

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Amvuttra 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļircē satur vutrisirāna nātrija sāli, kas atbilst 25 mg vutrisirāna (*vutrisiran*) 0,5 mililitros šķīduma.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums (pH aptuveni 7; osmolalitāte: no 210 līdz 390 mOsm/kg).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Amvuttra indicēts iedzimtas transtiretīna amiloidozes ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar 1. vai 2. stadijas polineiopātiju (hATTR-PN).

Amvuttra indicēts savvaļas tipa (*wild-type*, wt) vai iedzimtas transtiretīna amiloidozes ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar kardiomiopātiju (ATTR-CM).

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze amiloidozes ārstēšanā. Ārstēšana jāsāk iespējami agrāk slimības gaitā, lai novērstu invaliditātes attīstību.

Devas

Ieteicamā Amvuttra deva ir 25 mg, ko ievada subkutānas injekcijas veidā vienu reizi 3 mēnešos.

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Amvuttra, ir ieteicams lietot A vitamīna uztura bagātinātāju — aptuveni, bet nepārsniedzot 2500 SV līdz 3000 SV A vitamīna dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lēmums turpināt ārstēt pacientus, kuriem slimība progresē līdz 3. stadijas polineiopātijai, jāpieņem pēc ārsta ieskatiem, pamatojoties uz vispārējo ieguvuma un riska izvērtējumu.

Dati par vutrisirāna lietošanu pacientiem, kuriem ir IV slimības klase atbilstoši Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (*New York Heart Association, NYHA*) klasifikācijai, un pacientiem, kuriem ir gan III slimības klase atbilstoši NYHA klasifikācijai, gan III slimības pakāpe atbilstoši Nacionālā amiloidozes centra (NAC) klasifikācijai, ir ierobežoti. Tomēr, ja pacientiem, kuri lieto vutrisirānu, slimība progresē līdz iepriekš minētajai smaguma pakāpei, pieejamie dati liecina, ka pacienti var turpināt ārstēšanu.

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, Amvuttra jāievada iespējami drīz. Jāatsāk devas lietošana ik pēc 3 mēnešiem kopš pēdējās ievadītās devas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Deva nav jāpielāgo pacientiem ≥ 65 gadu vecumā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (kopējais bilirubīns $\leq 1 \times$ normas augšējā robeža (*upper limit of normal*, ULN) un aspartātaamīnotransferāze (ASAT) $> 1 \times$ ULN, vai kopējais bilirubīns no $> 1,0$ līdz $1,5 \times$ ULN un jebkāds ASAT) vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns no $> 1,5$ līdz $3 \times$ ULN un jebkāds ASAT) deva nav jāpielāgo. Vutrisirāna iedarbība pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta, un to drīkst lietot šādiem pacientiem tikai tad, ja paredzamais klīniskais ieguvums ir nozīmīgāks par iespējamo risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Deva nav jāpielāgo pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] no ≥ 30 līdz < 90 ml/min/1,73 m²). Vutrisirāna iedarbība pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā nav pētīta, un to drīkst lietot šādiem pacientiem tikai tad, ja paredzamais klīniskais ieguvums ir nozīmīgāks par iespējamo risku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Amvuttra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vai pusaudžiem vecumā līdz < 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Amvuttra paredzēta tikai subkutānai lietošanai.

Amvuttra var ievadīt veselības aprūpes speciālists, pacients vai aprūpētājs.

Pacienti vai aprūpētāji var injicēt Amvuttra pēc tam, kad viņi ir saņēmuši norādījumus no veselības aprūpes speciālista par pareizu subkutānas injekcijas tehniku.

Šīs zāles ir gatavas lietošanai un paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

Vizuāli pārbaudiet šķīdumu, vai tajā nav daļiņu un vai nav mainījusies tā krāsa. Nelietojiet, ja mainījusies krāsa vai redzamas daļiņas.

Ja uzglabā aukstumā, pirms ievadīšanas jānogaida, līdz pilnšļirce sasilst, kartona kastīti aptuveni 30 minūtes turot istabas temperatūrā.

- Subkutānā injekcija jāievada vienā no šīm vietām: vēders, augšstilbi vai augšdelmi. Ja injekcija tiek veikta augšdelmā, injekcija jāievada veselības aprūpes speciālistam vai aprūpētājam. Amvuttra nedrīkst injicēt rētaudos vai vietās, kas ir apsārtušas, iekaisušas vai pietūkušas.
- Ja injicē vēderā, jāizvairās ievadīt zonā ap nabu.

4.3. Kontrindikācijas

Smagas pakāpes paaugstināta jutība (piemēram, anafilakse) pret aktīvo vielu vai jebkuru no

6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

A vitamīna deficīts

Samazinot seruma transtiretīna (TTR) proteīnu, Amvuttra terapija izraisa A vitamīna (retinola) līmeņa pazemināšanos serumā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pirms Amvuttra terapijas uzsākšanas ir jākorrigē A vitamīna līmenis serumā, kas ir zemāks par normas apakšējo robežu un jānovērtē okulāri simptomi vai pazīmes A vitamīna deficīta dēļ.

Pacientiem, kuri lieto Amvuttra, ir perorāli papildus jāuzņem aptuveni, bet nepārsniedzot 2500 SV līdz 3000 SV A vitamīna dienā, lai samazinātu iespējamo okulāru simptomu risku A vitamīna deficīta dēļ. Ja pacientiem parādās okulāri simptomi, kas liecina par A vitamīna deficītu, tostarp pasliktināta redze vai redzes zudums naktī, pastāvīgi sausas acis, acu iekaisums, radzenes iekaisums vai čūla, radzenes sabiezējums vai radzenes perforācija, ieteicama oftalmoloģiska novērtēšana.

Grūtniecības pirmajās 60 dienās gan pārāk augsts, gan pārāk zems A vitamīna līmenis var būt saistīts ar paaugstinātu augļa malformācijas risku. Tāpēc pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Amvuttra ir jāizslēdz grūtniecības iespēja, un sievietēm reproduktīvā vecumā ir jāizmanto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu). Ja sieviete plāno grūtniecību, Amvuttra un papildu A vitamīna lietošana ir jāpārtrauc un jākontrolē A vitamīna līmenis serumā, lai pirms mēģinājuma ieņemt bērnu, A vitamīna līmenis atgrieztos normas robežās. A vitamīna līmenis serumā var saglabāties pazemināts vairāk nekā 12 mēnešus pēc pēdējās Amvuttra devas.

Neplānotas grūtniecības gadījumā Amvuttra lietošana ir jāpārtrauc (skatīt 4.6. apakšpunktu). Ieteikumus par to, vai turpināt vai pārtraukt papildu A vitamīna lietošanu neplānotas grūtniecības pirmajā trimestrī, nevar sniegt. Ja papildu A vitamīna lietošanu turpina, dienas deva nedrīkst pārsniegt 3000 SV dienā, jo nav datu par lielākām devām. Pēc tam 2500 SV līdz 3000 SV papildu A vitamīna devas uzņemšana dienā jāatsāk otrajā un trešajā trimestrī, ja A vitamīna līmenis serumā vēl nav atgriezies normas robežās, jo pastāv paaugstināts A vitamīna deficīta risks trešajā trimestrī.

Nav zināms, vai papildu A vitamīna lietošana grūtniecības laikā būs pietiekama, lai novērstu A vitamīna deficītu, ja grūtniece turpinās saņemt Amvuttra. Taču Amvuttra darbības mehānisma dēļ maz ticams, ka papildu A vitamīna lietošana, pārsniedzot 3000 SV dienā, grūtniecības laikā koriģēs retinola līmeni plazmā, un tas var kaitēt mātei un auglim.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā mililitrā, — būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskie mijiedarbības pētījumi nav veikti. Nav paredzams, ka vutrisirāns izraisīs mijiedarbību vai ka to ietekmēs citohroma P450 enzīmu inhibitori vai induktori, vai ka tas modulēs transportvielu aktivitāti. Tāpēc nav paredzams, ka vutrisirānam būtu klīniski nozīmīga mijiedarbība ar citām zālēm.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Ārstēšana ar Amvuttra pazemina A vitamīna līmeni serumā. Gan pārāk augsts, gan pārāk zems A vitamīna līmenis var būt saistīts ar paaugstinātu augļa malformācijas risku. Tādēļ pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāizslēdz grūtniecības iespēja, un sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcijas metode. Ja sieviete plāno grūtniecību, Amvuttra un papildu A vitamīna lietošana ir jāpārtrauc un jākontrolē A vitamīna līmenis serumā, lai pirms mēģinājuma ieņemt bērnu, A vitamīna līmenis atgrieztos normas robežās (skatīt 4.4. apakšpunktu). A vitamīna līmenis serumā var saglabāties pazemināts vairāk nekā 12 mēnešus pēc zāļu pēdējās devas saņemšanas.

Grūtniecība

Dati par Amvuttra lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem attiecībā uz reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ar nesabalansētu A vitamīna līmeni saistītā teratogēnās iedarbības riska dēļ Amvuttra nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Piesardzības nolūkos grūtniecības pašā sākumā ir jānosaka A vitamīna (skatīt 4.4. apakšpunktu) un tireoīdstimulējošā hormona līmenis. Ir jāveic rūpīga augļa uzraudzība, it īpaši pirmajā trimestrī.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai vutrisirāns izdalās cilvēka pienā. Informācija par vutrisirāna izdalīšanos dzīvnieku pienā nav pietiekama (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Amvuttra jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav datu par Amvuttra ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda nekādu ietekmi uz tēviņu vai mātišu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Amvuttra neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Amvuttra drošuma profils raksturots, pamatojoties uz datiem no randomizētiem, kontrolētiem 3. fāzes klīniskajiem pētījumiem. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots HELIOS-A un HELIOS-B pētījumu apvienotajās datu kopās, norādītas 1. tabulā. Nevēlamās blakusparādības norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK), izmantojot MedDRA ieteicamos terminus. Nevēlamo blakusparādību biežums izteikts atbilstoši šādai kategorijai: bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$).

1. tabula. Par Amvuttra ziņotās nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcija injekcijas vietā ^a	Bieži
Izmeklējumi	Paaugstināts alanīna transferāzes līmenis	Bieži
	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Bieži
^a Ziņotie simptomi ietvēra zilumu veidošanos, eritēmu, sāpes, niezi un siltuma sajūtu. Reakcijas injekcijas vietā bija vieglas, pārejošas, un to dēļ ārstēšana nebija jāpārtrauc.		

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Aknu funkcionālie rādītāji

Pētījumā HELIOS-B 97 (30%) ar Amvuttra ārstētajiem pacientiem un 78 (24%) ar placebo ārstētajiem pacientiem alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmenis nedaudz pārsniedza ULN un bija mazāks vai vienāds ar $3 \times \text{ULN}$. Visi pacienti, kuri tika ārstēti ar Amvuttra un kuriem bija nedaudz paaugstināts

ALAT līmenis, bija asimptomātiski, un lielākajai daļai ALAT līmenis normalizējās, lietojot turpmākās devas.

Imūngenitāte

Pētījumos HELIOS-A un HELIOS-B attiecīgi 4 (3,3%) un 1 (0,3%) ar Amvuttra ārstētajam pacientam izveidojās antivielas pret zālēm (*anti-drug antibodies*, ADA). Abos pētījumos ADA titri bija zemi un pārejoši, bez pierādījumiem par ietekmi uz klīnisko efektivitāti, drošumu vai vutrisirāna farmakokinētikas un farmakodinamikas profilu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā ieteicams atbilstoši medicīniskajām indikācijām novērot, vai pacientam neparādās nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, un sākt atbilstošu simptomātisku ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citas nervu sistēmas zāles; ATĶ kods: N07XX18

Darbības mehānisms

Amvuttra satur vutrisirānu, kas ir ķīmiski stabilizēta maza, divpavedienu, interferējoša ribonukleīnskābe (siRNS), kas kontrolē tieši savvaļas tipa transtiretīna (*TTR*) matricē RNS (mRNS) un/vai tās variantus un ir kovalenti piesaistīta ligandam, kas satur trīs N - acetilgalaktozamīna (GalNAc) atlikumus, lai nogādātu siRNS hepatocītiem.

Par RNS interferenci (RNSi) saukta dabīga procesa rezultātā vutrisirāns izraisa katalītisku *TTR* mRNS degradāciju aknās, kas izraisa seruma *TTR* savvaļas tipa amiloidogēnā proteīna un tā variantu līmeņa samazināšanos, tādējādi samazinot *TTR* amiloīda nogulsnešanos audos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pētījumā HELIOS-A vidējais seruma *TTR* strauji samazinājās jau līdz 22. dienai, vidējais *TTR* samazinājums gandrīz līdzsvara stāvoklī bija 73% 6. nedēļā. Atkārtoti lietojot 25 mg devu vienu reizi ik pēc 3 mēnešiem, vidējais seruma *TTR* samazinājums pēc 9 un 18 terapijas mēnešiem bija attiecīgi 83% un 88%. Līdzīgu *TTR* samazinājumu novēroja neatkarīgi no genotipa (V30M vai ne V30M), iepriekšējās *TTR* stabilizētājvielas lietošanas, ķermeņa masas, dzimuma, vecuma vai rases.

Pētījumā HELIOS-B vidējais seruma *TTR* samazināšanās profils atbilda tam, kas novērots pētījumā HELIOS-A, un bija līdzīgs visās pētītajās apakšgrupās (vecums, dzimums, rase, ķermeņa masa, antivielu pret zālēm [*anti-drug antibodies*, ADA] statuss, ATTR slimības veids [savvaļas tipa vai iedzimta], NYHA klase un sākotnēja tafamīda lietošana).

Seruma *TTR* ir retinolu piesaistoša proteīna 4 nesējs, kas ir galvenais A vitamīna nesējs asinīs. Pētījumā HELIOS-A Amvuttra izraisītais seruma A vitamīna līmeņa vidējais maksimālais un mazākais samazinājums līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi 70% un 63% (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Pētījumā HELIOS-B seruma A vitamīna līmeņa samazināšanās atbilda tam, kas novērots pētījumā HELIOS-A.

Pētījumā HELIOS-B NT-proBNP un troponīna I, sirds biomarkieru, kas saistīti ar sirds mazspēju, līmenis bija relatīvi stabils ar Amvuttra ārstētiem pacientiem, vērtējot vidējās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 30. mēnesim kopējā populācijā (NT-proBNP: 9% pieaugums; troponīns I: 10% samazinājums), savukārt pacientiem, kuri saņēma placebo, minētie rādītāji pasliktinājās (NT-proBNP: 52% pieaugums; troponīns I: 22% pieaugums). Konsekventas tendences tika novērotas monoterapijas grupā.

Pētījumā HELIOS-B centralizēti novērtētās ehokardiogrammās uzrādīja KK sienas biezuma (LS vidējā starpība: -0,4 mm [95% TI -0,8; -0,0]) un garenvirziena deformācijas samazināšanos (LS vidējā starpība: -1,23% [95% TI -1,73; -0,73]) kopējā populācijā, dodot priekšroku Amvuttra salīdzinājumā ar placebo. Rezultāti monoterapijas grupā bija konsekventi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

hATTR amiloidoze ar polineuropātiju

Amvuttra efektivitāte tika pētīta randomizētā, atklātā vispasaules klīniskajā pētījumā (HELIOS-A) pieaugušiem pacientiem, kuriem ir hATTR-PN. Pacientus randomizēja 3:1, lai tie reizi 3 mēnešos subkutāni saņemtu 25 mg Amvuttra (N = 122) vai reizi 3 nedēļās intravenozi saņemtu 0,3 mg/kg patisirāna (N = 42). Pētījuma ārstēšanas posms tika veikts 18 mēnešus, analīzes sagatavoja divas reizes: 9. un 18. mēnesī. Deviņdesmit septiņi procenti (97%) Amvuttra terapijas pacientu pabeidza nozīmēto ārstēšanu vismaz 18 mēnešu ilgumā (ar vutrisirānu vai patisirānu). Efektivitātes novērtējumu pamatā bija pētījuma vutrisirāna grupas salīdzinājums ar ārēju placebo grupu (3. fāzes pētījuma APOLLO placebo grupa), kurā bija līdzīga tādu pacientu populācija, kuriem bija hATTR-PN. Seruma TTR samazinājuma līdzvērtīguma novērtējuma pamatā bija vutrisirāna grupas salīdzinājums ar pētījumā iekļauto patisirāna grupu.

No pacientiem, kuri saņēma Amvuttra, pacientu vecuma mediāna sākumstāvoklī bija 60 gadi (intervāls 34 līdz 80 gadi), 38% bija ≥ 65 gadus veci, un 65% pacientu bija vīrieši. Bija pārstāvēti divdesmit divi (22) dažādi TTR varianti: V30M (44%), T60A (13%), E89Q (8%), A97S (6%), S50R (4%), V122I (3%), L58H (3%) un citi (18%). Divdesmit procentiem (20%) pacientu bija V30M genotips un agrīna simptomu parādīšanās (< 50 gadu veci). Sākumstāvoklī 69% pacientu bija slimība 1. stadijā (nevainojama ambulācija; viegla apakšējo ekstremitāšu sensorā, motorā un autonomā neiropātija), un 31% bija slimība 2. stadijā (nepieciešama palīdzība ambulācijā; vidēji smagi traucējumi apakšējās ekstremitātēs, augšējās ekstremitātēs un rumpī). Pacientu ar slimības 3. stadiju nebija. Sešdesmit vienam procentam (61%) pacientu anamnēzē bija iepriekšēja ārstēšana ar TTR tetramēra stabilizētājiem. Atbilstoši Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (*New York Heart Association, NYHA*) sirds mazspējas klasifikācijai 9% pacientu bija I klase un 35% bija II klase. Trīsdesmit trīs procenti (33%) pacientu atbilda iepriekš noteiktajam sirds slimības kritērijiem (sākumstāvokļa KK sienas biezums ≥ 13 mm bez hipertensijas vai aortas vārstuļa slimības anamnēzē).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija modificētā Neiropātijas traucējumu skalas rezultāta (*Neuropathy Impairment Score*) izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 18. mēnesim +7 (mNIS+7). Šis mērķa kritērijs ir salikts motorās, sensorās un autonomās neiropātijas mērījums, ieskaitot motorā spēka, refleksu novērtējumu, kvantitatīvu sensoro pārbaudi, nervu kondukcijas pētījumus un posturālo asinsspiedienu, kura intervālu veido 0 līdz 304 punkti un kura palielināšanās norāda uz traucējumu pastiprināšanos.

Kā sekundāro mērķa kritēriju novērtēja Norfolkas dzīves kvalitātes – diabētiskās neiropātijas skalas (*Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy, QoL-DN*) kopējā rezultāta izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 18. mēnesim. Norfolkas QoL-DN anketa (pacienta aizpildīta) ietver jautājumus, kas attiecas uz mazo nervu šķiedru, lielo nervu šķiedru un autonomās nervu sistēmas funkcijām, polineuropātijas simptomiem un ikdienas dzīves aktivitātēm, kopējam rezultātam svārstoties amplitūdā no -4 līdz 136, kur rezultāta palielināšanās norāda uz dzīves kvalitātes krišanos.

Citi sekundārie mērķa kritēriji ietvēra iešanas ātrumu (10 metru iešanas tests), vielmaiņas statusu (vKMI) un pacienta ziņoto spēju veikt ikdienas dzīves un sociālās līdzdalības aktivitātes (Raša vispārējās invaliditātes skala (*Rasch-Built Overall Disability Scale*, R-ODS)).

Salīdzinājumā ar pētījuma APOLLO ārējo placebo grupu ārstēšana ar Amvuttra pētījumā HELIOS-A uzrādīja visu mērķa kritēriju statistiski nozīmīgus uzlabojumus (2. tabula un 1. attēls), ko mērīja no sākumstāvokļa līdz 9. un 18. mēnesim (visi $p < 0,0001$).

Pēc laika vidējotais mazākais TTR procentuālais samazinājums līdz 18. mēnesim bija 84,7%, lietojot vutrisirānu, un 80,6%, lietojot patisirānam. Līdz 18. mēnesim seruma TTR līmeņa procentuālais samazinājums vutrisirāna grupā bija līdzvērtīgs (saskaņā ar iepriekš noteiktiem kritērijiem) samazinājumam pētījumā iekļautajā patisirāna grupā, atšķirības mediāna bija 5,3% (95% TI 1,2%; 9,3%).

2. tabula. Klīniskās efektivitātes rezultātu kopsavilkums pētījumā HELIOS-A

Mērķa kritērijs ^a	Sākumstāvoklis, vidējais (SD)		Izmaiņas no sākumstāvokļa, LS vidējais (SEM)		Amvuttra - Placebo ^b Terapijas atšķirība, LS vidējais (95% TI)	p vērtība
	Amvuttra N = 122	Placebo ^b N = 77	Amvuttra	Placebo ^b		
9. mēnesis						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	2,2 (1,4)	14,8 (2,0)	-17,0 (-21,8; -12,2)	p < 0,0001
Norfolkas QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-3,3, (1,7)	12,9 (2,2)	-16,2 (-21,7; -10,8)	p < 0,0001
10 metru iešanas tests (m/sek) ^d	(1,01, 0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	-0,13 (0,03)	0,13 (0,07; 0,19)	p < 0,0001
18. mēnesis						
mNIS+7 ^c	60,6 (36,0)	74,6 (37,0)	-0,5 (1,6)	28,1 (2,3)	-28,5 (-34,0; -23,1)	p < 0,0001
Norfolkas QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-1,2 (1,8)	19,8 (2,6)	-21,0 (-27,1; -14,9)	p < 0,0001
10 metru iešanas tests (m/sek) ^d	1,01(0,39)	0,79 (0,32)	-0,02 (0,03)	-0,26 (0,04)	0,24 (0,15; 0,33)	p < 0,0001
mBMI ^e	1057,5 (233,8)	989,9 (214,2)	25,0 (9,5)	-115,7 (13,4)	140,7 (108,4; 172,9)	p < 0,0001
R-ODS ^f	34,1 (11,0)	29,8 (10,8)	-1,5 (0,6)	-9,9 (0,8)	8,4 (6,5; 10,4)	p < 0,0001

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; LS vidējais = mazāko kvadrātu vidējais; mBMI = modificēts ķermeņa masas indekss; mNIS = modificēts Neiropātijas traucējumu skalas rezultāts; QoL-DN = dzīves kvalitāte – diabētiskā neiropātija; SD = standarta novirze; SEM = standarta vidējā kļūda.

^a Visi 9. mēneša mērķa kritēriji analizēti, izmantojot kovariācijas analīzi (ANCOVA) ar daudzkārtīgas trūkstošo vērtību aprēķināšanas (*multiple imputation*, MI) metodi, un visi 18. mēneša mērķa kritēriji analizēti, izmantojot atkārtotu mērījumu jauktā modeļa (*mixed-effects model for repeated measures*, MMRM) metodi.

^b Ārēja placebo grupa no randomizēta kontrolēta pētījuma APOLLO.

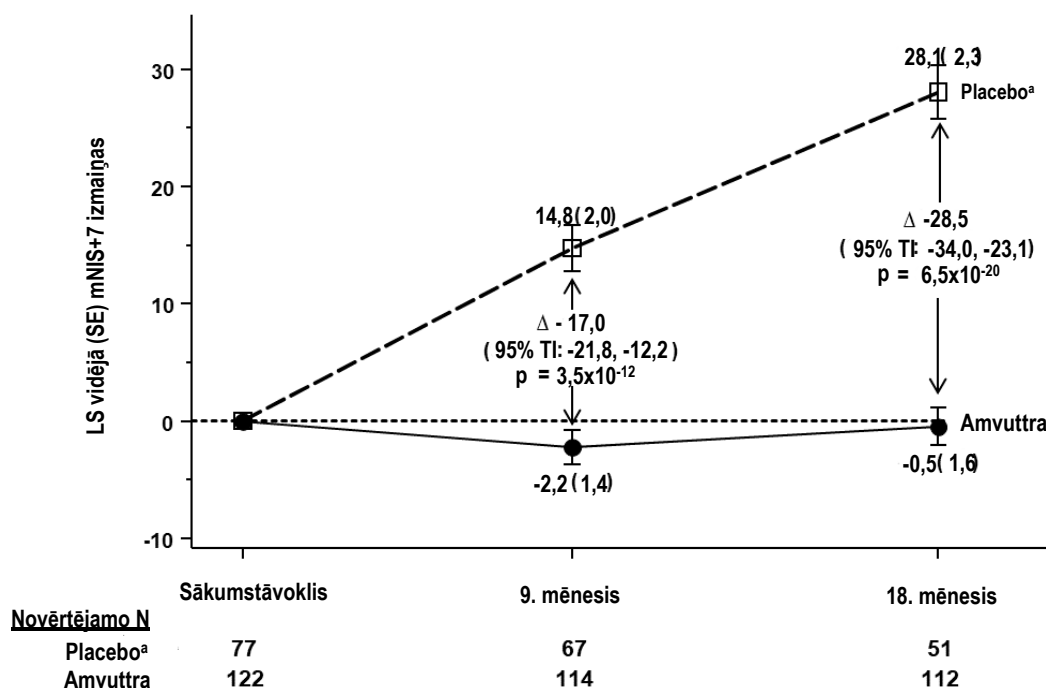
^c Mazāks skaitlis norāda vieglākus traucējumus/mazāk simptomu.

^d Lielāks skaitlis norāda vieglāku darbnespēju/vieglākus traucējumus.

^e mBMI: ķermeņa masas indekss (BMI; kg/m²) reizināts ar seruma albumīnu (g/l); lielāks skaitlis norāda uz labāku vielmaiņas statusu.

^f Lielāks skaitlis norāda vieglāku darbnespēju/vieglākus traucējumus.

1. attēls. mNIS+7 izmaiņas no sākumstāvokļa (9. mēnesis un 18. mēnesis)



mNIS+7 samazināšanās liecina par uzlabošanos.

Δ liecina par ārstēšanas atšķirību dažādās grupās, kas AMVUTTRA — ārējā placebo gadījumā parādīta kā MK vidējā atšķirība (95% TI).

Visi 9. mēneša mērķa kritēriji analizēti, izmantojot kovariācijas analīzi (ANCOVA) ar daudzkārtīgas trūkstošo vērtību aprēķināšanas (*multiple imputation*, MI) metodi, un visi 18. mēneša mērķa kritēriji analizēti, izmantojot atkārtotu mērījumu jauktā modeļa (*mixed-effects model for repeated measures*, MMRM) metodi.

^a Ārējā placebo grupa no randomizēta kontrolēta pētījuma APOLLO.

Pacientiem, kuri saņēma Amvuttra, salīdzinājumā ar placebo novēroja līdzīgu ieguvumu mNIS+7 un Norfolkas QoL-DN kopējos rezultātos 9. mēnesī un 18. mēnesī visās apakšgrupās, tajā skaitā vecuma, dzimuma, rases, reģiona, NIS rezultāta, V30M genotipa statusa, iepriekšējās TTR stabilizētājvielas lietošanas, slimības stadijas ziņā, kā arī pacientiem ar iepriekš noteiktiem sirds slimības kritērijiem un bez tiem.

N-termināla prohormona B tipa nātrijurētiskais peptīds (NT-proBNP) ir prognostisks sirdsdarbības traucējumu biomarkieris. NT-proBNP sākumstāvokļa vērtības (ģeometriskais vidējais) bija 273 ng/l un 531 ng/l attiecīgi ar Amvuttra ārstētajiem un placebo saņēmušajiem pacientiem. 18. mēnesī ģeometriskais vidējais NT-proBNP līmenis samazinājās par 6% Amvuttra saņēmušajiem pacientiem, bet placebo saņēmušajiem pacientiem bija palielinājums par 96%.

Centralizēti novērtētās ehokardiogrammās uzrādīja KK sienas biezuma izmaiņas (LS vidējā starpība: -0,18 mm [95% TI -0,74; 0,38]) un garenvirziena deformāciju (LS vidējā starpība: -0,4% [95% TI -1,2; 0,4]) Amvuttra terapijas un placebo salīdzinājumā.

wtATTR vai hATTR amiloidoze ar kardiomiopātiju

Amvuttra efektivitāte tika pierādīta randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā vispasaules klīniskajā pētījumā (HELIO-B) pieaugušiem pacientiem ar ATTR-CM. Pacientus randomizēja 1:1, lai vienu reizi ik pēc 3 mēnešiem subkutāni saņemtu 25 mg Amvuttra vai atbilstošu placebo. Sākotnēju ārstēšanu ar tafamīdu bija saņēmuši 40% pacientu. Ārstēšana tika stratificēta pēc sākotnējās tafamīda lietošanas, ATTR slimības veida (wtATTR vai hATTR amiloidoze), kā arī pēc slimības smaguma pakāpes sākumstāvoklī un vecuma (NYHA I vai II klase un vecums < 75 gadi, salīdzinot ar pārējiem).

No pacientiem, kuri saņēma Amvuttra, pacientu vecuma mediāna sākumstāvoklī bija 77 gadi (intervāls no 45 līdz 85 gadiem), un 92% pacientu bija vīrieši. Astoņdesmit pieci procenti (85%) pacientu bija eiropēidi, 7% bija melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi, 6% bija aziāti. Astoņdesmit deviņiem procentiem (89%) pacientu bija wtATTR amiloidoze un 11% bija hATTR amiloidoze. Atbilstoši NYHA sirds mazspējas klasifikācijai 15% pacientu bija I klase, 77% bija II klase un 8% bija III klase un 1. vai 2. ATTR slimības pakāpes saskaņā ar NAC. Pacientu demogrāfiskie rādītāji un slimības raksturlielumi sākumstāvoklī visās terapijas grupās bija līdzīgi.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija salikts ārstēšanas iznākums un ietvēra visu cēloņu mirstību un atkārtotus kardiovaskulārus (KV) notikumus (hospitalizācijas KV notikuma dēļ un ar pēkšņu sirds mazspēju [PSM] saistītas vizītes) dubultaklā ārstēšanas periodā līdz 36 mēnešiem, kas tika novērtēts kopējā populācijā un monoterapijas grupā (kas definēta kā pacienti, kuri sākotnēji nebija saņēmuši tafamīdu).

Amvuttra nozīmīgi samazināja visu cēloņu mirstības un atkārtotu KV notikumu risku kopējā populācijā un monoterapijas grupā par attiecīgi 28,2% un 32,8%, salīdzinot ar placebo (3. tabula). Aptuveni 77% no visiem nāves gadījumiem pētījumā HELIOS-B bija saistīti ar KV notikumu. Gan ar KV saistītu, gan ar KV nesaistītu nāves gadījumu skaits bija mazāks ar Amvuttra ārstētu pacientu vidū, salīdzinot ar placebo. No kopējā KV notikumu skaita 87,9% bija ar KV notikumu saistītas hospitalizācijas, bet 12,1% bija ar PSM saistītas vizītes. Kaplana–Meijera līkne, kas raksturo laiku līdz pirmajam KV notikumam vai visu cēloņu mirstību, ir parādīta 2. attēlā.

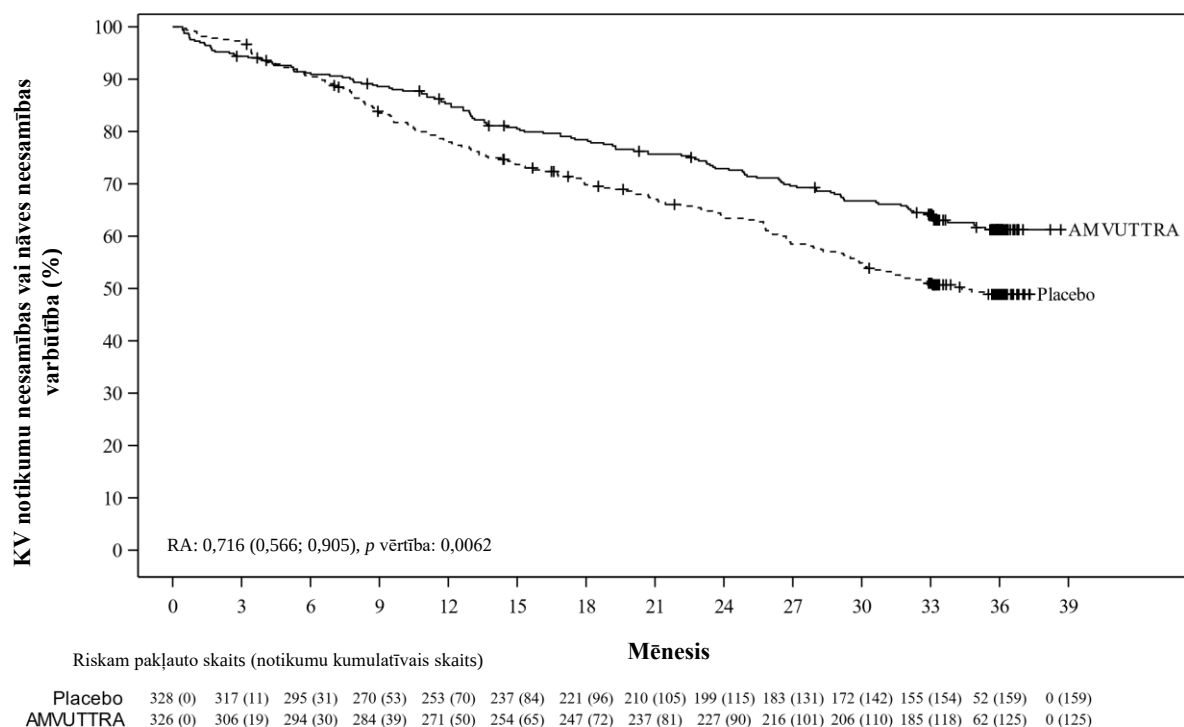
Abiem primārā saliktā mērķa kritērija komponentiem bija dažāda ietekme uz ārstēšanas efektu kopējā populācijā un monoterapijas grupā (3. tabula).

Sekundārajā mērķa kritēriju analīzē par visu cēloņu mirstību, kurā iekļāva datus līdz 42. mēnesim, kas ietvēra dubultaklā ārstēšanas periodu un papildu 6 mēnešu dzīvildzes datus par visiem pacientiem, Amvuttra samazināja nāves risku par 35,5% kopējā populācijā (riskā attiecība: 0,645; 95% TI 0,463; 0,898; $p = 0,0098$) un par 34,5% monoterapijas grupā (riskā attiecība: 0,655; 95% TI 0,440; 0,973; $p = 0,0454$), salīdzinot ar placebo.

3. tabula. Primārais saliktais mērķa kritērijs un tā individuālie komponenti pētījumā HELIOS-B

Mērķa kritērijs		Kopējā populācija		Monoterapijas grupa	
		Amvuttra (N = 326)	Placebo (N = 328)	Amvuttra (N = 196)	Placebo (N = 199)
Primārais saliktais mērķa kritērijs ^a	Riska attiecība (95% TI) ^b <i>p</i> vērtība ^b	0,718 (0,555; 0,929) 0,0118		0,672 (0,487; 0,929) 0,0162	
Primārā saliktā mērķa kritērija komponenti					
Visu cēloņu mirstība	Riska attiecība (95% TI) ^c	0,694 (0,490; 0,982)		0,705 (0,467; 1,064)	
Ar KVN saistītas hospitalizācijas un ar PSM saistītas vizītes	Relatīvā riska attiecība (95% TI) ^d	0,733 (0,610; 0,882)		0,676 (0,533; 0,857)	
Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; KVN = kardiovaskulārs notikums; PSM = pēkšņa sirds mazspēja. Sirds transplantācija un kreisā kambara palīgierīces ievietošana tiek uzskatīta par nāvi. Nāves gadījumi pēc pētījuma pārtraukšanas ir iekļauti komponenta visu cēloņu mirstība analīzē.					
^a Primārais saliktais mērķa kritērijs tika definēts kā: visu cēloņu mirstības un atkārtotu KV notikumu salikts ārstēšanas iznākums. Primārā analīzē aptvēra vismaz 33 mēnešu (un līdz 36 mēnešu) novērošanas periodu visiem pacientiem.					
^b Riska attiecības (95% TI) un <i>p</i> vērtības pamatā ir modificētais Andersena–Gilla modelis.					
^c Riska attiecības (95% TI) pamatā ir Koksas proporcionālā riska modelis.					
^d Relatīvā riska attiecības (95% TI) pamatā ir Puasona regresijas modelis.					

2. attēls. Laiks līdz pirmajam KV notikumam vai visu cēloņu mirstībai (kopējā populācija)

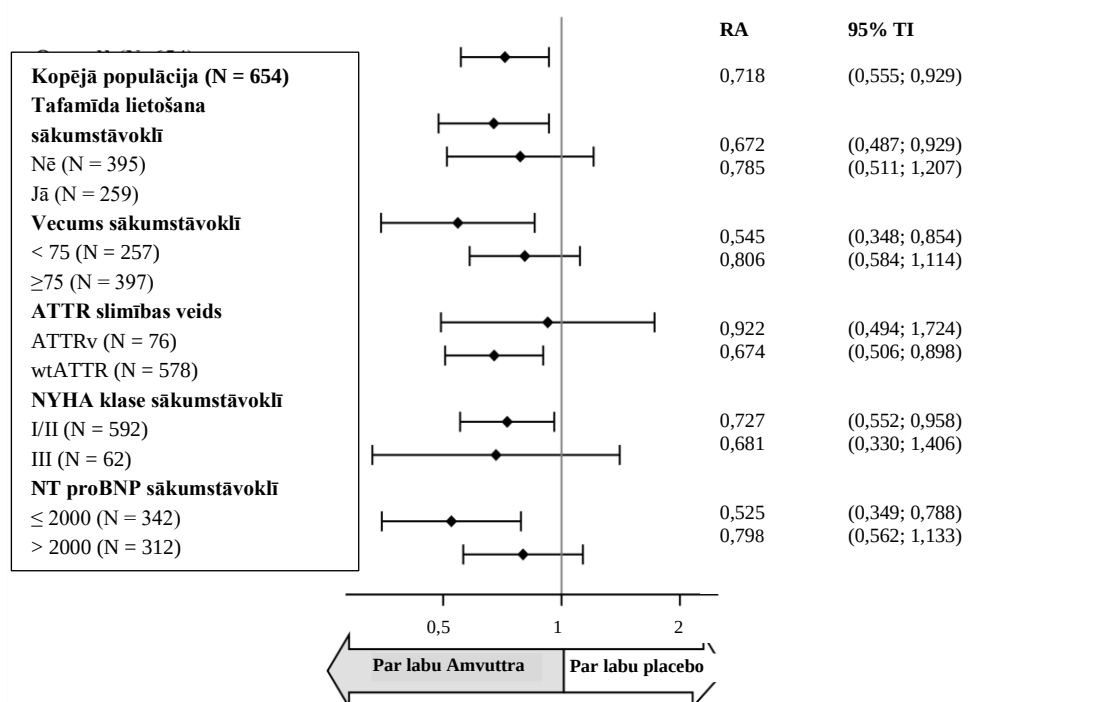


Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; KV = kardiovaskulārs; RA = riska attiecība.

Sirds transplantācija un kreisā kambara palīgierīces ievietošana tiek uzskatīta par nāvi. Kaplana–Meijera līknes koriģētas, ņemot vērā slimības raksturlielumus sākumstāvoklī un izmantojot ārstēšanas apgrieztās varbūtības svērtās novērtēšanas metodi. RA un 95% TI pamatā ir Koksas proporcionālā riska modelis, un p vērtības pamatā ir log-rangu tests.

Primārā saliktā mērķa kritērija analīzes rezultāti, vērtējot pa apakšgrupām, liecināja par labu Amvuttra lietošanai visās iepriekš norādītajās apakšgrupās gan kopējā populācijā, gan monoterapijas grupā. Pacientu apakšgrupā, kuri sākotnēji bija saņēmuši tafamīdu, Amvuttra skaitliski samazināja visu cēloņu mirstības un atkārtotu KV notikumu risku par 21,5%, salīdzinot ar placebo (risku attiecība: 0,785; 95% TI 0,511; 1,207) (3. attēls).

3. attēls. Primārā saliktā mērķa kritēja analīze pa apakšgrupām (kopējā populācija)



Saīsinājumi: ATTR = transtiretīna amiloidoze; TI = ticamības intervāls; hATTR = iedzimta transtiretīna amiloidoze; RA = riska attiecība; NT proBNP = N-termināla prohormona B tipa nātrijurētiskais peptīds; NYHA = Ņujorkas Sirds asociācija (*New York Heart Association*); wtATTR = savvaļas tipa transtiretīna amiloidoze. RA un 95% TI pamatā ir modificētā Andersena–Gilla modeļa analīzes.

Amvuttra ārstēšanas ietekme uz funkcionālajām spējām, pacientu ziņoto veselības stāvokli un dzīves kvalitāti, kā arī sirds mazspējas simptomu smagumu tika novērtēta, salīdzinot šādu rādītāju izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 30. mēnesim: 6 minūšu iešanas tests (*6-Minute Walk Test*, 6-MWT), Kanzassitijas kardiomiopātijas anketa – kopējais novērtējuma punktu skaits (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Overall Summary*, KCCQ-OS) un NYHA klase. KCCQ-OS sastāv no četriem domēniem: kopējais simptomu rādītājs (simptomu biežums un simptomu smagums), fiziskie ierobežojumi, dzīves kvalitāte un sociālie ierobežojumi. Kopējā novērtējuma un katra domēna novērtējuma punktu skaits ir robežās no 0 līdz 100, un augstāki rādītāji norāda uz labāku veselības stāvokli.

Statistiski nozīmīga ārstēšanas ietekme, kas liecina par labu Amvuttra, tika novērota, vērtējot 6-MWT attālumu, KCCQ-OS novērtējuma punktu skaitu, kā arī NYHA klasi (funkcionālās klases stabilizēšanās vai uzlabošanās), gan kopējā populācijā, gan monoterapijas grupā (4. tabula), ar konsekventiem rezultātiem visās pētītajās apakšgrupās. Ārstēšanas ietekme uz KCCQ-OS novērtējuma punktu skaitu bija konsekventa visās četrās kategorijās.

4. tabula. 6-MWT attāluma, KCCQ-OS novērtējuma punktu skaita un NYHA klases izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 30. mēnesim

	Kopējā populācija		Monoterapijas grupa	
	Amvuttra (N = 326)	Placebo (N = 328)	Amvuttra (N = 196)	Placebo (N = 199)
6-MWT (metri)				
Vidējais attālums sākumstāvoklī (SN)	372 (104)	377 (96)	363 (103)	373 (98)
Izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 30. mēnesim, LS vidējā vērtība (SK) ^a	-45 (5)	-72 (5)	-60 (7)	-92 (6)
Ārstēšanas atšķirība no placebo, LS vidējā starpība (95% TI)	26 (13; 40)		32 (14; 50)	
p vērtība ^{a,b}	< 0,0001		0,0005	
KCCQ-OS (punkti)				
Vidējais punktu skaits sākumstāvoklī (SN)	73 (19)	72 (20)	70 (20)	70 (21)
Izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 30. mēnesim, LS vidējā starpība (SK) ^a	-10 (1)	-15 (1)	-11 (2)	-19 (2)
Ārstēšanas atšķirība no placebo, LS vidējā starpība (95% TI)	6 (2; 9)		9 (4; 13)	
p vērtība ^{a,b}	0,0008		0,0003	
NYHA klase				
Pacientu % ar stabilu NYHA klasi vai tās uzlabošanos 30. mēnesī	68	61	66	56
Ārstēšanas atšķirība no placebo, (%) (95% TI) ^c	9 (1; 16)		13 (3; 22)	
p vērtība ^c	0,0217		0,0121	

Saīsinājumi: 6-MWT = 6 minūšu iešanas tests (6 Minute Walk Test); KCCQ-OS = Kanzassitijas kardiomiopātijas anketa (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire); LS = mazāko kvadrātu; TI = ticamības intervāls; SN = standartnovirze; SK = standartklūda; NYHA = Ņujorkas Sirds asociācija (New York Heart Association).

^a Ja dati iztrūka pacienta nāves dēļ (ieskaitot sirds transplantāciju un kreisā kambara palīgierīces ievietošanu) vai pacients nespējas staigāt ATTR slimības progresēšanas dēļ (attiecas tikai uz 6-MWT), dati tika aizstāti no apakšizlases, kuru veidoja 10% no sliktākajām novērotajām izmaiņām.

^b Aprēķināts, izmantojot MMRM (jaukta efekta modeli atkārtotiem mērījumiem).

^c Pamatojas uz Kōhrāna–Mantela–Henzela metodi.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus vutrisirānam visās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar hATTR amiloidozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Amvuttra farmakokinētiskās īpašības tika noteiktas, mērot vutrisirāna koncentrāciju plazmā un urīnā.

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas ievadīšanas vutrisirāns ātri uzsūcas, un maksimālās koncentrācijas sasniegšanas plazmā laiks (t_{max}) ir 3,0 (diapazons: no 2,0 līdz 6,5) stundas. Atbilstoši ieteicamajai devu shēmai 25 mg subkutāni vienreiz 3 mēnešos vidējā (% variācijas koeficients [%VK]) līdzsvara stāvokļa maksimālā koncentrācija (C_{max}) un laukums zem koncentrācijas-laika līknes no 0 līdz 24 stundām (AUC_{0-24}) bija attiecīgi 0,12 µg/ml (64,3%) un 0,80 µg·h/ml (35,0%). Pēc atkārtotas lietošanas reizi ceturksnī vutrisirāns neuzkrājas plazmā.

Izkliede

Vairāk nekā 80% vutrisirāna saistās ar plazmas proteīniem koncentrācijas diapazonā, kāds novērots cilvēkiem, lietojot 25 mg devu subkutāni vienreiz 3 mēnešos. Vutrisirāna saistīšanās ar plazmas proteīniem bija atkarīga no koncentrācijas, un, jo lielāka bija vutrisirāna koncentrācija (no 78% pie 0,5 µg/ml līdz 19% pie 50 µg/ml), jo saistīšanās bija mazāka. Vutrisirāna šķietamās izkļiedes tilpuma centrālajam nodalījumam (V_d/F) populācijas novērtējums cilvēkiem bija 10,2 l (% relatīvā standartklūda [RSK] = 5,71%). Pēc subkutānas lietošanas vutrisirāns izkļiedējas galvenokārt aknās.

Biotransformācija

Aknās endo- un eksonukleāzes vutrisirānu metabolizē par dažādu izmēru īsiem nukleotīdu fragmentiem. Cilvēkiem nebija galveno cirkulējošo metabolītu. In vitro pētījumi liecina, ka vutrisirānu nemetabolizē CYP450 enzīmi.

Eliminācija

Pēc vienas 25 mg subkutānas devas šķietamā klīrensa no plazmas mediāna bija 21,4 (diapazons: 19,8, 30,0) l/h. Vutrisirāna terminālā eliminācijas pusperioda ($t_{1/2}$) mediāna bija 5,23 (diapazons: 2,24, 6,36) stundas. Pēc vienas 5–300 mg subkutānas devas vutrisirāna vidējā frakcija nemainītas aktīvās vielas veidā urīnā bija diapazonā no 15,4 līdz 25,4%, un vidējais klīrenss caur nierēm bija diapazonā no 4,45 līdz 5,74 l/h.

Linearitāte/nelinearitāte

Pēc vienas subkutānas devas diapazonā no 5 līdz 300 mg vutrisirāna C_{max} bija proporcionāls devai, bet laukums zem koncentrācijas-laika līknes no devas ievadīšanas brīža, ekstrapolējot līdz bezgalībai (AUC_{inf}), un laukums zem koncentrācijas-laika līknes no devas ievadīšanas brīža līdz pēdējai nosakāmajai koncentrācijai (AUC_{last}) bija nedaudz vairāk nekā proporcionāls devai.

Farmakokinētiskā(-s)/farmakodinamiskā(-s) attiecība(-s)

Populācijas farmakokinētikas/farmakodinamikas analīze veseliem cilvēkiem un pacientiem ar hATTR amiloidozi (n = 202) uzrādīja no devas atkarīgu saistību starp paredzamo vutrisirāna koncentrāciju aknās un seruma TTR līmeņa samazināšanos. Ar modeli prognozētā līdzsvara stāvokļa maksimālā, mazākā un vidējā TTR samazinājuma mediāna bija attiecīgi 88%, 86% un 87%, kas apstiprina, ka 3 mēnešu devu lietošanas intervālā mainīgums no maksimālā līdz mazākajam līmenim ir minimāls. Kovariācijas analīze liecināja par līdzīgu TTR samazinājumu pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem vai viegliem aknu darbības traucējumiem, kā arī pēc dzimuma, rases, iepriekšējas TTR stabilizētāji lietošanas, genotipa (V30M vai ne V30M), vecuma un ķermeņa masas.

Īpašas pacientu grupas

Dzimums un rase

Klīniskie pētījumi neuzrādīja nozīmīgas līdzsvara stāvokļa farmakokinētikas parametru vai TTR samazinājuma atšķirības atkarībā no dzimuma vai rases.

Gados vecāki pacienti

Pētījumā HELIOS-A 46 (38%) ar vutrisirānu ārstētie pacienti bija ≥ 65 gadus veci, un no tiem 7 (5,7%) pacienti bija ≥ 75 gadus veci. Pētījumā HELIOS-B 299 (91,7%) ar vutrisirānu ārstētie pacienti bija ≥ 65 gadus veci (vecuma mediāna 77,0 gadi), un no tiem 203 (62,3%) bija ≥ 75 gadus veci. Nebija nozīmīgu līdzsvara stāvokļa farmakokinētikas parametru vai TTR samazinājuma atšķirību.

Aknu darbības traucējumi

Klīniskie pētījumi neparādīja nekādu vieglu (kopējais bilirubīns $\leq 1 \times \text{ULN}$ un ASAT $> 1 \times \text{ULN}$ vai kopējais bilirubīns $\text{no } > 1,0$ līdz $1,5 \times \text{ULN}$ un jebkādu ASAT) vai vidēji smagu (kopējais bilirubīns $\text{no } > 1,5$ līdz $3 \times \text{ULN}$ un jebkādu ASAT) aknu darbības traucējumu ietekmi uz vutrisirāna iedarbību vai TTR samazinājumu salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu aknu darbību. Vutrisirāna iedarbība uz pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīta.

Nieru darbības traucējumi

Klīniskie pētījumi neparādīja nekādu vieglu vai vidēji smagu nieru darbības traucējumu (eGFR $\text{no } \geq 30$ līdz $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ietekmi uz vutrisirāna iedarbību vai TTR samazinājumu salīdzinājumā ar pētāmām personām ar normālu nieru darbību. Vutrisirāna iedarbība uz pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārīgā toksikoloģija

Vutrisirāna atkārtota subkutāna ievadīšana vienreiz mēnesī $\geq 30 \text{ mg/kg}$ pērtiķiem izraisīja paredzamo cirkulējošā TTR (līdz 99%) un A vitamīna (līdz 89%) līmeņa ilgstošu samazinājumu bez jebkādam neapšaubāmām toksikoloģiskām atradēm.

Pēc atkārtotas devu ievadīšanas vienreiz mēnesī līdz 6 mēnešiem žurkām un 9 mēnešiem pērtiķiem vieglās un pastāvīgās histoloģiskās izmaiņas, kas nebija nelabvēlīgas, aknās (hepatocīti, Kupfera šūnas), nierēs (nieru kanāliņi), limfmezglos un injekcijas vietās (makrofāgi) atspoguļoja vutrisirāna galveno izkļiedi un uzkrāšanos. Tomēr toksicitāti nekonstatēja, ja plazmas AUC bija līdz vairāk nekā 1000 un 3000 reižu lielāks, kad devu ievadīšanu normalizēja līdz vienai reizei ceturksnī un salīdzināja ar paredzamo iedarbību, lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (*maximum recommended human dose*, MRHD).

Genotoksicitāte/kancerogenitāte

Vutrisirāns neuzrādīja genotoksisku potenciālu *in vitro* un *in vivo*. Vutrisirāns nebija kancerogēns žurkām un peļu tēviņiem. Peļu mātītēm, kurām vienreiz mēnesī ievadīja vutrisirānu 3, 9 vai 18 mg/kg, novēroja statistiski nozīmīgu no devas atkarīgu kombinētas hepatocelulāras adenomas un karcinomas attīstību, taču šo atražu nozīme cilvēkiem nav zināma. Ņemot vērā visus datus par toksicitāti, vutrisirāna kancerogēnais potenciāls tiek uzskatīts par zemu.

Reproduktīvā toksicitāte

Vutrisirāns nav farmakoloģiski aktīvs žurkām un truši, un tas ierobežo šo pētījumu paredzamību. Tomēr viena deva žurkām raksturīga vutrisirāna ortologa neietekmēja fertilitāti un agrīno embrionālo attīstību apvienotā pētījumā ar žurkām.

Vutrisirāna subkutāna ievadīšana vienreiz nedēļā neietekmēja fertilitāti un agrīno embrionālo attīstību, ievadot vairāk nekā 300 reizes lielāku normalizētu MRHD. Embrija un augļa pētījumā, kurā grūsnām žurkām subkutāni katru dienu ievadīja vutrisirānu, novēroja nevēlamu ietekmi uz mātes ķermeņa masu, barības uzņemšanu, biežāku priekšlaicīgu atnešanos un pēcimplantācijas bojāeju, ja mātei ievadīja devu, kas neizraisa novērojamas blakusparādības (*no observed adverse effect level*, NOAEL) 10 mg/kg/dienā un kas vairāk nekā 300 reizes pārsniedza normalizēto MRHD 0,005 mg/kg/dienā. Ņemot vērā nelabvēlīgu augļa ķermeņa masas samazināšanos un skeleta anomāliju palielināšanos, ja ievada $\geq 10 \text{ mg/kg/dienā}$, vutrisirāna NOAEL auglim bija 3 mg/kg/dienā, kas 97 reizes pārsniedz normalizēto MRHD.

Embrija un augļa attīstības pētījumā ar grūsnām trušu mātītēm nenovēroja nevēlamu ietekmi uz embrija un augļa attīstību, ja ievadīja $\leq 30 \text{ mg/kg/dienā}$ vutrisirāna, kas vairāk nekā 1 900 reizes pārsniedz normalizēto MRHD.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā vutrisirāna subkutāna ievadīšana katru 6. dienu neietekmēja pēcnācēju augšanu un attīstību, ja NOAEL bija 20 mg/kg, kas vairāk nekā 90 reizes pārsniedz normalizēto MRHD.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts
Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Fosforskābe (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pilnšļirce (I klases stikls) ar nerūsējoša tērauda 29. izmēra adatu un adatas uzgali.

Amvuttra ir pieejama iepakojumos, kas satur vienu vienreizējas lietošanas pilnšļirci.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1681/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 15. septembrī

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Amvuttra 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
vutrisiran

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra pilnšļirce satur vutrisirāna nātrija sāli, kas atbilst 25 mg vutrisirāna 0,5 mililitros šķīduma.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija hlorīds, nātrija hidroksīds, fosforskābe, ūdens injekcijām

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

25 mg/0,5 ml

1 pilnšļirce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1681/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Amvuttra

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PILNŠĻIRCES PALIKTŅA VĀKS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Amvuttra 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
nutrisiran

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Alnylam Netherlands B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

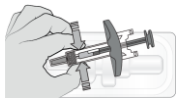
EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Subkutānai lietošanai.
25 mg/0,5 ml
Tikai vienreizējai lietošanai.



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠĻIRCES MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Amvuttra 25 mg injekcija
nutrisiran
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

25 mg/0,5 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Amvuttra 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē vutrisiran

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Amvuttra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Amvuttra lietošanas
3. Kā lietot Amvuttra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Amvuttra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Amvuttra un kādam nolūkam tās/to lieto

Amvuttra aktīvā viela ir vutrisirāns.

Kādam nolūkam Amvuttra lieto

Amvuttra lieto, lai ārstētu slimību, ko sauc par “ATTR amiloidozi”. Tā ir slimība, kas var būt sastopama ģimenēs un kura var būt arī saistīta ar novecošanos. ATTR amiloidozi izraisa problēmas ar organismā esošu proteīnu, ko sauc par “transtiretīnu” (TTR). Šis proteīns veidojas galvenokārt aknās, un tas pa organismu pārnēsā A vitamīnu un citas vielas.

Cilvēkiem ar šo slimību mazas TTR proteīna šķiedras salīp kopā un veido depozītus, ko dēvē par “amiloīdu”. Amiloīds var veidoties ap nerviem, sirdi un citām ķermeņa vietām vai tajos, neļaujot tiem normāli darboties. Tas izraisa šīs slimības simptomus.

Kā Amvuttra iedarbojas

Amvuttra iedarbojas, mazinot aknās izstrādātā TTR proteīna daudzumu, kas nozīmē, ka asinīs ir mazāk TTR proteīna, kas var veidot amiloīdu. Tas palīdz mazināt šīs slimības izpausmes.

Amvuttra lieto tikai pieaugušajiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Amvuttra lietošanas

Nelietojiet Amvuttra šādos gadījumos:

- ja Jums ir vai kādreiz ir bijusi smaga alerģija pret vutrisirānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja neesat drošs, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pazemināts A vitamīna līmenis asinīs un vitamīna uztura bagātinātāji

Amvuttra samazina A vitamīna daudzumu asinīs.

Ārsts lūgs Jums katru dienu lietot A vitamīnu saturošu uztura bagātinātāju. Lūdzu, ievērojiet ārsta ieteikto A vitamīna devu.

Zema A vitamīna līmeņa pazīmes var ietvert: redzes traucējumus, īpaši naktī, sausumu acīs, neskaidru vai miglainu redzi.

- Ja Amvuttra lietošanas laikā ievērojat redzes izmaiņas vai kādas citas problēmas ar acīm, konsultējieties ar ārstu. Ārsts var Jūs nosūtīt uz konsultāciju pie acu speciālista, lai veiktu pārbaudi.

Pārāk augsts, kā arī pārāk zems A vitamīna līmenis var kaitēt Jūsu nedzimušā bērna attīstībai. Tāpēc sievietēm reproduktīvā vecumā jāizslēdz grūtniecība, pirms uzsāk ārstēšanu ar Amvuttra, un viņām ir jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt tālāk sadaļu “Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija”).

- A vitamīna līmenis var saglabāties pazemināts vairāk nekā 12 mēnešus pēc pēdējās Amvuttra devas.
- Ja plānojat grūtniecību, pastāstiet par to ārstam. Ārsts ieteiks pārtraukt Amvuttra un papildu A vitamīna lietošanu. Ārsts arī pārliecināsies, lai pirms mēģinājuma ieņem bērnu, Jūsu A vitamīna līmenis atgrieztos normas robežās.
- Ja Jums iestājas neplānota grūtniecība, pastāstiet ārstam. Ārsts liks pārtraukt Amvuttra lietošanu. Pirmo 3 grūtniecības mēnešu laikā ārsts var Jums likt pārtraukt papildu A vitamīna lietošanu. Grūtniecības pēdējo 6 mēnešu laikā ārsts var likt Jums atsākt papildu A vitamīna uzņemšanu, ja A vitamīna līmenis Jums nav atgriezies normas robežās, jo pastāv paaugstināts A vitamīna trūkuma risks grūtniecības pēdējos 3 mēnešos.

Bērni un pusaudži

Bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam Amvuttra lietot nav ieteicams.

Citas zāles un Amvuttra

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un kontracepcija

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Nelietojiet Amvuttra, ja Jūs esat grūtniece.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Amvuttra samazinās A vitamīna līmeni asinīs, un A vitamīns ir svarīgs Jūsu nedzimušā bērna normālai attīstībai (skatiet iepriekš sadaļu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

- Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, ārstēšanās laikā ar Amvuttra Jums ir jālieto efektīva kontracepcijas metode.
- Informāciju par piemērotām kontracepcijas metodēm vaicāiet ārstam vai medmāsai.
- Pirms ārstēšanas ar Amvuttra uzsākšanas ir jāizslēdz grūtniecības iespēja.
- Pastāstiet ārstam, ja plānojat grūtniecību vai ja Jums iestājas neplānota grūtniecība. Ārsts liks pārtraukt Amvuttra lietošanu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai vutrisirāns izdalās mātes pienā. Ārsts apsvērs iespējamās ieguvumus no ārstēšanās Jums salīdzinājumā ar krūts barošanas riskiem Jūsu bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Amvuttra ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jūsu ārsts Jums pateiks, vai Jūsu stāvoklis ļauj Jums droši vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Amvuttra satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ml, —būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Amvuttra

Amvuttra varat ievadīt sev pats vai to var ievadīt aprūpētājs vai veselības aprūpes speciālists.

Ārsts vai veselības aprūpes speciālists parādīs Jums un/vai Jūsu aprūpētājam, kā sagatavot un injicēt Amvuttra devu, pirms to veiksiat patstāvīgi.

Lai saņemtu norādījumus par Amvuttra lietošanu, lūdzu, izlasiet sadaļu “Lietošanas norādījumi” šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Cik daudz Jums jālieto Amvuttra

Ieteicamā deva ir 25 mg vienreiz 3 mēnešos.

Kur ievada injekciju

Amvuttra ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija) vēderā, augšdelmā (ja injekciju veic kāds cits) vai augšstilbā.

Cik ilgi lietot Amvuttra

Ārsts Jums pateiks, cik ilgi Jums jālieto Amvuttra. Nepārtrauciet ārstēšanos ar Amvuttra, ja vien Jūsu ārsts Jums neliek tā darīt.

Ja esat lietojis Amvuttra vairāk nekā noteikts

Maz ticamā gadījumā, ja esat lietojis pārāk daudz zāļu (pārdozēšana), sazinieties ar ārstu vai farmaceitu pat tad, ja Jums nav simptomu. Ārsts pārbaudīs, vai Jums nav blakusparādību.

Ja esat aizmirsis lietot Amvuttra

Ja deva ir izlaista, Amvuttra jāievada pēc iespējas ātrāk. Pēc tam deva jāievada ik pēc 3 mēnešiem, skaitot no pēdējās devas ievadīšanas datuma.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam, farmaceitam vai medmāsal.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsal, ja ievērojat kādu no tālāk norādītajām blakusparādībām.

Bieži: var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- Apsārtums, sāpes, nieze, ziluma veidošanās vai siltuma sajūta injicēšanas vietā
- Asins analīzēs paaugstināts aknu enzīmu, ko sauc par sārmaino fosfatāzi un alanīna transamināzi, līmenis.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Amvuttra

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes, paliktņa vāka un iepakojuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.
Nesasaldēt.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiel farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Amvuttra satur

- Aktīvā viela ir vutrisirāns.
Katra pilnšļirce satur vutrisirāna nātrija sāli, kas atbilst 25 mg vutrisirāna 0,5 mililitros šķīduma.
- Citas sastāvdaļas ir: nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, nātrija hlorīds un ūdens injekcijām. Nātrija hidroksīdu un fosforskābi var izmantot, lai pielāgotu pH (skatiet sadaļu “Amvuttra satur nātriju” 2. punktā).

Amvuttra ārējais izskats un iepakojums

Šīs zāles ir dzidrs, bezkrāsains līdz dzeltens šķīdums injekcijām (injekcija). Katrs iepakojumos satur vienu vienreizējas lietošanas pilnšļirci.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Lietuva

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Genesis Pharma Adriatic d.o.o

România

Genesis Biopharma Romania SRL

Tel: +385 1 5530 011
medinfo@genesispharmagroup.com

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Tel: +40 21 403 4074
medinfo@genesispharmagroup.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Alnylam Sweden AB
Puh/Tel: 0800 417 452 (+358 942 727 020)
medinfo@alnylam.com

Sverige

Alnylam Sweden AB
Tel: 020109162 (+46 842002641)
medinfo@alnylam.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.

LIETOŠANAS NORĀDĪJUMI
Amvuttra 25 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē
vutrisīran
Vienas devas pilnšļirce ar adatas aizsargu

Pirms pilnšļirces lietošanas izlasiet šos norādījumus.

Informācija par pilnšļirci

Pilnšļirce (saukta par “šļirci”) ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai.

Lietošanas un ievadīšanas veids

Katrā kartona kastītē ir viena Amvuttra vienreizlietojamā šļirce. Katra Amvuttra šļirce satur 25 mg vutrisīrāna, ko ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija) vienu reizi 3 mēnešos.

Ārsts vai veselības aprūpes speciālists parādīs Jums un/vai Jūsu aprūpētājam, kā sagatavot un injicēt Amvuttra devu, pirms to veiksiat patstāvīgi. Ja nepieciešams, sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu vai ārstu, lai saņemtu papildu norādījumus un atbalstu.

Saglabājiet šos norādījumus līdz šļirces lietošanas beigām.

Kā uzglabāt Amvuttra

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Nesasaldēt.

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Svarīgi brīdinājumi

Nelietojiet zāles, ja kartona kastīte ir bojāta vai ir redzamas tās atvēršanas pazīmes.

Nelietojiet šļirci, ja tā ir nokritusi uz cietas virsmas.

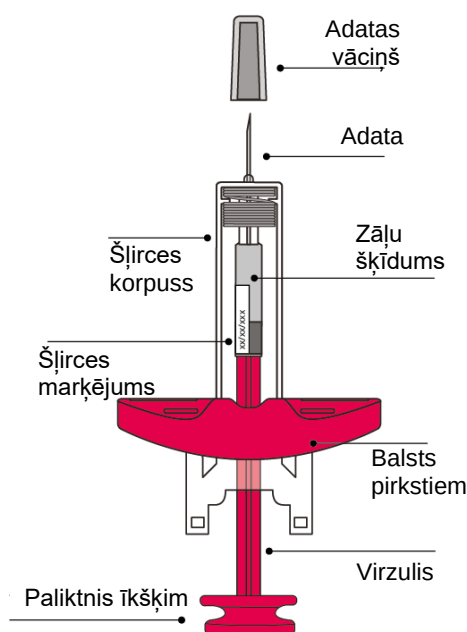
Nepieskarieties virzulim, kamēr neesat gatavs injicēt.

Neņemiet adatas vāciņu tikai īsi pirms injekcijas.

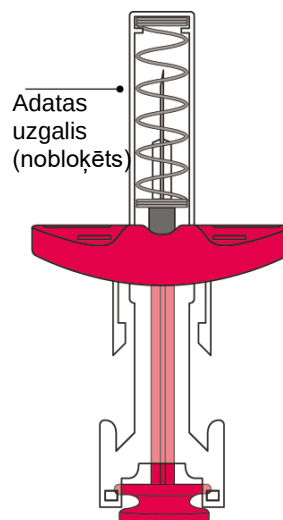
Nekad **nelieciat** adatas vāciņu atpakaļ uz šļirces.

Kā šļirce izskatās pirms un pēc lietošanas

Pirms lietošanas



Pēc lietošanas



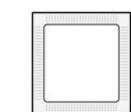
1. darbība. Sagatavojiet piederumus

Sagatavojiet un novietojiet šādus piederumus (nav iekļauti) uz tīras, līdzenas virsmas:

- spirta salveti; **Spirta salvete**
- marles spilventiņu vai vate; **Marles spilventiņš vai vates tampons**
- plāksteri;
- asiem priekšmetiem paredzētu tvertni.

Tvertne asiem priekšmetiem

Plāksteris



Alcohol wipe



Gauze pad or cotton ball



Sharps container



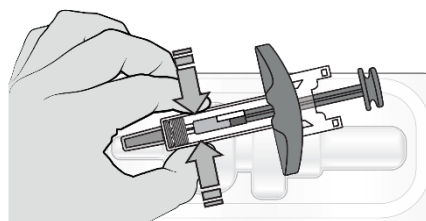
Adhesive bandage

2. darbība. Sagatavojiet šļirci

Ja uzglabāta aukstumā, ļaujiet šļircei sasilt līdz istabas temperatūrai vismaz 30 minūtes pirms lietošanas.

Nesildiet šļirci nekādā citā veidā, piemēram, mikroviļņu krāsnī, karstā ūdenī vai citu siltuma avotu tuvumā.

Satverot šļirces korpusu, izņemiet šļirci no iepakojuma.



Nepieskarieties virzulim, kamēr neesat gatavs injicēt.

Nelietojiet šļirci, ja tā ir nokritusi uz cietas virsmas.

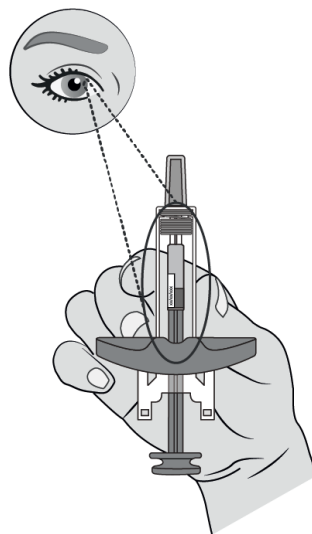
Neņemiet adatas vāciņu tikai īsi pirms injekcijas.

3. darbība. Pārbaudiet šļirci

Pārbaudiet:

- ✓ vai šļirce nav bojāta, piemēram, ieplaisājusi vai ar noplūdi;
- ✓ vai adatas vāciņš nav bojāts un ir piestiprināts šļircei;
- ✓ vai šļircē esošais zāļu šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains līdz dzeltens;
- ✓ vai šļirces marķējumā norādīts “Amvuttra 25 mg”;
- ✓ derīguma termiņu uz šļirces marķējuma.

Ja šļirces iekšpusē redzat gaisa burbuļus, tas ir normāli.



Nelietojiet šļirci, ja šļirces un zāļu šķīduma pārbaudes laikā konstatētas kādas problēmas.

Nelietojiet, ja beidzies derīguma termiņš.

Nelietojiet, ja zāļu šķīdums satur daļiņas vai ir duļķains, vai arī mainījis krāsu.

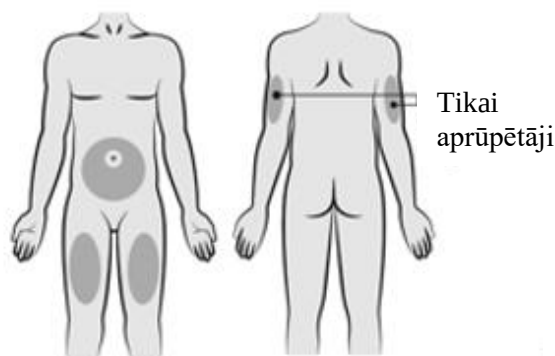
Sazinieties ar veselības aprūpes speciālistu, ja tiek konstatētas kādas problēmas.

4. darbība. Injekcijas vietas izvēle

Izvēlieties injekcijas vietu vienā no šīm vietām:

- vēders, izņemot zonu 5 cm (2 collu) attālumā ap nabu;
- augšstilbu priekšpuse;
- ja injekciju veic kāds cits, var izmantot arī augšdelmu mugurpusi.

Neinjicējiet ādas zonās, kas ir jutīgas, apsārtušas, pietūkušas, klātas ar zilumiem vai cietas, vai arī atdodas 5 cm (2 collu) attālumā no nabas.

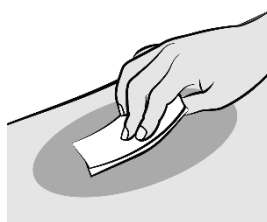


5. darbība. Sagatavošanās injicēšanai

Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni, pēc tam rūpīgi nosusiniet ar tīru dvieli.



Notīriet izvēlēto injekcijas vietu, izmantojot spirta salveti.



Pirms injicēšanas ļaujiet ādai nožūt. Pēc notīrīšanas izvairieties pieskarties injekcijas vietai un nepūtiet uz tās.

6. darbība. Noņemiet vāciņu no adatas

Ar vienu roku turiet šļirces korpusu.

Ar otru roku taisnā virzienā novelciet adatas vāciņu un to tūlīt izmetiet.

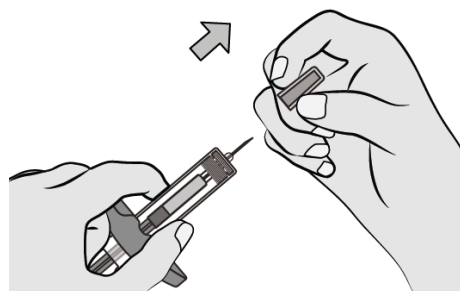
Ja adatas galā ir redzams šķidruma piliens, tas ir normāli.

Nepieskarieties adatai un neļaujiet adatai pieskarties nevienai virsmai.

Nelieciet adatas vāciņu atpakaļ uz šļirces.

Nevelciet virzuli uz augšu.

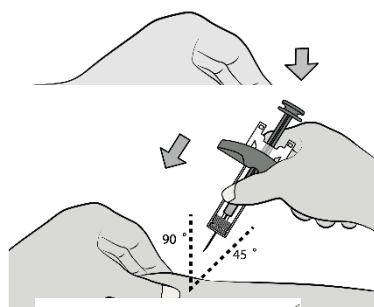
Nelietojiet šļirci, ja tā ir nokritusi uz cietas virsmas.



7. darbība. Ieduriet adatu

Izmantojot brīvo roku, viegli saspiediet notīrīto ādu ap injekcijas vietu, lai izveidotu kroku, kurā veikt injekciju.

Ieduriet adatu saspīstajā ādā līdz galam 45–90° leņķī.

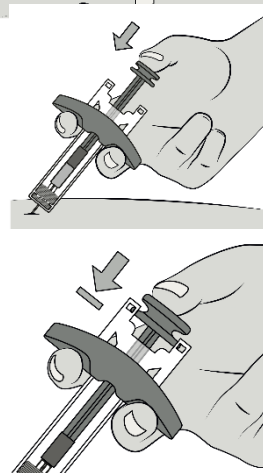


8. darbība. Injicējiet zāles

Izmantojot īkšķa spilventiņu, spiediet virzuli uz leju, vienlaikus turot pirkstus uz pirkstu balsta.

Spiediet virzuli līdz galam uz leju, cik tālu tas iet, lai ievadītu visu zāļu šķīdumu.

Lai ievadītu devu, virzulis ir jānospiež **līdz galam**.

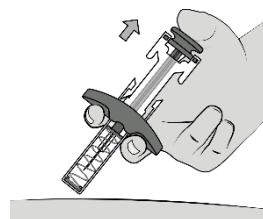


9. darbība. Atlaidiet virzuli

Atlaidiet virzuli, lai adatas uzgalis nosegtu adatu.

Noņemiet šļirci no ādas.

Nekavējiet virzuļa kustību.



Nevelciet uz leju adatas uzgali.
Adatas uzgalis automātiski nosedz adatu.

10. darbība. Pārbaudiet injekcijas vietu

Injekcijas vietā var būt redzams neliels daudzums asiņu vai šķidruma.

Ja tā ir, piespiediet injekcijas vietai marles spilventiņu vai vates tamponu līdz asiņošana apstājas.

Neberzējiet injekcijas vietu.

11. darbība. Izmetiet šļirci

Izlietoto šļirci **nekavējoties izmetiet** asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē.

Šļirču izmešanai **drīkst izmantot tikai** asiem priekšmetiem paredzētu tvertni.

