22%-os növekedés). A monoterápiás populációban konzisztens tendenciákat figyeltek meg.

A HELIOS-B vizsgálatban a központilag értékelt echokardiogramok az Amvuttra-nak kedvező csökkenést mutattak a placebohoz képest a bal kamrai falvastagság (LS átlagos különbség: -0,4 mm [95%-os CI -0,8; -0,0]) és a longitudinális strain (LS átlagos különbség: -1,23% [95%-os CI -1,73; -0,73]) tekintetében a teljes populációban. A monoterápiás populáció eredményei konzisztensek voltak.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Polyneuropathiával járó hATTR amyloidosis

Az Amvuttra hatásosságát egy globális, randomizált, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (HELIOS-A) vizsgálták hATTR-PN-nel diagnosztizált felnőtt betegek körében. A betegeket 3:1 arányban randomizálták 25 mg Amvuttra (N=122) 3 havonta történő, subcutan adására vagy 0,3 mg/ttkg patizirán (N=42) 3 hetente történő intravénás adására. A vizsgálat kezelési időszakát 18 hónap alatt végezték, két elemzéssel a 9. és a 18. hónapban. Az Amvuttra-val kezelt betegek kilencvenhét százaléka (97%) teljesített legalább 18 hónapot a hozzájuk rendelt kezelésből (vutriszirán vagy patizirán). A hatásossági értékelések alapja a vizsgálat vutriszirán karjának összehasonlítása volt egy külső placebo-csoporttal (az APOLLO 3. fázisú vizsgálat placebo-karjával), amely hATTR-PN-nel diagnosztizált betegek hasonló csoportjából állt. A szérumban TTR-csökkenés non-inferioritásának értékelését a vutriszirán karnak a vizsgálaton belüli patizirán-karral való összehasonlítására alapozták.

Az Amvuttra-t kapó betegek medián életkora a kiinduláskor 60 év volt (tartomány: 34–80 év), 38%-uk volt 65 éves vagy idősebb, és 65%-uk volt férfi. Huszonkét (22) különböző TTR-variánst képviseltek: V30M (44%), T60A (13%), E89Q (8%), A97S (6%), S50R (4%), V122I (3%), L58H (3%) és egyéb (18%). A betegek húsz százaléka (20%) volt V30M genotípusa és korán (50 éves kor előtt) jelentkező tünetei. Kiinduláskor a betegek 69%-ánál volt jelen az 1. stádiumú megbetegedés (nem romlott járóképesség, főleg enyhe fokú szenzoros, motoros és autonóm neuropathia az alsó végtagokban), 31%-nál volt jelen 2. stádiumú betegség (segítségre szorultak a járás során, közepesen súlyos károsodás az alsó végtagokban, a felső végtagokban és a törzs esetén). 3. stádiumú betegség nem volt a betegek között. A betegek hatvanegy százaléka (61%) kapott korábban TTR tetramer stabilizátorokkal kezelést. A szívelégtelenség New York Heart Association (NYHA) besorolása szerint a betegek 9%-ának volt I. stádiumú és 35%-ának volt II. stádiumú szívelégtelensége. A betegek harminchárom százaléka (33%) felelt meg a kardialis érintettség előre meghatározott kritériumainak (kiindulási bal kamrai falvastagság ≥ 13 mm a kórtörténetben nem szereplő hipertónia vagy aortabillentyű-betegség mellett).

Az elsődleges hatásossági végpont a módosított Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7) pontszámban bekövetkező változás a kiindulástól kezdve a 18. hónapig. A végpont a motoros, szenzoros és autonóm neuropathia összetett mérését jelenti, beleértve a motoros erő és a reflexek értékelését, a kvantitatív szenzoros vizsgálatot, az idegvezetési vizsgálatokat és a poszturális vérnyomást, 0 és 304 pont közötti pontszámmal, ahol a növekvő pontszám a károsodás súlyosbodását jelzi.

Másodlagos végpontként a Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN) összpontszám kiindulástól a 18. hónapig való változását értékelték. A (betegek beszámolóján alapuló) Norfolk QoL-DN kérdőív kiterjed a vékony rostra, a vastag rostra és az autonóm idegi funkcióra, a polyneuropathia tüneteire, a mindennapi élet tevékenységeire, ahol a teljes pontszám -4-től 136-ig terjed, és ahol a növekvő pontszám az életminőség romlását jelzi.

Egyéb másodlagos végpontok többek között a járási sebesség (10 méteres járáspróba), a tápláltsági állapot (mBMI) és a beteg beszámolója a mindennapi élet tevékenységeinek elvégzésére és a társas eseményekben történő részvételre való képességről (Rasch–Built Overall Disability Scale [R-ODS]).

Az Amvuttra-val végzett kezelés a HELIOS-A vizsgálatban statisztikailag szignifikáns javulást mutatott minden végpontban (2. táblázat és 1. ábra), a kiindulástól a 9. és a 18. hónapig mérve, összehasonlítva a külső – az APOLLO vizsgálatban szereplő – placebo csoporttal ($p < 0,0001$ minden mutatóra).

Az időátlagolt mélyponti TTR százalékos csökkenése a 18. hónapig 84,7% volt a vutriszirán és 80,6% a patizirán esetén. A szérumban TTR-szint százalékos csökkenése a vutriszirán-karon (előre megszabott kritériumok alapján) non-inferior volt a vizsgálaton belüli patizirán-karhoz képest a 18 hónap során, 5,3%-os medián különbséggel (95%-os CI 1,2%, 9,3%).

2. táblázat: A HELIOS-A vizsgálatból származó klinikai hatásossági eredmények összefoglalója

Végpont ^a	Kiindulás, átlag (SD)		Kiindulástól számított változás, LS átlag (SEM)		Amvuttra–Placebo ^b Kezelési különbség, LS átlag (95%-os CI)	<i>p</i> -érték
	Amvuttra N=122	Placebo ^b N=77	Amvuttra	Placebo ^b		
9. hónap						
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 méteres járáspróba (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. hónap						
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 méteres járáspróba (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
mBMI ^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

Rövidítések: CI=konfidenciaintervallum; LS átlag=legkisebb négyzetek átlaga; mBMI=módosított testtömegindex;

mNIS=módosított Neuropathy Impairment Score (neuropathiás károsodás pontszám); QoL-DN=Quality of Life - Diabetic Neuropathy (életminőség – diabeteses neuropathia); SD=szórás; SEM=az átlag standard hibája

^a Az összes 9. havi végpontot a többszörös imputálással (multiple imputation, MI) végzett kovarianciaanalízis (ANCOVA) módszerrel, az összes 18. havi végpontot az ismételt mérésekre alkalmazott vegyes modell (mixed model for repeated measures, MMRM) segítségével elemezték

^b Külső placebo csoport az APOLLO randomizált kontroll vizsgálatból

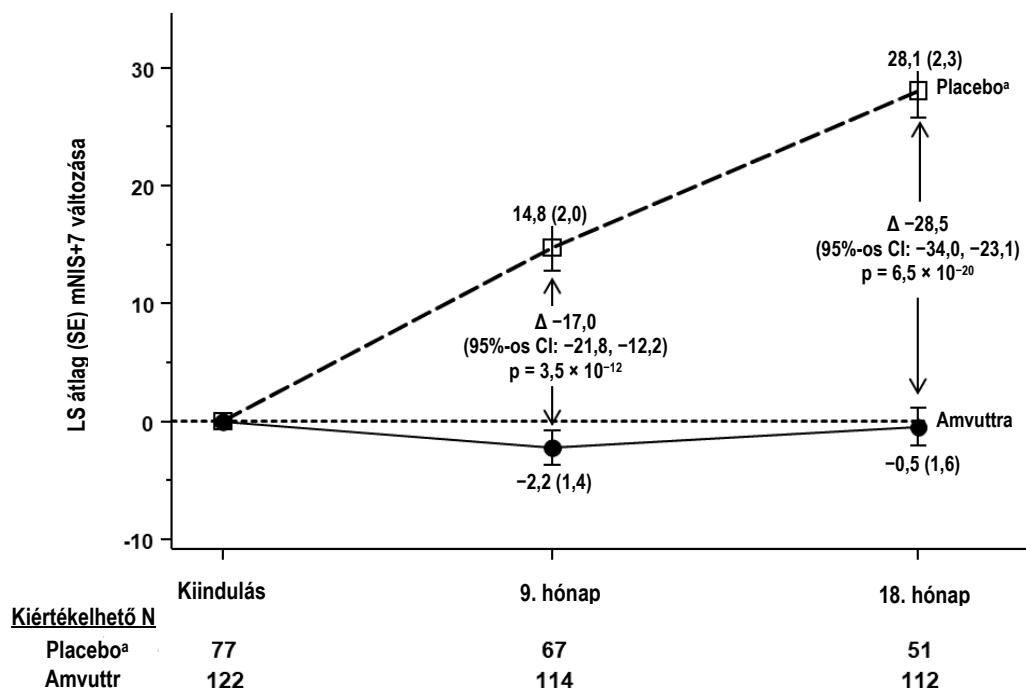
^c Az alacsonyabb szám kisebb károsodást/kevesebb tünetet jelez

^d A magasabb szám kisebb funkciókiesést/kisebb károsodást jelez

^e mBMI: testtömegindex (BMI; kg/m²) szorozva a szérumban albumin (g/l) szinttel; a magasabb szám jobb tápláltsági állapotot jelez

^f A magasabb szám kisebb funkciókiesést/kisebb károsodást jelez

1. ábra: Az mNIS+7 változása a kiindulástól (9. hónap és 18. hónap)



Az mNIS+7 csökkenése javulást jelez

A Δ csoportok közötti kezelési különbséget jelez, az AMVUTTRA – külső placebo közti LS átlag különbségként (95%-os CI) mutatva

Az összes 9. havi végpontot a többszörös imputálással (multiple imputation, MI) végzett kovarianciaanalízis (ANCOVA) módszerrel, az összes 18. havi végpontot az ismételt mérésekre alkalmazott vegyes modell (mixed model for repeated measures, MMRM) segítségével elemezték

^a Külső placebo csoport az APOLLO randomizált kontrollos vizsgálatból

Az Amvuttra-t kapó betegek hasonló előnyöket tapasztaltak a placebohoz képest az mNIS+7 és Norfolk QoL-DN összpontszámában a 9. hónapban és a 18. hónapban, az összes alcsoportban, ideértve az életkor, a nem, a rassz, a régió, a NIS pontszám, a V30M genotípus státusz, a korábbi TTR stabilizátor alkalmazás, a betegségstádium szerinti, illetve a cardialis érintettség előre meghatározott kritériumait mutató vagy nem mutató betegek alcsoportját.

Az N-terminális prohormon-B-típusú natriuretikus peptid (NT-proBNP) a cardialis diszfunkció prognosztikai biomarkere. Az NT-proBNP kiindulási értéke (geometriai átlag) 273 ng/l volt az Amvuttra-val, illetve 531 ng/l a placeboval kezelt betegeknél. A 18. hónapban az NT-proBNP szintek geometriai átlaga 6%-kal csökkent az Amvuttra-t kapó betegeknél, míg a placebót kapó betegeknél 96%-os emelkedés volt.

A központilag értékelt echocardiogramok a bal kamrai falvastagság (LS átlag különbsége: $-0,18$ mm [95%-os CI $-0,74, 0,38$]) és a longitudinális strain (LS átlag különbsége: $-0,4$ % [95%-os CI $-1,2, 0,4$]) változását mutatták az Amvuttra-kezelés mellett a placebohoz képest.

Cardiomyopathiával járó wtATTR vagy hATTR amyloidosis

Az Amvuttra hatásosságát egy globális, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban (HELIOS-B) igazolták ATTR-CM-ben szenvedő felnőtt betegeknél. A betegeket 1:1 arányban randomizálták 3 havonta egyszer subcutan alkalmazott 25 mg Amvuttra-kezelésre vagy ennek megfelelő placebo. Kiinduláskor a betegek 40%-a kapott tafamidisz-kezelést. A kezelési besorolást a kiindulási tafamidisz-használat, az ATTR-betegség típusa (wtATTR vagy hATTR amyloidosis), valamint a betegség kiindulási súlyossága és életkor (NYHA I. vagy II. stádium és 75 év alatti életkor versus az összes többi) szerint rétegezték.

A vizsgálat megkezdésekor az Amvuttra-val kezelt betegek medián életkora 77 év volt (tartomány: 45-85 év), és 92%-uk férfi volt. A betegek nyolcvanöt százaléka (85%) kaukázusi, 7%-a fekete vagy afroamerikai, 6%-a ázsiai volt. A betegek nyolcvankilenc százalékának (89%) volt wtATTR amyloidosisa és 11%-ának volt hATTR amyloidosisa. A NYHA szívelégtelenség (HF) osztályozása szerint a betegek 15%-a I. stádiumú, 77%-a II stádiumú és 8%-a III. stádiumú volt, és az ATTR-betegség NAC osztályozása szerint 1. vagy 2. stádiumú volt. A betegek demográfiai jellemzői és a betegség kiindulási jellemzői hasonlóak voltak a kezelési csoportok között.

Az elsődleges hatásossági végpont a bármilyen okból bekövetkezett halálozás és a visszatérő kardiovaszkuláris események (kardiovaszkuláris hospitalizáció és sürgős szívelégtelenséggel [UHF] összefüggő vizitek) összetett kimenetele volt a legfeljebb 36 hónapos kettős vak kezelési időszak alatt, amelyet a teljes populációban és a monoterápiás populációban értékeltek (definíció szerint azok a betegek, akik a vizsgálat kiindulásakor nem kaptak tafamidiszt).

Az Amvuttra a placebohoz képest szignifikánsan, 28,2%-kal, illetve 32,8%-kal csökkentette a bármilyen okból bekövetkező halálozás és az ismétlődő CV események kockázatát mind a teljes, mind a monoterápiás populációban (3. táblázat). A HELIOS-B vizsgálatban bekövetkezett összes haláleset hozzávetőlegesen 77%-a volt kardiovaszkuláris eredetű. A kardiovaszkuláris és a nem kardiovaszkuláris eredetű halálozás aránya egyaránt alacsonyabb volt az Amvuttra-val kezelt betegeknél, mint a placebocsoportban. Az összes kardiovaszkuláris esemény 87,9%-a kardiovaszkuláris hospitalizáció, 12,1%-a UHF vizit volt. A 2. ábrán látható egy Kaplan–Meier-görbe, amely az első CV-eseményig vagy a bármilyen okból bekövetkezett halálozásig eltelt időt mutatja.

Az elsődleges összetett végpont mindkét összetevője egyénileg hozzájárult a kezelési hatáshoz a teljes populációban és a monoterápiás populációban (3. táblázat).

A 42. hónapig terjedő, a kettős vak időszakot és további 6 hónapos túlélési adatokat is magában foglaló, minden betegre kiterjedő, bármilyen okból bekövetkezett halálozás másodlagos végpont-analízisében az Amvuttra a teljes populációban 35,5%-kal csökkentette a halálozási kockázatot a placebohoz képest (relatív hazard: 0,645; 95%-os CI: 0,463; 0,898; $p=0,0098$), a monoterápiás populációban pedig 34,5%-kal (relatív hazard: 0,655; 95%-os CI: 0,440; 0,973; $p=0,0454$).

3. táblázat: Elsődleges összetett végpont és egyedi összetevői a HELIOS-B vizsgálatban

Végpont		Teljes populáció		Monoterápiás populáció	
		Amvuttra (N=326)	Placebo (N=328)	Amvuttra (N=196)	Placebo (N=199)
Elsődleges összetett végpont ^a	Relatív hazard (95%-os CI) ^b <i>p</i> -érték ^b	0,718 (0,555; 0,929) 0,0118		0,672 (0,487; 0,929) 0,0162	
Az elsődleges összetett végpont összetevői					
Bármilyen okból bekövetkezett halálozás	Relatív hazard (95%-os CI) ^c	0,694 (0,490; 0,982)		0,705 (0,467; 1,064)	
CV hospitalizációk és UHF vizitek	Relatív arányhányados (95%-os CI) ^d	0,733 (0,610; 0,882)		0,676 (0,533; 0,857)	
Rövidítések: CI= konfidenciaintervallum; CV= kardiovaszkuláris; UHF=sürgős szívelégtelenség A szívátültetést és a bal kamrai segédeszköz elhelyezését halálként kezelik. A vizsgálat abbahagyása utáni halálesetek szerepelnek a bármilyen okból bekövetkezett halálozás komponens elemzésében.					

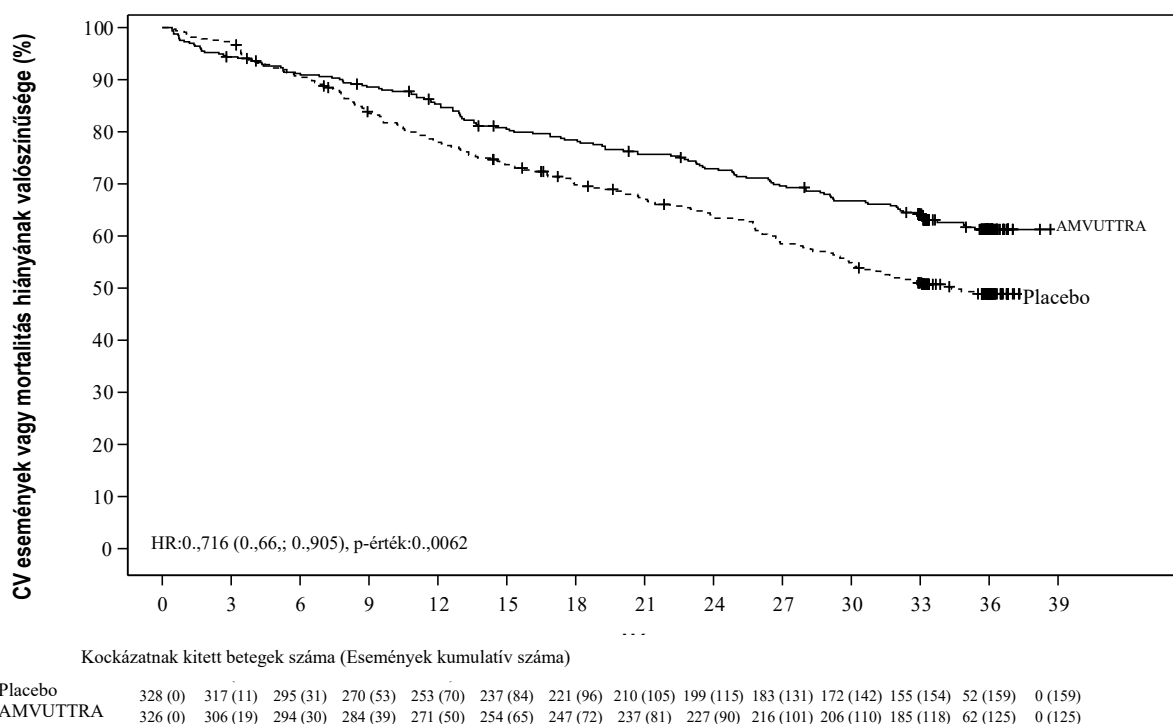
^a Elsődleges összetett végpont meghatározása: a bármilyen okból bekövetkezett halálozás és az ismétlődő kardiovaszkuláris események összetett kimenetele. Az elsődleges elemzés magában foglalta az összes beteg legalább 33 hónapos (és legfeljebb 36 hónapos) utánkövetését.

^b A relatív hazard (95%-os CI) és a *p*-érték módosított Andersen-Gill modellen alapul.

^c A relatív hazard (95%-os CI) Cox-féle arányos kockázati modellen alapul.

^d A relatív arányhányados (95%-os CI) Poisson-féle regressziós modellen alapul.

2. ábra: Az első CV-eseményig vagy a bármilyen okból bekövetkezett halálozásig eltelt idő (teljes populáció)

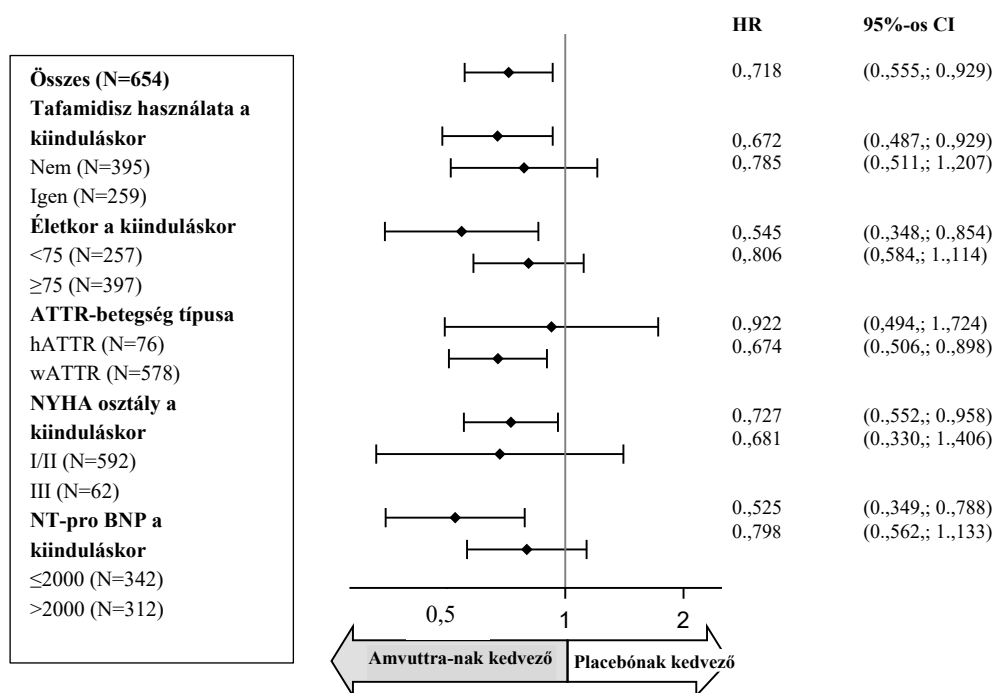


Rövidítések: CI= konfidenciaintervallum; CV= kardiovaszkuláris; HR = relatív hazard.

A szívtűltetést és a bal kamrai segédeszköz elhelyezését halálként kezelik. A Kaplan–Meier-görbék a betegség kiindulási jellemzőire korrigálják a kezelés inverz valószínűségi súlyozási módszerével. A relatív hazard és a 95%-os CI a Cox-féle arányos kockázati modellen, a p-érték pedig lograng-próbán alapul.

Az elsődleges összetett végpontra vonatkozó alcsoport-elemzés eredményei az Amvuttra-t részesítették előnyben a teljes populáció és a monoterápiás populáció összes előre meghatározott alcsoportjában. A tafamidisz háttérterápiát kapó betegek alcsoportjában az Amvuttra a placebohoz képest számszerűleg 21,5%-kal csökkentette a bármilyen okból bekövetkezett halálozás és az ismétlődő CV-események kockázatát (relatív hazard: 0,785; 95%-os CI: 0,511; 1,207) (3. ábra).

3. ábra: Az elsődleges összetett végpont alcsoport-analízisei (teljes populáció)



Rövidítések: ATTR = tranztiretin amyloidosis; CI = konfidenciaintervallum; hATTR = örökletes tranztiretin amyloidosis; HR = relatív hazard; NT-proBNP = N terminális prohormon-B típusú natriuretikus peptid; NYHA = New York Heart Association; wtATTR = vad típusú tranztiretin amyloidosis.

A relatív hazard és a 95%-os CI módosított Andersen-Gill modellelemzéseken alapul.

Az Amvuttra-kezelésnek a funkcionális kapacitásra, a beteg által jelentett egészségi állapotra és életminőségre, valamint a szívelégtelenség tüneteinek súlyosságára gyakorolt hatását a kiindulás és a 30. hónap között a 6 perces sétateszt (6-MWT), a Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary (KCCQ-OS) pontszám és a NYHA osztályozás változása alapján értékelték. A KCCQ-OS négy területből áll, beleértve az összes tünetet (tüneti gyakoriság és tüneti teher), a fizikai korlátozást, az életminőséget és a társadalmi korlátozást. Az összesített összpontszám és a domain pontszámok 0 és 100 között mozognak, a magasabb pontszámok jobb egészségi állapotot jelentenek.

Az Amvuttra-nak kedvező, statisztikailag szignifikáns terápiás hatást figyeltek meg a 6-MWT távolság, a KCCQ-OS pontszám és a stabil vagy javulást mutató NYHA stádium tekintetében mind a teljes populációban, mind a monoterápiás populációban (4. táblázat), és az eredmények konzisztensek voltak az összes vizsgált alcsoportban. A kezelésnek a KCCQ-OS pontszámra gyakorolt hatása mind a négy domain pontszámában konzisztens volt.

4. táblázat A 6-MWT távolság, a KCCQ-OS pontszám és a NYHA osztály változása a kiindulástól a 30. hónapig

	Teljes populáció		Monoterápiás populáció	
	Amvuttra (N=326)	Placebo (N=328)	Amvuttra (N=196)	Placebo (N=199)
6-MWT (méter)				
Kiindulási átlag (SD)	372 (104)	377 (96)	363 (103)	373 (98)
Változás a kiinduláshoz képest a 30. hónapra, LS átlag (SE) ^a	-45 (5)	-72 (5)	-60 (7)	-92 (6)
Kezelési különbség a placebóhoz képest, LS átlag (95%-os CI) <i>p</i> -érték ^{a,b}	26 (13, 40) <0,0001		32 (14, 50) 0,0005	
KCCQ-OS (pont)				
Kiindulási átlag (SD)	73 (19)	72 (20)	70 (20)	70 (21)
Változás a kiinduláshoz képest a 30. hónapra, LS átlag (SE) ^a	-10 (1)	-15 (1)	-11 (2)	-19 (2)
Kezelési különbség a placebóhoz képest, LS átlag (95%-os CI) <i>p</i> -érték ^{a,b}	6 (2, 9) 0,0008		9 (4, 13) 0,0003	
NYHA osztály				
Stabil vagy javult NYHA stádiumú betegek százalékos aránya a 30. hónapban	68	61	66	56
Különbség a placebóhoz képest, (%) (95%-os CI) ^c <i>p</i> -érték ^c	9 (1, 16) 0,0217		13 (3, 22) 0,0121	
Rövidítések: 6-MWT = 6 perces sétateszt; KCCQ-OS = Kansas City cardiomyopathia kérdőív, LS = legkisebb négyzetek; CI = konfidenciaintervallum; SD = standard deviáció; SE = standard hiba; NYHA = New York Heart Association				
^a A haláleset miatt hiányzó értékeléshez (beleértve a szívátültetést és a bal kamrai segédeszköz elhelyezését), valamint az ATTR betegség progressziója miatt a járásképtelenséghez (csak a 6-MWT-re vonatkozik) az adatokat a megfigyelt változások legrosszabb 10%-ának ismételt mintavételezéséből számították be.				
^b MMRM (mixed-effect model repeated measures) modell alapján becslve.				
^c A Cochran-Mantel-Haenszel módszer alapján.				

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a hATTR amyloidosisban szenvedő gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a vutriszirán vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, „Gyermekek és serdülők” című bekezdését).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az Amvuttra farmakokinetikai tulajdonságait a vutriszirán plazma- és vizeletkoncentrációinak mérésével jellemezték.

Felszívódás

Subcutan alkalmazást követően a vutriszirán gyorsan felszívódik, a maximális plazmakoncentrációig (t_{max}) eltelt idő 3,0 óra (tartomány: 2,0–6,5 óra). A 3 havonta subcutan 25 mg javasolt adagolási rend mellett az átlagos (% variációs koefficiens [%CV]) egyensúlyi állapotú csúskoncentráció (C_{max}) 0,12 µg/ml (64,3%), a koncentráció–idő görbe alatti terület a 0. órától a 24. óráig (AUC_{0-24}) 0,80 µg·óra/ml (35,0%) volt. Ismételt negyedéves adagolást követően nem tapasztalták a vutriszirán felgyűlését a plazmában.

Eloszlás

A vutriszirán több mint 80%-ban kötődik a plazmafehérjékhez az embereknél a 3 havonta egyszer subcutan adott 25 mg-os dózis mellett megfigyelt koncentrációs tartományban. A vutriszirán plazmafehérje-kötődése koncentrációfüggő volt, és a vutriszirán koncentrációjának növekedésével csökkent (78% mellett 0,5 µg/ml-ről 19% mellett 50 µg/ml-re). A vutriszirán látszólagos központi kompartment eloszlási térfogatának (V_d/F) populációs becslése embereknél 10,2 l volt (% relatív standard hiba [RSE] = 5,71%). A vutriszirán elsősorban a májban oszlik el a subcutan adagolást követően.

Biotranszformáció

A vutrisziránt a májban az endo- és exonukleázok különböző méretű rövid nukleotid fragmentumokra metabolizálják. Embereknél nem voltak fő keringő metabolitok. *In vitro* vizsgálatok azt mutatják, hogy a vutrisziránt a CYP450 enzimek nem metabolizálják.

Elimináció

25 mg egyszeri subcutan dózist követően a medián látszólagos plazma clearance 21,4 (tartomány: 19,8–30,0) l/óra volt. A vutriszirán medián terminális eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) 5,23 (tartomány: 2,24–6,36) óra volt. 5–300 mg egyszeri subcutan dózist követően a vizeleten keresztül változatlan formában eliminált hatóanyag átlagos frakciója 15,4 és 25,4% között változott, az átlagos vese clearance 4,45 és 5,74 l/óra között változott a vutriszirán esetében.

Linearitás/nonlinearitás

Az 5–300 mg dózistartomány fölötti egyszeri subcutan dózist követően a vutriszirán C_{max} a dózissal arányosnak mutatkozott, míg az adagolás időpontjától végtelenig extrapolált koncentráció–idő görbe alatti terület (AUC_{inf}) és a koncentráció–idő görbe alatti terület az adagolás időpontjától az utolsó mérhető koncentrációig (AUC_{last}) kissé meghaladta a dózisarányos értéket.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Egészséges alanyoknál és hATTR amyloidosis (n=202) diagnosztizált betegeknek végzett populációs farmakokinetikai/farmakodinámiás elemzések dózisfüggő kapcsolatot mutattak az előrejelzett vutriszirán májbeli koncentrációk és a szérum TTR csökkenése között. A modell által előrejelzett medián egyensúlyi csúcs-, mélyponti és átlagos TTR-csökkenés rendre 88%, 86% és 87% volt, megerősítve a legmagasabbtól a legalacsonyabb szintig tartó minimális variabilitást a 3 hónapos adagolási intervallum során. A kovariáns-elemzés hasonló TTR-csökkenést jelzett enyhe és közepesen súlyos vesekárosodással, illetve enyhe májkárosodással élő betegeknek, illetve nem, rassz, TTR-stabilizátorok korábbi használata, genotípus (V30M vagy nem-V30M), életkor és testtömeg szerint.

Különleges betegcsoportok

Nem és faji hovatartozás

Klinikai vizsgálatok nem mutattak szignifikáns különbséget a nemi vagy a faji hovatartozás szerint az egyensúlyi farmakokinetikai paraméterek vagy a TTR-csökkenés szempontjából.

Idősek

A HELIOS-A vizsgálatban 46 (38%), vutrisziránal kezelt beteg volt 65 éves és idősebb, és e betegek közül 7 (5,7%) volt 75 éves és idősebb. A HELIOS-B vizsgálatban 299 (91,7%) vutrisziránal kezelt beteg volt ≥ 65 éves, medián életkoruk 77,0 év volt, és közülük 203 (62,3%) volt ≥ 75 éves. Nem volt szignifikáns különbség az egyensúlyi farmakokinetikai paraméterek vagy a TTR-csökkenés szempontjából.

Májkárosodás

Klinikai vizsgálatok szerint, a normál májfunkciójú betegekhez viszonyítva az enyhe májkárosodás (összibilirubin $\leq 1 \times \text{ULN}$ és GOT $> 1 \times \text{ULN}$, vagy összibilirubin $> 1,0\text{--}1,5 \times \text{ULN}$ és bármely GOT-érték) vagy közepes fokú májkárosodás (összibilirubin $> 1,5\text{--}3 \times \text{ULN}$ és bármely GOT-érték) nem volt hatással a vutriszirán-expozícióra vagy a TTR csökkenésére. A vutriszirán súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták.

Vesekárosodás

Klinikai vizsgálatok szerint a normál vesefunkciójú betegekhez viszonyítva az enyhe vagy közepes fokú vesekárosodás ($\text{eGFR} \geq 30 - < 90 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) nem volt hatással a vutriszirán-expozícióra vagy a TTR csökkenésére. A vutriszirán súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Általános toxikológiai adatok

A vutriszirán majmoknál $\geq 30 \text{ mg/kg}$ dózisban történő ismételt, havonta egyszeri subcutan alkalmazása a keringő TTR (akár 99%-os) és az A-vitamin (akár 89%-os) várt, tartós csökkenését eredményezte bármilyen nyilvánvaló toxikológiai eredmény nélkül.

Egyszeri havi ismételt adagolást követően patkányoknál legfeljebb 6 hónapig, majmoknál 9 hónapig az enyhe és következetes, nem káros szövettani változások a májban (májsejtek, Kupffer-sejtek), a vesében (vesetubulusok), a nyirokcsomókban és az injekció beadásának helyén (makrofágok) a vutriszirán elsődleges eloszlását és akkumulációját tükrözték. Nem azonosítottak azonban toxicitást a plazma AUC legfeljebb több mint 1000- és 3000-szeresénél, amikor a negyedéves dózizáshoz normalizálták és összehasonlították a maximális ajánlott humán dózison előrejelzett expozícióval.

Genotoxicitás/karcinogenitás

A vutriszirán nem fejtett ki semmilyen genotoxikus potenciált *in vitro* és *in vivo*. A vutriszirán patkányoknál és hím egereknél nem volt karcinogén. A 3, 9 vagy 18 mg/ttkg vutrisziránal havonta egyszer kezelt nőstény egerekben statisztikailag szignifikáns dózisfüggő tendenciát figyeltek meg a kombinált hepatocelluláris adenómák és karcinómák tekintetében, de ennek a hatásnak az emberre vonatkozó relevanciája nem ismert. A vutriszirán karcinogén potenciája alacsonynak tekinthető az összes toxicitási adatot figyelembe véve.

Reproduktív toxicitás

A vutriszirán nem aktív farmakológiai patkányoknál és nyulaknál, ami korlátozza e vizsgálatok előrejelző jellegét. A vutriszirán egy patkányspecifikus ortológja azonban nem befolyásolta a termékenységet és a korai embrionális fejlődést egy patkányokkal végzett kombinált vizsgálatban.

A vutriszirán hetente történő subcutan alkalmazása nem befolyásolta a termékenységet és a korai embrionális fejlődést a normalizált maximális ajánlott humán dózis több mint 300-szorosánál. Egy embriofoetalis vizsgálatban napi subcutan vutriszirán alkalmazása mellett vemhes patkányoknál megfigyelték az anya testtömegére, táplálkozására, a koraszülés és a beágyazódást követő magzatvesztés magasabb arányára gyakorolt mellékhatásokat, 10 mg/ttkg/nap anyai megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszint (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL) mellett, amely több mint 300-szorosa volt a 0,005 mg/ttkg/napi normalizált maximális ajánlott humán dózisnak. A magzati testtömeg $\geq 10 \text{ mg/ttkg/nap}$ dózis melletti nemkívánatos csökkenése és a megnövekedett csontrendszeri eltérések alapján a vutriszirán magzati NOAEL szintje 3 mg/ttkg/nap volt, amely a normalizált maximális ajánlott humán dózis 97-szerese.

Vemhes nyulakkal végzett embrio-foetalis fejlődési vizsgálatban nem figyeltek meg az embrio-foetalis fejlődésre gyakorolt mellékhatásokat $\leq 30 \text{ mg/ttkg/nap}$ vutriszirán mellett, amely a normalizált maximális ajánlott humán dózis több mint 1900-szorosa.

Egy prenatalis-postnatalis fejlődési vizsgálatban a subcutan vutrisziran 6 naponta történő alkalmazása nem gyakorolt hatást az utódok növekedésére és fejlődésére 20 mg/ttkg NOAEL mellett, amely a normalizált maximális ajánlott humán dózis több mint 90-szerese volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát
dinátrium-foszfát-dihidrát
nátrium-klorid
injekcióhoz való víz
nátrium-hidroxid (pH-érték beállítására)
foszforsav (pH-érték beállítására)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Előretöltött fecskendő (I-es típusú üveg), tűvédővel ellátott 29G-s rozsdamentes acél tűvel.

Az Amvuttra egy darab egyszer használatos, előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagban kerül forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1681/001

**9. AZ ELSŐ FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. szeptember 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Amvuttra 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
vutrisziran

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg vutrisziranának megfelelő vutrisziran-nátriumot tartalmaz 0,5 ml oldatban előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid, foszforsav, injekcióhoz való víz

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

25 mg/0,5 ml

1 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Subcutan alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri felhasználásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
Nem fagyasztható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1681/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Amvuttra

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ TÁLCAFEDÉL

1. A GYÓGYSZER NEVE

Amvuttra 25 mg oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
vutriszirán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Alnylam Netherlands B.V.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Subcutan alkalmazásra.
25 mg/0,5 ml
Kizárólag egyszeri felhasználásra.



A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Amvuttra 25 mg injekció
vutrisziran
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

25 mg/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Amvuttra 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben vutriszírán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdzi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Amvuttra és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Amvuttra alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Amvuttra-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Amvuttra-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Amvuttra és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Amvuttra hatóanyaga a vutriszírán.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Amvuttra?

Az Amvuttra a tranztiretin „amiloidózis” nevű betegség kezelésére szolgál. Ez a betegség családokban öröklődhet, de az öregedés is okozhatja. A tranztiretin amiloidózist a szervezetben található egyik fehérjével, a tranztiretin (TTR) fehérjével kapcsolatos problémák okozzák. Ezt a fehérjét elsősorban a máj állítja elő, és A-vitamint és egyéb anyagokat szállít a szervezetben.

Az ebben a betegségben szenvedőknél a TTR fehérje kis számai állnak össze, és hozzák létre az amiloidnak nevezett lerakódásokat. Az amiloid lerakódhat az idegekbe vagy azok köré, a szívbe és a szervezet egyéb helyeire, megakadályozva ezzel ezek normális működését. Ez okozza a betegség tüneteit.

Hogyan hat az Amvuttra?

Az Amvuttra a máj által termelt TTR fehérje mennyiségének csökkentésével fejti ki a hatását. Ami azt jelenti, hogy a vér kevesebb olyan TTR fehérjét tartalmaz, amelyek amiloidot tudnak képezni. Ez segíthet a betegség hatásainak enyhítésében.

Az Amvuttra kizárólag felnőtteknél alkalmazható.

2. Tudnivalók az Amvuttra alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Amvuttra-t:

- Ha korábban súlyos allergiás reakció alakult ki Önnél a vutrisziránra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőire.

Ha nem biztos ebben, beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt alkalmazná ezt a gyógyszert.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Alacsony A-vitamin szint a vérben és vitaminpótlás

Az Amvuttra csökkenti az A-vitamin szintjét a vérben.

Kezelőorvosa meg fogja kérni Önt arra, hogy naponta szedjen A-vitamint. Kérjük, kövesse kezelőorvosa utasításait az A-vitamin mennyiségét illetően.

Az alacsony A-vitamin-szint jelei lehetnek többek között: látásproblémák – különösen éjszaka –, szemszárazság, homályos vagy ködös látás.

- Ha látásának megváltozását vagy bármely más szemproblémát észlel az Amvuttra alkalmazása során, beszéljen kezelőorvosával. Előfordulhat, hogy kezelőorvosa szemorvoshoz küldi Önt vizsgálatra.

A túl magas és a túl alacsony A-vitamin-szint egyaránt károsíthatja a magzat fejlődését. Ezért a fogamzóképes korú nőknek ki kell zárniuk a terhességet az Amvuttra-kezelés megkezdése előtt, és hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (lásd alább a „Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás” című részt).

- Az A-vitamin-szint az Amvuttra utolsó adagja után több mint 12 hónapig alacsony maradhat.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben terhességet tervez. Az orvosa tájékoztatni fogja arról, hogy mielőtt teherbe esik, abba kell hagynia az Amvuttra és az A-vitamin-pótlást. Kezelőorvosa arról is gondoskodni fog, hogy az Ön A-vitamin-szintje visszaálljon a normális szintre, mielőtt megkísérelné a teherbe esést.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben várandós lett, bár ezt nem tervezte. Az orvosa leállítja az Amvuttra-kezelést. A terhesség első 3 hónapja alatt kezelőorvosa javasolni fogja, hogy hagyja abba az A-vitamin-pótlást. A terhesség utolsó 6 hónapja alatt, amennyiben a A-vitamin vérszintje még nem normalizálódott, kezelőorvosa mondhatja azt, hogy visszatérhet az A-vitamin-pótláshoz, mivel a terhesség utolsó 3 hónapjában fokozott az A-vitamin-hiány kockázata.

Gyermekek és serdülők

Az Amvuttra alkalmazása nem javasolt 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek és az Amvuttra

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és fogamzásgátlás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

Nem kaphat Amvuttra-t, ha terhes.

Fogamzóképes korban lévő nők

Az Amvuttra csökkenti a vér A-vitamin-szintjét. Az A-vitamin, ami szükséges a magzat normál fejlődéséhez (lásd a fenti „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontot).

- Ha Ön fogamzóképes nő, az Amvuttra-kezelés során hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia.
- Beszéljen a kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a megfelelő fogamzásgátlási módszerekről.
- Az Amvuttra-kezelés megkezdése előtt a terhesség lehetőségét ki kell zárni.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben terhességet tervez vagy várandós lett, bár ezt nem tervezte. Az orvosa az Amvuttra-kezelés leállítását fogja javasolni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a vutrisziran kiválasztódik-e az anyatejbe. Kezelőorvosa figyelembe fogja venni a kezelés lehetséges előnyeit az Ön szempontjából, illetve a szoptatás kockázatait a csecsemő szempontjából.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Amvuttra nem valószínű, hogy befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Kezelőorvosa ismertetni fogja, hogy vajon az Ön betegsége lehetővé teszi-e a biztonságos gépjárművezetést vagy gépek kezelését.

Az Amvuttra nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az Amvuttra-t?

Az Amvuttra-t beadhatja saját magának, vagy beadhatja gondozó vagy egészségügyi szakember.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek és/vagy gondozójának, hogyan készítsen el és adjon be egy Amvuttra adagot, mielőtt Ön ezt egyedül megtenné.

Az Amvuttra alkalmazására vonatkozó utasítások a betegtájékoztató végén található "Használati utasítás" című részben találhatóak.

Mennyi Amvuttra-t kell beadni?

Az Amvuttra ajánlott adagja 3 havonta egyszer 25 mg.

Hová adják be az injekciót?

Az Amvuttra-t a bőr alá adott injekcióként („szubkután injekció”) alkalmazzák a hasfal, a felkar (ha valaki más adja be az injekciót) vagy a comb területén.

Mennyi ideig kell alkalmazni az Amvuttra-t?

Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, hogy mennyi ideig kell alkalmaznia az Amvuttra-t. Ne hagyja abba az Amvuttra-kezelést, csak ha orvosa ezt mondja Önnek.

Ha az előírtnál több Amvuttra-t alkalmazott

Abban a valószínűtlen esetben, ha az előírtnál több adagot alkalmaz (túladagolás esetén), vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, akkor is, ha nem tapasztal tüneteket. A kezelőorvos ellenőrzi Önnél a mellékhatásokat.

Ha elfelejtette alkalmazni az Amvuttra-t

Ha egy adag kimaradt, adja be az Amvuttra-t a lehető leghamarabb. Ezt követően újra kell kezdeni az adagolást 3 havonta, a legutóbb beadott adagtól számítva.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ha Önnél a következők közül bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert:

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- Vörösség, fájdalom, viszketés, véralfutás vagy melegség az injekció beadásának helyén
- Az alkalikus foszfátáz és a glutamát-piruvát-transzamináz nevű májenzimek szintjének emelkedését mutató vérvizsgálatok

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Amvuttra-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén, tálcán, fedélen és a dobozon feltüntetett lejárati idő („Felh.”) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Nem fagyasztható!

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Amvuttra?

- A készítmény hatóanyaga a vutriszirán.
25 mg vutrisziránnal egyenértékű vutriszirán-nátriumot tartalmaz 0,5 ml oldatban előretöltött fecskendőnként.
- Egyéb összetevők: nátrium-dihidrogén-foszfát-dihidrát, dinátrium-foszfát-dihidrát, nátrium-klorid, és injekcióhoz való víz. Nátrium-hidroxid és foszforsav használható a pH-érték beállítására (lásd „Az Amvuttra nátriumot tartalmaz” a 2. pontban)

Milyen az Amvuttra külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A gyógyszer tiszta, színtelen vagy sárga színű oldatos injekció (injekció). Csomagonként egy darab gyógyszer használatos, előretöltött fecskendőt tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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@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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

HASZNÁLATI UTASÍTÁS
Amvuttra 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
vutrisziran
Egyadagos, előretöltött fecskendő tűvédővel

Az előretöltött fecskendő használata előtt olvassa el ezeket az utasításokat.

Az előretöltött fecskendő megértése

Az előretöltött fecskendő (a továbbiakban: fecskendő) eldobható és csak egyszer használható.

Alkalmazási mód

Minden doboz egy darab egyszer használatos Amvuttra fecskendőt tartalmaz. Minden Amvuttra fecskendő 25 mg vutrisziran tartalmaz, 3 havonta egyszer bőr alá történő beadásra (szubkután injekció).

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek és/vagy gondozójának, hogyan készítse el és adja be az Amvuttra adagját, mielőtt Ön ezt egyedül megtenné. Szükség esetén forduljon egészségügyi szakemberéhez vagy kezelőorvosához további útmutatásért és támogatásért.

Őrizze meg ezeket az utasításokat a fecskendőt használatáig.

Hogyan kell az Amvuttra-t tárolni?

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Nem fagyasztható!

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Fontos figyelmeztetések

Ne használja, ha a doboz sérült vagy a megbontás jelei látszanak rajta.

Ne használja a fecskendőt, ha az kemény felületre esett.

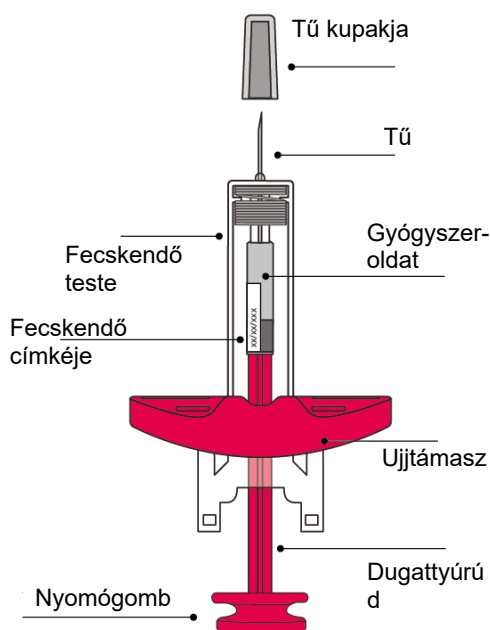
Ne érintse meg a dugattyúrúdat, amíg készen nem áll az injekció beadására.

Ne távolítsa el a tű kupakját addig, amíg készen nem áll az injekció beadására.

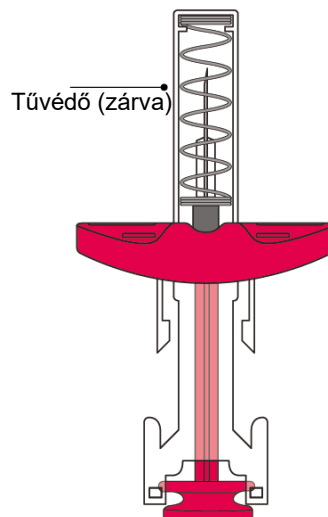
Soha **ne helyezze vissza** a fecskendő kupakját.

A fecskendő külleme alkalmazás előtt és után:

Alkalmazás előtt



Alkalmazás után



1. lépés: Készítse össze a szükséges eszközöket

Gyűjtse össze és helyezze a következő kellékeket (nincsenek mellékelve) egy tiszta, sima felületre:

- Alkoholos törlőkendő
- Gézlap vagy vattapamacs
- Ragtapesz
- Éles eszközök tárolására szolgáló tartály

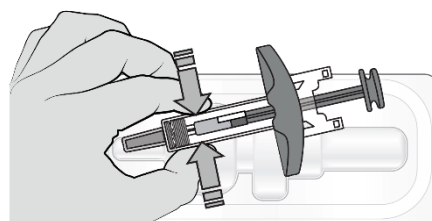


2. lépés: Készítse elő a fecskendőt

Ha hidegben tárolták, alkalmazás előtt legalább 30 percig hagyja a fecskendőt szobahőmérsékletre felmelegedni.

Ne melegítse a fecskendőt semmilyen más módon, pl. mikrohullámú sütőben, forró vízben vagy más hőforrás közelében.

A fecskendő testét megfogva vegye ki a fecskendőt a csomagolásból.



Ne érintse meg a dugattyúrudat, amíg készen nem áll az injekció beadására.
Ne használja a fecskendőt, ha az kemény felületre esett.
Ne távolítsa el a tű kupakját addig, amíg készen nem áll az injekció beadására.

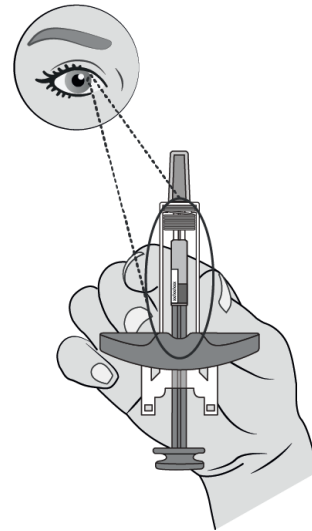
3. lépés: Ellenőrizze a fecskendőt

Ellenőrizze:

- ✓ A fecskendő nem sérült, például nem repedt vagy nem szivárog.
- ✓ A tű kupakja sértetlen és a fecskendőhöz van csatlakoztatva.
- ✓ A fecskendőben lévő gyógyszeroldat tiszta, színtelen vagy sárga.
- ✓ “Amvuttra 25 mg” felirat látható a fecskendő címkéjén.
- ✓ A lejárat dátumot a fecskendő címkéjén.

Normális, ha légbuborékokat lát a fecskendőben.

Ne használja a fecskendőt, ha bármilyen problémát talál a fecskendő és a gyógyszeroldat ellenőrzése közben.
Ne használja fel a lejárat dátum után.
Ne használja fel, ha a gyógyszeroldat szemcsés anyagot tartalmaz, zavaros vagy elszíneződött.
Ha bármilyen problémát észlel, forduljon a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

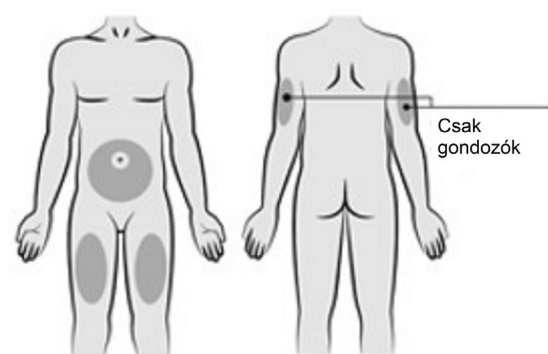


4. lépés: Válassza ki az injekció beadási helyét

Az injekció beadási helyét a következők közül választhatja ki:

- Has, kivéve a köldök körül 5 cm-en belüli részt.
- A combok elülső része.
- Ha valaki más adja be az injekciót, akkor a felkar hátsó része is használható.

Ne adja be az injekciót érzékeny, kipirosodott, duzzadt, zúzódott vagy kemény bőrfelületre, illetve a köldöktől számított 5 cm-es távolságon belül.

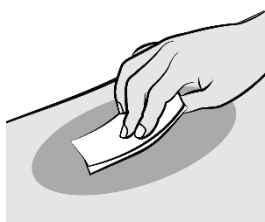


5. lépés: Előkészületek az injekció beadásához

Szappannal és vízzel mosson kezet, és tiszta törülközővel alaposan szárítsa meg.



Tisztítsa meg a kiválasztott injekció beadási helyét alkoholos törlővel.



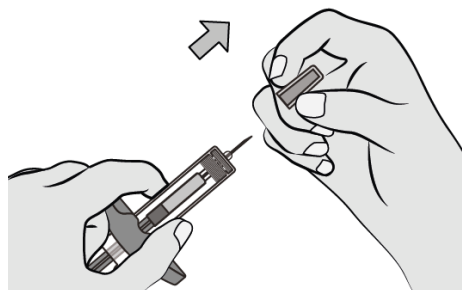
Beadás előtt hagyja a bőrt levegőn megszáradni. Tisztítás után kerülje az injekció beadási helyének megérintését vagy fújását.

6. lépés: Vegye le a tű kupakját

Fogja meg a fecskendő testét az egyik kezével.

Egyenesen húzza le a tű kupakját a másik kezével, és azonnal dobja ki a tű kupakját.

Normális, ha egy csepp folyadékot lát a tű hegyén.



Ne érintse meg a tűt és ne érintse semmilyen felülethez.

Ne helyezze vissza a kupakot a fecskendőre.

Ne húzza a dugattyúrudat.

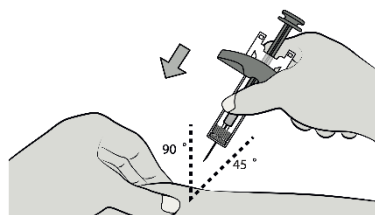
Ne használja a fecskendőt, ha az kemény felületre esett.

7. lépés: Szúrja be a tűt

Szabad kezével finoman csípje össze a megtisztított bőrt az injekció beadási helye körül, hogy az injekció beadásához bőrredőt képezzen.

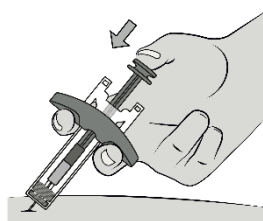


45–90°-os szögben szúrja be teljesen a tűt az összecsispított bőrbe.



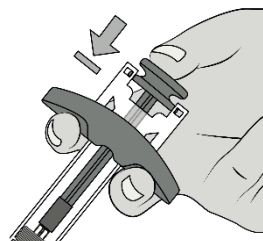
8. lépés: Injekciózza be a gyógyszert

A nyomógomb segítségével nyomja le a dugattyúrudat, miközben megfogja az ujjtámaszt.



Az összes gyógyszeroldat beadásához nyomja le teljesen a dugattyúrudat, amíg megy.

Az adag beadásához a dugattyúrudat **teljesen** le kell nyomni.

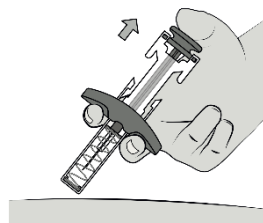


9. lépés: Engedje el a dugattyúrudat

Engedje el a dugattyúrudat, hogy a tűvédő beburkolja a tűt.

Húzza ki a fecskendőt a bőrből.

Ne akadályozza a dugattyúrúd mozgását.
Ne húzza le a tűvédőt. A tűvédő automatikusan elfedi a tűt.



10. lépés: Ellenőrizze az injekció beadási helyét

helyét

Egy kis mennyiségű vér vagy folyadék lehet az injekció beadási helyén.

Ebben az esetben nyomja le az injekció beadási helyét egy gézlappal vagy vattapamaccsal, amíg a vérzés el nem áll.

Kerülje az injekció beadási helyének dörzsölését.

11. lépés: A fecskendő ártalmatlanítása

A használt fecskendőt **azonnal dobja** éles eszközök tárolására szolgáló tartályba.

A fecskendőket **csak éles eszközök tárolására szolgáló tartályba** szabad kidobni.

