

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Amvuttra 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,5 ml tirpalo yra vutrisirano natrio druskos, atitinkančios 25 mg vutrisirano.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus, bespalvis ar geltonas tirpalas (pH maždaug 7, osmoliškumas 210–390 mOsm/kg).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Amvuttra skirtas paveldimai transtiretino amiloidozei gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems 1 stadijos arba 2 stadijos polineuropatija (angl. *hereditary transthyretin amyloidosis – polyneuropathy*, hATTR-PN).

Amvuttra skirtas laukinio tipo arba paveldimai transtiretino amiloidozei gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems kardiomiopatija (angl. *transthyretin amyloidosis – cardiomyopathy*, ATTR-CM).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą reikia pradėti prižiūrint gydytojui, turinčiam amiloidozės gydymo patirties. Gydymą reikia pradėti kiek įmanoma anksčiau, kad būtų išvengta negalios progresavimo.

Dozavimas

Rekomenduojama Amvuttra dozė yra 25 mg injekcija po oda, leidžiama kas 3 mėnesius.

Pacientams, gydomiems Amvuttra, patariama papildomai vartoti vitamino A papildų (maždaug nuo 2500 TV iki 3000 TV per parą, bet neviršijant šio kiekio) (žr. 4.4 skyrių).

Sprendimą dėl pacientų, kurių liga progresavo iki 3 stadijos polineuropatijos, tęstinio gydymo turi priimti gydytojas, atsižvelgdamas į bendrą naudos ir rizikos vertinimą.

Duomenų apie vutrisiraną pacientams, kuriems nustatyta IV klasė pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association*, NYHA) klasifikaciją, ir pacientams, kuriems nustatyta III klasė pagal NYHA ir III stadija pagal Nacionalinio amiloidozės centro (angl. *National Amyloidosis Centre*, NAC) kriterijus, nepakanka. Tačiau jeigu vutrisiranu gydomų pacientų būklė progresuoja iki šių stadijų, šie duomenys rodo, kad gydymas pacientams gali būti tęsiamas.

Praleista dozė

Jeigu dozė praleidžiama, Amvuttra reikia suleisti kiek galima greičiau. Dozavimą reikia tęsti kas 3 mėnesius nuo paskutinės suleistos dozės.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

≥ 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas (bendrojo bilirubino kiekis $\leq 1 \times$ viršutinė normos riba (VNR) ir aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas $> 1 \times$ VNR arba bendrojo bilirubino kiekis nuo $> 1,0$ iki $1,5 \times$ VNR ir bet koks AST rodiklis) arba vidutinio sunkumo (bendrojo bilirubino kiekis nuo $> 1,5$ iki $3 \times$ VNR ir bet koks AST rodiklis) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Vutrisirano poveikis netirtas pacientams, kuriems yra sunkių kepenų funkcijos sutrikimų, ir šiems pacientams jo skirti negalima, išskyrus atvejus, kai tikėtina nauda didesnė už galimą riziką (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis (aGFG) nuo ≥ 30 iki < 90 ml/min./1,73 m²), dozės koreguoti nereikia. Vutrisirano poveikis pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, arba galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams netirtas ir šiems pacientams jo skirti negalima, išskyrus atvejus, kai tikėtina nauda didesnė už galimą riziką (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Amvuttra saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Amvuttra skirtas tik leisti po oda.

Amvuttra leisti gali sveikatos priežiūros specialistas, pacientas arba globojantis asmuo.

Kad pacientai ir globojantys asmenys galėtų leisti Amvuttra, sveikatos priežiūros specialistas juos pirmiausia turi išmokyti, koku būdu tinkamai atlikti injekcijas po oda.

Vaistinis preparatas yra paruoštas vartoti ir yra skirtas tik vienkartiniam naudojimui.

Apžiūrėkite tirpalą, ar neatsirado nuosėdų ir ar nepakito jo spalva. Jeigu pakito spalva arba atsirado nuosėdų, vartoti negalima.

Prieš leidžiant, jeigu buvo laikomas šaltai, užpildytą švirkštą, neišėmus iš dėžutės, reikia apie 30 minučių palaikyti kambario temperatūroje, kad sušiltų.

- Injekciją po oda reikia atlikti į vieną iš šių vietų: pilvą, šlaunis arba žastą. Jei leidžiama į žastą, injekciją turi atlikti sveikatos priežiūros specialistas arba globojantis asmuo. Amvuttra negalima leisti į randą ar paraudusias, veikiamas uždegimo arba patinusias sritis.
- Jei leidžiama į pilvą, neleiskite vietose aplink bambą.

4.3 Kontraindikacijos

Labai padidėjęs jautrumas (pvz., anafilaksija) veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Vitamino A stoka

Kadangi Amvuttra mažina transtiretino (TTR) baltymo kiekį serume, sumažėja vitamino A (retinolio) kiekis serume (žr. 5.1 skyrių). Jeigu vitamino A kiekis serume mažesnis nei apatinė normos riba, prieš pradedant gydymą Amvuttra jį reikia koreguoti ir įvertinti akyse pasireiškiančius vitamino A stokos požymius bei simptomus, jeigu jų yra.

Amvuttra gydomi pacientai turi papildomai gauti maždaug, bet ne daugiau kaip nuo 2500 TV iki 3000 TV geriamojo vitamino A per parą, kad sumažėtų galimo toksinio poveikio akims dėl vitamino A stokos rizika. Pacientus, kuriems išsivysto akių sutrikimų simptomų, galimai susijusių su vitamino A stoka (įskaitant naktinio matymo sutrikimus arba naktinį aklumą, nuolatinį akių sausėjimą, akių uždegimą, ragenos uždegimą arba opėjimą, ragenos sustorėjimą arba ragenos perforaciją), rekomenduojama nukreipti oftalmologo įvertinimui.

Pirmąsias 60 nėštumo parų ir per didelis, ir per mažas vitamino A kiekis gali būti susijęs su padidėjusia vaisiaus apsigimimų rizika. Dėl šios priežasties prieš pradedant gydymą Amvuttra reikia atmesti nėštumo galimybę, o vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. 4.6 skyrių). Jeigu moteris ketina pastoti, Amvuttra ir papildomą vitamino A vartojimą reikia nutraukti ir stebėti vitamino A kiekį serume, prieš bandant pastoti turi būti atsistatęs normalus vitamino A kiekis serume. Vitamino A kiekis serume gali likti sumažėjęs ilgiau kaip 12 mėnesių po paskutinės Amvuttra dozės.

Neplanuoto nėštumo atveju gydymą Amvuttra reikia nutraukti (žr. 4.6 skyrių). Nėra rekomendacijų, ar tęsti, ar nutraukti vitamino A papildų vartojimą per pirmąjį neplanuoto nėštumo trimestrą. Jeigu ir toliau vartojami vitamino A papildai, paros dozė neturi viršyti 3000 TV, nes nėra duomenų apie didesnių dozių poveikį. Paskui antrąjį ir trečiąjį trimestrus reikia vėl pradėti papildomai vartoti nuo 2500 TV iki 3000 TV per parą vitamino A, jeigu neatsistatė normalus vitamino A kiekis serume, nes trečiąjį trimestrą padidėja vitamino A stokos rizika.

Nežinoma, ar pakaks vitamino A papildų nėštumo metu, siekiant išvengti vitamino A stokos, jeigu nėščia moteris ir toliau bus gydoma Amvuttra. Tačiau, didinant vitamino A papildų dozę iki 3000 TV per parą nėštumo metu, mažai tikėtina, kad pasikoreguos retinolio koncentracija plazmoje dėl Amvuttra veikimo mechanizmo, bet tai gali pakenkti motinai ir vaisiui.

Sudėtyje esantis natriis

Šio vaistinio preparato 1 ml yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių sąveikos tyrimų neatlikta. Nesitikima, kad vutrisiranas sąveikautų arba kad jį paveiktų citochromo P450 fermentų inhibitoriai ar induktoriai arba kad jis galėtų moduluoti nešiklių veiklą. Todėl kliniškai reikšminga vutrisirano sąveika su kitais vaistiniais preparatais mažai tikėtina.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Gydant Amvuttra mažėja vitamino A kiekis serume. Ir per didelis, ir per mažas vitamino A kiekis gali būti susijęs su padidėjusia vaisiaus apsigimimų rizika. Dėl šios priežasties prieš pradedant gydymą reikia atmesti nėštumo galimybę, o vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Jeigu moteris ketina pastoti, Amvuttra ir papildomą vitamino A vartojimą reikia nutraukti ir stebėti vitamino A kiekį serume; prieš bandant pastoti turi būti atsistatęs normalus vitamino A kiekis serume.

(žr. 4.4 skyrių). Vitamino A kiekis serume gali likti sumažėjęs ilgiau kaip 12 mėnesių po paskutinės dozės.

Nėštumas

Duomenų apie Amvuttra vartojimą nėštumo metu nėra. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Kadangi yra teratogeninio poveikio rizika dėl nesubalansuoto vitamino A kiekio serume, Amvuttra nėštumo metu vartoti negalima. Kaip atsargumo priemonę, reikia ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu išmatuoti motinos vitamino A ir skydliaukę stimuliuojančio hormono kiekį (žr. 4.4 skyrių). Nėštumo metu reikia atidžiai stebėti vaisių, ypač pirmąjį trimestrą.

Žindymas

Nežinoma, ar vutrisirano išsiskiria į motinos pieną. Nėra pakankamai informacijos apie tai, ar vutrisirano išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių).

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Amvuttra.

Vaisingumas

Duomenų apie Amvuttra poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimuose su gyvūnais nepastebėtas joks poveikis patinų ar patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Amvuttra gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Amvuttra saugumo savybės buvo apibūdintos remiantis atsitiktinių imčių, kontroliuojamų III fazės klinikinių tyrimų duomenimis. 1 lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos jungtinėje HELIOS-A ir HELIOS-B tyrimų duomenų grupėje. Nepageidaujamos reakcijos pateikiamos MedDRA klasifikacijos pirmenybiniais terminais pagal MedDRA organų sistemos klasę (OSK), nurodant dažnį. Nepageidaujamų reakcijų dažnis nurodytas naudojant tokį apibūdinimą: dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant Amvuttra

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Injekcijos vietos reakcija ^a	Dažnas
Tyrimai	Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas	Dažnas
	Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	Dažnas
^a Pranešta apie šiuos simptomus: kraujosruvos, eritema, skausmas, niežėjimas ir kaitimas. Injekcijos vietos reakcijos buvo lengvos, praeinančios, dėl jų gydymo nutraukti neprireikė.		

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Kepenų funkcijos tyrimai

Tyrimė HELIOS-B 97 (30 %) pacientų, gydytų Amvuttra, ir 78 (24 %) pacientų, vartojusių placebo, nustatytas nežymiai padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas, didesnis už VNR ir

mažesnis už arba lygus $3 \times \text{VNR}$. Visiems Amvuttra gydytiems pacientams, kuriems nustatytas nežymiai padidėjęs ALT aktyvumas, tęsiant gydymą nebuvo simptomų ir daugumai ALT aktyvumas normalizavosi.

Imunogeniškumas

HELIOS-A ir HELIOS-B tyrimų metu atitinkamai 4 (3,3 %) ir 1 (0,3 %) Amvuttra gydytam pacientui išsivystė prieš vaistinį preparatą nukreipti antikūnai (angl. *anti-drug antibodies*, ADA). Abiejuose tyrimuose visi antikūnų prieš vaistinį preparatą (ADA) titrai buvo maži ir jų buvo nustatoma laikinai, nebuvo jokių poveikio klinikiniam veiksmingumui, saugumo savybėms arba farmakokinetinėms ar farmakodinaminėms savybėms požymių.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus rekomenduojama stebėti, ar pacientui neatsiranda kokių nors nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir skirti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti nervų sistemą veikiantys vaistai, ATC kodas – N07XX18

Veikimo mechanizmas

Amvuttra sudėtyje yra vutrisirano, chemiškai stabilizuotos dvigrandės mažosios interferuojančios ribonukleino rūgšties (angl. *small interfering ribonucleic acid*, siRNA), kuri yra specifiskai nukreipta į variantinio ir (arba) nemutavusio (laukinio tipo) transtiretino (*TTR*) informacinę RNR (mRNR) ir yra kovalentiškai susieta su ligandu, kuriame yra trys *N*-acetilgalaktozamino (GalNAc) liekanos, kad nugabentų siRNR į hepatocitus.

Vykstant natūraliam procesui, vadinamam RNR interferencija (RNRi), vutrisiranas sukelia katalizinę *TTR* mRNR irimą kepenyse, dėl ko sumažėja variantinio ir laukinio tipo amiloidogeninio *TTR* baltymo kiekis serume, todėl audiniuose susikaupia mažiau *TTR* amiloido.

Farmakodinaminis poveikis

HELIOS-A tyrime vidutinis *TTR* kiekis serume buvo sparčiai sumažėjęs jau 22 dieną, o vidutinė beveik pusiausvyrinė *TTR* koncentracija iki 6 savaitės sumažėjo 73 %. Kartojant 25 mg dozes kas 3 mėnesius, vidutinis *TTR* kiekis serume sumažėjimas po 9 ir 18 gydymo mėnesių buvo atitinkamai 83 % ir 88 %. Panašus *TTR* sumažėjimas stebėtas nepaisant genotipo (V30M arba ne V30M), ankstesnio *TTR* stabilizatoriaus naudojimo, svorio, lyties, amžiaus ar rasės.

HELIOS-B tyrime *TTR* kiekio sumažėjimo serume duomenys atitiko nustatytus HELIOS-A tyrimo metu ir buvo panašūs visuose tiriamųjų pogrupiuose (grupuotuose pagal amžių, lytį, rasę, kūno masę, prieš vaistinį preparatą nukreiptų antikūnų [ADA] atsiradimo būklę, ATTR ligos tipą [laukinio arba paveldimo tipo], būklę pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association*, NYHA) širdies nepakankamumo klasifikaciją ir tafamidžio vartojimą pradinio įvertinimo metu).

Serumo TTR yra retinoli surišančio baltymo 4, kuris yra pagrindinis vitamino A kraujyje, nešiklis. HELIOS-A tyrime Amvuttra sumažino vitamino A koncentraciją serume, o vidutinė pusiausvyrinė didžiausia ir mažiausia koncentracija atitinkamai sumažėjo 70 % ir 63 % (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). HELIOS-B tyrimo vitamino A koncentracijos sumažėjimo serume duomenys atitiko nustatytus HELIOS-A tyrimo metu.

HELIOS-B tyrime vertinant širdies biologinių žymenų NT-proBNP ir troponino I, susijusių su širdies nepakankamumu, rodiklius, Amvuttra gydomiems pacientams nustatyta santykinai stabili būklė pagal pokyčio per 30 mėnesių nuo pradinio įvertinimo medianą bendroje populiacijoje (NT-proBNP: 9 % padidėjimas; troponinas I: 10 % sumažėjimas), tuo tarpu placebo vartojusių pacientų rodikliai pablogėjo (NT-proBNP: 52 % padidėjimas; troponinas I: 22 % padidėjimas). Monoterapijos populiacijoje nustatyta panaši tendencija.

HELIOS-B tyrime centralizuotai įvertintose bendros populiacijos echokardiogramose nustatytas Amvuttra pranašumą rodantis KS sienelės storis (MK vidurkio skirtumas: -0,4 mm [95 % PI: -0,8, -0,0]) ir išilginio rodmens (MK vidurkio skirtumas: -1,23 % [95 % PI: -1,73, -0,73]) sumažėjimas, palyginti su placebo grupe. Rezultatai monoterapijos populiacijoje buvo panašūs.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

hATTR amiloidozė su polineuropatija

Amvuttra veiksmingumas buvo tirtas tarptautinio, atsitiktinių imčių, atvirojo klinikinio tyrimo (HELIOS-A) metu su suaugusiais pacientais, sergančiais hATTR-PN. Pacientai santykiu 3:1 buvo atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti po 25 mg Amvuttra (N = 122) po oda kartą per 3 mėnesius arba vartoti 0,3 mg/kg patisirano (N = 42) į veną kartą per 3 savaites. Tyrimo metu gydymo laikotarpis truko 18 mėnesių, atliekant dvi analizes po 9 ir 18 mėn. Devyniasdešimt septyni procentai (97 %) Amvuttra gydytų pacientų baigė bent 18 mėnesių trukmės paskirtą gydymą (vutrisirano arba patisirano). Veiksmingumo vertinimai tyrimo metu buvo grindžiami vutrisirano grupės palyginimu su išorine placebo grupe (APOLLO III fazės tyrimo placebo grupe), kurią sudarė panaši pacientų, sergančių hATTR-PN, populiacija. Ne prastesnio TTR kiekio serume mažėjimo vertinimas buvo grindžiamas lyginant vutrisirano grupę su tyrimo patisirano grupe.

Amvuttra vartojusių pacientų amžiaus mediana tyrimo pradžioje buvo 60 metų (svyravo nuo 34 iki 80 metų), 38 % buvo ≥ 65 metų amžiaus ir 65 % pacientų sudarė vyrai. Pristatyti dvidešimt du (22) skirtingi TTR variantai: V30M (44 %), T60A (13 %), E89Q (8 %), A97S (6 %), S50R (4 %), V122I (3 %), L58H (3 %) ir kt. (18 %). Dvidešimt procentų (20 %) pacientų turėjo V30M genotipą ir ankstyvus simptomus (< 50 metų amžiaus). Pradinio įvertinimo metu 69 % pacientų liga buvo 1 stadijos (nepablogėjęs judėjimas, nedidelė sensorinė, motorinė ir autonominė apatinių galūnių neuropatija), o 31 % – 2 stadijos (reikalinga pagalba judant, vidutinio sunkumo funkcijos sutrikimo išplitimas į apatines ir viršutines galūnes bei liemenį). 3 stadijos liga sergančių pacientų nebuvo. Šešiasdešimt vienas procentas (61 %) pacientų anksčiau buvo gydyti TTR tetramero stabilizatoriais. Pagal Niujorko širdies asociacijos (angl. *New York Heart Association*, NYHA) širdies nepakankamumo klasifikaciją 9 % pacientų priskirti I klasei ir 35 % pacientų – II klasei. Trisdešimt trys procentai (33 %) pacientų atitiko iš anksto nustatytus širdies pakenkimą turinčių kriterijus (pradinis KS sienelės storis ≥ 13 mm, be hipertenzijos ar aortos vožtuvo ligos anamnezėje).

Pagrindinė (pirminė) veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo modifikuoto Neuropatinių sutrikimų įverčio +7 (angl. *modified Neuropathy Impairment Score* +7, mNIS+7) pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 18-o mėnesio. Ši vertinamoji baigtis yra sudėtinis motorinės, sensorinės ir autonominės neuropatijos rodiklis, įskaitant motorikos stiprumo ir refleksų įvertinimą, kiekybinį jutimų tyrimą, nervų laidumo tyrimus ir nuo padėties priklausomą kraujospūdį; įvertis buvo nuo 0 iki 304 balų, kai didesnis įvertis reiškia sunkesnę funkcijos sutrikimą.

Antrinė vertinamoji baigtis buvo Norfolko gyvenimo kokybės sergant diabetine neuropatija (angl. *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*, QoL-DN) bendrojo įverčio pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 18-o mėnesio. Norfolko QoL-DN klausimyne (kurį pildė pacientas) yra sričių, susijusių su smulkiųjų skaidulų, stambiųjų skaidulų ir autonominių nervų funkcija, polineuropatijos simptomais

ir kasdienio gyvenimo veikla; bendras įvertis buvo nuo –4 iki 136 balų, didesnis įvertis reiškia gyvenimo kokybės pablogėjimą.

Kitos antrinės vertinamosios baigtys buvo eisenos greitis (10 metrų ėjimo testas), mitybos būklė (mKMI) ir paciento pranešamas gebėjimas atlikti kasdienio gyvenimo veiklas ir dalyvauti socialiniame gyvenime (angl. *Rasch-Built Overall Disability Scale* – Rašo sudaryta bendra negalios skalė [R-ODS]).

Gydymas Amvuttra HELIOS-A tyrime parodė statistškai reikšmingą visų vertinamųjų baigčių pagerėjimą (2 lentelė ir 1 pav.), matuojant nuo pradinio įvertinimo iki 9 ir 18 mėnesio, palyginti su išorine APOLLO tyrimo placebo grupe (visi $p < 0,0001$).

Suvidurkinus laiko atžvilgiu TTR procentinio sumažėjimo iki 18 mėnesio mažiausioji vertė buvo 84,7 % vutrisirano grupėje ir 80,6 % patisirano grupėje. Procentinis TTR koncentracijos serume sumažėjimas vutrisirano grupėje buvo ne prastesnis (pagal iš anksto nustatytus kriterijus) nei tyrimo patisirano grupėje per 18 mėnesių, o skirtumo mediana buvo 5,3 % (95 % PI 1,2 %, 9,3 %).

2 lentelė. Klinikinio veiksmingumo rezultatų iš HELIOS-A tyrimo suvestinė

Vertinamoji baigtis ^a	Pradinis įvertinimas, vidurkis (SN)		Pokytis nuo pradinio įvertinimo, MK vidurkis (SVP)		Amvuttra – placebas ^b Gydymo skirtumas, LS vidurkis (95 % PI)	<i>p</i> vertė
	Amvuttra N=122	Placebas ^b N=77	Amvuttra	Placebas ^b		
9 mėn.						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	–2,2 (1,4)	14,8 (2,0)	–17,0 (–21,8, –12,2)	<i>p</i> < 0,0001
Norfolko GK–DN ^b	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	–3,3 (1,7)	12,9 (2,2)	–16,2 (–21,7, –10,8)	<i>p</i> < 0,0001
10 metrų ėjimo testas (m/s) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	–0,13 (0,03)	0,13 (0,07, 0,19)	<i>p</i> < 0,0001
18 mėn.						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	–0,5 (1,6)	28,1 (2,3)	–28,5 (–34,0, –23,1)	<i>p</i> < 0,0001
Norfolko GK–DN ^b	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	–1,2 (1,8)	19,8 (2,6)	–21,0 (–27,1, –14,9)	<i>p</i> < 0,0001
10 metrų ėjimo testas (m/s) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	–0,02 (0,03)	–0,26 (0,04)	0,24 (0,15; 0,33)	<i>p</i> < 0,0001
mKMI ^e	1057,5 (233,8)	989,9 (214,2)	25,0 (9,5)	–115,7 (13,4)	140,7 (108,4, 172,9)	<i>p</i> < 0,0001
R-ODS ^f	34,1 (11,0)	29,8 (10,8)	–1,5 (0,6)	–9,9 (0,8)	8,4 (6,5; 10,4)	<i>p</i> < 0,0001

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; MK vidurkis = mažiausių kvadratų vidurkis; mKMI = modifikuotas kūno masės indeksas; mNIS = modifikuotas neuropatinių sutrikimų įvertis; GK–DN = gyvenimo kokybė - diabetinė neuropatija; SN = standartinis nuokrypis; SVP = standartinė vidurkio paklaida.

^a Visos 9 mėnesio baigtys analizuotos naudojant kovariacijos analizę (ANCOVA), taikant daugybinio priskyrimo (DP) metodą, o visos 18 mėnesio baigtys analizuotos naudojant mišraus poveikio modelį kartotiniams matams (MPKM).

^b Išorinė placebo grupė iš APOLLO atsitiktinių imčių, kontroliuojamo tyrimo.

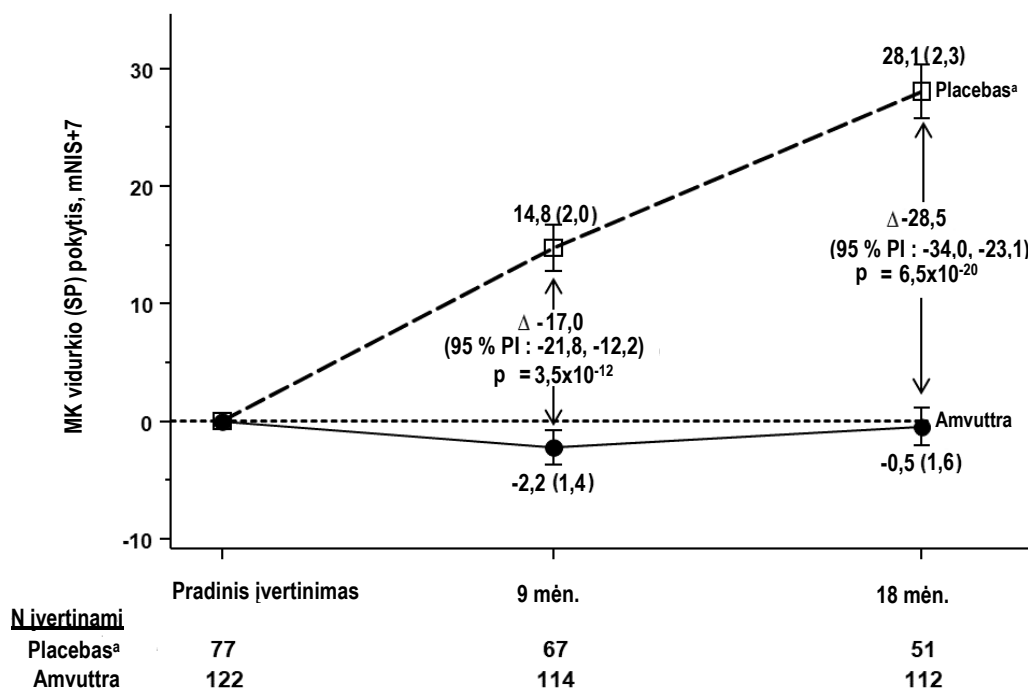
^c Mažesnis skaičius rodo mažesnę negalią / mažiau simptomų.

^d Didesnis skaičius rodo mažesnę negalią / mažesnę sutrikimą.

^e mKMI: kūno masės indeksas (KMI; kg/m²) padaugintas iš albumino serume (g/l); didesnis skaičius rodo geresnę mitybos būklę.

^f Didesnis skaičius rodo mažesnę negalią / mažesnę sutrikimą.

1 pav. Pokytis nuo pradinio mNIS+7 įvertinimo (9 mėnesių ir 18 mėnesių)



mNIS+7 mažėjimas rodo gerėjimą.

Δ Rodo tarpgrupinį gydymo skirtumą, vaizduojamas kaip MK vidurkio skirtumas (95 % PI) AMVUTTRA – išorinio placebo. Visos 9 mėnesio baigtys analizuotos naudojant kovariacijos analizę (ANCOVA) su daugybinio priskyrimo (DP) metodu, o visos 18 mėnesio baigtys analizuotos naudojant mišraus poveikio modelį kartotiniams matams (MPKM).

^a Išorinė placebo grupė iš APOLLO atsitiktinių imčių, kontroliuojamo tyrimo.

Pacientai, gavę Amvuttra, patyrė panašią naudą palyginti su placebo pagal mNIS+7 ir Norfolkio GK-DN bendruosius įverčius 9 ir 18 mėnesiais visuose pogrupiuose, įskaitant amžių, lytį, rasę, regioną, NIS balą, V30M genotipo buvimą, ankstesnį TTR stabilizatoriaus vartojimą, ligos stadiją ir iš anksto nustatytus širdies pakenkimo kriterijus atitinkančius arba neatitinkančius pacientus.

N-terminalinis pro-B-tipo natriuretinis peptidas (NT-proBNP) (angl. *N-terminal prohormone-B type natriuretic peptide*, NT-proBNP) yra prognostinis širdies disfunkcijos biologinis žymuo. NT-proBNP pradinio vertinimo vertės (geometrinis vidurkis) buvo 273 ng/l ir 531 ng/l atitinkamai Amvuttra gydytiems ir placebo gavusiems pacientams. 18 mėnesių NT-proBNP rodmens geometrinis vidurkis sumažėjo 6 % Amvuttra gydytiems pacientams, o placebo gavusiems pacientams padidėjo 96 %.

Centralizuotai įvertintos echokardiogramos parodė KS sienelės storio pokyčius (MK vidurkio skirtumas: -0,18 mm [95 % PI -0,74; 0,38]) ir išilginio rodmens pokyčius (MK vidurkio skirtumas: -0,4 % [95 % PI -1,2; 0,4]) gydant Amvuttra, palyginti su placebo.

wtATTR arba hATTR amiloidozė su kardiomiopatija

Amvuttra veiksmingumą parodė tarptautinis atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas (HELIOS-B), kuriame dalyvavo ATTR-CM sergantys suaugę pacientai. Pacientai santykiu 1:1 atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti vartoti po 25 mg Amvuttra leidžiant po oda kas 3 mėnesius arba vartoti atitinkamą placebo. Pradinio įvertinimo metu 40 % pacientų buvo gydomi tafamidžiu. Paskirto gydymo grupės buvo smulkiau grupuojamos pagal tafamidžio vartojimą pradinio įvertinimo metu, ATTR ligos tipą (wtATTR arba hATTR tipo amiloidozė) ir pagal pradinio įvertinimo metu nustatytus ligos sunkumą bei amžių (I arba II klasė pagal NYHA širdies nepakankamumo klasifikaciją ir < 75 metų amžius, lyginant su visais kitais pacientais).

Amvuttra vartojusių pacientų amžiaus mediana tyrimo pradžioje buvo 77 metai (svyravo nuo 45 iki 85 metų) ir 92 % tiriamųjų sudarė vyrai. Aštuoniasdešimt penki procentai (85 %) pacientų buvo baltodžiai, 7 % – juodaodžiai arba afroamerikiečiai, 6 % – azijiečiai. Aštuoniasdešimt devyni procentai (89 %) pacientų sirgo wtATTR amiloidoze, o 11 % pacientų – hATTR amiloidoze. Remiantis NYHA širdies nepakankamumo (ŠN) klasifikacija, 15 % pacientų būklė buvo priskirta I klasei, 77 % pacientų – II klasei, o 8 % pacientų būklė buvo III klasės; pacientai sirgo 1 arba 2 stadijos ATTR pagal Jungtinės Karalystės NAC kriterijus liga. Gydomo grupėse pacientų demografiniai ir pradiniai ligos duomenys buvo panašūs.

Pagrindinė (pirminė) veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo sudėtinis mirties dėl visų priežasčių bei kartotinių širdies ir kraujagyslių (ŠK) įvykių (hospitalizacijos dėl ŠK reiškinių ir apsilankymų dėl ūminio širdies nepakankamumo [ŪŠN]) rodiklis iki 36 mėnesių trukusiu dvigubai koduoto gydymo laikotarpiu, vertintas bendroje populiacijoje ir monoterapijos populiacijoje (kuri buvo apibrėžta kaip pradinio įvertinimo metu tafamidžio nevartoję pacientai).

Gydymas Amvuttra, palyginti su placebo, reikšmingai sumažino mirties dėl visų priežasčių ir kartotinių ŠK įvykių riziką bendroje ir monoterapijos populiacijose – atitinkamai 28,2 % ir 32,8 % (3 lentelė). Maždaug 77 % visų mirties atvejų HELIOS-B tyrime buvo susiję su ŠK reiškiniais. Tiek mirties nuo ŠK reiškinių, tiek mirties ne nuo ŠK reiškinių dažnis tarp Amvuttra gydytų pacientų buvo mažesnis nei placebo grupėje. 87,9 % visų ŠK įvykių sudarė hospitalizacija dėl ŠK reiškinių, o 12,1 % – apsilankymai dėl ŪŠN. 2 pav. pateikta Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) kreivė vaizduoja laiką iki pirmojo ŠK įvykio arba mirties dėl visų priežasčių įverčius.

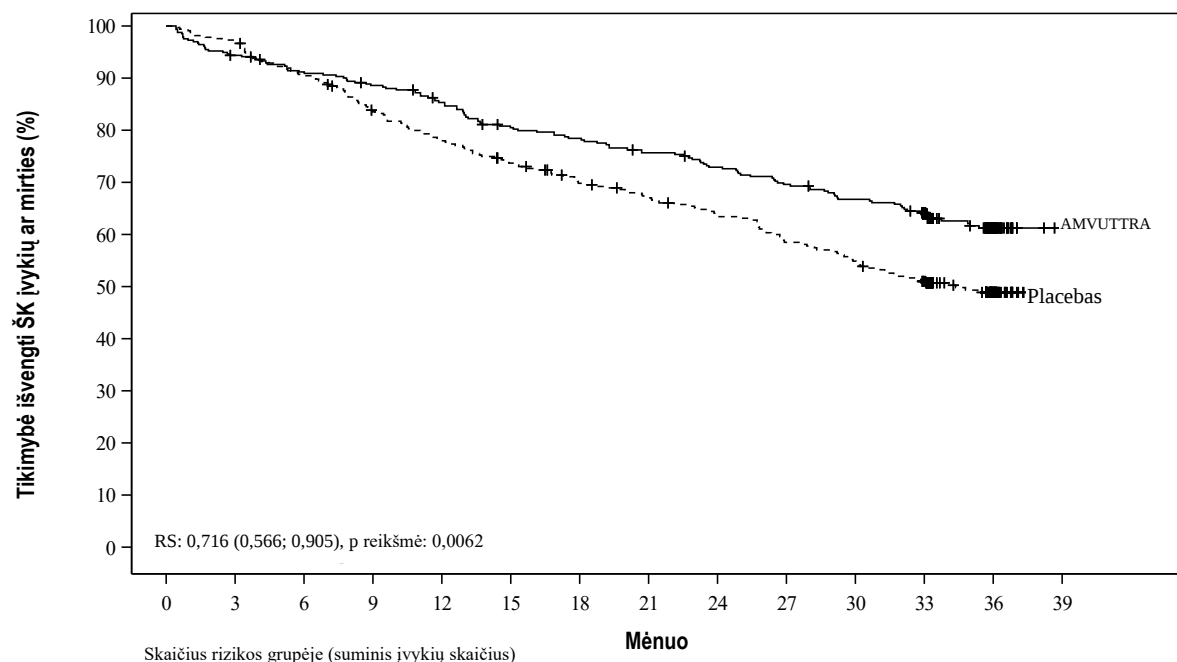
Analizuojant gydymo poveikį bendroje ir monoterapijos populiacijose, atskirai įvertinti abu sudėtinės pagrindinės (pirminės) vertinamosios baigties sudedamieji kriterijai (3 lentelė).

Atliekant antrinės vertinamosios baigties analizę pagal mirties dėl visų priežasčių kriterijų, į kurią buvo įtraukti visų pacientų duomenys, sukaupti per 42 mėnesius, apimant dvigubai koduoto gydymo laikotarpio ir papildomo 6 mėnesių išgyvenamumo duomenis, gydymas Amvuttra, palyginti su placebo, lėmė 35,5 % mažesnę mirties riziką bendroje populiacijoje (rizikos santykis: 0,645; 95 % PI: 0,463, 0,898; $p = 0,0098$) ir 34,5 % mažesnę riziką monoterapijos populiacijoje (rizikos santykis: 0,655; 95 % PI: 0,440, 0,973; $p = 0,0454$).

3 lentelė. HELIOS-B tyrimo pagrindinė (pirminė) sudėtinė vertinamoji baigtis ir atskiri jos sudedamieji kriterijai

Vertinamoji baigtis		Bendra populiacija		Monoterapijos populiacija	
		Amvuttra (N = 326)	Placebas (N = 328)	Amvuttra (N = 196)	Placebas (N = 199)
Pagrindinė (pirminė) sudėtinė vertinamoji baigtis ^a	Rizikos santykis (95 % PI) ^b <i>p</i> reikšmė ^b	0,718 (0,555; 0,929) 0,0118		0,672 (0,487; 0,929) 0,0162	
Sudedamieji pagrindinės (pirminės) sudėtinės vertinamosios baigties kriterijai					
Mirtis dėl visų priežasčių	Rizikos santykis (95 % PI) ^c	0,694 (0,490; 0,982)		0,705 (0,467; 1,064)	
Hospitalizacija dėl ŠK reiškinių ir apsilankymai dėl ŪŠN	Sąlyginių tikimybių santykis (95 % PI) ^d	0,733 (0,610; 0,882)		0,676 (0,533; 0,857)	
Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; ŠK = širdies ir kraujagyslių; ŪŠN = ūminis širdies nepakankamumas. Širdies persodinimo ir kairiojo skilvelio palaikymo įtaiso įsodinimo įvykiai priskirti mirtims. Nutraukus tyrimą nustatyti mirties atvejai įtraukti į analizę pagal sudedamąjį mirties dėl visų priežasčių kriterijų.					
^a Pagrindinė (pirminė) vertinamoji baigtis apibrėžiama kaip sudėtinis rodiklis, nustatytas pagal mirties dėl visų priežasčių ir kartotinių ŠK įvykių kriterijus. Pirminė analizė apėmė bent 33 mėnesius (iki 36 mėnesių) trukusį visų pacientų stebėjimo laikotarpį.					
^b Rizikos santykio (95 % PI) ir <i>p</i> reikšmės dydžiai pagrįsti modifikuotu Anderseno-Gilo (<i>Andersen-Gill</i>) modeliu.					
^c Rizikos santykio (95 % PI) dydis pagrįstas Kokso (<i>Cox</i>) proporcingos rizikos modeliu.					
^d Sąlyginių tikimybiu santvkis (95 % PI) pagristas Puasono (<i>Poisson</i>) regresijos modeliu.					

2 pav. Laikas iki pirmojo ŠK įvykio ar mirties dėl visų priežasčių (bendra populiacija)



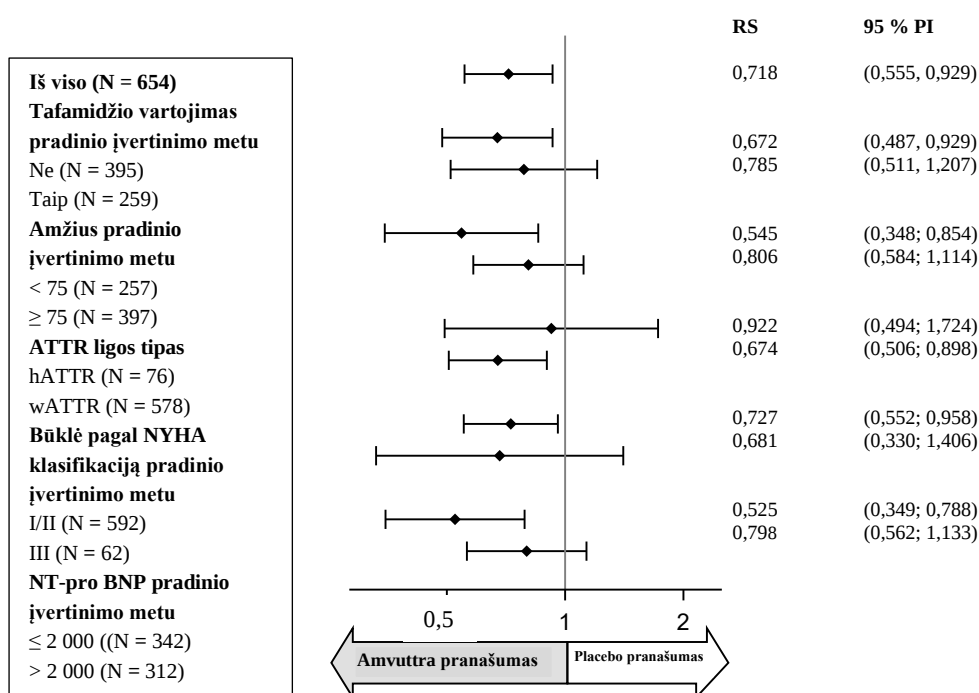
Placebas	328 (0)	317 (11)	295 (31)	270 (53)	253 (70)	237 (84)	221 (96)	210 (105)	199 (115)	183 (131)	172 (142)	155 (154)	52 (159)	0 (159)
AMVUTTRA	326 (0)	306 (19)	294 (30)	284 (39)	271 (50)	254 (65)	247 (72)	237 (81)	227 (90)	216 (101)	206 (110)	185 (118)	62 (125)	0 (125)

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; ŠK = širdies ir kraujagyslių; RS = rizikos santykis.

Širdies persodinimas ir kairiojo skilvelio palaikymo įtaiso įsodinimas priskirti mirtims. Kaplano-Mejerio kreivės koreguotos pagal pradines ligos charakteristikas taikant gydymo įtakos inversinės tikimybės svertinį kriterijų. RS ir 95 % PI dydžiai pagrįsti Kokso proporcingos rizikos modeliu, p reikšmė pagrįsta logranginiu kriterijumi.

Pogrūpių analizės rezultatai pagal pagrindinę (pirminę) vertinamąją baigtį parodė Amvuttra pranašumą visuose iš anksto nustatytuose bendros populiacijos ir monoterapijos populiacijos pogrupiuose. Pacientų, kuriems buvo taikytas foninis gydymas tafamidžiu, pogrupyje gydymas Amvuttra 21,5 % skaitine išraiška sumažino mirties dėl visų priežasčių ir kartotinių ŠK įvykių riziką, palyginti su vartojusiais placebo (rizikos santykis: 0,785; 95 % PI: 0,511, 1,207) (3 pav.).

3 pav. Pogrupių analizė pagal pagrindinę (pradinę) sudėtinę vertinamąją baigtį (bendra populiacija)



Santrumpos: ATTR = transtiretino amiloidozė; PI = pasikliautinis intervalas; hATTR = paveldima transtiretino amiloidozė; RS = rizikos santykis; NT-proBNP = N-terminalinis pro-B-tipo natriuretinis peptidas; NYHA = Niujorko širdies asociacija; wATTR = laukinio tipo transtiretino amiloidozė.

RS ir 95 % PI dydžiai pagrįsti modifikuoto Anderseno-Gilio modelio analizėmis.

Gydymo Amvuttra poveikis funkciniam pajėgumui, pacientų praneštai sveikatos būklei ir gyvenimo kokybei bei širdies nepakankamumo simptomų sunkumui buvo vertinamas pagal pokytį nuo pradinio įvertinimo per 30 mėnesių, taikant atitinkamai 6 minučių ėjimo testo (angl. *6-Minute Walk Test*, 6-MWT) rodiklį, balą pagal Kanzaso miesto kardiomiopatijos klausimyno bendrąjį suvestinį variantą (angl. *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*, KCCQ-OS) ir būklės įvertinimą pagal NYHA širdies nepakankamumo klasifikaciją. KCCQ-OS klausimyną sudaro keturios dalys, įskaitant bendrą simptomų pasireiškimą (simptomų dažnį ir simptomų sunkumą), taip pat fizinius apribojimus, gyvenimo kokybę ir socialinį ribotumą. Bendrojo suvestinio balo ir dalinių balų intervalai apima 0–100 ribas, didesni balai rodo geresnę sveikatos būklę.

Statistiškai reikšmingas Amvuttra pranašumą rodantis gydymo poveikis nustatytas įvertinus 6-MWT ėjimo testo nuotolio, KCCQ-OS balo ir stabilios arba pagerėjusios būklės pagal NYHA klasifikaciją rodiklius tiek bendroje populiacijoje, tiek monoterapijos populiacijoje (4 lentelė), šie rezultatai buvo tolygiai pasiskirstę visuose tirtuose pogrupiuose. Gydymo poveikis pagal apibendrintą KCCQ-OS balą atitiko visų keturių klausimyno dalių balus.

4 lentelė. 6-MWT ėjimo testo nuotolio, KCCQ-OS balo ir būklės pagal NYHA klasifikaciją rodiklių pokytis per 30 mėnesių nuo pradinio įvertinimo

	Bendra populiacija		Monoterapijos populiacija	
	Amvuttra (N = 326)	Placebas (N = 328)	Amvuttra (N = 196)	Placebas (N = 199)
6-MWT ėjimo testas (metrai)				
Pradinis vidurkis (SN)	372 (104)	377 (96)	363 (103)	373 (98)
Pokytis nuo pradinio įvertinimo per 30 mėnesių, MK vidurkis (SP) ^a	-45 (5)	-72 (5)	-60 (7)	-92 (6)
Gydymo skirtumas nuo placebo, MK vidurkis (95 % PI) <i>p</i> reikšmė ^{a,b}	26 (13; 40) < 0,0001		32 (14; 50) 0,0005	
KCCQ-OS (taškai)				
Pradinis vidurkis (SN)	73 (19)	72 (20)	70 (20)	70 (21)
Pokytis nuo pradinio įvertinimo per 30 mėnesių, MK vidurkis (SP) ^a	-10 (1)	-15 (1)	-11 (2)	-19 (2)
Gydymo skirtumas nuo placebo, MK vidurkis (95 % PI) <i>p</i> reikšmė ^{a,b}	6 (2; 9) 0,0008		9 (4; 13) 0,0003	
Būklė pagal NYHA klasifikaciją				
Stabilios ar pagerėjusios būklės pagal NYHA klasifikaciją pacientų dalis (%) 30 mėnesį	68	61	66	56
Skirtumas nuo placebo (%) 95 % PI) ^c <i>p</i> reikšmė ^c	9 (1, 16) 0,0217		13 (3, 22) 0,0121	
Santrumpos: 6-MWT = 6 minučių ėjimo testas; KCCQ-OS = Kanzaso miesto kardiomiopatijos klausimynas, MK = mažiausių kvadratų kriterijus; PI = pasikliautinis intervalas; SN = standartinis nuokrypis; SP = standartinė paklaida; NYHA = Niujorko širdies asociacija.				
^a Nesant vertinimo duomenų dėl mirties (įskaitant širdies persodinimą ir kairiojo skilvelio palaikymo įtaiso įsodinimą) ir negalėjimo vaikščioti progresavus ATTR ligai (taikytina tik 6-MWT ėjimo testui), duomenys buvo įvertinti pakartotinės atrankos metodu pagal turimas 10 % blogiausių nustatytų pokyčių imtis.				
^b Apskaičiuota taikant kartotinių matavimų mišraus poveikio modeliavimo (angl. <i>mixed-effect model repeated measures</i> , MMRM) metodą.				
^c Remiantis Kochran-Mantelio-Henzelio (<i>Cochran-Mantel-Haenszel</i>) kriterijumi.				

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti vutrisirano tyrimų su visais hATTR amiloidoze sergančių vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Amvuttra farmakokinetinės savybės buvo charakterizuotos matuojant vutrisirano koncentraciją plazmoje ir šlapime.

Absorbcija

Suleidus po oda, vutrisiranas sparčiai absorbuojasi, o maksimali koncentracija plazmoje susidaro per 3,0 (intervalas: 2,0–6,5) valandas (t_{max}). Vartojant rekomenduojamą 25 mg dozavimo režimą kartą kas 3 mėnesius po oda, vidutinė (% variacijos koeficientas [%CV]) pusiausvyrinė didžiausia koncentracija (C_{max}) ir plotas po koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu nuo 0 iki 24 valandų kreivė (AUC_{0-24}) yra atitinkamai 0,12 µg/ml (64,3 %), ir 0,80 µg·h/ml (35,0 %). Vartojant kas ketvirtį, vutrisirano plazmoje nesikaupė.

Pasiskirstymas

Daugiau nei 80 % vutrisirano prisijungia prie plazmos baltymų, tiriant koncentracijas, atitinkančias intervalą, nustatytą žmonėms vartojant dozes po 25 mg kartą per 3 mėnesius po oda. Vutrisirano prisijungimas prie plazmos baltymų priklausė nuo koncentracijos ir mažėjo didėjant vutrisirano koncentracijai (nuo 78 %, kai koncentracija buvo 0,5 µg/ml, iki 19 %, kai koncentracija buvo 50 µg/ml). Apytikslis vutrisirano pasiskirstymo tūris centrinėje terpėje (V_d/F) žmonėms buvo 10,2 l (% santykinė standartinė paklaida (SSP) = 5,71 %). Suleidus po oda vutrisiranas pirmiausia patenka į kepenis.

Biotransformacija

Kepenyse vutrisiraną endonukleazės ir egzokleazės metabolizuoja į trumpus įvairaus dydžio nukleotidų fragmentus. Žmonėms pagrindinių cirkuliuojančių metabolitų nustatyta nebuvo. Tyrimai *in vitro* rodo, kad vutrisiranas nemetabolizuojamas veikiant CYP450 fermentams.

Eliminacija

Suleidus vienkartinę 25 mg dozę po oda, vidutinis menamas plazmos klirensas buvo 21,4 (intervalas: 19,8; 30,0) l/val. Vidutinis galutinis vutrisirano pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) buvo 5,23 (intervalas: 2,24; 6,36) val. Suleidus vienkartinę vutrisirano 5–300 mg dozę po oda, vidutinė nepakitusios veikliosios medžiagos dalis, pašalinta su šlapimu, buvo nuo 15,4 iki 25,4 %, o vidutinis inkstų klirensas buvo nuo 4,45 iki 5,74 l/val.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Įrodyta, kad po vienkartinės 5–300 mg dozių intervalo poodinės dozės injekcijos vutrisirano C_{max} buvo proporcinga dozei, o ploto po koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu kreive nuo dozavimo momento, ekstrapoliuoto iki begalybės (AUC_{inf}), bei ploto po koncentracijos kitimo laiko atžvilgiu kreive nuo dozavimo momento iki paskutinės išmatuojamos koncentracijos (AUC_{last}) rodmenys buvo šiek tiek didesni nei proporcinga dozei.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Sveikų asmenų ir pacientų, sergančių hATTR amiloidoze (n = 202), populiacijos farmakokinetikos / farmakodinamikos analizės parodė nuo dozės priklausomą ryšį tarp numatomos vutrisirano koncentracijos kepenyse ir TTR sumažėjimo serume. Pagal modelį prognozuojamo pusiausvyrinės būsenos didžiausio, mažiausio ir vidutinio TTR sumažėjimo mediana buvo atitinkamai 88 %, 86 % ir 87 %, o tai patvirtina minimalų skirtumą tarp didžiausios iki mažiausios reikšmės per dozavimo kas 3 mėnesius intervalą. Kovariacinė analizė parodė panašų TTR sumažėjimą pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas arba lengvas kepenų sutrikimas, taip pat pagal lytį, rasę, ankstesnį TTR stabilizatorių vartojimą, genotipą (V30M arba ne V30M), amžių ir svorį.

Ypatingos populiacijos

Lytis ir rasė

Klinikiniai tyrimai neatskleidė reikšmingų farmakokinetinių parametų nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai arba TTR sumažinimo skirtumų tarp lyčių ar rasių.

Senyvi pacientai

HELIOS-A tyrimo metu 46 (38 %) vutrisiranu gydyti pacientai buvo ≥ 65 metų amžiaus, o iš jų 7 (5,7 %) pacientai buvo ≥ 75 metų amžiaus. HELIOS-B tyrimo metu 299 (91,7 %) vutrisiranu gydyti pacientai buvo ≥ 65 metų amžiaus (amžiaus mediana – 77,0 metų), o iš jų 203 (62,3 %) pacientai buvo ≥ 75 metų amžiaus. Nebuvo reikšmingų farmakokinetinių parametų nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai arba TTR sumažinimo skirtumų.

Sutrikusi kepenų funkcija

Klinikiniai tyrimai parodė, kad lengvas (bendrojo bilirubino kiekis $\leq 1 \times \text{VNR}$ ir AST aktyvumas $> 1 \times \text{VNR}$ arba bendrojo bilirubino kiekis nuo $> 1,0$ iki $1,5 \times \text{VNR}$ ir bet koks AST rodmuo) arba vidutinio sunkumo (bendrojo bilirubino kiekis nuo $> 1,5$ iki $3 \times \text{VNR}$ ir bet koks AST rodmuo) kepenų funkcijos sutrikimas neturėjo poveikio vutrisirano ekspozicijai arba TTR sumažinimui, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija normali. Vutrisirano poveikis pacientams, kuriems yra sunkių kepenų funkcijos sutrikimų, netirtas.

Sutrikusi inkstų funkcija

Klinikiniai tyrimai parodė, kad lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFR nuo ≥ 30 iki $< 90 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) neturėjo poveikio vutrisirano ekspozicijai arba TTR sumažinimui, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Vutrisirano poveikis pacientams, kuriems yra sunkių inkstų funkcijos sutrikimų, arba galutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams netirtas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendras toksikologinis poveikis

Pakartotinai kartą per mėnesį beždžionėms skiriant po $\geq 30 \text{ mg/kg}$ vutrisirano po oda, nustatytas tikėtinas ilgalaikis cirkuliuojančio TTR (iki 99 %) ir vitamino A (iki 89 %) kiekių sumažėjimas be jokių akivaizdžių toksikologinių rezultatų.

Po kartotinio suleidimo kartą per mėnesį 6 mėnesius žiurkėms ir 9 mėnesius beždžionėms, pastebėti lengvi ir nuoseklūs nekenksmingi histologiniai kepenų (hepatocitų, Kupferio ląstelių), inkstų (inkstų kanalėlių), limfmazgių ir injekcijos vietų (makrofagų) pokyčiai, atspindintys pagrindinį vutrisirano pasiskirstymą ir kaupimąsi. Tačiau toksinio poveikio nenustatyta, kai plazmos AUC rodmuo buvo daugiau nei 1 000 ir 3 000 kartų didesnis, normalizavus dozavimą kas ketvirtį ir lyginant su numatoma ekspozicija vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui (angl. *maximum recommended human dose*, MRHD).

Genotoksiškumas / kancerogeniškumas

Vutrisiranas nerodė genotoksinio poveikio *in vitro* ir *in vivo* tyrimuose. Vutrisiranas nebuvo kancerogeniškas žiurkėms ir pelių patinėliams. Pelių patelėms, kurioms vieną kartą per mėnesį buvo duodama 3, 9 arba 18 mg/kg vutrisirano dozė, pastebėta statistiškai reikšminga nuo dozės priklausanti kombinuotų hepatoceliulinių adenomų ir karcinomų pasireiškimo tendencija, kurios reikšmė žmogui nežinoma. Atsižvelgiant į visus toksinio poveikio duomenis, vutrisirano kancerogeniškumo galimybė mažai tikėtina.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Vutrisiranas nesukelia farmakologinio poveikio žiurkėms ir triušiams, todėl šių tyrimų nuspėjamas ribotas. Nepaisant to, vienkartinė žiurkėms specifiško vutrisirano ortologo dozė neturėjo įtakos vaisingumui ir ankstyvam embriono vystymuisi kombinuoto tyrimo su žiurkėmis metu.

Kassavaitinis vutrisirano suleidimas po oda neturėjo įtakos vaisingumui ir ankstyvam embriono vystymuisi, kai buvo suleidžiama daugiau nei 300 kartų didesnė dozė už normalizuotą MRHD. Poveikio embrionams ir vaisiams tyrime, kai vaikingoms žiurkėms kasdien po oda buvo suleidžiama vutrisirano, buvo pastebėtas neigiamas poveikis patelių kūno svoriui, poveikis maisto vartojimui, priešlaikinio vaikavimosi ir žūčių po implantacijos dažnio padidėjimui, kai patelėms nepageidaujamo poveikio nesukėlusios dozės (NOAEL) rodmuo buvo 10 mg/kg per parą, o tai yra daugiau nei 300 kartų didesnė dozė už normalizuotą MRHD 0,005 mg/kg per parą. Remiantis nepalankiu vaisiaus kūno masės sumažėjimu ir padidėjusiu skeleto vystymosi sutrikimų skaičiumi duodant $\geq 10 \text{ mg/kg}$ per parą, vaisiaus vutrisirano NOAEL rodmuo buvo 3 mg/kg per parą, o tai 97 kartus viršija normalizuotą MRHD.

Poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimo su vaikingomis triušių patelėmis metu nepastebėta jokio neigiamo poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi, suleidžiant po ≤ 30 mg/kg per parą vutrisirano, o tai daugiau nei 1 900 kartų viršija normalizuotą MRHD.

Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrime vutrisirano suleidimas po oda kas 6-ą parą neturėjo įtakos palikuonių augimui ir vystymuisi, o NOAEL rodmuo buvo 20 mg/kg, kas daugiau nei 90 kartų viršijo normalizuotą MRHD.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas
Dinatrio fosfatas dihidratas
Natrio chloridas
Injekcinis vanduo
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Fosfato rūgštis (pH koreguoti)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Užpildytas švirkštas (I tipo stiklo) su nerūdijančio plieno 29 dydžio adata ir adatos gaubteliu.

Amvuttra tiekama vieno vienkartinio užpildyto švirkšto pakuotėmis.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1681/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. rugsėjo 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Amvuttra 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
vutrisiranas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte 0,5 ml tirpalo yra vutrisirano natrio druskos, atitinkančios 25 mg vutrisirano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio fosfatas dihidratas, natrio chloridas, natrio hidroksidas, fosfato rūgštis, injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
25 mg/0,5 ml
1 užpildytas švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti po oda
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1681/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Amvuttra

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ AR JUOSTELIŲ
UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖKLO DANGTELIS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Amvuttra 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
vutrisiranas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Alnylam Netherlands B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Leisti po oda
25 mg/0,5 ml
Tik vienkartiniam vartojimui.



MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Amvuttra 25 mg injekcija
vutrisiranas
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

25 mg/0,5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Amvuttra 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte vutrisiranas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Amvuttra ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Amvuttra
3. Kaip vartoti Amvuttra
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Amvuttra
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Amvuttra ir kam jis vartojamas

Veiklioji Amvuttra medžiaga yra vutrisiranas.

Kam Amvuttra vartojamas

Amvuttra vartojamas ligai, vadinamai ATTR amiloidoze (angl. *transthyretin-mediated amyloidosis*, ATTR), gydyti. Ši liga gali atsikartoti šeimose, ją taip pat gali sukelti senėjimo procesas organizme. ATTR amiloidozę sukelia organizme esančio baltymo, vadinamo transtiretinu (TTR), sutrikimai. Šio baltymo daugiausia gaminama kepenyse, ir jis po organizmą išnešioja vitaminą A ir kitas medžiagas.

Šia liga sergantiems žmonėms maži TTR baltymo pluoštai sulimpa ir sudaro sankaupas, vadinamas amiloidu. Amiloidas gali kauptis nervuose, širdyje ir kitose kūno srityse arba aplink jas, ir dėl to gali sutrikti normali jų veikla. Tai sukelia ligos simptomus.

Kaip veikia Amvuttra

Amvuttra veikia mažindamas kepenų gaminamo TTR baltymo kiekį, o tai reiškia, kad kraujyje sumažėja amiloidą galinčio sudaryti TTR baltymo kiekis. Tai gali padėti sumažinti šios ligos poveikį.

Amvuttra skirtas tik suaugusiems.

2. Kas žinotina prieš vartojant Amvuttra

Amvuttra vartoti draudžiama

- jeigu kada nors buvo sunki alerginė reakcija į vutrisiraną arba bet kurią pagalbinę šio vaisto medžiagą (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu nesate tikri, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sumažėjęs vitamino A kiekis kraujyje ir vitaminų papildai

Amvuttra mažina vitamino A kiekį Jūsų kraujyje.

Jūsų gydytojas paprašys kasdien vartoti vitamino A papildų. Laikykitės gydytojo rekomenduotos vitamino A dozės.

Su vitamino A stoka susiję simptomai gali būti tokie: suprastėjęs matymas naktį, sausos akys, neryškus ar miglotas vaizdas.

- Jeigu vartodami Amvuttra pastebėjote regos sutrikimų ar kitų akių problemų, pasitarkite su gydytoju. Gydytojas gali Jus nusiųsti patikrai pas akių specialistą.

Tiek per didelį, tiek per mažą vitamino A kiekį gali pakenkti negimusio kūdikio vystymuisi. Todėl vaisingo amžiaus moterims, prieš pradėdant gydymą Amvuttra, turi būti atmesta nėštumo galimybė, ir jos turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą (žr. skyrių „Nėštumas, žindymas ir kontracepcija“ toliau).

- Vitamino A kiekis serume gali likti sumažėjęs ilgiau kaip 12 mėnesių po paskutinės Amvuttra dozės.
- Pasakykite gydytojui, jeigu planuojate pastoti. Gydytojas pasakys, kad turite nutraukti Amvuttra ir vitamino A papildų vartojimą. Gydytojas taip pat įsitikins, kad atsistatė normalus vitamino A kiekis, tada galėsite bandyti pastoti.
- Pasakykite gydytojui, jeigu pastojote neplanuotai. Gydytojas pasakys, kad turite nutraukti Amvuttra vartojimą. Gydytojas gali Jums pasakyti, kad per pirmuosius 3 nėštumo mėnesius nebevertumėte vitamino A papildų. Per paskutinius 6 nėštumo mėnesius gydytojas gali liepti atnaujinti vitamino A vartojimą, jei vitamino A kiekis dar netapo normalus, nes per paskutinius 3 nėštumo mėnesius padidėja vitamino A stokos rizika.

Vaikams ir paaugliams

Amvuttra nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Amvuttra

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui ar slaugytojui.

Nėštumas, žindymas ir kontracepcija

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš pradėdama vartoti šį vaistą pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Nėštumas

Jeigu esate nėščia, nevartokite Amvuttra.

Vaisingo amžiaus moterys

Amvuttra sumažins Jūsų kraujyje vitamino A kiekį, o vitaminas A būtinas normaliam vaisiaus (negimusio vaiko) vystymuisi (žr. ankstesnį skyrių „Ispėjimai ir atsargumo priemonės“).

- Gydomo Amvuttra metu turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą – jei esate pastoti galinti moteris.
- Apie tinkamus kontracepcijos metodus pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.
- Prieš pradėdant gydymą Amvuttra, reikia atmesti nėštumo galimybę.
- Pasakykite gydytojui, jei planuojate pastoti arba pastojote neplanuotai. Gydytojas pasakys, kad turite nutraukti Amvuttra vartojimą.

Žindymas

Nežinoma, ar vutrisirano patenka į motinos pieną. Atsižvelgdamas į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, gydytojas nuspręs, ar nutraukti žindymą, ar susilaikyti nuo gydymo Amvuttra.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad Amvuttra galėtų veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Gydytojas pasakys Jums, ar dėl savo būklės galite saugiai vairuoti arba valdyti mechanizmus.

Amvuttra sudėtyje yra natrio

Šio vaisto 1 ml yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Amvuttra

Amvuttra galima susileisti patiems, arba vaistą gali suleisti globojantis asmuo ar sveikatos priežiūros specialistas.

Prieš Jums pradėdant vaistą leisti patiems gydytojas arba sveikatos priežiūros specialistas Jums ir (arba) Jus globojančiam asmeniui parodys, kaip paruošti ir suleisti Amvuttra dozę.

Kaip vartoti Amvuttra, sužinosite perskaitę „Vartojimo instrukciją“, pateiktą šio lapelio pabaigoje.

Kiek Amvuttra vartoti

Rekomenduojama dozė yra 25 mg, skiriama kas 3 mėnesius.

Kur injekcija suleidžiama

Amvuttra suleidžiamas po oda („poodine injekcija“) į pilvo sritį (pilvą), žastą (jeigu injekciją atlieka kitas žmogus) ar šlaunį.

Kiek laiko vartoti Amvuttra

Gydytojas pasakys, kiek laiko Jums reikės vartoti Amvuttra. Nenustokite vartoti Amvuttra, nebent tai nurodytų gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Amvuttra dozę?

Mažai tikėtina atveju, jeigu pavartotumėte per daug (perdozuotumėte) vaisto, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką, net jeigu Jums nepasireiškia jokių simptomų. Gydytojas patikrins, ar Jums neatsirado šalutinis poveikis.

Pamiršus pavartoti Amvuttra

Praleidus dozę, Amvuttra reikia suleisti kuo greičiau. Paskui reikia vėl dozę vartoti kas 3 mėnesius, pradedant nuo paskiausiai suleistos dozės dienos.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Praneškite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu pastebėsite kokius nors toliau nurodytus šalutinio poveikio reiškinius.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių

- Vietos, kurioje buvo atlikta injekcija, paraudimas, skausmas, niežėjimas, kraujosruvos ar kaitimas
- Kraujo tyrimai, rodantys padidėjusį kepenų fermentų, vadinamų šarmine fosfataze ir alanino transaminaze, aktyvumą

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Amvuttra

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Etiketėje, ant dėklo dangtelio ir dėžutės po „EXP / Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Negalima užšaldyti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Amvuttra sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra vutrisiranas.
Kiekviename užpildytame švirkšte 0,5 ml tirpalo yra vutrisirano natrio druskos, atitinkančios 25 mg vutrisirano.
- Kitos medžiagos: natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio fosfatas dihidratas, natrio chloridas ir injekcinis vanduo. pH koreguoti galima naudoti natrio hidroksidą ir fosfato rūgštį (žr. „Amvuttra sudėtyje yra natrio“ 2 skyriuje).

Amvuttra išvaizda ir kiekis pakuotėje

Šis vaistas yra skaidrus, bespalvis ar geltonas injekcinis tirpalas (injekcija). Kiekvienoje pakuotėje yra vienas vienkartinis užpildytas švirkštas.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Tel: +357 22765715
medinfo@genesishpharmagroup.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
Tel: 900810212 (+34 910603753)
medinfo@alnylam.com

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<https://www.ema.europa.eu/>.

VARTOJIMO INSTRUKCIJA
Amvuttra 25 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
vutrisiranas
Vienadozis užpildytas švirkštas su adatos gaubteliu

Prieš naudodami šį užpildytą švirkštą perskaitykite šią instrukciją.

Užpildyto švirkšto apibūdinimas

Užpildytas švirkštas (toliau – „švirkštas“) yra vienkartinis ir skirtas naudoti tik vieną kartą.

Vartojimo būdas ir metodas

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas vienkartinis Amvuttra švirkštas. Kiekviename Amvuttra švirkšte yra 25 mg vutrisirano, skirto leisti po oda (poodinei injekcijai) kas 3 mėnesius.

Prieš Jums pradėdant vaistą leisti patiems gydytojas arba sveikatos priežiūros specialistas Jums ir (arba) Jus globojančiam asmeniui parodys, kaip paruošti ir suleisti Amvuttra dozę. Prireikus išsamesnių nurodymų ar pagalbos, kreipkitės į sveikatos priežiūros specialistą ar gydytoją.

Šią instrukciją saugokite tol, kol švirkštas bus panaudotas.

Kaip laikyti Amvuttra

Laikyti **ne aukštesnėje** kaip 30 °C temperatūroje.

Negalima užšaldyti.

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Svarbūs įspėjimai

Pastebėjus, kad pakuotė pažeista, ar matomų jos atidarymo požymių, šio vaisto vartoti **negalima**.

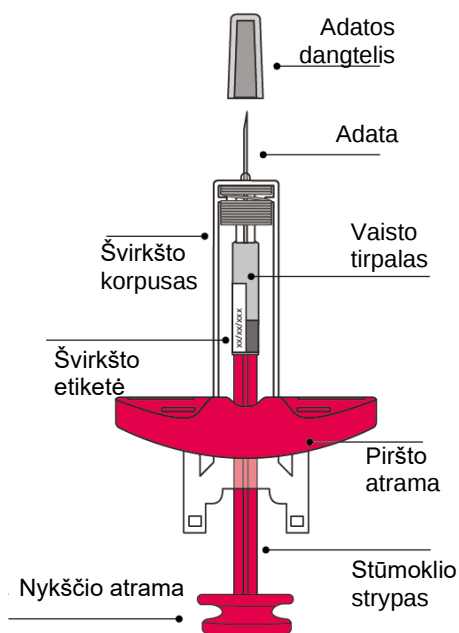
Negalima švirkšto naudoti, jeigu jis buvo nukritęs ant kieto paviršiaus.

Negalima liesti stūmoklio strypo, kol nepasiruošta pradėti injekciją.

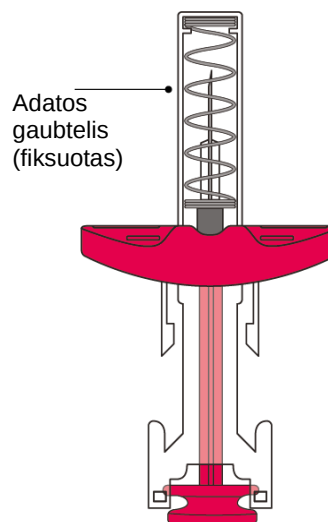
Negalima nuimti adatos dangtelio anksčiau nei prieš pat injekciją.

Niekada **negalima** ant švirkšto dėti nuimto dangtelio.

Švirkšto išvaizda prieš naudojant ir panaudojus: Prieš naudojant



Panaudojus



1 žingsnis. Susidėkite priemones

Pasiruoškite ir ant švaraus lygaus paviršiaus pasidėkite toliau nurodytas (nepateiktas) priemones:

- Alkoholiu suvilgyta servetėlė
- Marlės ar vatos tamponas
- Pleistras
- Aštrių atliekų talpyklė

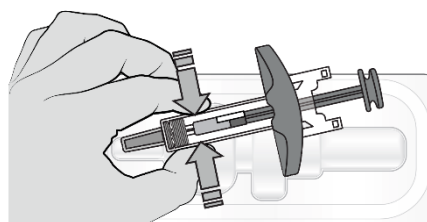


2 žingsnis. Paruoškite švirkštą

Jei švirkštas laikytas šaltai, prieš injekciją bent 30 minučių leiskite jam sušilti iki kambario temperatūros.

Negalima švirkšto šildyti jokia kitu būdu, pvz., mikrobangų krosnelėje, karštame vandenyje ar šalia kitų šilumos šaltinių.

Išimkite švirkštą iš pakuotės suimdami už korpuso.



Negalima liesti stūmoklio strypo, kol nepasiruošta pradėti injekciją.

Negalima švirkšto naudoti, jeigu jis buvo nukritęs ant kieto paviršiaus.

Negalima nuimti adatos dangtelio anksčiau nei prieš pat injekciją.

3 žingsnis. Apžiūrėkite švirkštą

Patikrinkite, ar:

- ✓ švirkštas nepažeistas, pvz., ar neiškilęs, ar neprateka;
- ✓ adatos dangtelis nepažeistas ir prijungtas prie švirkšto;
- ✓ švirkšte esantis vaisto tirpalas yra skaidrus ir bespalvis arba geltonas;
- ✓ švirkšto etiketėje užrašyta „Amvuttra 25 mg“;
- ✓ nepasibaigęs ant švirkšto etiketės nurodytas tinkamumo laikas.

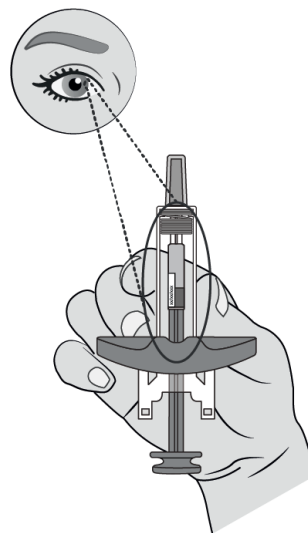
Normalu, jei švirkšto viduje yra oro burbuliukų.

Negalima švirkšto naudoti, jei jį ir vaisto tirpalą tikrinant aptikta trūkumų.

Negalima vaisto vartoti, jei pasibaigęs tinkamumo laikas.

Negalima vaisto vartoti, jei tirpale yra kietųjų dalelių arba jis drumstas ar pakitusios spalvos.

Aptikę kokių nors trūkumų, apie tai praneškite sveikatos priežiūros specialistui.

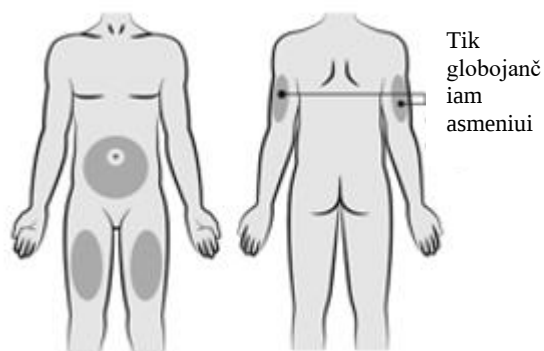


4 žingsnis. Pasirinkite injekcijos vietą

Vietai injekcijai pasirinkite vienoje iš šių sričių:

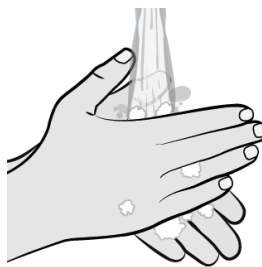
- pilvo srityje, išskyrus sritį 5 cm (2 col.) spinduliu aplink bambą;
- priekinėje šlaunų pusėje;
- jeigu injekciją atlieka kitas žmogus, vaistą galima leisti ir užpakalinėje žasto srityje.

Negalima leisti tose srityse, kur oda jautri, paraudusi, yra patinimų, mėlynių ar sukietėjimų, arba srityje 5 cm (2 col.) spinduliu aplink bambą.



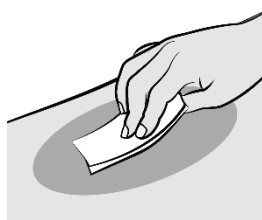
5 žingsnis. Pasiruoškite injekcijai

Vandeniui su muilu nusiplaukite rankas ir sausai nusišluostykite švari rankšluosčiu.



Pasirinktą injekcijos vietą nuvalykite alkoholiu suvilgyta servetėle.

Leiskite odai savaime nudžiūti prieš injekciją. Nuvalytos injekcijos vietos nelieskite ir nepūskite.



6 žingsnis. Nuimkite adatos dangtelį

Laikykite švirkšto korpusą viena ranka.

Kita ranka staigiu judesiu tiesiai nutraukite adatos dangtelį ir tuoj pat jį išmeskite.

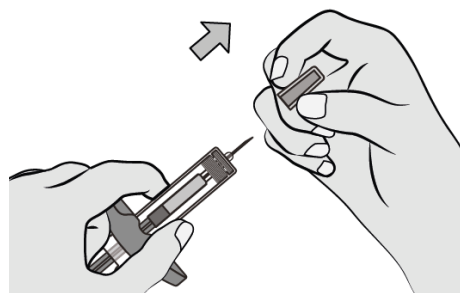
Normalu adatos gale matyti skysčio lašelį.

Nelieskite adatos ir saugokite, kad ji nesiliestų su jokiais paviršiais.

Negalima ant švirkšto dėti nuimto dangtelio.

Negalima traukti stūmoklio strypo.

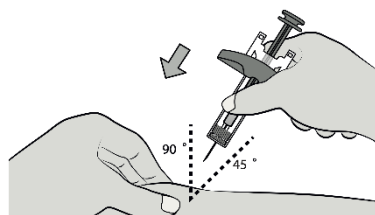
Negalima švirkšto naudoti, jeigu jis buvo nukritęs ant kieto paviršiaus.



7 žingsnis. Įdurkite adatą

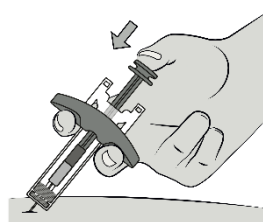
Laisvą ranką aplink injekcijos vietą atsargiai suimkite nuvalytą odą į klostę, pakeldami odą injekcijai.

Į suimtą odą 45-90° kampu iki pat galo įdurkite adatą.



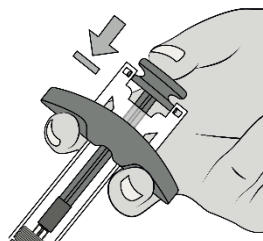
8 žingsnis. Suleiskite vaistą

Stumkite stūmoklio strypą, nykščiu spausdami galinę atramą ir prilaikydami švirkštą pirštais už pirštų atramų.



Stumkite stūmoklio strypą iki pat galo žemyn, kiek įmanoma, kad suleistumėte visą vaisto tirpalą.

Kad dozė būtų suleista, stūmoklio strypą reikia spausti **žemyn iki pat galo**.



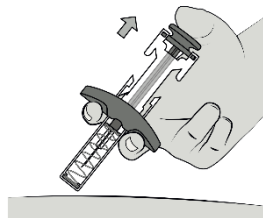
9 žingsnis. Atleiskite stūmoklio strypą

Atleiskite stūmoklio strypą, kad gaubtelis uždengtų adatą.

Atitraukite švirkštą nuo odos.

Negalima blokuoti stūmoklio strypo judėjimo.

Negalima traukti adatos gaubtelio žemyn. Adatos gaubtelis automatiškai uždengia adatą.



10 žingsnis. Patikrinkite injekcijos vietą

Injekcijos vietoje gali būti šiek tiek kraujo ar skysčio.

Jei tai pastebėjote, injekcijos vietą užspauskite marlės ar vatos tamponu, kol nustos kraujuoti.

Stenkitės injekcijos vietos netrinti.

11 žingsnis. Išmeskite švirkštą

Panaudotą švirkštą **tuoj pat išmeskite** į aštrių atliekų talpyklę.

Švirkštų nemeskite niekur kitur, o **tik į aštrių atliekų talpyklę**.

