

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Amvuttra 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni siringa preriempita contiene vutrisiran sodico equivalente a 25 mg di vutrisiran in 0,5 mL di soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile (iniettabile).

Soluzione limpida, da incolore a gialla (pH di circa 7; osmolalità da 210 a 390 mOsm/kg).

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Amvuttra è indicato per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina ereditaria in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o allo stadio 2 (hATTR-PN).

Amvuttra è indicato per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina wild-type o ereditaria in pazienti adulti affetti da cardiomiopatia (ATTR-CM).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

La terapia deve essere avviata sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione dell'amiloidosi. Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile nel decorso della malattia per prevenire l'accumulo di disabilità.

#### Posologia

La dose raccomandata di Amvuttra è di 25 mg somministrata mediante iniezione sottocutanea una volta ogni 3 mesi.

Nei pazienti trattati con Amvuttra è consigliata l'integrazione di vitamina A a una dose giornaliera che non superi circa 2 500 UI - 3 000 UI (vedere paragrafo 4.4).

La decisione di proseguire il trattamento nei pazienti con progressione della polineuropatia allo stadio 3 deve essere presa dal medico sulla base della valutazione complessiva del beneficio e del rischio.

Esistono dati limitati con vutrisiran in pazienti con malattia di classe IV secondo la classificazione della New York Heart Association (NYHA) e in pazienti con malattia sia di classe III secondo la NYHA sia di stadio 3 secondo il National Amyloidosis Centre (NAC). Tuttavia, se i pazienti trattati

con vutrisiran manifestano una progressione a questi stadi, tali dati suggeriscono che i pazienti possono continuare il trattamento.

#### *Dose dimenticata*

Qualora venga dimenticata una dose, Amvuttra deve essere somministrato il prima possibile. La somministrazione deve essere ripresa ogni 3 mesi a partire dall'ultima dose somministrata.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti anziani*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti di età  $\geq 65$  anni (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione epatica*

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale  $\leq 1 \times$  limite superiore della norma [ULN] e aspartato aminotransferasi [AST]  $> 1 \times$  ULN, oppure bilirubina totale  $> 1,0-1,5 \times$  ULN e AST di qualsiasi valore) o moderata (bilirubina totale da  $> 1,5 \times$  ULN a  $3 \times$  ULN e AST di qualsiasi valore). Vutrisiran non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa e non deve essere usato in questi pazienti a meno che il beneficio clinico previsto non superi il rischio potenziale (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione renale*

Non sono necessari aggiustamenti della dose in pazienti con compromissione renale lieve o moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR]  $\geq 30$  fino a  $< 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Vutrisiran non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale e deve essere usato in questi pazienti solo se il beneficio clinico previsto supera il rischio potenziale (vedere paragrafo 5.2).

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Amvuttra in bambini o adolescenti di età  $< 18$  anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Amvuttra è solo per uso sottocutaneo.

Amvuttra può essere somministrato da un operatore sanitario, dal paziente o da un caregiver.

I pazienti o i caregiver possono iniettare Amvuttra dopo avere ricevuto istruzioni sulla corretta tecnica di iniezione sottocutanea da parte di un operatore sanitario.

Questo medicinale è pronto per l'uso ed è esclusivamente monouso.

Ispezionare visivamente la soluzione per verificare l'eventuale presenza di particolato e alterazione del colore. Non usare in caso di alterazione del colore o in presenza di particelle.

Se conservata in frigorifero, prima della somministrazione la siringa deve essere lasciata nella sua scatola per circa 30 minuti affinché raggiunga la temperatura ambiente.

- L'iniezione sottocutanea deve essere somministrata in uno dei seguenti siti: addome, cosce o braccio. Nel caso del braccio, l'iniezione deve essere somministrata da un operatore sanitario o da un caregiver. Amvuttra non deve essere iniettato in tessuto con cicatrici o aree che sono arrossate, infiammate o gonfie.
- Se l'iniezione viene praticata nell'addome, evitare l'area intorno l'ombelico.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità severa (ad es., anafilassi) al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### Carenza di vitamina A

Riducendo i livelli sierici della proteina transtiretina (TTR), il trattamento con Amvuttra determina una riduzione nei livelli sierici di vitamina A (retinolo) (vedere paragrafo 5.1). I livelli sierici di vitamina A inferiori al limite inferiore della norma devono essere corretti e qualsiasi sintomo o segno oculare dovuto a carenza di vitamina A deve essere valutato prima di iniziare il trattamento con Amvuttra.

I pazienti che ricevono Amvuttra devono integrare la vitamina A per via orale assumendo una dose giornaliera non superiore a circa 2 500 UI - 3 000 UI, per ridurre il potenziale rischio di sintomi oculari dovuti a carenza di vitamina A. Si raccomanda una valutazione oftalmologica se i pazienti sviluppano sintomi oculari indicativi di carenza di vitamina A, tra cui visione notturna ridotta o cecità notturna, secchezza oculare persistente, infiammazione oculare, infiammazione o ulcerazione corneale, ispessimento corneale o perforazione corneale.

Durante i primi 60 giorni di gravidanza, livelli di vitamina A troppo alti o troppo bassi possono essere associati a un aumento del rischio di malformazioni fetali. Pertanto, la gravidanza deve essere esclusa prima di iniziare Amvuttra e le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.6). Se una donna intende iniziare una gravidanza, Amvuttra e l'integrazione di vitamina A devono essere interrotti e i livelli sierici di vitamina A devono essere monitorati e riportati alla normalità prima di tentare il concepimento. I livelli sierici di vitamina A potrebbero rimanere bassi per oltre 12 mesi dopo l'ultima dose di Amvuttra.

In caso di gravidanza non pianificata, Amvuttra deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.6). Non è possibile fornire alcuna raccomandazione circa la prosecuzione o interruzione dell'integrazione di vitamina A durante il primo trimestre di gravidanza non pianificata. Se l'integrazione di vitamina A viene continuata, la dose giornaliera non deve superare 3 000 UI al giorno, a causa della mancanza di dati relativi a dosi più elevate. Successivamente, l'integrazione di vitamina A di 2 500 UI - 3 000 UI al giorno deve essere ripresa nel secondo e terzo trimestre se i livelli sierici di vitamina A non sono ancora tornati alla normalità, a causa dell'aumentato rischio di carenza di vitamina A nel terzo trimestre.

Non è noto se l'integrazione di vitamina A durante la gravidanza sia sufficiente a prevenire la carenza di vitamina A se la donna in gravidanza continua a ricevere Amvuttra. Tuttavia, a causa del meccanismo d'azione di Amvuttra, è improbabile che l'aumento dell'integrazione di vitamina A al di sopra di 3 000 UI al giorno durante la gravidanza possa correggere i livelli plasmatici di retinolo e possa essere dannoso per la madre e per il feto.

##### Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi clinici d'interazione. Non si ritiene che vutrisiran causi interazioni o sia influenzato da inibitori o induttori degli enzimi del citocromo P450, né che moduli l'attività dei trasportatori. Pertanto, non sono previste interazioni clinicamente significative di vutrisiran con altri medicinali.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

Il trattamento con Amvuttra riduce i livelli sierici di vitamina A. Livelli di vitamina A troppo alti o troppo bassi possono essere associati a un aumento del rischio di malformazioni fetali. Pertanto, deve essere escluso lo stato di gravidanza prima di iniziare il trattamento e le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci. Se una donna intende iniziare una gravidanza, Amvuttra e l'integrazione di vitamina A devono essere interrotti e i livelli sierici di vitamina A devono essere monitorati e riportati alla normalità prima di tentare il concepimento (vedere paragrafo 4.4). I livelli sierici di vitamina A possono rimanere bassi per oltre 12 mesi dopo l'ultima dose di trattamento.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di Amvuttra in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A causa del potenziale rischio teratogeno derivante da livelli di vitamina A sbilanciati, Amvuttra non deve essere usato durante la gravidanza. Come misura precauzionale, si devono misurare nella prima fase della gravidanza i livelli di vitamina A (vedere paragrafo 4.4) e dell'ormone tiroe-stimolante. Deve essere effettuato un attento monitoraggio del feto, specialmente durante il primo trimestre.

### Allattamento

Non è noto se vutrisiran sia escreto nel latte materno. Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione di vutrisiran nel latte di animali (vedere paragrafo 5.3).

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Amvuttra, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di Amvuttra sulla fertilità umana. Negli studi condotti sugli animali non è stato riscontrato alcun impatto sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Amvuttra non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza di Amvuttra è stato caratterizzato sulla base dei dati derivati da studi clinici di fase 3 randomizzati controllati. Le reazioni avverse segnalate nel set di dati aggregato degli studi HELIOS-A e HELIOS-B sono elencate nella Tabella 1. Le reazioni avverse sono riportate sulla base dei termini della classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA. La frequenza delle reazioni avverse è espressa secondo la seguente categoria: Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

**Tabella 1. Reazioni avverse riportate per Amvuttra**

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>                            | <b>Reazione avversa</b>                    | <b>Frequenza</b> |
|--|--|------------------|
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | Reazione in sede di iniezione <sup>a</sup> | Comune           |
| Esami diagnostici  | Alanina aminotransferasi aumentata         | Comune           |
|  | Fosfatasi alcalina ematica aumentata       | Comune           |

<sup>a</sup>I sintomi riportati includevano lividura, eritema, dolore, prurito e calore. Le reazioni in sede di iniezione sono state di entità lieve, transitorie e non hanno comportato l'interruzione del trattamento.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Prove di funzionalità epatica*

Nello studio HELIOS-B, 97 (30%) pazienti trattati con Amvuttra e 78 (24%) pazienti trattati con placebo hanno avuto un lieve aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT) superiore all'ULN e inferiore o pari a 3 volte l'ULN. Tutti i pazienti trattati con Amvuttra che presentavano lievi aumenti dell'ALT erano asintomatici e, nella maggior parte dei casi, i livelli di ALT si sono normalizzati con il proseguimento della somministrazione.

##### *Immunogenicità*

Negli studi HELIOS-A e HELIOS-B, rispettivamente 4 (3,3%) e 1 (0,3%) pazienti trattati con Amvuttra hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco (ADA). In entrambi gli studi, i titoli degli ADA erano bassi e transitori, senza alcuna evidenza di un effetto sull'efficacia clinica, sul profilo di sicurezza o sul profilo farmacocinetico o farmacodinamico di vutrisiran.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per eventuali segni o sintomi di reazioni avverse, come clinicamente indicato, e di iniziare un trattamento sintomatico appropriato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci del sistema nervoso, codice ATC: N07XX18

#### Meccanismo d'azione

Amvuttra contiene vutrisiran, un acido ribonucleico interferente breve a doppio filamento (siRNA) chimicamente stabilizzato che agisce specificamente sull'RNA messaggero (mRNA) della transtiretina (*TTR*) variante e/o wild-type, e forma un legame covalente con un ligando che contiene tre residui della *N*-acetilgalattosamina (GalNAc) allo scopo di consentire la distribuzione di siRNA agli epatociti.

Attraverso un processo naturale, che prende il nome di interferenza dell'RNA (RNAi), vutrisiran provoca la degradazione catalitica dell'mRNA di *TTR* nel fegato, con conseguente riduzione dei livelli sierici della proteina *TTR* amiloidogena variante e wild-type, riducendo così il deposito di amiloide *TTR* nei tessuti.

## Effetti farmacodinamici

Nello studio HELIOS-A, i livelli sierici medi di TTR si erano ridotti rapidamente già al giorno 22, con una riduzione media di TTR vicino allo stato stazionario di circa il 73% entro la settimana 6. Con somministrazioni ripetute di 25 mg ogni 3 mesi, le riduzioni medie dei livelli sierici di TTR dopo 9 e 18 mesi di trattamento erano rispettivamente dell'83% e 88%. Riduzioni di TTR comparabili sono state osservate indipendentemente dal genotipo (V30M o non-V30M), dall'uso precedente di uno stabilizzatore di TTR, dal peso, dal sesso, dall'età e dall'etnia.

Nello studio HELIOS-B, il profilo di riduzione dei livelli sierici medi di TTR era coerente con quello osservato nello studio HELIOS-A e simile in tutti i sottogruppi studiati (età, sesso, etnia, peso corporeo, stato di anticorpi anti-farmaco [ADA], tipo di malattia ATTR [wild-type o ereditaria], classe NYHA e uso di tafamidis al basale).

La TTR sierica è un trasportatore della proteina 4 legante il retinolo, il principale trasportatore della vitamina A nel sangue. Nello studio HELIOS-A, Amvuttra ha ridotto i livelli sierici di vitamina A con un picco medio allo stato stazionario e riduzioni di valle rispettivamente del 70% e 63% (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Nello studio HELIOS-B, le riduzioni dei livelli sierici di vitamina A erano coerenti con quelle osservate nello studio HELIOS-A.

Nello studio HELIOS-B, l'NT-proBNP e la troponina I, biomarcatori cardiaci associati all'insufficienza cardiaca, hanno dimostrato una relativa stabilità nei pazienti trattati con Amvuttra per la variazione mediana dal basale al mese 30 nella popolazione complessiva (NT-proBNP: aumento del 9%; troponina I: riduzione del 10%), mentre i livelli nei pazienti del gruppo placebo hanno mostrato un peggioramento (NT-proBNP: aumento del 52%; troponina I: aumento del 22%). Tendenze coerenti sono state osservate nella popolazione trattata in monoterapia.

Nello studio HELIOS-B, gli elettrocardiogrammi valutati centralmente hanno mostrato una riduzione rispetto al placebo, a favore di Amvuttra, dello spessore della parete del VS (differenza media degli LS: -0,4 mm [IC al 95% -0,8, -0,0]) e della deformazione longitudinale (differenza media degli LS: -1,23% [IC al 95% -1,73, -0,73]) nella popolazione complessiva. I risultati nella popolazione trattata in monoterapia erano coerenti.

## Efficacia e sicurezza clinica

### *Amiloidosi hATTR con polineuropatia*

L'efficacia di Amvuttra è stata studiata in uno studio clinico globale, randomizzato, in aperto (HELIOS-A) condotto su pazienti adulti affetti da hATTR-PN. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 3:1 a ricevere 25 mg di Amvuttra (N=122) per via sottocutanea una volta ogni 3 mesi oppure 0,3 mg/kg di patisiran (N=42) mediante somministrazione endovenosa una volta ogni 3 settimane. Il periodo di trattamento dello studio è stato di 18 mesi, con due analisi al mese 9 e al mese 18. Il 97% dei pazienti trattati con Amvuttra ha completato almeno 18 mesi del trattamento assegnato (vutrisiran o patisiran). Le valutazioni di efficacia erano basate su un confronto tra il braccio dello studio trattato con vutrisiran e un gruppo esterno trattato con placebo (braccio placebo dello studio di fase 3 APOLLO) formato da una popolazione simile di pazienti affetti da hATTR-PN. La valutazione di non inferiorità relativa alla riduzione sierica di TTR si basava sul confronto tra il braccio vutrisiran e il braccio patisiran interno allo studio.

Dei pazienti che hanno ricevuto Amvuttra, l'età mediana dei pazienti al basale era di 60 anni (intervallo: 34-80 anni), il 38% aveva  $\geq 65$  anni di età e il 65% dei pazienti era di sesso maschile. Erano rappresentate 22 diverse varianti di TTR: V30M (44%), T60A (13%), E89Q (8%), A97S (6%), S50R (4%), V122I (3%), L58H (3%) e altro (18%). Il 20% dei pazienti presentava il genotipo V30M e un esordio precoce dei sintomi ( $< 50$  anni di età). Al basale, il 69% dei pazienti presentava malattia allo stadio 1 (deambulazione inalterata; neuropatia sensoriale, motoria e autonoma a livello degli arti inferiori di entità lieve) e il 31% presentava malattia allo stadio 2 (necessaria assistenza alla deambulazione; moderata compromissione agli arti inferiori, superiori e al tronco). Nessun paziente

aveva una malattia allo stadio 3. Il 61% dei pazienti aveva ricevuto un trattamento precedente con stabilizzatori tetramericici di TTR. Il 9% e il 35% dei pazienti presentava rispettivamente un'insufficienza cardiaca di classe I e II secondo la classificazione della New York Heart Association (NYHA). Il 33% dei pazienti soddisfaceva i criteri predefiniti di coinvolgimento cardiaco (definito come spessore della parete del VS al basale  $\geq 13$  mm senza alcuna anamnesi di ipertensione o malattia della valvola aortica).

L'endpoint di efficacia primario era la variazione dal basale al mese 18 nel punteggio modificato della neuropatia +7 (mNIS+7). Questo endpoint è una misura composita di neuropatia motoria, sensoriale e autonoma comprendente valutazioni della forza muscolare e dei riflessi, test sensoriali quantitativi, studi della conduzione nervosa e pressione sanguigna posturale, con il punteggio che oscilla tra 0 e 304 punti, dove un punteggio maggiore indica un peggioramento della compromissione.

L'endpoint secondario era la variazione dal basale al mese 18 nel punteggio totale del questionario di Norfolk sulla qualità della vita-neuropatia diabetica (QoL-DN). Il questionario di Norfolk QoL-DN (compilato dal paziente) include domini relativi alla funzione delle piccole fibre, delle grandi fibre e dei nervi autonomi, sintomi di polineuropatia e attività di vita quotidiana, con un punteggio totale compreso tra -4 e 136, dove un punteggio maggiore indica un peggioramento della qualità della vita.

Altri endpoint secondari includevano la velocità dell'andatura (test del cammino di 10 metri), lo stato nutrizionale (mBMI) e la capacità riferita dal paziente di svolgere attività quotidiane e di partecipare alla vita sociale (scala di Rasch-Built sull'invalidità complessiva [R-ODS]).

Nello studio HELIOS-A, il trattamento con Amvuttra ha dimostrato miglioramenti statisticamente significativi in tutti gli endpoint (Tabella 2 e Figura 1) misurati dal basale ai mesi 9 e 18, rispetto al gruppo placebo esterno dello studio APOLLO (tutti  $p < 0,0001$ ).

La riduzione percentuale di valle della TTR tempo-mediata al mese 18 è stata dell'84,7% per vutrisiran e dell'80,6% per patisiran. La riduzione percentuale dei livelli sierici di TTR nel braccio vutrisiran è stata non inferiore (in base a criteri predefiniti) al braccio patisiran interno allo studio al mese 18, con una differenza mediana del 5,3% (IC al 95%: 1,2%; 9,3%).

**Tabella 2. Riepilogo dei risultati sull'efficacia clinica dello studio HELIOS-A**

| Endpoint <sup>a</sup>                             | Basale, media (DS)  |                                | Variazione dal basale, media degli LS (SEM) |                      | Amvuttra – Placebo <sup>b</sup><br>Differenza del trattamento, media degli LS (IC al 95%) | Valore <i>p</i>   |
|---|---------------------|--------------------------------|---|----------------------|---|-------------------|
|   | Amvuttra<br>N = 122 | Placebo <sup>b</sup><br>N = 77 | Amvuttra                                    | Placebo <sup>b</sup> |   |                   |
| <i>Mese 9</i>                                     |                     |                                |   |                      |   |                   |
| mNIS+7 <sup>c</sup>                               | 60,6 (36,0)         | 74,6 (37,0)                    | -2,2 (1,4)                                  | 14,8 (2,0)           | -17,0<br>(-21,8, -12,2)   | <i>p</i> < 0,0001 |
| Norfolk QoL-DN <sup>c</sup>                       | 47,1 (26,3)         | 55,5 (24,3)                    | -3,3 (1,7)                                  | 12,9 (2,2)           | -16,2<br>(-21,7, -10,8)   | <i>p</i> < 0,0001 |
| Test del cammino di 10 metri (m/sec) <sup>d</sup> | 1,01 (0,39)         | 0,79 (0,32)                    | 0 (0,02)                                    | -0,13 (0,03)         | 0,13<br>(0,07, 0,19)  | <i>p</i> < 0,0001 |
| <i>Mese 18</i>                                    |                     |                                |   |                      |   |                   |
| mNIS+7 <sup>c</sup>                               | 60,6 (36,0)         | 74,6 (37,0)                    | -0,5 (1,6)                                  | 28,1 (2,3)           | -28,5<br>(-34,0, -23,1)   | <i>p</i> < 0,0001 |
| Norfolk QoL-DN <sup>c</sup>                       | 47,1 (26,3)         | 55,5 (24,3)                    | -1,2 (1,8)                                  | 19,8 (2,6)           | -21,0<br>(-27,1, -14,9)   | <i>p</i> < 0,0001 |
| Test del cammino di 10 metri (m/sec) <sup>d</sup> | 1,01 (0,39)         | 0,79 (0,32)                    | -0,02 (0,03)                                | -0,26 (0,04)         | 0,24<br>(0,15, 0,33)  | <i>p</i> < 0,0001 |
| mBMI <sup>e</sup>                                 | 1.057,5<br>(233,8)  | 989,9<br>(214,2)               | 25,0 (9,5)                                  | -115,7 (13,4)        | 140,7<br>(108,4, 172,9)   | <i>p</i> < 0,0001 |
| R-ODS <sup>f</sup>                                | 34,1 (11,0)         | 29,8 (10,8)                    | -1,5 (0,6)                                  | -9,9 (0,8)           | 8,4<br>(6,5, 10,4)  | <i>p</i> < 0,0001 |

Abbreviazioni: IC=intervallo di confidenza; media degli LS=media dei minimi quadrati; mBMI=indice di massa corporea modificato; mNIS=punteggio modificato della neuropatia; QoL-DN=Qualità della vita-Neuropatia diabetica; DS=deviazione standard; SEM=errore standard della media.

<sup>a</sup> Tutti gli endpoint al mese 9 sono stati analizzati usando l'analisi della covarianza (ANCOVA) con il metodo di imputazione multipla (IM) e tutti gli endpoint al mese 18 sono stati analizzati usando il metodo del modello a effetti misti per misure ripetute (MMRM).

<sup>b</sup> Gruppo placebo esterno dello studio randomizzato controllato APOLLO.

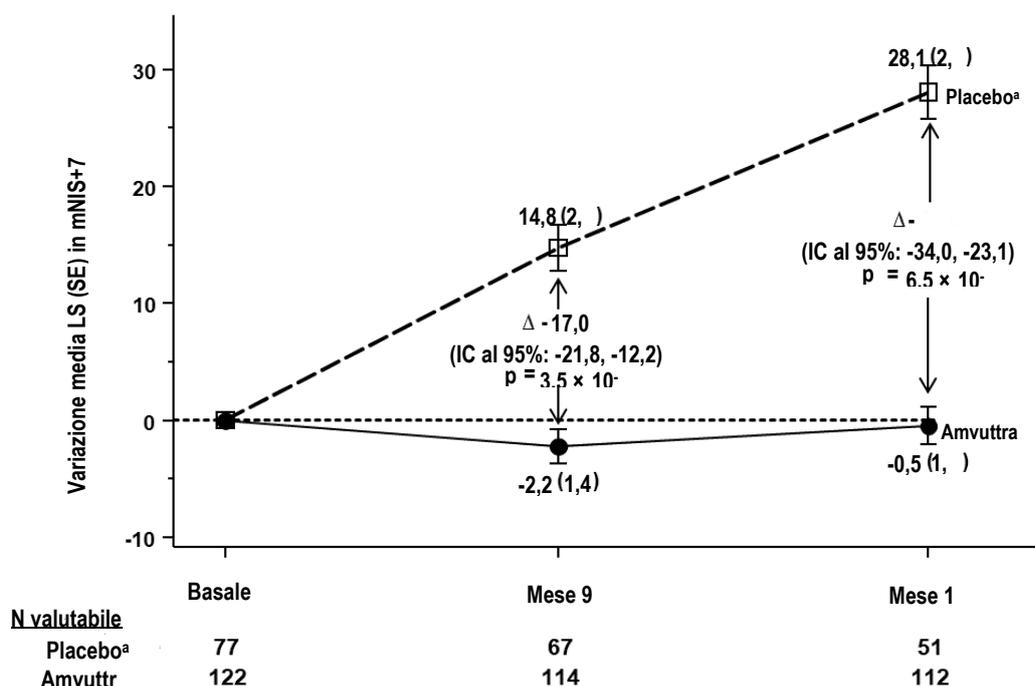
<sup>c</sup> Un numero più basso indica minore compromissione/meno sintomi.

<sup>d</sup> Un numero più alto indica minore disabilità/minore compromissione.

<sup>e</sup> mBMI: indice di massa corporea (BMI; kg/m<sup>2</sup>) moltiplicato per l'albumina sierica (g/L); un numero più alto indica un migliore stato nutrizionale.

<sup>f</sup> Un numero più alto indica minore disabilità/minore compromissione.

**Figura 1. Variazione dal basale in mNIS+7 (mese 9 e mese 18)**



Una diminuzione in mNIS+7 indica un miglioramento.

Δ indica la differenza di trattamento tra i gruppi, rappresentata come differenza della media LS (IC al 95%) per AMVUTTRA–placebo esterno.

Tutti gli endpoint al mese 9 sono stati analizzati usando l'analisi della covarianza (ANCOVA) con il metodo di imputazione multipla (IM) e tutti gli endpoint al mese 18 sono stati analizzati usando il modello a effetti misti per misure ripetute (MMRM).

<sup>a</sup> Gruppo placebo esterno dello studio randomizzato controllato APOLLO.

I pazienti trattati con Amvuttra hanno manifestato benefici simili rispetto al placebo nei punteggi totali del mNIS+7 e del Norfolk QoL-DN ai mesi 9 e 18 in tutti i sottogruppi, compresi quelli di età, sesso, etnia, regione, punteggio NIS, stato del genotipo V30M, precedente uso di uno stabilizzatore di TTR, stadio della malattia, nonché nei pazienti con o senza i criteri predefiniti per il coinvolgimento cardiaco.

Il peptide natriuretico pro-ormone-tipo B N-terminale (NT-proBNP) è un biomarcatore prognostico della disfunzione cardiaca. I valori basali del NT-proBNP (media geometrica) nei pazienti trattati con Amvuttra e con il placebo erano rispettivamente di 273 ng/L e 531 ng/L. Al mese 18, la media geometrica dei livelli di NT-proBNP era diminuita del 6% nei pazienti che avevano ricevuto Amvuttra, mentre è stato osservato un aumento del 96% in quelli trattati con il placebo.

#### Amiloidosi wtATTR o hATTR con cardiomiopatia

L'efficacia di Amvuttra è stata dimostrata in uno studio clinico globale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (HELIOS-B) condotto su pazienti adulti affetti da ATTR-CM. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere 25 mg di Amvuttra per via sottocutanea una volta ogni 3 mesi oppure il placebo abbinato. Al basale, il 40% dei pazienti era in trattamento con tafamidis. L'assegnazione del trattamento era stata stratificata per uso di tafamidis al basale, tipo di malattia ATTR (amiloidosi wtATTR o hATTR) e per severità della malattia ed età al basale (classe I o II della NYHA ed età < 75 anni rispetto a tutte le altre).

Per i pazienti che hanno ricevuto Amvuttra al basale, l'età mediana era 77 anni (intervallo: 45-85 anni) e il 92% era di sesso maschile. L'ottantacinque per cento (85%) dei pazienti era caucasico, il 7% nero o afroamericano e il 6% asiatico. L'ottantanove per cento (89%) dei pazienti era affetto da amiloidosi wtATTR e l'11% da amiloidosi hATTR. Secondo la classificazione dell'insufficienza cardiaca (*heart failure*, HF) della NYHA, il 15% dei pazienti era di classe I, il 77% di classe II e l'8% di classe III e

presentava malattia ATTR di stadio 1 o 2 secondo il NAC. Le caratteristiche demografiche dei pazienti e della malattia al basale erano simili tra i gruppi di trattamento.

L'endpoint di efficacia primario era l'esito composito di mortalità per tutte le cause ed eventi CV ricorrenti (ricoveri ospedalieri per motivi CV e visite per insufficienza cardiaca urgente [*urgent heart failure*, UHF]) durante il periodo di trattamento in doppio cieco fino a 36 mesi, valutato nella popolazione complessiva e nella popolazione trattata in monoterapia (definita come i pazienti che non ricevevano tafamidis al basale dello studio).

Amvuttra ha determinato riduzioni significative del rischio di mortalità per tutte le cause ed eventi CV ricorrenti, rispetto al placebo, nella popolazione complessiva e in quella trattata in monoterapia, rispettivamente del 28,2% e 32,8% (Tabella 3). Circa il 77% di tutti i decessi nello studio HELIOS-B era correlato ad eventi CV. Il tasso di decessi sia CV che non CV è risultato inferiore nei pazienti trattati con Amvuttra rispetto al placebo. Del numero totale di eventi CV, l'87,9% era costituito da ricoveri ospedalieri per motivi CV e il 12,1% da visite UHF. La curva di Kaplan-Meier che illustra il tempo al primo evento CV o la mortalità per tutte le cause è presentata nella Figura 2.

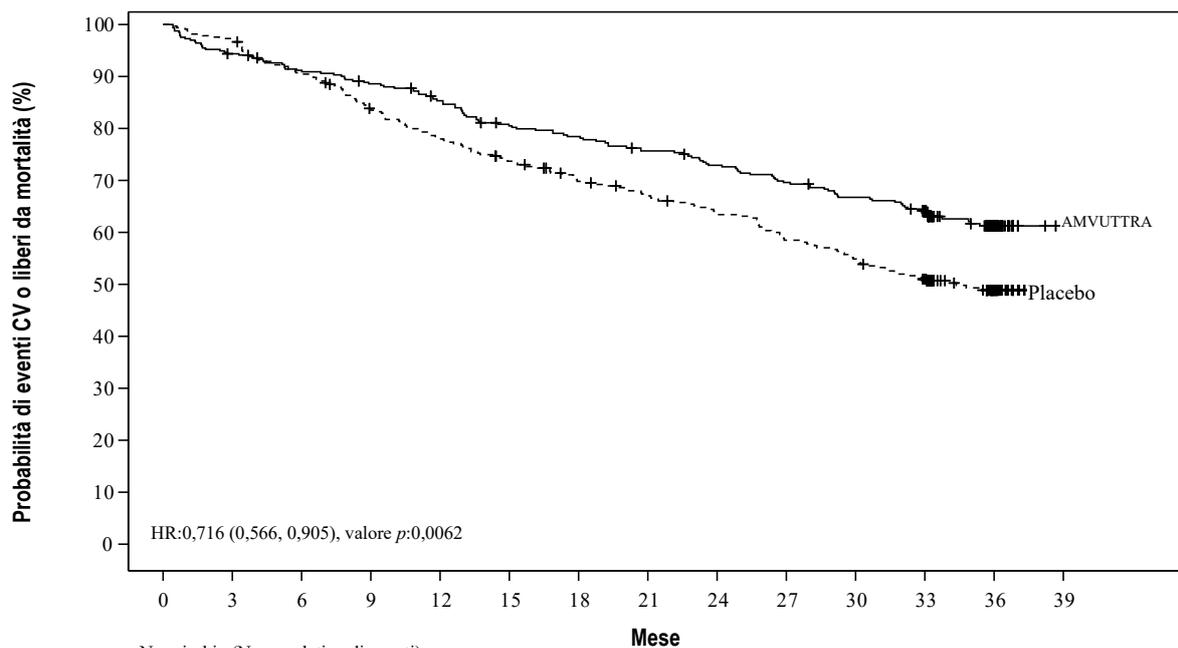
Entrambi i componenti dell'endpoint primario composito hanno singolarmente contribuito all'effetto del trattamento nella popolazione complessiva e nella popolazione trattata in monoterapia (Tabella 3).

Nell'analisi dell'endpoint secondario della mortalità per tutte le cause, inclusi i dati fino al mese 42, comprendente il periodo in doppio cieco e fino a ulteriori 6 mesi di dati della sopravvivenza per tutti i pazienti, Amvuttra ha determinato una riduzione del 35,5% del rischio di decesso, rispetto al placebo, nella popolazione complessiva (hazard ratio: 0,645; IC al 95%: 0,463, 0,898;  $p = 0,0098$ ), e una riduzione del 34,5% nella popolazione trattata in monoterapia (hazard ratio: 0,655; IC al 95%: 0,440, 0,973;  $p = 0,0454$ ).

**Tabella 3: Endpoint primario composito e relativi componenti nello studio HELIOS-B**

| Endpoint  |  | Popolazione complessiva        |                      | Popolazione trattata in monoterapia |                      |
|---|--|--------------------------------|----------------------|-------------------------------------|----------------------|
|   |  | Amvuttra<br>(N = 326)          | Placebo<br>(N = 328) | Amvuttra<br>(N = 196)               | Placebo<br>(N = 199) |
| <b>Endpoint primario composito<sup>a</sup></b>  | Hazard ratio (IC al 95%) <sup>b</sup><br>valore $p$ <sup>b</sup> | 0,718 (0,555, 0,929)<br>0,0118 |                      | 0,672 (0,487, 0,929)<br>0,0162      |                      |
| <b>Componenti dell'endpoint primario composito</b>  |  |                                |                      |                                     |                      |
| <b>Mortalità per tutte le cause</b>   | Hazard ratio (IC al 95%) <sup>c</sup>                            | 0,694 (0,490, 0,982)           |                      | 0,705 (0,467, 1,064)                |                      |
| <b>Ricoveri ospedalieri CV e visite UHF</b>   | Rapporto tra tassi relativo (IC al 95%) <sup>d</sup>             | 0,733 (0,610, 0,882)           |                      | 0,676 (0,533, 0,857)                |                      |
| Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; CV = cardiovascolare; UHF = insufficienza cardiaca urgente<br>Il trapianto cardiaco e il posizionamento di dispositivo di assistenza ventricolare sinistro sono trattati come decessi. I decessi dopo l'interruzione dello studio sono inclusi nell'analisi dei componenti di mortalità per tutte le cause. |  |                                |                      |                                     |                      |
| <sup>a</sup> Endpoint primario composito definito come: esito composito di mortalità per tutte le cause ed eventi CV ricorrenti. L'analisi primaria comprendeva un follow-up di almeno 33 mesi (e fino a 36 mesi) in tutti i pazienti.  |  |                                |                      |                                     |                      |
| <sup>b</sup> L'hazard ratio (IC al 95%) e il valore $p$ si basano su un modello di Andersen-Gill modificato.  |  |                                |                      |                                     |                      |
| <sup>c</sup> L'hazard ratio (IC al 95%) si basa su un modello dei rischi proporzionali di Cox.  |  |                                |                      |                                     |                      |
| <sup>d</sup> Il rapporto tra tassi relativo (IC al 95%) si basa su un modello di regressione di Poisson.  |  |                                |                      |                                     |                      |

**Figura 2: Tempo al primo evento CV o mortalità per tutte le cause (popolazione complessiva)**



N. a rischio (N. cumulativo di eventi)

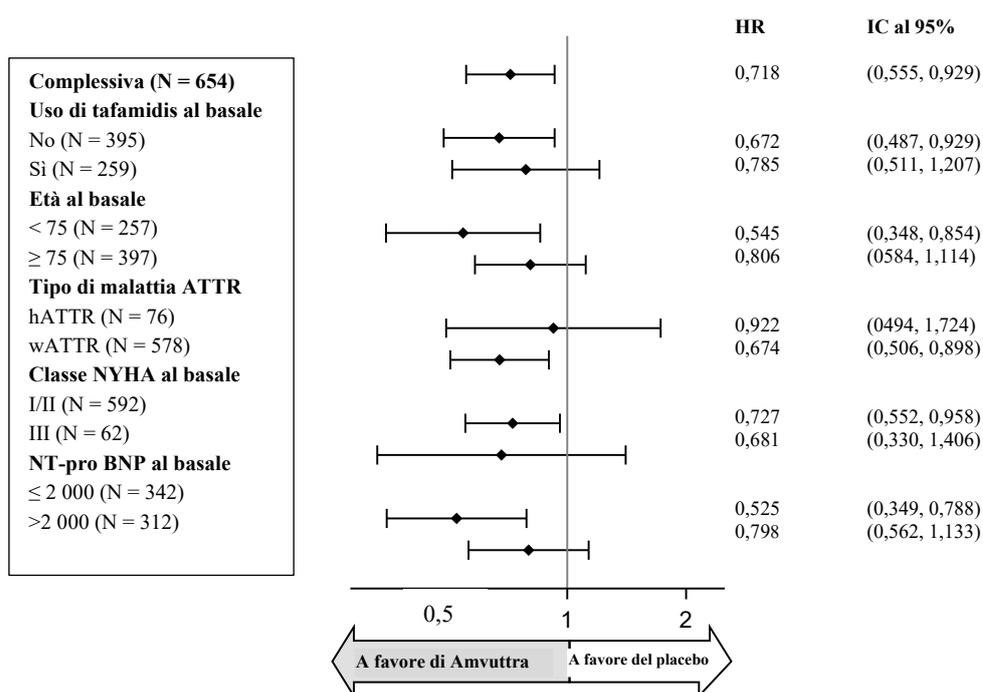
|          |         |          |          |          |          |          |          |           |           |           |           |           |          |         |
|----------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|---------|
| Placebo  | 328 (0) | 317 (11) | 295 (31) | 270 (53) | 253 (70) | 237 (84) | 221 (96) | 210 (105) | 199 (115) | 183 (131) | 172 (142) | 155 (154) | 52 (159) | 0 (159) |
| AMVUTTRA | 326 (0) | 306 (19) | 294 (30) | 284 (39) | 271 (50) | 254 (65) | 247 (72) | 237 (81)  | 227 (90)  | 216 (101) | 206 (110) | 185 (118) | 62 (125) | 0 (125) |

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; CV = cardiovascolare; HR = hazard ratio.

Il trapianto cardiaco e il posizionamento di dispositivo di assistenza ventricolare sinistro sono trattati come decessi. Le curve di Kaplan-Meier sono aggiustate per le caratteristiche della malattia al basale, mediante il metodo della ponderazione della probabilità inversa del trattamento. HR e IC al 95% si basano su un modello dei rischi proporzionali di Cox e il valore  $p$  si basa sul log rank test.

I risultati dell'analisi per sottogruppi per l'endpoint primario composito erano a favore di Amvuttra in tutti i sottogruppi specificati nella popolazione complessiva e nella popolazione trattata in monoterapia. Nel sottogruppo di pazienti in trattamento con tafamidis al basale, Amvuttra ha determinato una riduzione numerica del 21,5% del rischio di mortalità per tutte le cause e di eventi CV ricorrenti, rispetto al placebo (hazard ratio: 0,785; IC al 95%: 0,511, 1,207) (Figura 3).

**Figura 3: Analisi per sottogruppi dell'endpoint primario composito (popolazione complessiva)**



Abbreviazioni: ATTR = amiloidosi da transtiretina; IC = intervallo di confidenza; hATTR = amiloidosi da transtiretina ereditaria; HR = hazard ratio; NT-proBNP = peptide natriuretico pro-ormone-tipo B N-terminale; NYHA = New York Heart Association; wtATTR = amiloidosi da transtiretina wild-type.  
HR e IC al 95% basano su analisi con modello di Andersen-Gill modificato.

Gli effetti del trattamento di Amvuttra su capacità funzionale, stato di salute e qualità della vita riferiti dai pazienti e severità dei sintomi dell'insufficienza cardiaca sono stati valutati in base alla variazione dal basale al mese 30 rispettivamente nel test del cammino in sei minuti (6-MWT), nel punteggio del questionario KCCQ-OS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary) e nella classe NYHA. Il KCCQ-OS è composto da quattro domini, che comprendono Sintomi totali (frequenza dei sintomi e onere dei sintomi), Limitazione fisica, Qualità della vita e Limitazione sociale. Il punteggio riassuntivo generale (Overall Summary) e i punteggi dei domini sono compresi tra 0 e 100, dove i punteggi più elevati rappresentano uno stato di salute migliore.

Un effetto del trattamento statisticamente significativo a favore di Amvuttra è stato osservato per la distanza al test 6-MWT, il punteggio KCCQ-OS e classe NYHA stabile o migliorata, sia nella popolazione complessiva sia nella popolazione trattata in monoterapia (Tabella 4), con risultati coerenti in tutti i sottogruppi studiati. L'effetto del trattamento sul punteggio KCCQ-OS era coerente nei punteggi di tutti i quattro domini.

**Tabella 4. Variazione rispetto al basale nella distanza al test 6-MWT, punteggio KCCQ-OS e classe NYHA al mese 30**

|  | Popolazione complessiva |                      | Popolazione trattata in monoterapia |                      |
|--|-------------------------|----------------------|-------------------------------------|----------------------|
|  | AMVUTTRA<br>(N = 326)   | Placebo<br>(N = 328) | AMVUTTRA<br>(N = 196)               | Placebo<br>(N = 199) |
| <b>6-MWT (metri)</b>   |                         |                      |                                     |                      |
| Media al basale (DS)   | 372 (104)               | 377 (96)             | 363 (103)                           | 373 (98)             |
| Variazione dal basale al mese 30, media degli LS (SE) <sup>a</sup>   | -45 (5)                 | -72 (5)              | -60 (7)                             | -92 (6)              |
| Differenza di trattamento rispetto al placebo, media degli LS (IC al 95%)  | 26 (13, 40)             |                      | 32 (14, 50)                         |                      |
| Valore $p^{a,b}$   | < 0,0001                |                      | 0,0005                              |                      |
| <b>KCCQ-OS (punti)</b>   |                         |                      |                                     |                      |
| Media al basale (DS)   | 73 (19)                 | 72 (20)              | 70 (20)                             | 70 (21)              |
| Variazione dal basale al mese 30, Media degli LS (SE) <sup>a</sup>   | -10 (1)                 | -15 (1)              | -11 (2)                             | -19 (2)              |
| Differenza di trattamento rispetto al placebo, media LS (IC al 95%)  | 6 (2, 9)                |                      | 9 (4, 13)                           |                      |
| Valore $p^{a,b}$   | 0,0008                  |                      | 0,0003                              |                      |
| <b>Classe NYHA</b>   |                         |                      |                                     |                      |
| % di pazienti con classe NYHA stabile o migliorata al mese 30  | 68                      | 61                   | 66                                  | 56                   |
| Differenza rispetto al placebo, (%) (IC al 95%) <sup>c</sup>   | 9 (1, 16)               |                      | 13 (3; 22)                          |                      |
| Valore $p^c$   | 0,0217                  |                      | 0,0121                              |                      |
| Abbreviazioni: 6-MWT = test del cammino in 6 minuti; KCCQ-OS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, LS = minimi quadrati;<br>IC = intervallo di confidenza; DS = deviazione standard; SE = errore standard; NYHA = New York Heart Association<br><sup>a</sup> Per la valutazione mancante a causa di decesso (incluso trapianto cardiaco e posizionamento di dispositivo di assistenza ventricolare sinistro) e incapacità di camminare in conseguenza della progressione della malattia ATTR (applicabile solo al 6-MWT), i dati sono stati imputati dal ricampionamento del peggiore 10% delle variazioni osservate.<br><sup>b</sup> Stimato dal MMRM (modello a effetti misti per misure ripetute).<br><sup>c</sup> Basato sul metodo di Cochrane-Mantel-Haenszel. |                         |                      |                                     |                      |

### Popolazione pediatrica

L'Agencia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con vutrisiran in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'amiloidosi hATTR (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche di Amvuttra sono state caratterizzate misurando le concentrazioni plasmatiche e urinarie di vutrisiran.

#### Assorbimento

Dopo la somministrazione sottocutanea, vutrisiran viene assorbito rapidamente con un tempo alla concentrazione plasmatica massima ( $t_{max}$ ) di 3,0 ore (intervallo: 2,0-6,5). Alla posologia raccomandata di 25 mg una volta ogni 3 mesi per via sottocutanea, i valori medi (% del coefficiente di variazione [%CV]) della concentrazione massima allo stato stazionario ( $C_{max}$ ) e dell'area sotto la curva tempo-concentrazione da 0 a 24 ore ( $AUC_{0-24}$ ) erano rispettivamente di 0,12  $\mu\text{g/mL}$  (64,3%) e 0,80  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  (35,0%). Non vi era alcun accumulo di vutrisiran nel plasma dopo somministrazioni ripetute ogni 3 mesi.

## Distribuzione

Il legame di vutrisiran alle proteine plasmatiche è superiore all'80% nell'intervallo di concentrazione osservato nell'uomo alla dose di 25 mg una volta ogni 3 mesi per via sottocutanea. Il legame di vutrisiran alle proteine plasmatiche era dipendente dalla concentrazione e diminuiva con l'aumentare delle concentrazioni di vutrisiran (dal 78% con 0,5 µg/mL al 19% con 50 µg/mL). La stima di popolazione per il volume apparente di distribuzione del compartimento centrale (Vd/F) di vutrisiran nell'uomo era di 10,2 L (% dell'errore standard relativo [ESR]=5,71%). Vutrisiran si distribuisce principalmente nel fegato dopo somministrazione sottocutanea.

## Biotrasformazione

Vutrisiran viene metabolizzato dalle endo- ed eso-nucleasi in corti frammenti di nucleotidi di varia lunghezza nel fegato. Non sono stati osservati metaboliti principali circolanti nell'uomo. Gli studi in vitro indicano che vutrisiran non subisce il metabolismo degli enzimi del citocromo CYP450.

## Eliminazione

Dopo una dose sottocutanea singola di 25 mg, la clearance plasmatica apparente mediana era 21,4 L/h (intervallo: 19,8-30,0). L'emivita di eliminazione terminale ( $t_{1/2}$ ) mediana di vutrisiran era 5,23 ore (intervallo: 2,24-6,36). Dopo una singola dose sottocutanea di 5-300 mg la frazione media di principio attivo intatto eliminato nelle urine era compresa tra il 15,4 e il 25,4% e la clearance renale media tra 4,45 e 5,74 L/h per vutrisiran.

## Linearità/Non linearità

Dopo dosi singole sottocutanee di 5-300 mg, la  $C_{max}$  di vutrisiran era proporzionale alla dose mentre l'area sotto la curva concentrazione-tempo dal momento della somministrazione estrapolata all'infinito ( $AUC_{inf}$ ) e l'area sotto la curva concentrazione-tempo dal momento della somministrazione all'ultima concentrazione misurabile ( $AUC_{last}$ ) erano leggermente al di sopra del valore dose-proporzionale.

## Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Analisi farmacocinetiche/farmacodinamiche di popolazione condotte in soggetti sani e pazienti affetti da amiloidosi hATTR (n=202) hanno mostrato una relazione dose-dipendente tra le concentrazioni epatiche attese di vutrisiran e le riduzioni sieriche di TTR. Le riduzioni mediane del picco allo stato stazionario, di valle e medie di TTR previste dal modello erano rispettivamente dell'88%, dell'86% e dell'87%, confermando una variabilità minima picco-valle nel periodo di intervallo tra le somministrazioni ogni 3 mesi. Le analisi della covariata indicavano una riduzione dei livelli di TTR simile nei pazienti con compromissione renale lieve/moderata o compromissione epatica lieve, nonché in base al sesso, all'etnia, al precedente uso di stabilizzatori di TTR, al genotipo (V30M e non-V30M), all'età e al peso.

## Popolazioni speciali

### *Genere ed etnia*

Gli studi clinici non hanno identificato differenze significative nei parametri farmacocinetici o riduzioni nei livelli di TTR in base al genere o all'etnia.

### *Pazienti anziani*

Nello studio HELIOS-A, 46 (38%) pazienti trattati con vutrisiran avevano  $\geq 65$  anni e 7 (5,7%) di questi pazienti avevano  $\geq 75$  anni. Nello studio HELIOS-B, 299 (91,7%) pazienti trattati con vutrisiran avevano  $\geq 65$  anni, con un'età mediana di 77,0 anni, e di questi 203 (62,3%) avevano  $\geq 75$  anni. Non sono state riscontrate differenze significative nei parametri farmacocinetici allo stato stazionario né riduzioni nei livelli di TTR.

### *Compromissione epatica*

Gli studi clinici non hanno indicato alcun impatto della compromissione epatica lieve (bilirubina totale  $\leq 1 \times \text{ULN}$  e AST  $> 1 \times \text{ULN}$ , oppure bilirubina totale  $> 1,0-1,5 \times \text{ULN}$  e AST di qualsiasi valore) o moderata (bilirubina totale da  $> 1,5$  a  $3 \times \text{ULN}$  e AST di qualsiasi valore) sull'esposizione a vutrisiran o sulla riduzione dei livelli di TTR rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale. Vutrisiran non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa.

#### *Compromissione renale*

Gli studi clinici non hanno indicato alcun impatto della compromissione renale lieve o moderata ( $\text{eGFR} \geq 30$  fino a  $< 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) sull'esposizione a vutrisiran o sulla riduzione nei livelli di TTR rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Vutrisiran non è stato studiato in pazienti con compromissione renale severa o nefropatia allo stadio terminale.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicologia generale

La somministrazione sottocutanea ripetuta una volta al mese di vutrisiran a dosi  $\geq 30 \text{ mg/kg}$  nelle scimmie ha determinato le riduzioni sostenute previste dei livelli di TTR circolante (fino al 99%) e di vitamina A (fino all'89%) senza manifestazioni tossicologiche apparenti.

Dopo somministrazioni ripetute una volta al mese fino a 6 mesi nei ratti e 9 mesi nelle scimmie, le variazioni istologiche non avverse lievi e costanti nel fegato (epatociti, cellule di Kupffer), nei reni (tubuli renali), nei linfonodi e nelle sedi di iniezione (macrofagi) rispecchiavano la distribuzione principale e l'accumulo di vutrisiran. Tuttavia, non è stata identificata alcuna tossicità a dosi oltre 1 000 e 3 000 volte la AUC plasmatica, quando normalizzate in riferimento alla somministrazione trimestrale e confrontate con l'esposizione prevista alla dose massima raccomandata nell'uomo [MRHD].

#### Genotossicità/Cancerogenicità

Vutrisiran non ha mostrato un potenziale genotossico *in vitro* e *in vivo*. Vutrisiran non è risultato cancerogeno nei ratti e nei topi maschi. Nei topi femmine trattati una volta al mese con vutrisiran a una dose di 3, 9 o 18 mg/kg, è stata osservata una tendenza dose-dipendente statisticamente significativa per adenomi e carcinomi epatocellulari combinati, con rilevanza non nota per l'uomo. Tenendo conto di tutti i dati di tossicità, il potenziale cancerogeno di vutrisiran è considerato basso.

#### Tossicità riproduttiva

Vutrisiran non è farmacologicamente attivo nei ratti e nei conigli, il che limita la predittività di queste indagini. Tuttavia, una dose singola di un gene ortologo di vutrisiran specifico per i ratti non ha avuto effetti sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale iniziale in uno studio combinato nei ratti.

Somministrazioni sottocutanee settimanali di vutrisiran a dosi oltre 300 volte la MRHD normalizzata non hanno avuto effetti sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale iniziale. In uno studio embrio-fetale con somministrazioni sottocutanee giornaliere di vutrisiran in ratti femmine gravide, sono stati osservati effetti avversi sul peso corporeo materno, sull'assunzione di cibo, sull'aumento di parti prematuri e sulla perdita post-impianto con una dose senza effetto avverso osservabile (NOAEL) materna di 10 mg/kg/giorno, oltre 300 volte la MRHD normalizzata di 0,005 mg/kg/giorno. In base a una riduzione avversa del peso corporeo fetale e a un aumento delle modificazioni scheletriche a dosi  $\geq 10 \text{ mg/kg/giorno}$ , il NOAEL fetale di vutrisiran era di 3 mg/kg/giorno, corrispondente a 97 volte la MRHD normalizzata.

In uno studio sullo sviluppo embrio-fetale in conigli femmine gravide, non sono stati osservati effetti avversi sullo sviluppo embrio-fetale a dosi di vutrisiran  $\leq 30 \text{ mg/kg/giorno}$ , corrispondenti a oltre 1 900 volte la MRHD normalizzata.

In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale, la somministrazione sottocutanea di vutrisiran ogni 6 giorni non ha avuto effetti sulla crescita e sullo sviluppo dei cuccioli con un NOAEL di 20 mg/kg, ossia oltre 90 volte la MRHD normalizzata.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio diidrogeno fosfato diidrato  
Disodio fosfato diidrato  
Sodio cloruro  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Sodio idrossido (per regolare il pH)  
Acido fosforico (per regolare il pH).

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Non congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Siringa preriempita (di vetro di tipo I) con ago in acciaio inossidabile di calibro 29 con dispositivo di protezione dell'ago.

Amvuttra è disponibile in confezioni da una siringa preriempita monouso.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Paesi Bassi

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/22/1681/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15 settembre 2022

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Paesi Bassi

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Amvuttra 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita  
vutrisiran

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita contiene vutrisiran sodico equivalente a 25 mg di vutrisiran in 0,5 mL di soluzione.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Sodio diidrogeno fosfato diidrato, disodio fosfato diidrato, cloruro di sodio, sodio idrossido, acido fosforico, acqua per preparazioni iniettabili

Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile  
25 mg/0,5 mL  
1 siringa preriempita

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sottocutaneo  
Esclusivamente monouso

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.  
Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/22/1681/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Amvuttra

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**COPERCHIO DEL VASSOIO DELLA SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Amvutra 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita  
vutrisiran

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Alnylam Netherlands B.V.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

Uso sottocutaneo  
25 mg/0,5 mL  
Esclusivamente monouso



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Amvuttra 25 mg iniettabile  
vutrisiran  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

25 mg/0,5 mL

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Amvuttra 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita vutrisiran

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Amvuttra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Amvuttra
3. Come usare Amvuttra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Amvuttra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Amvuttra e a cosa serve

Il principio attivo contenuto in Amvuttra è vutrisiran.

#### A cosa serve Amvuttra

Amvuttra è un medicinale usato per il trattamento di una malattia chiamata "amiloidosi ATTR", una malattia che può trasmettersi da una generazione all'altra e può essere causata anche dall'invecchiamento. L'amiloidosi ATTR è causata da problemi con una proteina presente nell'organismo, che prende il nome di "transtiretina" (TTR). Si tratta di una proteina prodotta principalmente nel fegato e che trasporta vitamina A e altre sostanze nel corpo.

Nelle persone affette da questa malattia, piccole fibre della proteina TTR si aggregano formando depositi, che prendono il nome di "amiloide". L'amiloide può accumularsi intorno o all'interno dei nervi, nel cuore e in altre sedi del corpo, impedendo loro di funzionare come dovrebbero. Ciò provoca i sintomi che caratterizzano la malattia.

#### Come agisce Amvuttra

Amvuttra agisce riducendo la quantità della proteina TTR prodotta dal fegato, in modo che vi sia una quantità minore di proteina TTR nel sangue in grado di formare l'amiloide. Ciò può contribuire a ridurre gli effetti di questa malattia.

Amvuttra viene usato solo negli adulti.

## **2. Cosa deve sapere prima di usare Amvuttra**

### **Non usi Amvuttra**

- se in passato ha manifestato una reazione allergica grave a vutrisiran o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se non è sicuro, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare questo medicinale.

### **Avvertenze e precauzioni**

#### **Livelli bassi di vitamina A nel sangue e integratori vitaminici**

Amvuttra riduce la quantità di vitamina A nel sangue.

Il medico le chiederà di assumere un'integrazione giornaliera di vitamina A. Si attenga alla dose di vitamina A raccomandata dal medico.

I segni di carenza di vitamina A possono includere: problemi con la vista soprattutto la notte, occhi secchi, visione offuscata o appannata.

- Se nota cambiamenti nella vista o altri problemi agli occhi durante l'uso di Amvuttra, si rivolga al medico. Se necessario, il medico potrà indirizzarla ad un oculista per un controllo.

Livelli troppo alti e troppo bassi di vitamina A possono nuocere allo sviluppo del feto. Pertanto, le donne in età fertile devono escludere lo stato di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Amvuttra e utilizzare metodi contraccettivi efficaci (vedere il paragrafo "Gravidanza, allattamento e contraccezione" di seguito).

- I livelli di vitamina A possono rimanere bassi per oltre 12 mesi dopo l'ultima dose di Amvuttra.
- Informi il medico se sta pianificando una gravidanza. Il medico le dirà di interrompere l'assunzione di Amvuttra e l'integrazione di vitamina A. Il medico si assicurerà inoltre che i suoi livelli di vitamina A siano tornati alla normalità prima di tentare il concepimento.
- Informi il medico se inizia una gravidanza non pianificata. Il medico le dirà di interrompere l'assunzione di Amvuttra. Durante i primi 3 mesi di gravidanza, il medico potrebbe dirle di interrompere l'integrazione di vitamina A. Durante gli ultimi 6 mesi di gravidanza, il medico potrebbe dirle di riprendere l'integrazione di vitamina A se i livelli di vitamina A non sono ancora tornati alla normalità, a causa di un aumento del rischio di carenza di vitamina A negli ultimi 3 mesi di gravidanza.

### **Bambini e adolescenti**

Amvuttra non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e Amvuttra**

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

### **Gravidanza, allattamento e contraccezione**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

#### Gravidanza

Non deve assumere Amvuttra se è in gravidanza.

## Donne in età fertile

Amvuttra ridurrà il livello di vitamina A nel sangue e la vitamina A è importante per il normale sviluppo del feto (vedere sopra “Avvertenze e precauzioni”).

- Se è una donna in età fertile, deve utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Amvuttra.
- Parli con il medico o l’infermiere dei metodi di contraccezione appropriati.
- Prima di iniziare il trattamento con Amvuttra deve essere escluso lo stato di gravidanza.
- Informi il medico se sta pianificando una gravidanza o se è in stato di gravidanza non pianificata. Il medico le dirà di interrompere l’assunzione di Amvuttra.

## Allattamento

Non è noto se vutrisiran sia escreto nel latte materno. Il medico considererà i potenziali benefici del trattamento per lei rispetto ai rischi dell’allattamento per il neonato.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È improbabile che Amvuttra alteri la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Il medico le dirà se la sua condizione le consente di guidare veicoli e utilizzare macchinari in modo sicuro.

## **Amvuttra contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per mL, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

## **3. Come usare Amvuttra**

Amvuttra può essere autosomministrato oppure somministrato da una persona che le presta assistenza o da un operatore sanitario.

Il medico o l’operatore sanitario mostrerà a lei e/o alla persona che le presta assistenza come preparare e iniettare una dose di Amvuttra, prima che lei possa eseguirla da solo.

Per le istruzioni su come usare Amvuttra, legga le “Istruzioni per l’uso” alla fine di questo foglio.

## **In che quantità deve usare Amvuttra**

La dose raccomandata è di 25 mg una volta ogni 3 mesi.

## **Dove viene somministrata l’iniezione**

Amvuttra viene somministrato mediante iniezione sotto la pelle (“iniezione sottocutanea”) nell’area della pancia (addome), nella parte superiore del braccio (se l’iniezione viene effettuata da qualcun altro) o nella coscia.

## **Per quanto tempo usare Amvuttra**

Il medico le dirà per quanto tempo dovrà usare Amvuttra. Non interrompa il trattamento con Amvuttra a meno che non le venga indicato dal medico.

## **Se usa più Amvuttra di quanto deve**

Nell'improbabile eventualità che lei usi una quantità eccessiva (un sovradosaggio), si rivolga al medico o al farmacista, anche se non ha alcun sintomo. Il medico la sottoporrà a un controllo per l'eventuale sviluppo di effetti indesiderati.

## **Se dimentica di usare Amvuttra**

Se viene saltata una dose, somministri Amvuttra appena possibile. Poi riprenda la somministrazione ogni 3 mesi, a partire dalla dose più recente somministrata.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

**Comuni:** possono interessare fino a 1 persona su 10

- arrossamento, dolore, prurito, lividi o calore nella parte del corpo in cui è stata somministrata l'iniezione
- esami del sangue che mostrano un aumento degli enzimi del fegato chiamati fosfatasi alcalina e alanina aminotransferasi

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Amvuttra**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta, sul coperchio del vassoio e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Non congelare.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Amvuttra**

- Il principio attivo è vutrisiran.  
Ogni siringa preriempita contiene vutrisiran sodico equivalente a 25 mg di vutrisiran in 0,5 mL di soluzione.

- Gli altri componenti sono: sodio diidrogeno fosfato diidrato, disodio fosfato diidrato, cloruro di sodio e acqua per preparazioni iniettabili. Per aggiustare il pH possono essere utilizzati sodio idrossido e acido fosforico (vedere “Amvuttra contiene sodio” al paragrafo 2).

### **Descrizione dell’aspetto di Amvuttra e contenuto della confezione**

Questo medicinale è una soluzione iniettabile (iniettabile) limpida, da incolore a gialla. Ogni confezione contiene una siringa preriempita monodose.

### **Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e produttore**

Alnylam Netherlands B.V.  
Antonio Vivaldistraat 150  
1083 HP Amsterdam  
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio:

#### **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@genesishpharmagroup.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@genesishpharmagroup.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

#### **Österreich**

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

#### **España**

Alnylam Pharmaceuticals Spain SL

#### **Polska**

Medison Pharma Sp. z o.o.

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

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

#### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

---

**ISTRUZIONI PER L'USO**  
**Amvuttra 25 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita**  
**vutrisiran**  
**Siringa preriempita monodose con dispositivo di protezione dell'ago**

**Legga queste istruzioni prima di usare la siringa preriempita.**

**Informazioni sulla siringa preriempita**

La siringa preriempita (denominata “siringa”) è monouso e deve essere gettata dopo l'uso.

**Via e modo di somministrazione**

Ogni confezione contiene una siringa monouso di Amvuttra. Ogni siringa di Amvuttra contiene 25 mg di vutrisiran da iniettare sotto la pelle (iniezione sottocutanea) una volta ogni 3 mesi.

Il medico o l'operatore sanitario mostrerà a lei e/o alla persona che le presta assistenza come preparare e iniettare una dose di Amvuttra, prima che lei possa praticare l'iniezione da solo. Se necessario, si rivolga all'operatore sanitario o al medico per ulteriori istruzioni e assistenza.

Conservi queste istruzioni fino al termine dell'utilizzo della siringa.

**Come conservare Amvuttra**

**Non** conservare a temperatura superiore a 30°C.

**Non** congelare.

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**Avvertenze importanti**

**Non** usare se la confezione è danneggiata o presenta segni di manomissione.

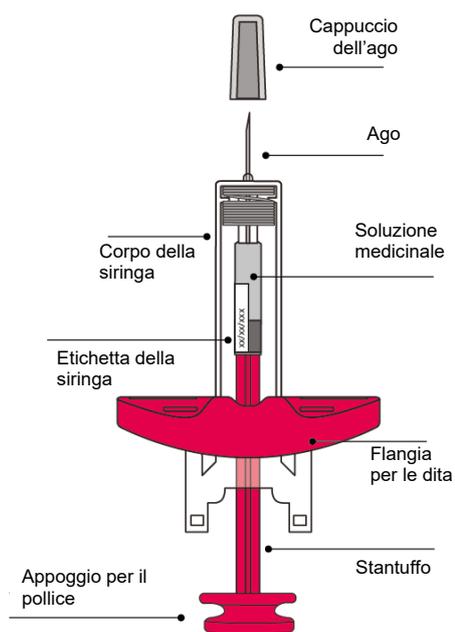
**Non** usare la siringa se è caduta su una superficie dura.

**Non** toccare lo stantuffo fino al momento di praticare l'iniezione.

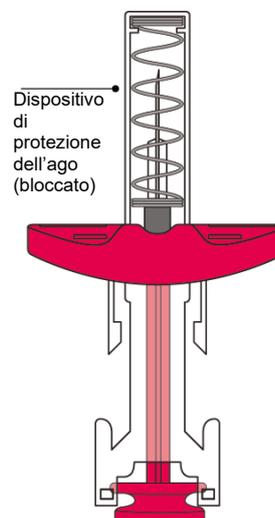
**Non** rimuovere il cappuccio dell'ago fino al momento dell'iniezione.

**Non** rimettere mai il cappuccio sulla siringa.

## Aspetto della siringa prima e dopo l'uso: Prima dell'uso



## Dopo l'uso



### Fase 1: Raccolta dei materiali

Raccogliere i seguenti materiali (non forniti) e collocarli su una superficie piana pulita:

- Fazzolettino imbevuto di alcol
- Garza o batuffolo di cotone
- Cerotto adesivo
- Contenitore per materiali taglienti



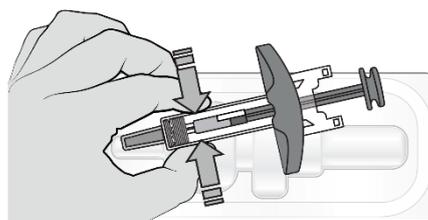
### Fase 2: Preparazione della siringa

Se conservata in frigorifero, lasciare che la siringa raggiunga la temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima dell'uso.

**Non** riscaldare la siringa in altro modo, ad esempio con forno a microonde, acqua calda o vicino ad altre fonti di calore.

Rimuovere la siringa dalla confezione afferrando il corpo della siringa.

**Non** toccare lo stantuffo fino al momento di praticare l'iniezione.



**Non** usare la siringa se è caduta su una superficie dura.

**Non** rimuovere il cappuccio dell'ago fino al momento dell'iniezione.

### Fase 3: Ispezione della siringa

Controllare quanto segue:

- ✓ La siringa non deve presentare danni, come segni di rottura o perdite.
- ✓ Il cappuccio dell'ago deve essere intatto e attaccato alla siringa.
- ✓ La soluzione medicinale contenuta nella siringa deve essere limpida, da incolore a gialla.
- ✓ Sull'etichetta della siringa deve essere riportato "Amvutra 25 mg".
- ✓ La data di scadenza sull'etichetta della siringa.

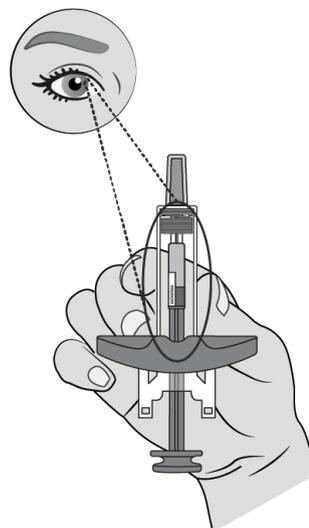
È normale vedere delle bolle d'aria all'interno della siringa.

**Non** usare la siringa se si osservano problemi durante l'ispezione della siringa e della soluzione medicinale.

**Non** usare dopo la data di scadenza.

**Non** usare se la soluzione contiene particolato o se appare torbida o presenta alterazione del colore.

**Rivolgersi all'operatore sanitario se si osservano problemi.**

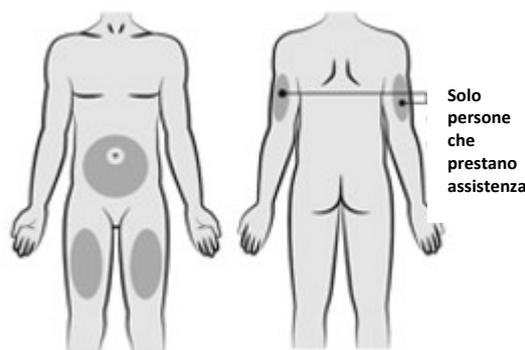


### Fase 4: Scelta della sede di iniezione

Scegliere una sede di iniezione tra le seguenti aree:

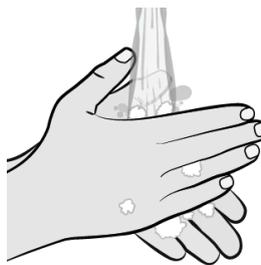
- Addome, eccetto per l'area di 5 cm intorno all'ombelico.
- Parte anteriore delle cosce.
- Se l'iniezione è praticata da qualcun altro, può essere scelto anche il retro della parte superiore del braccio.

**Non** eseguire l'iniezione in aree della pelle che presentano dolorabilità, arrossamento, gonfiore, lividi o indurimento o entro 5 cm dall'ombelico.



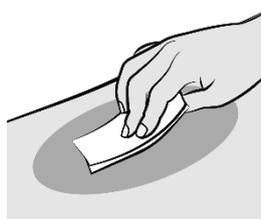
### Fase 5: Preparazione per l'iniezione

Lavarsi le mani con acqua e sapone e asciugarle accuratamente con un asciugamano pulito.



Pulire la sede scelta per l'iniezione con un fazzolettino imbevuto di alcol.

Lasciare asciugare la pelle all'aria prima di eseguire l'iniezione. Evitare di toccare o di soffiare sulla sede di iniezione dopo averla pulita.



### Fase 6: Rimozione del cappuccio dell'ago

Afferrare il corpo della siringa con una mano.

Con l'altra mano estrarre il cappuccio dell'ago tirandolo e gettarlo immediatamente.

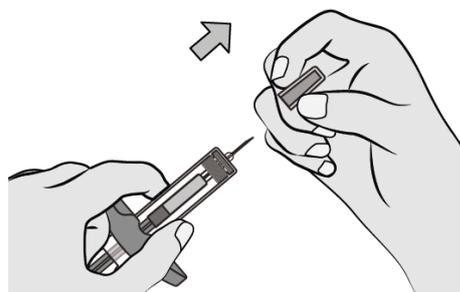
È normale vedere una goccia di liquido sulla punta dell'ago.

**Non** toccare l'ago né lasciare che entri in contatto con superfici.

**Non** rimettere il cappuccio sulla siringa.

**Non** tirare lo stantuffo.

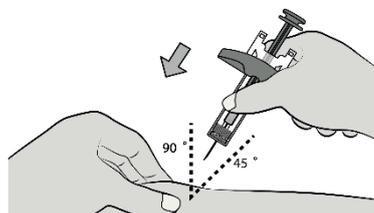
**Non** usare la siringa se è caduta su una superficie dura.



### Fase 7: Inserimento dell'ago

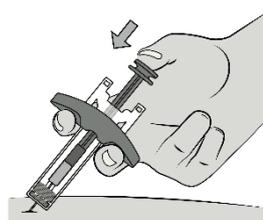
Con la mano libera, pizzicare delicatamente la pelle pulita intorno alla sede di iniezione, al fine di creare una protuberanza per eseguire l'iniezione.

Inserire completamente l'ago nella pelle pizzicata con un angolo di 45-90 gradi.



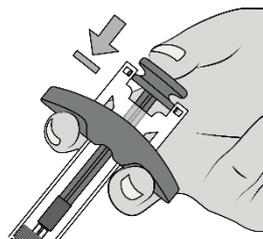
### Fase 8: Iniezione del medicinale

Utilizzando l'appoggio per il pollice, premere lo stantuffo afferrando contemporaneamente la flangia per le dita.



Premere lo stantuffo completamente, fino al termine della corsa, per iniettare tutta la soluzione medicinale.

Lo stantuffo deve essere premuto **completamente** per somministrare la dose.



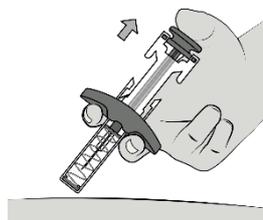
### Fase 9: Rilascio dello stantuffo

Rilasciare lo stantuffo per consentire al dispositivo di protezione di coprire l'ago.

Rimuovere la siringa dalla pelle.

**Non** bloccare il movimento dello stantuffo.

**Non** tirare verso il basso il dispositivo di protezione dell'ago. Il dispositivo di protezione copre automaticamente l'ago.



### Fase 10: Controllo della sede di iniezione

Potrebbe essere presente una piccola quantità di sangue o liquido nella sede di iniezione.

In questo caso, esercitare pressione sulla sede di iniezione con una garza o un batuffolo di cotone fino ad arrestare l'eventuale sanguinamento.

Evitare di strofinare la sede di iniezione.

### Fase 11: Smaltimento della siringa

**Gettare immediatamente** la siringa usata in un contenitore per materiali taglienti.

**Utilizzare esclusivamente un contenitore per materiali taglienti** per smaltire le siringhe.

