VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Amvuttra 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur vutrisiran natríum sem jafngildir 25 mg vutrisiran í 0,5 ml lausn.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus eða gul lausn (pH um það bil 7; osmólalstyrkur 210 til 390 mOsm/kg).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Amvuttra er ætlað til meðferðar við arfgengum transtýretín mýlildissjúkdómi (hATTR amyloidosis) hjá fullorðnum einstaklingum með fjöltaugakvilla af stigi 1 eða stigi 2.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal aðeins hefjast undir umsjón læknis sem hefur þekkingu á meðferð mýlildissjúkdóms. Hefja skal meðferð eins fljótt og unnt er á sjúkdómsferlinu til að koma í veg fyrir uppsafnaða örorku.

<u>Skammtar</u>

Ráðlagður skammtur af Amvuttra er 25 mg með inndælingu undir húð á 3 mánaða fresti.

Mælt er með að sjúklingar sem fá lyfjameðferð með Amvuttra taki inn u.þ.b. en ekki umfram 2.500 til 3.000 alþjóðlegar einingar (a.e.) af A-vítamínuppbót á dag (sjá kafla 4.4).

Læknirinn á að taka ákvörðun um áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum með fjöltaugakvilla sem hefur ágerst í stig 3 á grundvelli mats á heildarávinningi og heildaráhættu.

Gleymdur skammtur
Ef skammtur gleymist skal gefa Amvuttra eins fljótt og auðið er. Halda skal lyfjagjöf áfram á 3 mánaða fresti talið frá síðasta skammti sem var gefinn.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir
Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki er þörf á að aðlaga skammtinn hjá sjúklingum sem þjást af vægri lifrarskerðingu (heildarbílírúbín ≤ 1 x efri eðlileg mörk (ULN) og aspartat amínótransferasi (ASAT) > 1 x ULN eða heildarbílírúbín > 1,0 til 1,5 x ULN og hvaða ASAT sem er). Vutrisiran hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með meðalmikla til verulega lifrarskerðingu og má eingöngu nota handa þessum sjúklingahópi ef væntanlegur klínískur ávinningur er meiri en hugsanleg áhætta (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi
Engin aðlögun á skammti er nauðsynleg fyrir sjúklinga með væga eða meðalmikla nýrnaskerðingu (áætlaður gaukulsíunarhraði [eGFR] ≥ 30 til < 90 ml/mín./1,73m^2). Vutrisiran hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega nýrnaskerðingu eða nýrnasjúkdóm á lokastigi og má eingöngu nota handa þessum sjúklingahópi ef væntanlegur klínískur ávinningur er meiri en hugsanleg áhætta (sjá kafla 5.2).

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Amvuttra hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Amvuttra er eingöngu til notkunar undir húð.

Heilbrigðisstarfsmaður, sjúklingur eða umönnunaraðili geta gefið Amvuttra.

Sjúklingar og umönnunaraðilar geta gefið Amvuttra með inndælingu eftir að heilbrigðisstarfsmaður hefur leiðbeint þeim um viðeigandi tækni til að gefa inndælingu undir húð.

Lyfið er tilbúið til notkunar og er einungis einnota.

Skoða skal lausnina með tilliti til agna og litabreytinga. Notið ekki lyfið ef litabreytingar eða agnir eru til staðar.

Ef lyfið er geymt í kæli skal láta áfylltu sprautuna volgna áður en lyfið er gefið með því að láta öskjuna standa við stofuhita í um það bil 30 mínútur.

- Gefa á inndælinguna undir húð á einn af eftirfarandi stöðum: kvið, læri eða upphandlegg. Ef gefa á inndælinguna í upphandlegg skal heilbrigðisstarfsmaður eða umönnunaraðili gefa inndælinguna. Ekki á að gefa Amvuttra í örvef eða svæði sem eru rauð, bólgin eða þrútin.
- Við inndælingu í kvið á að forðast svæðið kringum naflann.

4.3 Frábendingar

Verulegt ofnæmi (t.d. bráðaofnæmi) fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

A-vítamínskortur

Með því að lækka transtýretínprótein í sermi veldur Amvuttra meðferð lægri sermisgildum A-vítamíns (retínóls) (sjá kafla 5.1). Leiðrétta skal sermisgildi A-vítamíns sem eru undir eðlilegum neðri mörkum og hvers kyns augneinkenni eða teikn um A-vítamínskort á að meta áður en meðferðin með Amvuttra hefst.

Sjúklingar sem fá Amvuttra eiga að taka inn A-vítamínuppbót sem nemur u.þ.b. en ekki umfram 2.500 til 3.000 a.e. á dag til að draga úr hugsanlegri hættu á einkennum í augum vegna A-vítamínskorts. Mælt er með að vísa sjúklingi í mat hjá augnlækni ef hann sýnir einkenni í augum sem benda til A-vítamínskorts, m.a. minnkuð næturjón eða næturblinda, þrálátur augnþurrkur, bólga í augum, bólga eða sáramyndun í glæru, þykknun glæru eða götun glæru.
Á fyrstu 60 dögum meðgöngu geta bæði of há og of lág A-vítamín gildi valdið aukinni hættu á vansköpun fósturs. Þess vegna skal útiloka þungun áður en meðferð með Amvuttra hefst og konur á barneignaraldri skulu nota öruggar getnaðarvarnir (sjá kafla 4.6). Ef þungun er fyrirhuguð skal hætta notkun Amvuttra og A-vítamínuppbótar og viðhafa eftirlit með sermisgildum A-vítamíns þar til eðlilegum gildum er náð áður getnaður er reyndur. Sermisgildi A-vítamíns gætu haldist lækkuð í meira en 12 mánuði eftir síðasta skammt af Amvuttra.

Ef þungun verður án þess að vera fyrirhuguð skal hætta notkun Amvuttra (sjá kafla 4.6). Ekki er hægt að ráðleggja hvort halda skuli áfram eða hætta uppbót með A-vítamíni á fyrsta þriðjungi meðgöngu sem ekki er fyrirhuguð. Ef A-vítamínuppbót er haldið áfram skal dagskammtur ekki vera umfram 3.000 a.e. á dag vegna þess að upplýsingar skortir sem styðja við hærri skammta. Þaðan í frá skal halda áfram með uppbót með 2.500 til 3.000 a.e. af A-vítamíni á dag á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu ef sermisgildi A-vítamíns eru enn ekki orðin eðlileg á ný vegna aukinnar hættu á A-vítamínskorti á síðasta þriðjungi meðgöngu.

Ekki er þekkt hvort A-vítamínuppbót á meðgöngu sé nægileg til þess að koma í veg fyrir A-vítamínskort ef þungaða konan fær áfram Amvuttra. Hins vegar er hækkun A-vítamínuppbótar umfram 3.000 a.e. á dag ekki líkleg til þess að leiðrétta sermisgildi retínóls vegna verkunarháttar Amvuttra og hún getur verið skaðleg fyrir móður og fóstur.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar, klínískar rannsóknir á milliverkunum. Ekki er búist við að vutrisiran valdi milliverkunum eða verði fyrir áhrifum af hemlum eða virkjum cýtókróm P450 ensíma eða að lyfið tempri verkun lyfjaferja. Þess vegna er ekki búist við marktækum milliverkunum vutrisirans og annarra lyfja.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Meðferð með Amvuttra lækkar sermisgildi A-vítamíns. Bæði of há og of lág A-vítamíngildi geta valdið aukinni hættu á vansköpun fósturs. Því skal útiloka þungun áður en meðferðin er hafin og mælt er með að konur á barneignaraldri noti örugga getnaðarvörn. Ef þungun er fyrirhuguð skal hætta notkun Amvuttra og A-vítamínuppbótar og viðhafa eftirlit með sermisgildum A-vítamíns þar til eðlilegum gildum er náð áður en getnaður er reyndur (sjá kafla 4.4). Sermisgildi A-vítamíns gætu haldist lækkuð í meira en 12 mánuði eftir síðasta meðferðarskammt.

Meðganga

Engan upplýsingar liggja fyrir um notkun Amvuttra á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknum nægja ekki til að segja fyrir um eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Vegna hugsanlegra vansköpunarvaldandi áhrifa vegna ójafnvægis á A-vítamíngildum, skal ekki nota Amvuttra á meðgöngu. Sem varúðarráðstöfun skal mæla gildi A-vítamíns (sjá kafla 4.4) og stýrihormóns skjaldkirtils (TSH) snemma á meðgöngunni. Hafa skal náið eftirlit með fóstrinu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngunnar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort vutrisiran skiljist út í brjóstamjólk. Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um útskilnað vutrisirans í móðurmjólk dýra (sjá kafla 5.3).

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Amvuttra.

Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif Amvuttra á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir bentu ekki til neinna merkjanlegra áhrifa á frjósemi karl- eða kvendýra (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Amvuttra hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Á HELIOS-A 18 mánaða meðferðartímabilinu voru algengust aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Amvuttra verkur í útlimum (15%) og liðverkir (11%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp eftir MedDRA kjörheitum samkvæmt MedDRA líffæraflokkum eftir tíðni. Eftirtaldir flokkar eru notaðir til að túlka tíðni aukaverkana:

- Mjög algengar (≥ 1/10)
- Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)
- Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Tafla 1: Aukaverkanir sem voru tilkynntar fyrir Amvuttra

Líffæraflokkur	**Aukaverkanir**	**Tíðni**
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði[a]	Algengar
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkur	Mjög algengar
	Verkur í útlimum	Mjög algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað[b]	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Aukinn alkalískur fosfatasi í blóði	Algengar
[a] Felur í sér mæði, áreynslumæði og köstótt næturmæði [b] Tilkynnt einkenni voru meðal annars mar, roði, verkur, kláði og hitatilfinning. Viðbrögð á stungustað voru væg, tímabundin og leiddu ekki til þess að meðferð væri hætt		

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ónæmissvörun
Á HELIOS-A 18 mánaða meðferðartímabilinu mynduðu 4 (3,3%) sjúklingar sem voru meðhöndlaðir með Amvuttra mótefni gegn lyfinu (anti-drug antibodies (ADA)). Mótefnatítrar gegn lyfinu voru lágir og skammvinnir og gáfu ekki vísbendingu um áhrif á klíníska verkun, öryggi, lyfjahvörf eða lyfhrif vutrisirans.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Viðauki V.

4.9 Ofskömmtun

Ef ofskömmtun á sér stað er mælt með að haft sé eftirlit með sjúklingnum og fylgst sé með teiknum og einkennum um aukaverkanir til að hægt sé að veita einkennameðferð, eins og við á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun:, Önnur lyf með verkun á taugakerfið, ATC-flokkur: N07XX18

Verkunarháttur

Amvuttra inniheldur vutrisiran, sem er tvístrengja efnafræðilega stöðug stutt inngrips (interfering) ríbósakjarnsýra (siRNA), sem hefur sérstaka sækni í afbrigði og villigerða transtýretín *(TTR)* mRNA og er samgilt tengd bindli sem inniheldur þrjár *N* - asetýlgalaktósamín (GalNAc) leifar til að stuðla að flutningi siRNA til lifrarfruma.

Náttúrulegt ferli sem kallað er RNA inngrip (RNAi), veldur því að vutrisiran orsakar hvörfunarniðurbrot *TTR* mRNA í lifur og leiðir til lækkunar á afbrigðum og villigerðum TTR próteins í sermi.

Lyfhrif

Meðaltal TTR í sermi lækkaði strax á degi 22, með meðaltal TTR lækkunar nálægt jafnvægi u.þ.b. 73% eftir 6 vikur. Með endurteknum 25 mg skammti á þriggja vikna fresti var meðallækkun TTR í sermi 83% eftir 9 mánaða meðferð og 88% eftir 18 mánaða meðferð. Svipaðar TTR lækkanir komu fram óháð arfgerð (V30M eða ekki V30M), fyrri notkun TTR stöðugleikaaukandi efna, þyngd, kyni, aldir eða kynþætti.

TTR í sermi er ferja fyrir retínólbindiprótein 4, sem er aðalflutningsefni A-vítamíns í blóðinu. Amvuttra lækkaði gildi A-vítamíns með lækkun hámarksgilda við jafnvægi að meðaltali um 70% og lágmarksgilda um 63% (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Verkun og öryggi

Verkun Amvuttra var rannsökuð í víðtækri, slembaðri, opinni rannsókn (HELIOS-A) hjá fullorðnum sjúklingum með arfgengan hATTR mýlildissjúkdóm og fjöltaugakvilla. Sjúklingum var slembiraðað 3:1 til að fá 25 mg af Amvuttra (N=122) undir húð á 3 mánaða fresti eða 0,3 mg/kg af patirisani (N=42) í bláæð á þriggja vikna fresti. Meðferðartími rannsóknarinnar náði yfir 18 mánuði með tveimur greiningum, eftir 9 mánuði og eftir 18 mánuði. Níutíu og sjö af hundraði (97%) sjúklinga sem fengu meðferð með Amvuttra luku að minnsta kosti 18 mánuði af meðferðunum sem þeim var úthlutað (vutrisiran eða patisiran). Mat á verkum var byggt á samanburði á vutrisiran hópi rannsóknarinnar og utanaðkomandi lyfleysuhópi (lyfleysuhópur úr APOLLO 3. stigs rannsókninni) sem samanstóðu af svipuðu sjúklingaþýði með hATTR mýlildissjúkdóm og fjöltaugakvilla. Mat á því hvort lækkun TTR í sermi væri ekki lakari var byggt á samanburði á vutrisiran hópnum og patisiran hópnum innan sömu rannsóknarinnar.

Í byrjun rannsóknarinnar var miðgildi aldurs sjúklinga sem fengu Amvuttra 60 ár (á bilinu 34 til 80 ára), 38% voru ≥ 65 ára og 65% sjúklinganna voru karlar. Tuttugu og tvö (22) mismunandi afbrigði TTR voru tekin fyrir: V30M (44%), T60A (13%), E89Q (8%), A97S (6%), S50R (4%), V122I (3%), L58H (3%) og önnur (18%). Tuttugu af hundraði (20%) sjúklinga voru með V30M arfgerðina og snemmbær einkenni (< 50 ára að aldri). Í upphafi voru 69% sjúklinga með sjúkdóm á stigi 1 (óskerta

hreyfigetu, vægan skynrænan, hreyfitengdan og ósjálfráðan taugakvilla í neðri útlimum), og 31% voru með sjúkdóm á stigi 2 (aðstoð við hreyfingar nauðsynleg, í meðallagi skerðing í neðri útlimum, efri útlimum og búk). Enginn sjúklingur var með sjúkdóm á stigi 3. Sextíu og einn af hundraði (61%) sjúklinganna höfðu þegar fengið meðferð með stöðuleikaaukandi efnum við fjórhliða TTR (TTR tetramer). Samkvæmt flokkun New York Heart Association (NYHA) á hjartabilun voru 9% sjúklinga í flokki I og 35% sjúklinga í flokki II. Þrjátíu og þrír af hundraði (33%) sjúklinganna uppfyllti fyrirfram skilgreind skilyrði fyrir hjartakvilla (skilgreindir sem ≥ 13 mm veggþykkt vinstri slegils (LV) í upphafi án sögu um háþrýsting eða sjúkdóm í ósæðarloku).

Aðalendapunktur verkunar var breytingin frá upphafi rannsóknarinnar og þar til 18 mánuðir voru liðnir á mNIS+7 (modified Neuropathy Impairment Score+7). Þessi endapunktur er samsett mæling fjöltaugakvilla í hreyfikerfi, skynfærum og ósjálfráðu taugakerfi, þar með talið mat á hreyfistyrk og viðbrögðum, megindleg prófun á skynfærum, rannsóknir á taugaleiðni og blóðþrýstingi í réttstöðu. Stigin voru á bilinu 0 til 304 og hærri stig benda til versnandi skerðingar.

Breytingin, frá upphafi rannsóknarinnar og þar til 18 mánuðir voru liðnir, sem varð á heildarstigafjölda Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN) var metin sem aukaendapunktur. Spurningalistinn Norfolk QoL-DN (svör sjúklinganna) nær yfir þætti sem tengjast litlum og stórum taugaþráðum og starfsemi ósjálfráða taugakerfisins, einkennum fjöltaugakvilla og athafnasemi í daglegu lífi. Heildarstigafjöldi var á bilinu -4 til 136 og hærri stig standa fyrir versnandi lífsgæði.

Aðrir aukaendapunktar voru meðal annars gönguhraði (10 metra gönguprof), næringarstaða (mBMI), geta til athafna daglegs lífs og félagsleg þátttaka sem sjúklingar sögðu sjálfir frá (Rasch-Built Overall Disability Scale [R-ODS]).

Meðferð með Amvuttra í HELIOS-A rannsókninni sýndi tölfræðilega marktækan ávinning hvað varðar alla endapunkta (tafla 2 og mynd 1) samkvæmt mælingum frá upphafi fram að mánuði 9 og 18, samanborið við utanaðkomandi lyfleysuhópinn í APOLLO rannsókninni (allir $p < 0,0001$).

Lágmarkshlutfall lækkunar TTR miðað við tíma eftir 18 mánuði var 84,7% fyrir vutrisiran og 80,6 % fyrir patisiran. Hlutfallslækkun TTR í sermi hjá vutrisiran hópnum var ekki lakari (samkvæmt fyrirfram skilgreindum skilyrðum) en hjá patisiran hópnum innan rannsóknarinnar eftir 18 mánuði með mismun að miðgildi sem nam 5,3% (95% CI 1,2%; 9,3%).

Tafla 2: Samantekt á klínískum verkunarniðurstöðum HELIOS-A rannsóknarinnar

Endapunktur[a]	Upphaf, meðaltal (SD)		Breyting frá upphafi, LS mean (SEM)		Amvuttra-lyfleysa[b] Meðferðar-munur, LS mean (95% CI)	*p*-gildi
	Amvuttra N=122	Lyfleysa[b] N=77	Amvuttra	Lyfleysa[b]		
Mánuður 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 metra gönguþróf (m/sek.)[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
Mánuður 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 metra gönguþróf (m/sek.)[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]	1.057,5 (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

Skammstafanir: CI=öryggisbil; LS mean=meðalgildi minnstu kvaðrata; mBMI=aðlagaður líkamsþyngdarstuðull; mNIS=aðlagað skerðingarstig vegna fjöltaugakvilla; QoL-DN=lífsgæði – fjöltaugakvilli tengdur sykursýki; SD=staðalfrávik; SEM=staðalskekkja meðalgildis

[a] Allir endapunktar eftir 9 mánuði voru greindir með greiningu á tvíveldissamstæðu (ANCOVA) með fjölþættri reikningsaðferð (MI) og allir endapunktar eftir 18 mánuði voru greindir með blönduðu líkani með endurteknum mælingum (MMRM)

[b] Utanaðkomandi lyfleysuhópur úr slembaðri APOLLO samanburðarrannsókn

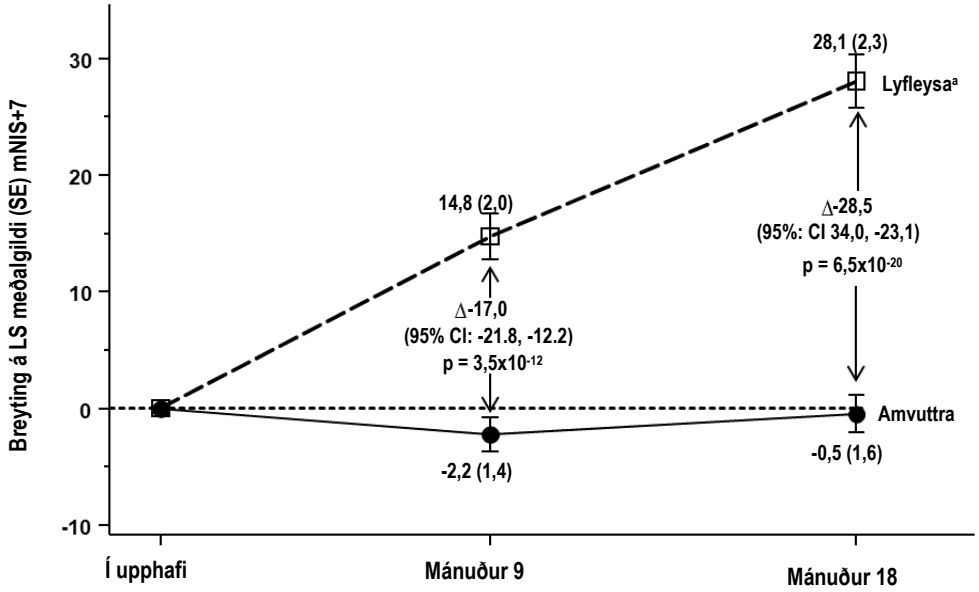
[c] Lægri tala gefur til kynna minni skerðingu/færri einkenni

[d] Hærri tala gefur til kynna minni örorku/minni skerðingu

[e] mBMI: líkamsþyngdarstuðull (BMI; kg/m^2) margfaldaður með þéttni albúmíns í sermi (g/l); hærri tala gefur til kynna betri næringarstöðu.

[f] Hærri tala gefur til kynna minni örorku/minni skerðingu

Mynd 1: Breyting á mNIS+7 frá upphafi (mánuður 9 og mánuður 18)



Ekki metanlegt			
Lyfleysa[a]	77	67	51
Amvuttra	122	114	112

Lækkun á mNIS+7 gefur til kynna ávinning
Δ gefur til kynna meðferðarmun á milli hópa, sýndur sem breyting á meðalgildi minnstu kvaðrata (95% CI) fyrir AMVUTTRA – utanaðkomandi lyfleysuhópur
Allir endapunktar eftir 9 mánuði voru greindir með greiningu á tvíveldissamstæðu (ANCOVA) með fjölþættri reikningsaðferð (MI) og allir endapunktar eftir 18 mánuði voru greindir með blönduðu líkani með endurteknum mælingum (MMRM
[a] Utanaðkomandi lyfleysuhópur úr slembaðri APOLLO samanburðarrannsókn

Sjúklingar sem fengu Amvuttra sýndu svipaðan ávinning samanborið við lyfleysu hvað varðar heildarstig í mNIS+7 og Norfolk QoL-DN eftir 9 mánuðir og 18 mánuði hjá öllum undirhópum, meðal annars m.t.t. aldurs, kyns, kynþáttar og landsvæðis, NIS stigs, stöðu V30M arfgerðar, fyrri notkunar TTR stöðugleikaaukandi efna, sjúkdómsstigs og sjúklinga með eða án fyrirfram skilgreind skilyrði fyrir hjartakvilla.

Natrínræsipeptíð (N-terminal prohormone-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP)) er lífmerki sem hefur forspárgildi hvað varðar hjartakvilla. Grunngildi NT-proBNP (margfeldismeðaltal) voru 273 ng/l hjá sjúklingum sem fengu Amvuttra og 531 ng/l hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Eftir 18 mánuði lækkaði margfeldismeðaltal NT-proBNP um 6% hjá sjúklingum sem fengu Amvuttra á meðan það hækkaði um 96% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Miðlægt mat á hjartaómmyndum sýndi breytingar á veggþykkt vinstri slegils (LV) (meðalmismunur minnstu kvaðrata: -0,18 mm [95% CI -0,74; 0,38]) og langlægri spennu (longitudinal strain) (meðalmismunur minnstu kvaðrata: -0,4% [95% CI -1,2; 0,4]) við meðferð með Amvuttra samanborið við lyfleysu.

Þrátt fyrir gildi sem fram komu fyrir NT-proBNP og veggþykkt vinstri slegils á enn eftir að staðfesta klínískan ávinning með tilliti til hjartavöðvakvilla.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á vutrisirani hjá öllum undirhópum barna með arfgengan mýlildissjúkdóm (hATTR amyloidosis) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf Amvuttra voru skilgreind með mælingum á þéttni vutrisirans í plasma og í þvagi.

Frásog

Eftir gjöf undir húð frásogast vutrisiran hratt og tími fram að hámarksþéttni í plasma (t_{max}) er 3,0 (bil: 2,0 til 6,5) klukkustundir. Við ráðlagðan skammt sem er 25 mg á 3 mánaða fresti undir húð voru meðaltal (% breytileikastuðull [%CV]) hámarksþéttni við jafnvægi (C_{max}) 0,12 µg/ml (64,3%) og flatarmál undir þéttni-tímalínunni frá 0 til 24 klst. (AUC_{0-24}) 0,80 µg·klst./ml (35,0%). Engin uppsöfnun vutrisirans átti sér stað í plasma eftir endurtekna skammta ársfjórðungslega.

Dreifing

Binding vutrisirans við plasmaprótein er meira en 80% á því þéttnibili sem fram hefur komið hjá mönnum við 25 mg skammt undir húð á 3 mánaða fresti. Binding vutrisirans við plasmaprótein var háð þéttni og minnkaði með hækkaðri þéttni vutrisirans (frá 78% við 0,5 µg/ml til 19% við 50 µg/ml). Þýðismat á dreifingarrúmmáli (apparent central compartment volume of distribution) (Vd/F) fyrir vutrisiran í mönnum var 10,2 l (% hlutfallsleg staðalskekkja [RSE]=5,71%). Vutrisiran dreifist aðallega í lifur eftir skömmtun undir húð.

Umbrot

Vutrisiran umbrotnar af völdum innrænna og útrænna núkleasa niður í stutt og mislöng núkleótíðabrot í lifrinni. Engin mikilvæg umbrotsefni voru í blóðrás hjá mönnum. Rannsóknir *in vitro* benda til þess að vutrisiran umbrotni ekki fyrir tilstilli CYP450 ensíma.

Brotthvarf

Eftir einn 25 mg skammt undir húð er miðgildi úthreinsunar í plasma 21,4 (bil: 19,8; 30,0) l/klst. Miðgildi loka helmingunartíma brotthvarfs ($t_{1/2}$) fyrir vutrisiran var 5,23 (bil: 2,24; 6,36) klst. Eftir einn skammt undir húð með 5 til 300 mg var meðalhlutfallið af óbreyttu virku efni sem skilst úr í þvagi á bilinu 15,4 til 25,4% og meðaltal úthreinsunar í nýrum var á bilinu 4,45 til 5,74 l/klst. fyrir vutrisiran.

Línulegt/ólínulegt samband

Eftir staka skammta undir húð á 5 til 300 mg skammtabilinu koma fram að C_{max} vutrisirans var skammtaháð en flatarmál undir þéttni-tíma ferlinu frá skömmtun framreiknað í það endalausa (AUC_{inf}) og flatarmál undir þéttni-tíma ferli frá skömmtun fram að síðustu mælanlegu þéttni (AUC_{last}) var lítillega meira en skammtaháð.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Greiningar á þýðislyfjahvörfum/lyfhrifum hjá heilbrigðum einstaklingum með hATTR mýlildissjúkdóm (n=202) sýndu skammtaháð tengsl á milli áætlaðrar þéttni vutrisirans í lifur og lækkunar TTR í sermi. Miðgildi lækkunar TTR við hámarksgildi við jafnvægi var 88%, við lággildi 86% og meðallækkun TTR var 87% áætlað með reiknilíkani sem staðfestir lágmarks breytingu á milli hámarks- og lággilda á 3-mánaða skammtatímabilinu. Greining stýribreyta benti til svipaðrar lækkunar TTR hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi og vægt skerta lifrarstarfsemi, svo og miðað við kyn, kynþátt, fyrri notkun TTR stöðugleikaaukandi efna, arfgerð, (V30M eða ekki V30M), aldur og þyngd.

Sérstakir sjúklingahópar

Kyn og kynþáttur
Klínískar rannsóknir leiddu ekki í ljós marktækan mun á mæligildum lyfjahvarfa eða TTR lækkun við jafnvægi hvað varðar kyn eða kynþátt.

Aldraðir
Í HELIOS-A rannsókninni voru 46 (38%) sjúklingar sem fengu meðferð með vutrisiran ≥ 65 ára og af þeim voru 7 (5,7%) sjúklingar ≥ 75 ára. Enginn marktækur munur var á mæligildum lyfjahvarfa við jafnvægi eða TTR lækkun milli sjúklingum sem voru yngri en 65 ára og 65 ára eða eldri.

Skert lifrarstarfsemi
Greining á lyfjahvörfum og lyfhrifum hjá rannsóknarþýði leiddi ekki í ljós nein áhrif vægrar skerðingar á lifrarstarfsemi (heildarbílírúbín ≤ 1 x ULN og ASAT > 1 x ULN, eða heildarbílírúbín > 1,0 til 1,5 x ULN og hvaða gildi ASAT sem er) á útsetningu fyrir vutrisirani eða TTR lækkun samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Vutrisiran hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með meðalmikla til verulega skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi
Greining á lyfjahvörfum og lyfhrifum hjá rannsóknarþýði leiddi ekki í ljós nein áhrif vægrar eða meðalmikillar skerðingar á nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 30 til < 90 ml/mín./1,73m^2) á útsetningu fyrir vutrisirani eða TTR lækkun samanborið við sjúklinga sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi. Vutrisiran hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almenn eiturefnafræði

Endurtekin gjöf undir húð með ≥ 30 mg/kg einu sinni í mánuði hjá öpum olli eins og við var búist lækkun TTR í blóðrás (allt að 99%) og A-vítamíns (allt að 89%) án þess að valda sýnilegum eiturverkunum.

Eftir mánaðarlega endurtekna skammta í allt að 6 mánuði hjá rottum og 9 mánuði hjá öpum endurspegluðu vægar og samfelldar vefjafræðilegar breytingar án aukaverkana, í lifur (lifrarfrumur, Kupffer frumur), nýrum (nýrnapíplur), eitlum og á stungustöðum (stórátfrumur) aðaldreifingu og uppsöfnun vutrisirans. Hins vegar sáust engar eiturverkanir við allt að meira en 1.000- og 3.000-falt hærra AUC í plasma við staðlaða ársfjórðungslega skammta samanborið við útsetningu sem gert er ráð fyrir við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Eiturverkanir á erfðaefni/krabbameinsvaldandi áhrif

Vutrisiran sýndi ekki eiturverkanir á erfðaefni *in vitro* og *in vivo*. Vutrisiran var ekki krabbameinsvaldandi hjá rottum og karlkyns músum. Hjá kvenkyns músum sem fengu 3, 9 eða 18 mg/kg skammt einu sinni í mánuði sást tölfræðilega marktæk skammtaháð leitni fyrir samanlögð kirtilæxli og krabbameinsæxli í lifur en klínískt mikilvægi þess fyrir menn er óljóst. Tilhneiging vutrisirans til krabbameinsvaldandi áhrifa er talin lítil ef tekið er tillit til allra gagna um eiturverkanir.

Eiturverkanir á æxlun

Vutrisiran er ekki lyfjafræðilega virkt hjá rottum og kanínum, sem takmarkar forspárgildi þessara rannsókna. Samt sem áður hafði einn skammtur af lyfi samsvarandi vutrisirani, sem er sértækt fyrir rottur, engin áhrif á frjósemi og snemmþroska fósturs í samþættaðri rannsókn á rottum.

Vikuleg gjöf vutrisirans undir húð hafði engin áhrif á frjósemi og snemmþroska við meira en 300-faldan venjulegan ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn. Í rannsókn á fósturvísum og fóstrum við daglega gjöf vutrisiran skammts undir húð hjá fangfullum rottum komu fram aukaverkanir hvað varðar

líkamsþyngd móðurdýrsins, fæðuupptöku, hækkum snemmbúins fangláts og fósturláts eftir hreiðrun með mörk fyrir engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) á móðurdýrið sem námu 10 mg/kg/dag, sem var meira en 300-faldur venjulegur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn sem nemur 0,005 mg/kg/dag. Byggt á aukaverkun hvað varðar lækkun líkamsþyngdar fósturs og auknum frávikum í beinagrind við ≥ 10 mg/kg/dag voru mörk fyrir engin merkjanleg skaðleg áhrif vutrisiran 3 mg/kg/dag sem er 97-faldur venjulegur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn.

Í rannsókn á þroska fósturvísa og fóstra hjá fangfullum kanínum komu engar aukaverkanir fram á þroska fósturvísa og fóstra við ≤ 30 mg/kg/dag af vutrisirani, sem er meira en 1900-faldur venjulegur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hafði gjöf vutrisirans undir húð 6. hvern dag engin áhrif á vöxt og þroska afkvæmis með mörk fyrir engin merkjanleg skaðleg áhrif sem námu 20 mg/kg, sem var meira en 90-faldur venjulegur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumtvívetnisfosfat tvíhýdrat
Tvínatríumfosfat tvíhýdrat
Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)
Fosfórsýra (til að stilla pH).

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægrj hita en 30°C. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð íláts og innihald

Áfyllt sprauta (gler af tegund I) með 29-gauge nál úr ryðfríu stáli og nálarhlíf.

Amvuttra er fáanlegt í pakkningum sem innihalda eina einnota áfyllta sprautu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1681/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2022.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Amvuttra 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
vutrisiran

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur vutrisiran natríum sem jafngildir 25 mg vutrisiran í 0,5 ml lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Natríumtvívetnisfosfat tvíhýdrat, tvínatríumfosfat tvíhýdrat, natríumklóríð, natríumhýdroxíð, fosfórsýra, vatn fyrir stungulyf

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
25 mg/0,5 ml
1 áfyllt sprauta

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.
Einungis einnota.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1681/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Amvuttra

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÁFYLLT SPRAUTA, LOK Á BAKKA

1. HEITI LYFS

Amvuttra 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
vutrisiran

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Alnylam Netherlands B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

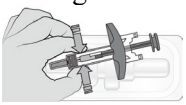
EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Til notkunar undir húð
25 mg/0,5 ml
Einungis einnota



LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

ÁFYLLT SPRAUTA, MERKIMIÐI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Amvuttra 25 mg stungulyf
vutrisiran
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

25 mg/0,5 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Amvuttra 25 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
vutrisiran

▼Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Amvuttra og við hverju það er notað
2. Áður en þú notar Amvuttra
3. Hvernig nota á Amvuttra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Amvuttra
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Amvuttra og við hverju það er notað

Virka efnið í Amvuttra er vutrisiran.

Við hverju Amvuttra er notað

Amvuttra er lyf sem er notað til að meðhöndla sjúkdóm sem er kallaður „arfgengur ATTR“ eða „hATTR mýlildissjúkdómur“. Þetta er sjúkdómur sem gengur í fjölskyldum. hATTR mýlildissjúkdómur stafar af kvilla vegna próteins í líkamanum sem heitir „transtýretín“ (TTR). Þetta prótein er aðallega framleitt í lifrinni og flytur A-vítamín og önnur efni um líkamann.

Hjá fólki með þennan sjúkdóm kekkjast litlir þræðir af TTR-próteini saman og mynda kekki sem kallast „mýlildi (amýlóíð)“. Mýlildi getur safnast fyrir í kringum eða í taugum, hjarta og á öðrum stöðum í líkamanum og komið í veg fyrir eðlilega starfsemi. Þetta veldur einkennum sjúkdómsins.

Hvernig Amvuttra virkar

Amvuttra virkar þannig að það lækkar það magn af TTR-próteinum sem lifrin framleiðir sem þýðir að það er minna af TTR-próteinum í blóðinu sem geta myndað amýlóíð. Þetta getur hjálpað til við að minnka áhrif þessa sjúkdóms.

Amvuttra er aðeins notað handa fullorðnum.

2. Áður en þú notar Amvuttra

Ekki má nota Amvuttra

- ef þú ert með eða hefur fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð vegna vutrisirans eða annarra innihaldsefna þessa lyfs (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss þá skaltu leita ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú notar Amvuttra.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Lækkað magn A-vítamíns í blóðinu og vítamínuppbót

Amvuttra lækkar magn A-vítamíns í blóðinu.
Læknirinn mun biðja þig að taka A-vítamínuppbót daglega. Þú skalt fylgja A-vítamínskammtinum sem læknirinn hefur ráðlagt handa þér.
Merki um lítið A-vítamín eru meðal annars: vandamál með sjón, einkum að næturlagi, augnþurrkur, óskýr eða skýjuð sjón.

- Ef þú tekur eftir breytingu á sjón eða öðrum augnkvillum á meðan þú notar Amvuttra skaltu ræða við lækninn. Læknirinn getur vísað þér til augnlæknis til skoðunar.

Bæði of há og of lág gildi A-vítamíns geta verið skaðleg þroska ófæddra barna. Þess vegna eiga konur á barneignaraldri að útiloka þungun áður en meðferð með Amvuttra hefst og nota öruggar getnaðarvarnir (sjá kaflann „Meðganga, brjóstagjöf og getnaðarvarnir“ hér fyrir neðan).

- A-vítamíngildin geta haldist lág í meira en 12 mánuði eftir síðasta Amvuttra skammtinn.
- Láttu lækninn vita ef þú hefur í hyggju að verða þunguð. Læknirinn segir þér að hætta að taka Amvuttra og A-vítamínuppbót. Læknirinn gengur einnig úr skugga um að að gildi A-vítamíns séu aftur orðið eðlileg áður en getnaður er reyndur.
- Segðu lækninum frá því ef þú verður þunguð án þess að það sé fyrirhugað. Læknirinn mun segja þér að hætta að taka Amvuttra. Á fyrstu 3 mánuðum meðgöngunnar getur verið að læknirinn segi þér að hætta að taka A-vítamínuppbót. Á síðustu 6 mánuðum meðgöngunnar getur verið að læknirinn segi þér að byrja aftur að taka A-vítamínuppbót ef A-vítamíngildin í blóðinu er ekki kominn aftur í eðlilegt horf vegna aukinnar hættu á A-vítamínskorti á síðasta þriðjungi meðgöngunnar.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með að gefa Amvuttra börnum og unglingum undir 18 ára aldri.

Önnur lyf og Amvuttra

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstagjöf og getnaðarvarnir

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

<u>Meðganga</u>
Þú skalt ekki nota Amvuttra á meðgöngu.

Konur á barneignaraldri
Amvuttra lækkar A-vítamíngildi í blóðinu en A-vítamín er mikilvægt fyrir eðlilegan þroska ófæddra barna (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“ hér fyrir ofan).

- Þú skalt nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með Amvuttra stendur – ef þú ert kona á barneignaraldri.
- Talaðu við lækninn eða hjúkrunarfræðinginn um hentugar aðferðir til getnaðarvarnar.
- Útiloka skal meðgöngu áður en meðferð með Amvuttra er hafin.
- Láttu lækninn vita ef þungun er fyrirhuguð eða ef þú verður þunguð án þess að það sé fyrirhugað. Læknirinn mun segja þér að hætta að nota Amvuttra.

Brjóstagjöf
Ekki er þekkt hvort vutrisiran skilst út í brjóstamjólk. Læknirinn mun hafa í huga hugsanlegan ávinning af meðferðinni fyrir þig – samanborið við áhættu brjóstagjafar fyrir barnið.

Akstur og notkun véla

Ekki er líklegt að Amvuttra hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Læknirinn mun segja þér hvort ástand þitt geri þér kleift að aka og nota vélar á öruggan hátt.

Amvuttra inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum ml, þ.e.a.s. er því sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Amvuttra

Hægt er að gefa sér Amvuttra sjálf/-ur en umönnunaraðili og heilbrigðisstarfsmaður geta einnig gefið það.

Læknirinn eða heilbrigðisstarfsmaður mun sýna þér og/eða umönnunaraðila þínum hvernig á að undirbúa og gefa skammt af Amvuttra áður en þú gerir það sjálf/-ur.

Vinsamlegast lestu „Notkunarleiðbeiningar“ aftast í þessum fylgiseðli til að fá leiðbeiningar um hvernig á að nota Amvuttra.

Ráðlagður skammtur af Amvuttra

Ráðlagður skammtur er 25 mg einu sinni á þriggja mánaða fresti.

Hvar Amvuttra er gefið

Amvuttra er gefið með inndælingu undir húð í svæði á maganum (kvið), upphandlegg (ef einhver annar gefur inndælinguna) eða læri.

Hversu lengi á að nota Amvuttra

Læknirinn mun segja þér hversu lengi þú þarf að nota Amvuttra. Ekki má hætta meðferð með Amvuttra nema samkvæmt læknisráði.

Ef þú notar meira Amvuttra en þú átt að fá

Ef svo ólíklega fer að þú notir of mikið (ofskömmtun) hafðu þá samband við lækninn eða lyfjafræðing, jafnvel þó að þú hafir engin einkenni. Læknirinn mun fylgjast með aukaverkunum.

Ef gleymist að nota Amvuttra

Ef skammtur gleymist, gefðu þér þá Amvuttra eins fljótt og auðið er. Eftir það skaltu halda áfram að gefa þér skammt á 3 mánaða fresti, frá þeim skammti sem þú varst að gefa þér.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef tekur eftir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:
Mjög algengar: geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum
- Verkur í liðum
- Verkur í handleggjum og fótleggjum

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum
- Andnauð (mæði)
- Roði, verkur, kláði, mar eða hitatilfinning á stungustað
- Blóðpróf sýna aukningu lifrarensíma sem kallast alkalískur fosfatasi

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Viðauka V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Amvuttra

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða, loka á bakka og á öskjunni á eftir ‘EXP’. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C.
Má ekki frjósa.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Amvuttra inniheldur

- Virka innihaldsefnið er vutrisiran.
  Hver áfyllt sprauta inniheldur 25 mg vutrisiran natríum sem jafngildir 25 mg vutrisiran í 0,5 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru: natríumtvívetnisfosfat tvíhýdrat, tvínatríumfosfat tvíhýdrat, natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf. Natríumhýdroxíð og fosfórsýra eru hugsanlega notuð til að stilla pH (sjá „Amvuttra inniheldur natríum“ í kafla 2).

Lýsing á útliti Amvuttra og pakkningastærðir

Lyfið er tært, litlaust eða gult stungulyf, lausn (stungulyf). Hver pakkning inniheldur eina einnota áfyllta sprautu.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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@genesispharmagroup.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@genesispharmagroup.com

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: https://www.ema.europa.eu

---

NOTKUNARLEIÐBEININGAR
Amvuttra 25 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
vutrisiran
Stakskammta áfyllt sprauta með nálarhlíf

Lesið þessar leiðbeiningar áður en áfyllta sprautan er notuð.

Skilningur á áfylltu sprautunni

Áfylltu sprautunni (vísað til sem „sprautunnar“) má henda eftir notkun og hún er eingöngu til einnar notkunar.

Skammtar og lyfjagjöf

Hver askja inniheldur eina einnota Amvuttra sprautu. Hver Amvuttra sprauta inniheldur 25 mg af vutrisirani til inndælingar undir húð einu sinni á 3 mánaða fresti.

Læknirinn eða heilbrigðisstarfsmaðurinn mun sýna þér og/eða umönnunaraðila þínum hvernig á að undirbúa og gefa skammt af Amvuttra með inndælingu áður en þú gerir það sjálf/-ur. Hafðu samband við heilbrigðisstarfsmanninn eða lækninn til að fá nánari leiðbeiningar og stuðning ef þörf er á.

Geymið þessar leiðbeiningar þar til sprautan hefur verið notuð.

Hvernig geyma á Amvuttra

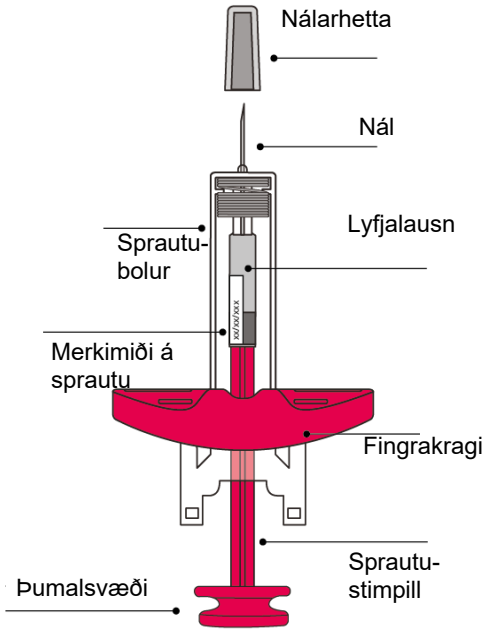
Geymið við lægri hita en 30 °C.
Má ekki frjósa.
Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

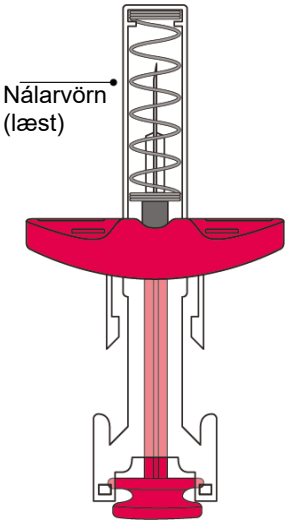
Mikilvæg varnaðarorð

Ekki má nota lyfið ef askjan er skemmd eða ljóst er að átt hefur verið við hana.
Ekki má nota lyfið ef sprautan hefur dottið á hart yfirborð.
Ekki má snerta sprautustimpilinn fyrr en lyfinu er sprautað.
Ekki má taka hettuna af nálinni fyrr en rétt áður en lyfinu er sprautað.
Ekki má setja hettuna aftur á nálina.

Útlit sprautunnar fyrir og eftir notkun:

Fyrir notkun **Eftir notkun**





Skref 1: Takið til þá hluti sem til þarf

Takið til eftirfarandi hluti (sem fylgja ekki) og setjið á hreint og slétt yfirborð:

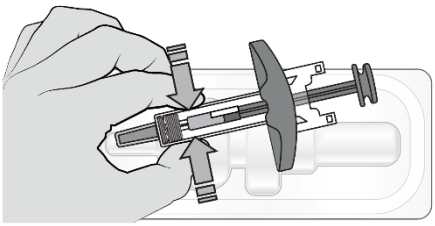
- Sprittþurrku
- Bómullarskífu eða bómullarhnoðra
- Plástur
- Nálabox (ílát fyrir beitt áhöld)

Skref 2: Undirbúið sprautuna

Ef hún er geymd í kæli skal láta sprautuna ná stofuhita í að minnsta kosti 30 mínútur fyrir notkun.

> **Ekki má** hita sprautuna á neinn annan hátt svo sem í örbylgjuofni, heitu vatni eða nálægt öðrum hitagjöfum.

Takið sprautuna úr pakkningunni með því að taka utan um sprautubolinn.



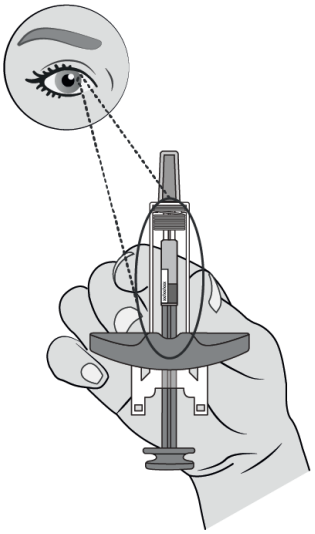
> **Ekki má** snerta sprautustimpilinn fyrr en lyfinu er sprautað.

Ekki má nota sprautuna ef hún hefur dottið á hart yfirborð.
Ekki má taka hettuna af nálinni fyrr en rétt áður en lyfinu er sprautað.

Skref 3: Skoðið sprautuna

Athugið:

- ✓ Að engar skemmdir séu á sprautunni, svo sem sprungur eða leki.
- ✓ Að nálarhettan sé heil og áföst á sprautunni.
- ✓ Að lausnin í sprautunni sé tær og litlaus eða gul.
- ✓ Að „Amvuttra 25 mg“ standi á merkimiðanum á sprautunni.
- ✓ Fyrningardagsetninguna á merkimiða sprautunnar.



Eðlilegt er að sjá loftbólur í sprautunni.

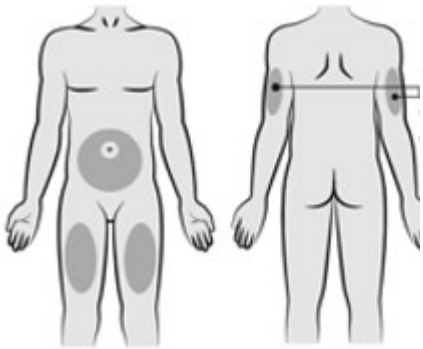
Ekki má nota sprautuna ef einhver vandamál koma upp við skoðun hennar eða lausnarinnar.
Ekki má nota sprautuna ef komið er fram yfir fyrningardagsetninguna.
Ekki má nota lausnina ef hún inniheldur agnir eða ef hún er skýjuð eða litabreytingar eru til staðar.
Hafið samband við heilbrigðis-starfsmann ef einhver vandamál koma fram.

Skref 4: Veljið stungustað

Veljið stungustað á einhverju af ssvæðum:

- Kvið, nema á 5 cm svæði kringum naflann.
- Framan á lærum.
- Ef einhver annar er að gefa inndælinguna þá má einnig nota svæði aftan á upphandleggjum.

Ekki má sprauta í svæði sem eru aum, rauð, þrútin, marin eða hörð, eða innan 5 cm frá nafla.

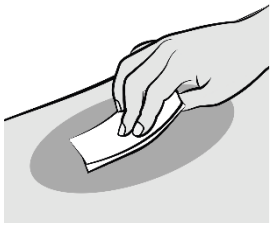


Skref 5: Undirbúið inndælinguna

Þvoið hendur með sápu og vatni og þurrkið vandlega með hreinu handklæði.

Hreinsið valinn stungustað, með sprittþurrku.

Leyfið húðinni að þorna alveg áður en inndælingin er gefin. Forðist að snerta eða blása á stungustaðinn eftir hreinsun.

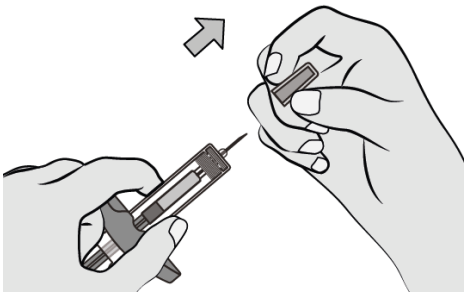


Skref 6: Takið hettuna af nálinni

Haldið á sprautubolnum í annarri hendinni.

Togið nálarhettuna beint af með hinni hendinni og fargið nálarhettunni strax.

Það er eðlilegt að það sjáist dropi af vökva á nálaroddinum.

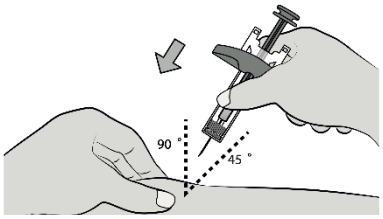


Ekki má snerta nálina eða láta hana snerta nokkuð.
Ekki má setja hettuna aftur á nálina.
Ekki má toga í sprautustimpilinn.
Ekki má nota sprautuna ef hún hefur dottið á hart yfirborð.

Skref 7: Stingið nálinni inn

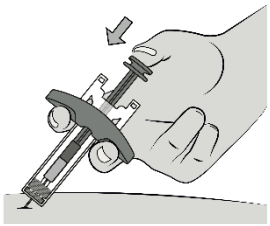
Notið lausu höndina til að klípa varlega saman hreinu húðina kringum stungustaðinn til að mynda bungu fyrir inndælinguna.

Stingið nálinni alveg inn í húðina sem klipin var saman, við 45-90°gráðu horn.



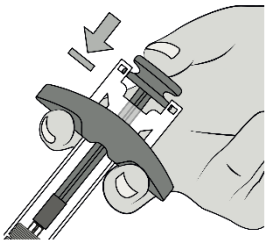
Skref 8: Sprautið lyfinu

Notið þumalsvæðið til að þrýsta á sprautustimpilinn á meðan haldið er um fingrakragann.



Þrýstið sprautustimplinum alla leið inn eins langt og hann kemst til dæla inn allri lausninni.

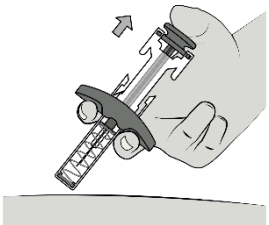
Þrýsta verður sprautustimplinum **alla leið inn** til að gefa skammtinn.



Skref 9: Sleppið sprautustimplinum

Sleppið sprautustimplinum til að hylja nálina.

Fjarlægið sprautuna frá húðinni.



Ekki má hefta hreyfingu sprautustimpilsins.
Ekki má toga í nálarvörnina.
Nálarvörnin hylur nálina sjálfkrafa.

Skref 10: Skoðið inndælingarstaðinn

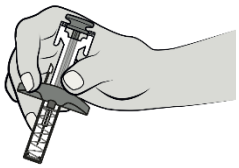
Örlítið blóð eða vökvi gæti sést á stungustaðnum.

Ef það gerist skal þrýsta á stungustaðinn með grisju eða bómullarhnoðra þar blæðing hættir.

Forðist að nudda stungustaðinn.

Skref 11: Fargið sprautunni

Fargið tafarlaust notuðu sprautunni í nálabox (ílát fyrir beitt áhöld).



Notið eingöngu nálabox (ílát fyrir beitt áhöld) til að farga sprautum.