

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Amvuttra 25 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha vutrisiran sodium ekwivalenti għal 25 mg vutrisiran f' 0.5 mL ta' soluzzjoni.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Soluzzjoni ċara, bla kulur għal safra (pH ta' madwar 7; osmolalità ta' 210 sa 390 mOsm/kg).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Amvuttra huwa indikat għat-trattament ta' amilojdoži ereditarja medjata minn transthyretin (amilojdoži hATTR) f' pazjenti adulti b' polineuropatija ta' stadju 1 jew stadju 2.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda taht is-supervizjoni ta' tabib li għandu għarfien fl-immaniġġjar tal-amilojdoži. It-trattament għandu jinbeda kmieni kemm jista' jkun fil-kors tal-marda biex tiġi evitata l-akkumulazzjoni tad-diżabilità.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Amvuttra hija ta' 25 mg mogħtija permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda darba kull 3 xhur.

Huwa rakkomandat li l-pazjenti ttrattati b' Amvuttra jingħataw supplimentazzjoni ta' vitamina A ta' madwar, iżda ta' mhux aktar minn, 2500 IU sa 3000 IU vitamina A kuljum (ara sezzjoni 4.4).

Id-deċiżjoni li jitkompla t-trattament f' dawk il-pazjenti li l-marda tagħhom tavvanza għal polineuropatija ta' stadju 3 għandha tittiehed skont id-diskrezzjoni tat-tabib abbażi tal-valutazzjoni globali tal-benefiċċji u r-riskji.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, Amvuttra għandu jingħata malajr kemm jista' jkun. Id-dożaġġ għandu jerga' jinbeda kull 3 xhur, mill-aktar doża riċenti li tkun ingħatat.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti li jkollhom ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (bilirubina totali ≤ 1 x il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN) u aspartate aminotransferase (AST) > 1 x ULN, jew bilirubina totali > 1.0 sa 1.5 x ULN u kwalunkwe AST). Vutrisiran ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever u f'dawn il-pazjenti għandu jintuża biss jekk il-benefiċċju kliniku antiċipat ikun ikbar mir-riskju potenzjali (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament tad-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif jew moderat (rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata [eGFR] ≥ 30 għal < 90 mL/min/1.73 m²). Vutrisiran ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment renali sever jew b'marda renali fl-aħħar stadju u f'dawn il-pazjenti għandu jintuża biss jekk il-benefiċċju kliniku antiċipat ikun ikbar mir-riskju potenzjali (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Amvuttra fit-tfal jew fl-adolesxenti taħt l-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Amvuttra huwa għal użu taħt il-ġilda biss. Amvuttra għandu jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

Dan il-prodott mediċinali huwa lest għall-użu u huwa għal użu ta' darba biss.

Spezzjona s-soluzzjoni viżwalment għal frak u bidla fil-kulur. Tużax jekk ikun hemm bidla fil-kulur jew jekk ikun hemm xi frak.

Qabel l-ghoti, jekk ikun inħażen imkessaħ, is-siringa mimlija għal-lest għandha tithalla tishon billi tħalli l-kartuna f'temperatura ambjentali għal madwar 30 minuta.

- L-injezzjoni taħt il-ġilda għandha tingħata f'wieħed mis-siti li ġejjin: l-addome, il-koxox, jew il-parti ta' fuq tad-dirgħajn. Amvuttra m'għandux jiġi injettat f'tessut taċ-ċikatriċi jew f'żoni li huma ħomor, infjammati jew minfuħa.
- Jekk tinjetta fl-addome, għandha tiġi evitata ż-żona ta' madwar iż-żokra.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva severa (eż. anafilassi) għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Defiċjenza ta' vitamina A

Billi jnaqqas il-proteina transthyretin (TTR) fis-serum, it-trattament b'Amvuttra jwassal għal tnaqqis fil-livelli ta' vitamina A (retinol) fis-serum (ara sezzjoni 5.1). Livelli ta' vitamina A fis-serum taħt il-limitu aktar baxx tan-normal għandhom jiġu kkoreġuti u kwalunkwe sintomu okulari jew sinjal minħabba defiċjenza ta' vitamina A għandu jiġi evalwat qabel il-bidu tat-trattament b'Amvuttra.

Pazjenti li jirċievu Amvuttra għandhom jieħdu supplimentazzjoni orali ta' madwar, iżda ta' mhux aktar minn, 2500 IU sa 3000 IU vitamina A kuljum sabiex inaqqsu r-riskju potenzjali ta' sintomi okulari minħabba defiċjenza ta' vitamina A. Hija rakkomandata valutazzjoni oftalmoloġika jekk il-pazjenti jiżviluppaw sintomi okulari li jindikaw defiċjenza ta' vitamina A, inkluż vista mnaqqsa billejl

jew wiehed jitlef id-dawl ta' għajnejh matul il-lejl, għajnejn xotti persistenti, infjammazzjoni fl-għajnejn, infjammazzjoni jew ulcerazzjoni korneali, hxuna korneali jew peforazzjoni korneali.

Matul l-ewwel 60 jum tat-tqala, kemm livelli ta' vitamina A għoljin wisq kif ukoll dawk baxxi wisq jistgħu jiġu assoċjati ma' riskju miżjud ta' malformazzjoni tal-fetu. Għalhekk, it-tqala għandha tiġi eskluża qabel il-bidu ta' Amvuttra u nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv (ara sezzjoni 4.6). Jekk mara għandha l-ħsieb li toħroġ tqila, Amvuttra u supplimentazzjoni ta' vitamina A għandhom jitwaqqfu u l-livelli ta' vitamina A fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati u jkunu rritornaw għan-normal qabel jiġi ppruvat il-konċepiment. Il-livelli ta' vitamina A fis-serum jistgħu jibqgħu mnaqqsa għal aktar minn 12-il xahar wara l-aħħar doża ta' Amvuttra.

F'każ ta' tqala mhux ippjanata, Amvuttra għandu jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.6). Ma tista' tingħata l-ebda rakkomandazzjoni jekk tkomplix jew twaqqafx is-supplimentazzjoni ta' vitamina A matul l-ewwel trimestru ta' tqala mhux ippjanata. Jekk is-supplimentazzjoni ta' vitamina A titkompla, id-doża ta' kuljum m'għandhiex taqbeż 3000 IU kuljum, minħabba n-nuqqas ta' *data* li tappoġġja doži oġhla. Wara dan, is-supplimentazzjoni ta' vitamina A ta' 2500 IU sa 3000 IU kuljum għandha terġa' tinbeda fit-tieni u t-tielet trimestri jekk il-livelli ta' vitamina A fis-serum ikunu għadhom ma rritornawx għan-normal, minħabba r-riskju miżjud ta' defiċjenza ta' vitamina A fit-tielet trimestru.

Mhux magħruf jekk is-supplimentazzjoni ta' vitamina A fit-tqala huwiex biżżejjed biex jipprevjeni defiċjenza ta' vitamina A jekk il-mara tqila tkompli tirċievi Amvuttra. Madankollu, žieda ta' supplimentazzjoni ta' vitamina A għal aktar minn 3000 IU kuljum waqt it-tqala x'aktarx li ma tikkoreġix il-livelli ta' retinol fil-plażma minħabba l-mekkanizmu ta' azzjoni ta' Amvuttra u tista' tkun ta' hsara għall-omm u l-fetu.

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull mL, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju kliniku ta' interazzjoni. Vutrisiran mhuwiex mistenni li jikkawża interazzjonijiet jew li jiġi affettwat minn inibituri jew indutturi tal-enzimi taċ-ċitokrom P450, jew li jimmodifika l-attività tat-trasportaturi. Għalhekk, vutrisiran mhux mistenni li jkollu interazzjonijiet klinikament sinifikanti ma' prodotti mediċinali oħra.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

It-treatment b'Amvuttra jnaqqas il-livelli ta' vitamina A fis-serum. Kemm livelli ta' vitamina A għoljin wisq kif ukoll dawk baxxi wisq jistgħu jiġu assoċjati ma' riskju miżjud ta' malformazzjoni tal-fetu. Għalhekk, it-tqala għandha tiġi eskluża qabel il-bidu tat-treatment u n-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv. Jekk mara għandha l-ħsieb li toħroġ tqila, Amvuttra u s-supplimentazzjoni ta' vitamina A għandhom jitwaqqfu u l-livelli ta' vitamina A fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati u jkunu rritornaw għan-normal qabel jiġi ppruvat il-konċepiment (ara sezzjoni 4.4.). Il-livelli ta' vitamina A fis-serum jistgħu jibqgħu mnaqqsa għal aktar minn 12-il xahar wara l-aħħar doża tat-treatment.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' Amvuttra f'nisa tqal. Studji f'animali mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Minħabba r-riskju teratoġeniku potenzjali li jirriżulta minn livelli ta' vitamina A mhux ibbilanċjati, Amvuttra m'għandux jintuża waqt it-tqala. Bħala miżura ta' prekawzjoni, il-livelli tal-vitamina A (ara sezzjoni 4.4) u tal-ormon li jstimula t-tirojde għandhom jinkisbu kmieni fit-tqala. Għandu jsir monitoraġġ mill-qrib tal-fetu, speċjalment

waqt l-ewwel trimestru.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk vutrisiran jgħix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-eliminazzjoni ta' vutrisiran fil-ħalib tal-annimali (ara sezzjoni 5.3).

Għandha tittieħed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx/tastjenix minn Amvuttra, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effetti ta' Amvuttra fuq il-fertilità tal-bniedem. Ma ġie osservat l-ebda impatt fuq il-fertilità tal-irġiel jew tan-nisa fl-istudji fuq l-annimali (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Amvuttra m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Matul il-perjodu ta' trattament ta' 18-il xahar ta' HELIOS-A, l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti rrappurtati fil-pazjenti ttrattati b'Amvuttra kienu wġiġh fl-estremitàjiet (15%) u artralġja (11%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati bħala termini ppreferuti MedDRA u taħt il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi (SOC) tal-MedDRA. Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hi espressa skont il-kategoriji li ġejjin:

- Komuni ħafna ($\geq 1/10$)
- Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)
- Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi rrappurtati għal Amvuttra

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Reazzjoni avversa	Frekwenza
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtuġh ta' nifs ^a	Komuni
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Artralġja	Komuni ħafna
	Uġiġh fl-estremitàjiet	Komuni ħafna
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni ^b	Komuni
Investigazzjonijiet	Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem	Komuni

^a Jinkludi qtuġh ta' nifs, qtuġh ta' nifs ikkawżat minn strapazz u qtuġh ta' nifs parossismali mal-lejl
^b Is-sintomi rrappurtati kienu jinkludu tbengil, eritema, uġiġh, hakk, u sensazzjoni ta' shana. Ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienu ħfief, temporanji, u ma wasslux għal twaqqif tat-trattament

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Immunogeniċità

Matul il-perjodu ta' trattament ta' 18-il xahar ta' HELIOS-A, 4 (3.3%) pazjenti ttrattati b'Amvuttra żviluppaw antikorpi kontra l-medicina (ADA, anti-drug antibodies). It-titri tal-ADA kienu baxxi u temporanji bl-ebda evidenza ta' effett fuq l-effikaċja klinika, is-sigurtà, jew il-profilu farmakokinetiċi jew farmakodinamiċi ta' vutrisiran.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa rakkomandat li l-pazjent jiġi ssorveljat kif indikat medikament għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi u għandu jinbeda trattament sintomatiku xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini oħra għas-Sistema Nervuża; Kodiċi ATC: N07XX18

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Amvuttra fih vutrisiran, aċidu ribonukleiku zgħir li jinterferixxi (siRNA, small interfering ribonucleic acid) b'katina doppja stabbilizzata b'mod kimiku li jimmira speċifikament messenger RNA (mRNA) ta' transthyretin (*TTR*) varjant u tat-tip selvaġġ u huwa marbut b'mod kovalenti ma' ligand li fih tliet residwi ta' *N*-acetylgalactosamine (GalNAc) biex jiġi permess it-twassil ta' siRNA fl-epatoċiti.

Permezz ta' proċess naturali msejjaħ interferenza tal-RNA (RNAi, RNA interference), vutrisiran jikkawża d-degradazzjoni katalitika ta' *TTR* mRNA fil-fwied, li twassal għal tnaqqis fil-livelli tal-proteina ta' *TTR* varjant u tat-tip selvaġġ fis-serum.

Effetti farmakodinamiċi

TTR medju fis-serum kien imnaqqas sa minn Jum 22, bi tnaqqis medju ta' *TTR* qrib l-istat fiss ta' 73% sa Ġimgħa 6. B'dożaġġ ripetut ta' 25 mg darba kull 3 xhur, it-tnaqqis medju ta' *TTR* fis-serum wara 9 u 18-il xahar ta' trattament kien ta' 83% u 88% rispettivament. Tnaqqis ta' *TTR* simili kien osservat irrispettivament mill-ġenotip (V30M jew mhux V30M), użu minn qabel ta' stabilizzatur ta' *TTR*, piż, sess tal-persuna, età jew razza.

It-*TTR* fis-serum huwa trasportatur tal-proteina 4 li tintrabat ma' retinol, li hija t-trasportatur prinċipali tal-vitamina A fid-dem. Amvuttra naqqas il-livelli ta' vitamina A bl-ogħla u l-inqas tnaqqis medju fi stat fiss ta' 70% u 63%, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Amvuttra ġiet studjata fi studju kliniku globali, randomised, open-label (HELIOS-A) f'pazjenti adulti b'amilojdozi hATTR b'polinewropatija. Il-pazjenti kienu randomised 3:1 biex jirċievu 25 mg ta' Amvuttra (N=122) taħt il-ġilda darba kull 3 xhur, jew 0.3 mg/kg patisiran (N=42) ġol-vini darba kull 3 ġimgħat. Il-perjodu ta' trattament tal-istudju twettaq fuq medda ta' 18-il xahar b'zewġ analiżi fix-Xahar 9 u fix-Xahar 18. Sebgha u disgħin fil-mija (97%) tal-pazjenti ttrattati b'Amvuttra lestew mill-inqas 18-il xahar tat-trattamenti assenjati (vutrisiran jew patisiran). Il-valutazzjonijiet tal-effikaċja kienu bbażati fuq paragun tal-grupp ta' vutrisiran tal-istudju ma' grupp ta' placebo estern (grupp tal-placebo tal-istudju ta' Fażi 3 APOLLO) magħmul minn popolazzjoni simili ta' pazjenti b'amilojdozi hATTR b'polinewropatija. Valutazzjoni tan-nuqqas ta' inferjorità tat-tnaqqis ta' *TTR* fis-serum kienet ibbażata fuq paragun tal-grupp ta' vutrisiran mal-grupp ta' patisiran fi hdan l-istudju.

Mill-pazjenti li rċevew Amvuttra, l-età medjana tal-pazjenti fil-linja bażi kienet ta' 60 sena (medda 34 sa 80 sena), 38% kellhom ≥ 65 sena, u 65% tal-pazjenti kienu rġiel. Kienu rappreżentati tnejn u għoxrin (22) varjant differenti ta' TTR: V30M (44%), T60A (13%), E89Q (8%), A97S (6%), S50R (4%), V122I (3%), L58H (3%), u Oħrajn (18%). Għoxrin fil-mija (20%) tal-pazjenti kellhom il-ġenotip V30M u bidu bikri tas-sintomi (< 50 sena). Fil-linja bażi, 69% tal-pazjenti kellhom marda tal-ewwel stadju (mixja mhux mittiefsa; newropatija sensorja, tal-moviment u awtonomika ħafifa fir-riġlejn), u 31% kellhom marda tat-tieni stadju (ħtieġa ta' assistenza fil-mixi; indeboliment moderat fir-riġlejn, fid-dirġajn u t-tronk). Ma kien hemm l-ebda pazjent b'marda ta' stadju 3. Wieħed u sittin fil-mija (61%) tal-pazjenti kienu rċevew trattament minn qabel bi stabilizzaturi ta' TTR tetramer. Skont il-klassifikazzjoni ta' New York Heart Association (NYHA) tal-insuffiċjenza tal-qalb, 9% tal-pazjenti kellhom klassi I u 35% kellhom klassi II. Tlieta u tletin fil-mija (33%) tal-pazjenti laħqu l-kriterji definiti minn qabel għal involviment tal-qalb (ħxuna tal-ħajt tal-LV fil-linja bażi ta' ≥ 13 mm mingħajr storja medika ta' pressjoni għolja jew marda tal-valv aortiku).

Il-punt aħħari primarju tal-effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi sa Xahar 18 fil-Punteġġ modifikat ta' Indeboliment tan-Newropatija +7 (mNIS+7). Dan il-punt aħħari hu kejl kompost tan-newropatija motorja, sensorja u awtonomika inklużi valutazzjonijiet tas-saħħa motorja, ir-riflessi, l-ittestjar sensorjali kwantitattiv, l-istudji ta' konduzzjoni tan-nervituri, u l-pressjoni tad-demmi kif wieħed iqum bilwieqfa, b'punteġġ li jvarja minn 0 sa 304 punti, fejn punteġġ li jiżdied jindika deterjorament fl-indeboliment.

Il-bidla mil-linja bażi sa Xahar 18 fil-punteġġ totali tal-Kwalità tal-Ħajja-Newropatija Dijabetika (QoL-DN, Quality of Life-Diabetic Neuropathy) ta' Norfolk ġiet evalwata bħala punt aħħari sekondarju. Il-kwestjonarju QoL-DN ta' Norfolk (irrapportat mill-pazjenti) jinkludi oqsma relatati mal-fibra żgħira, fibra kbira, u l-funzjoni tan-nervituri awtonomika, sintomi ta' polinewropatija, u attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum, bil-punteġġ totali jvarja minn -4 sa 136, fejn żieda fil-punteġġ tindika deterjorament fil-kwalità tal-ħajja.

Punti aħħarin sekondarji oħra kienu jinkludu l-veloċità tal-mixja (test tal-mixja ta' 10 metri), l-istat nutrittiv (mBMI), u l-ħila rrappurtata mill-pazjent li jwettaq attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum u parteċipazzjoni soċjali (Skala tad-Diżabbiltà Globali ta' Rasch-Built [R-ODS, Rasch-Built Overall Disability Scale]).

Trattament b'Amvuttra fl-istudju HELIOS-A wera titjib statistikament sinifikanti fil-punti aħħarin kollha (Tabella 2 u Figura 1) imkejla mil-linja bażi sa Xahar 9 u 18, meta mqabbla mal-grupp estern tal-plaċebo tal-istudju APOLLO (kollha $p < 0.0001$).

It-tnaqqis perċentwali fil-livell l-aktar baxx ta' TTR mehud bħala medja skont iż-żmien sa Xahar 18 kien ta' 84.7% għal vutrisiran u 80.6% għal patisiran. It-tnaqqis perċentwali fil-livelli ta' TTR fis-serum fil-grupp ta' vutrisiran ma kienx inferjuri (skont kriterji definiti minn qabel) għall-grupp ta' patisiran fi ħdan l-istudju sa Xahar 18 b'differenza medjana ta' 5.3% (CI ta' 95% 1.2%, 9.3%).

Tabella 2: Sommarju tar-rizultati tal-effikaċja klinika mill-istudju HELIOS-A

Punt Ahhari ^a	Linja Baži, Medja (SD)		Bidla mil-Linja Baži, Medja LS (SEM)		Amvuttra - Placebo ^b Differenza fit-Trattament, Medja LS (CI ta' 95%)	valur <i>p</i>
	Amvuttra N=122	Plaċebo ^b N=77	Amvuttra	Plaċebo ^b		
<i>Xahar 9</i>						
mNIS+7 ^c	60.6 (36.0)	74.6 (37.0)	-2.2 (1.4)	14.8 (2.0)	-17.0 (-21.8, -12.2)	<i>p</i> <0.0001
Norfolk QoL-DN ^c	47.1 (26.3)	55.5 (24.3)	-3.3 (1.7)	12.9 (2.2)	-16.2 (-21.7, -10.8)	<i>p</i> <0.0001
Test ta' mixja ta' 10 metri (m/sec) ^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
<i>Xahar 18</i>						
mNIS+7 ^c	60.6 (36.0)	74.6 (37.0)	-0.5 (1.6)	28.1 (2.3)	-28.5 (-34.0, -23.1)	<i>p</i> <0.0001
Norfolk QoL-DN ^c	47.1 (26.3)	55.5 (24.3)	-1.2 (1.8)	19.8 (2.6)	-21.0 (-27.1, -14.9)	<i>p</i> <0.0001
Test ta' mixja ta' 10 metri (m/sec) ^d	1.01 (0.39)	0.79 (0.32)	-0.02 (0.03)	-0.26 (0.04)	0.24 (0.15, 0.33)	<i>p</i> <0.0001
mBMI ^e	1057.5 (233.8)	989.9 (214.2)	25.0 (9.5)	-115.7 (13.4)	140.7 (108.4, 172.9)	<i>p</i> <0.0001
R-ODS ^f	34.1 (11.0)	29.8 (10.8)	-1.5 (0.6)	-9.9 (0.8)	8.4 (6.5, 10.4)	<i>p</i> <0.0001

Taqsiriet: CI=intervall ta' kunfidenza; LS mean=medja least squares; mBMI=indici tal-massa tal-ġisem modifikat; mNIS=Punteġġ ta' Indeboliment tan-Newropatija modifikat; QoL-DN=Kwalità tal-Ħajja - Newropatija Dijabetika; SD=devjazzjoni standard; SEM=żball standard tal-medja

^a Il-punti aħharin kollha ta' Xahar 9 analizzati bl-użu tal-analizi tal-kovarjanza (ANCOVA) b'metodu ta' imputazzjoni multipla (MI) u dawk kollha ta' Xahar 18 analizzati bl-użu ta' mudell ta' effetti mhallta għal miżuri ripetuti (MMRM)

^b Grupp ta' plaċebo estern mill-istudju randomised u kkontrollat APOLLO

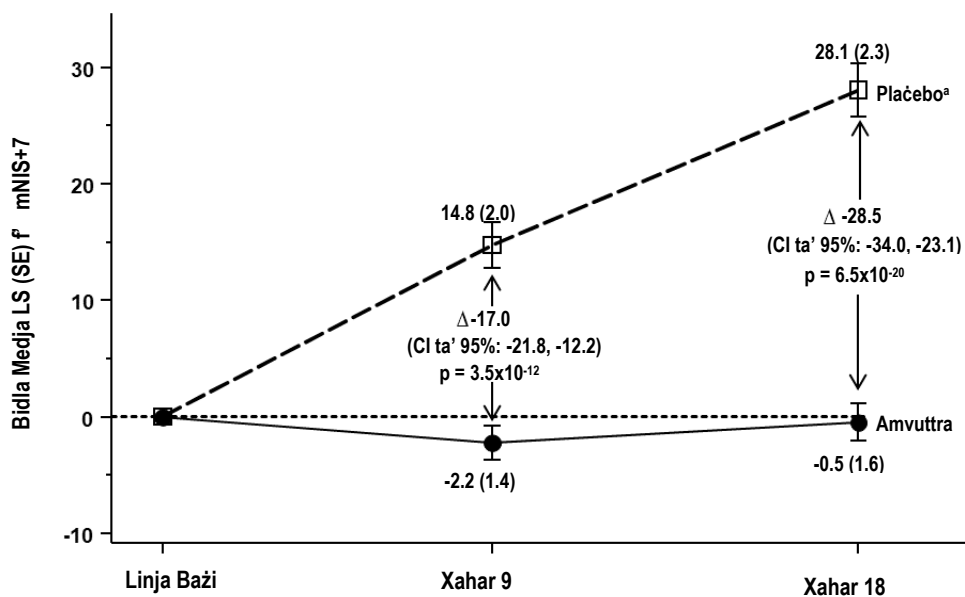
^c Numru aktar baxx jindika inqas indeboliment/inqas sintomi

^d Numru oghla jindika inqas diżabilità/inqas indeboliment

^e mBMI: (indici tal-massa tal-ġisem) (BMI; kg/m²) immultiplikant bl-albumina fis-serum (g/L); numru oghla jindika stat nutrittiv aħjar.

^f Numru oghla jindika inqas diżabilità/inqas indeboliment.

Figura 1: Bidla mil-Linja Bazi f' mNIS+7 (Xahar 9 u Xahar 18)



Nru li seta' iigi evalwat

Placebo ^a	77	67	51
Amvuttra	122	114	112

Tnaqqis f' mNIS+7 jindika titjib

Δ jindika differenza fit-trattament bejn il-gruppi, murija bhala d-differenza medja LS (CI ta' 95%) għal AMVUTTRA – placebo estern

Il-punti ahharin kollha ta' Xahar 9 analizzati bl-użu tal-analiżi tal-kovarjanza (ANCOVA, analysis of covariance) b'metodu ta' imputazzjoni multipla (MI, multiple imputation) u dawk kollha ta' Xahar 18 analizzati bl-użu ta' mudell ta' effetti mħallta għal miżuri ripetuti (MMRM)

^a Grupp ta' placebo estern mill-istudju randomised u kkontrollat APOLLO

Il-pazjenti li rċewew Amvuttra kellhom benefiċċju simili meta mqabbel mal-placebo f' mNIS+7 u l-puntegġ totali ta' Norfolk QoL-DN fix-Xahar 9 u Xahar 18 fis-sottogruppi kollha inkluzi l-età, is-sess tal-persuna, ir-razza, ir-regjun, il-puntegġ NIS, l-istat tal-ġenotip V30M, użu preċedenti ta' stabilizzatur ta' TTR, stadju tal-marda, u pazjenti bi jew mingħajr kriterji ta' involviment kardijaku definiti minn qabel.

L-N-terminal prohormone-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) huwa bijomarkatur pronjostiku ta' disfunzjoni kardijaka. Il-valuri fil-linja bazi tal-NT-proBNP (medja ġeometrika) kienu ta' 273 ng/L u 531 ng/L f' pazjenti ttrattati b' Amvuttra u f' pazjenti ttrattati bi placebo, rispettivament. Fix-Xahar 18, il-livelli tal-medja ġeometrika ta' NT-proBNP naqsu b'6% f' pazjenti b' Amvuttra, filwaqt li kien hemm żieda ta' 96% f' pazjenti bi placebo.

Ekokardjogrammi evalwati b' mod ċentrali wrew bidliet fil-ħxuna tal-ħajt tal-LV (differenza medja LS: -0.18 mm [CI ta' 95% -0.74, 0.38]) u tensjoni longitudinali (differenza medja LS: -0.4% [CI ta' 95% -1.2, 0.4]) bi trattament b' Amvuttra meta mqabbel mal-placebo.

Minkejja l-valuri osservati għal NT-proBNP u l-ħxuna tal-ħajt tal-LV, għadu jrid jiġi kkonfermat benefiċċju kliniku fir-rigward tal-kardjomijopatija.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Agenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'vutrisiran f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'amiljożi hATTR (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-propjetajiet farmakokinetiċi ta' Amvuttra kienu kkaratterizzati permezz tal-kejl tal-konċentrazzjonijiet ta' vutrisiran fil-plażma u fl-awrina.

Assorbiment

Wara għoti taħt il-ġilda, vutrisiran jiġi assorbit malajr b'hin sal-konċentrazzjoni massima fil-plażma (t_{max}) ta' 3.0 (medda: 2.0 sa 6.5) sigħat. Bil-kors ta' dożaġġ rakkomandat ta' 25 mg darba kull 3 xhur taħt il-ġilda, il-konċentrazzjonijiet massimi (C_{max}) fi stat fiss medji (koeffiċjent tal-varjazzjoni % [%CV]), u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-hin minn 0 sa 24 siegħa (AUC_{0-24}) kienu 0.12 $\mu\text{g/mL}$ (64.3%), u 0.80 $\mu\text{g}\cdot\text{siegħa/mL}$ (35.0%), rispettivament. Ma kien hemm l-ebda akkumulazzjoni ta' vutrisiran fil-plażma wara dożaġġ ripetut kull tliet xhur.

Distribuzzjoni

Vutrisiran huwa aktar minn 80% marbut mal-proteini tal-plażma fuq il-medda ta' konċentrazzjonijiet osservati fil-bnedmin bid-doża ta' 25 mg darba kull 3 xhur taħt il-ġilda. L-irbit ta' vutrisiran mal-proteini tal-plażma kien dipendenti mill-konċentrazzjoni u naqas maż-zieda fil-konċentrazzjonijiet ta' vutrisiran (minn 78% b'0.5 $\mu\text{g/mL}$ għal 19% b'50 $\mu\text{g/mL}$). L-istima tal-popolazzjoni għall-volum ta' distribuzzjoni apparenti tal-kompartiment ċentrali (V_d/F) ta' vutrisiran fil-bnedmin kienet ta' 10.2 L (Żball standard relattiv [RSE, Relative standard error]% = 5.71%). Wara dożaġġ taħt il-ġilda vutrisiran jiġi distribwit l-aktar fil-fwied.

Bijotrasformazzjoni

Vutrisiran huwa metabolizzat permezz ta' endo- u exo-nucleases għal frammenti ta' nukleotidi qosra ta' daqsijiet differenti fil-fwied. Ma kien hemm l-ebda metaboliti maġġuri li jiċċirkolaw fil-bnedmin. Studji *in vitro* jindikaw li vutrisiran ma jgħaddix minn metabolizmu mill-enzimi CYP450.

Eliminazzjoni

Wara doża waħda ta' 25 mg taħt il-ġilda, it-tneħħija apparenti medjana mill-plażma kienet ta' 21.4 (medda: 19.8, 30.0) L/siegħa. Il-half-life ($t_{1/2}$) medjana tal-eliminazzjoni terminali ta' vutrisiran kienet ta' 5.23 (medda: 2.24, 6.36) siegħa. Wara doża waħda taħt il-ġilda ta' 5 sa 300 mg, il-frazzjoni medja ta' sustanza attiva mhux mibdula eliminata fl-awrina varjat minn 15.4 sa 25.4% u t-tneħħija medja mill-kliewi varjat minn 4.45 sa 5.74 L/siegħa għal vutrisiran.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Wara doži singoli taħt il-ġilda fuq medda ta' doži ta' 5 sa 300 mg, is- C_{max} ta' vutrisiran intweriet li hija proporzjonali mad-doża filwaqt li l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-hin mill-hin tad-dożaġġ estrapolata sal-infinit (AUC_{inf}) u l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-hin mill-hin tad-dożaġġ sal-aħħar konċentrazzjoni li tista' titkejjel (AUC_{last}) kienu ffit aktar minn proporzjonali mad-doża.

Relazzjoni(jiet) farmakokinetika/ċi/farmakodinamika/ċi

Analizi farmakokinetika/farmakodinamika tal-popolazzjoni f'individwi f'saħħithom u pazjenti b'amilojdoži hATTR (n=202) urew relazzjoni dipendenti mid-doża bejn il-konċentrazzjonijiet imbassa ta' vutrisiran fil-fwied u tnaqqis ta' TTR fis-serum. Il-medjan tal-ogħla u l-inqas tnaqqis ta' TTR u ta' dak medju fi stat fiss imbassar mill-mudell kien ta' 88%, 86%, u 87%, rispettivament, li jikkonferma varjabilità minima mill-ogħla sal-inqas livell tul l-intervall ta' dożaġġ ta' 3 xhur. Analizi ta' kovarjanza indikat tnaqqis simili ta' TTR f'pazjenti b'indeboliment hafif sa moderat tal-kliewi jew indeboliment hafif tal-fwied, kif ukoll skont is-sess tal-persuna, ir-razza, l-użu minn qabel ta' stabilizzaturi ta' TTR, il-ġenotip (V30M jew mhux V30M), l-età u l-piż.

Popolazzjonijiet speċjali

Sess tal-persuna u razza

L-istudji kliniċi ma identifikawx differenzi sinifikanti fl-istat fiss tal-parametri farmakokinetiċi jew fit-tnaqqis ta' TTR skont il-sess tal-persuna jew ir-razza.

Pazjenti anzjani

Fl-istudju HELIOS-A, 46 (38%) pazjent ittrattati b'vutrisiran kellhom età ta' ≥ 65 sena u minn dawn 7 (5.7%) pazjenti kellhom ≥ 75 sena. Ma kien hemm l-ebda differenzi sinifikanti fil-parametri farmakokinetiċi tal-istat fiss jew fit-tnaqqis ta' TTR bejn pazjenti b'età ta' < 65 sena u dawk b'età ta' ≥ 65 sena.

Indeboliment epatiku

L-analiżi tal-popolazzjonijiet farmakokinetiċi u farmakodinamiċi ma indikaw l-ebda impatt tal-indeboliment epatiku hafif (bilirubina totali $\leq 1 \times$ ULN u AST $> 1 \times$ ULN, jew bilirubina totali > 1.0 sa $1.5 \times$ ULN u kwalunkwe AST) fuq l-esponiment għal vutrisiran jew it-tnaqqis ta' TTR meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni epatika normali. Vutrisiran ma għex studjat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever.

Indeboliment renali

L-analiżi tal-popolazzjonijiet farmakokinetiċi u farmakodinamiċi ma indikaw l-ebda impatt tal-indeboliment renali hafif jew moderat (eGFR ≥ 30 to < 90 mL/min/1.73 m²) fuq l-esponiment għal vutrisiran jew it-tnaqqis ta' TTR meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni renali normali. Vutrisiran ma għex studjat f'pazjenti b'indeboliment renali sever jew b'marda renali fl-aħħar stadju.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossikoloġija ġenerali

L-għoti taħt il-ġilda ripetut ta' vutrisiran darba fix-xahar b'doża ta' ≥ 30 mg/kg fix-xadini wassal għal tnaqqis sostnut mistenni ta' TTR li jiċċirkola (sa 99%) u tal-vitamina A (sa 89%) mingħajr l-ebda sejbiet tossikoloġiċi evidenti.

Wara dożaġġ ripetut darba fix-xahar sa 6 xhur fil-firien u sa 9 xhur fix-xadini, il-bidliet istoloġiċi ħfief u konsistenti mhux avversi fil-fwied (epatoċiti, ċelluli Kupffer), kliwi (tubuli renali), glandoli limfatiċi u siti tal-injezzjoni (makrofagi) jirriflettu d-distribuzzjoni prinċipali u l-akkumulazzjoni ta' vutrisiran. Madankollu, ma għet identifikata l-ebda tossiċità b'AUC tal-plażma sa aktar minn 1000 u 3000 darba oġhla, meta normalizzat għal dożaġġ ta' kull tliet xhur u meta mqabbel mal-esponiment antiċipat bid-doża massima rakkomandata għall-bniedem [MRHD].

Effett tossiku fuq il-ġeni/Karċinoġeniċità

Vutrisiran ma eżerċita l-ebda potenzjal ġenotossiku *in vitro* u *in vivo*. Studji dwar il-karċinoġeniċità ma tlestewx.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Vutrisiran mhuwiex attiv farmakoloġikament fil-firien u l-fniek, u dan jillimita t-tbassir ta' dawn l-investigazzjonijiet. Madankollu, doża waħda ta' ortologu ta' vutrisiran speċifiku għall-firien ma kellhiex impatt fuq il-fertilità u l-iżvilupp bikri tal-embriju fi studju kombinat fil-firien.

Għoti taħt il-ġilda ta' kull ġimgħa ta' vutrisiran ma kellux effett fuq il-fertilità u l-iżvilupp bikri tal-embriju b'doża ta' aktar minn 300 darba l-MRHD normalizzat. Fi studju tal-embriju u l-fetu b'għoti taħt il-ġilda ta' vutrisiran kuljum fil-firien tqal, ġew osservati effetti avversi fuq il-piż tal-ġisem tal-omm, il-konsum tal-ikel, zieda ta' twelid qabel iż-żmien u telf wara l-impjantazzjoni b'NOAEL matern ta' 10 mg/kg/jum li kien aktar minn 300 darba l-MRHD normalizzat ta' 0.005 mg/kg/jum. Ibbażat fuq tnaqqis avvers fil-piżijiet tal-ġisem tal-fetu u żidiet fil-varjazzjonijiet skelettriċi

b'≥ 10 mg/kg/jum, l-NOAEL tal-fetu ta' vutrisiran kien ta' 3 mg/kg/jum li huwa 97 darba l-MRHD normalizzat.

Fi studju dwar l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu fi fniek tqal, ma ġew osservati l-ebda effetti avversi fuq l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu b'≤ 30 mg/kg/jum vutrisiran, li huwa aktar minn 1900 darba l-MRHD normalizzat.

Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel it-twelid u ta' wara t-twelid, l-għoti taħt il-ġilda ta' vutrisiran kull 6 jum ma kellu l-ebda effett fuq it-tkabbir u l-iżvilupp tal-frieħ b'NOAEL ta' 20 mg/kg, li kien aktar minn 90 darba l-MRHD normalizzat.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate
Disodium phosphate dihydrate
Sodium chloride
Ilma għall-injezzjonijiet
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)
Phosphoric acid (għall-aġġustament tal-pH).

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

tliet snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C. Tagħmlux fil-friza.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Siringa mimlija għal-lest (hġieg tat-Tip I) b'labra tal-azzar li ma jsaddadx ta' 29 gauge b'għatu ta' protezzjoni tal-labra.

Amvuttra huwa disponibbli f'pakketti li fihom siringa waħda mimlija għal-lest li tintuża darba

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1681/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 Settembru 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott mediċinali fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Amvuttra 25 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
vutrisiran

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull siringa mimlija għal-lest fiha vutrisiran sodium ekwivalenti għal 25 mg vutrisiran f' 0.5 mL ta' soluzzjoni.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, sodium chloride, sodium hydroxide, phosphoric acid, ilma għall-injezzjonijiet

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Siringa waħda mimlija għal-lest

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht il-ġilda.
Għal użu ta' darba waħda biss.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 30 °C.
Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1681/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Amvuttra

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
GHATU TAT-TREJ TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Amvuttra 25 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
vutrisiran

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Alnylam Netherlands B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Użu għal taħt il-gilda
Għal użu ta' darba waħda biss



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Amvuttra 25 mg injezzjoni
vutrisiran
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

25 mg/0.5 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Amvuttra 25 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest vutrisiran

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Amvuttra u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Amvuttra
3. Kif jingħata Amvuttra
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Amvuttra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Amvuttra u għalxiex jintuza

Is-sustanza attiva f' Amvuttra hija vutrisiran.

Għalxiex jintuza Amvuttra

Amvuttra jintuza għat-trattament ta' marda li tissejjah 'ATTR ereditarja' jew 'amilojdozi hATTR'. Din hija marda prezenti fil-familji. L-amilojdozi hATTR hi kkawzata minn problemi bi proteina fil-ġisem li tissejjah 'transthyretin' (TTR). Din il-proteina fil-biċċa l-kbira hija magħmula fil-fwied u ġgorr il-vitamina A u sustanzi oħra madwar il-ġisem.

F'persuni li għandhom din il-marda, fibri żgħar ta' proteini ta' TTR jingħaqdu flimkien biex jiffurmaw depożiti li jissejhu 'amilojd'. L-amilojd jista' jingema' madwar jew fin-nervituri, il-qalb, u postijiet oħra fil-ġisem u jwaqqafhom milli jaħdmu b'mod normali. Dan jikkawża s-sintomi tal-marda.

Kif jaħdem Amvuttra

Amvuttra jaħdem billi jnaqqas l-ammont ta' proteina TTR magħmula mill-fwied li jfisser li jkun hemm inqas proteini TTR fid-demem li jistgħu jiffurmaw amilojdi. Dan jista' jnaqqas l-effetti ta' din il-marda.

Amvuttra jintuza fl-adulti biss.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Amvuttra

M'ghandekx tinghata Amvuttra

- Jekk xi darba kellek reazzjoni allergika severa għal vutrisiran, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Jekk m'intix cert, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata din il-medicina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Livelli ta' vitamina A mnaqqsa fid-demem u supplimenti ta' vitamini

Amvuttra jnaqqas l-ammont ta' vitamina A fid-demem tiegħek.

It-tabib tiegħek ser jgħidlek biex tieħu supplement ta' vitamina A kuljum. Jekk jogħgbok segwi d-doża ta' vitamina A rakkomandata mit-tabib tiegħek.

Sinjali ta' vitamina A baxxa jistgħu jinkludu: problemi bil-vista speċjalment billejl, għajnejn xotti, vista imċajpra.

- Jekk tinnota bidla fil-vista tiegħek jew xi problemi oħra fl-għajnejn waqt li tkun qed tuża Amvuttra, kellem lit-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jibagħtek għand speċjalista tal-għajnejn għal vista.

Kemm livelli għoljin wisq kif ukoll baxxi wisq ta' vitamina A jistgħu jagħmlu ħsara lill-iżvilupp tat-tarbija fil-ġuf tiegħek. Għalhekk, nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jeskludu kwalunkwe tqala qabel jibdew trattament b'Amvuttra u jipprattikaw kontraċezzjoni effettiva (ara s-sezzjoni "Tqala, treddiġ u kontraċezzjoni" hawn taħt).

- Il-livelli ta' vitamina A jistgħu jibqgħu baxxi għal aktar minn 12-il xahar wara l-aħħar doża ta' Amvuttra.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tippjana li toħroġ tqila. It-tabib tiegħek ser jgħidlek biex tieqaf tieħu Amvuttra u supplementazzjoni ta' vitamina A. It-tabib tiegħek ser jiżgura wkoll li l-livelli ta' vitamina A tiegħek irritornaw għan-normal qabel jiġi ppruvat il-konċepiment.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok tqala mhux ippjanata. It-tabib tiegħek ser jgħidlek biex tieqaf tieħu Amvuttra. Fl-ewwel 3 xhur tat-tqala tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tieħu supplementazzjoni ta' vitamina A. Matul l-aħħar 6 xhur tat-tqala tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex terġa' tibda s-supplementazzjoni ta' vitamina A jekk il-livelli ta' vitamina A tiegħek ikunu għadhom ma rritornawx għan-normal, minhabba riskju miżjud ta' defiċjenza ta' vitamina A matul l-aħħar 3 xhur tat-tqala tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Amvuttra mhux rakkomandat fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

Medicini oħra u Amvuttra

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi medicini oħra.

Tqala, treddiġ u kontraċezzjoni

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Tqala

M'ghandekx tuża Amvuttra jekk inti tqila.

Nisa ta' età li jistgħu joħorġu tqal

Amvuttra ser inaqas il-livell ta' vitamina A fid-demm tiegħek, u l-vitamina A hija importanti għall-iżvilupp normali tat-tarbija fil-guf tiegħek (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet" hawn fuq).

- Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila - għandek tuża kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament b'Amvuttra.
- Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek dwar metodi adattati ta' kontraċezzjoni.
- It-tqala għandha tiġi eskluża qabel jinbeda trattament b'Amvuttra.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tippjana li toħroġ tqila jew jekk ikollok tqala mhux ippjanata. It-tabib tiegħek ser jgħidlek biex tieqaf tiegħu Amvuttra.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk vutrisiran jgħaddix fil-ħalib tas-sider. It-tabib tiegħek ser iqis il-benefiċċji potenzjali tat-trattament tiegħek - imqabbla mar-riskji tat-treddiġh għat-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Amvuttra mhux probabbli li jkollu effett fuq il-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni. It-tabib tiegħek ser jgħidlek jekk il-kundizzjoni tiegħek tippermettilekx issuq vetturi u tuża magni mingħajr periklu.

Amvuttra fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull mL, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif jingħata Amvuttra

Din il-medicina ser tingħatalek minn tabib, spizjar jew infermier.

Kemm tingħata Amvuttra

Id-doża rakkomandata hija ta' 25 mg darba kull 3 xhur.

Fejn tingħata l-injezzjoni

Amvuttra jingħata permezz ta' injezzjoni taht il-gilda fiż-żona taż-żaqq (addome), fin-naħa ta' fuq tad-dirgħajn jew fil-koxxa.

Għal kemm għandek tuża Amvuttra

It-tabib tiegħek se jgħidlek għal kemm għandek bżonn tirċievi Amvuttra. Twaqqafx it-trattament b'Amvuttra hlief jekk jgħidlek it-tabib tiegħek.

Jekk tingħata Amvuttra aktar milli suppost

Fil-każ improbabbli li tingħata zżejjed (doża eċċessiva), it-tabib tiegħek ser jiċċekkjak għal effetti sekondarji.

Jekk tinsa tiegħu d-doża ta' Amvuttra

Jekk tiflef appuntament għall-injezzjoni tiegħek ta' Amvuttra, ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek malajr kemm tista' biex tirranġa biex tiegħu l-injezzjoni li qbiżt.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10

- Uġiġħ fil-ġogi
- Uġiġħ fid-dirgħajn u fir-riglejn

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- Ikkollok qtuġħ ta' nifs
- Ħmura, uġiġħ, ħakk, tbenġil, jew sensazzjoni ta' shana fil-post fejn ingħatat l-injezzjoni
- Testijiet tad-demem li juru żidiet fl-enzima tal-fwied imsejha alkaline phosphatase

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Amvuttra

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta, l-għatu tat-trej u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C. Tagħmlux fil-friza.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Il-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek ser jarmi l-medicini li m'għadhomx jintużaw. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Amvuttra

- Is-sustanza attiva hi vutrisiran.
Kull siringa mimlija għal-lest fiha vutrisiran sodium ekwivalenti għal 25 mg vutrisiran f'0.5 mL ta' soluzzjoni.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: sodium dihydrogen phosphate dihydrate, disodium phosphate dihydrate, sodium chloride u ilma għall-injezzjonijiet. Sodium hydroxide u phosphoric acid jistgħu jintużaw għall-aġġustament tal-pH (ara "Amvuttra fih sodium" fis-sezzjoni 2).

Kif jidher Amvuttra u l-kontenut tal-pakkett

Din il-medicina hija soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) ċara, bla kulur għal safra. Kull pakkett fih siringa waħda mimlija għal-lest li tintuża darba.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Alnylam Netherlands B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Malta

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

Česká republika

Alnylam Czech s.r.o.
Tel: 800 050 450 (+420 234 092 195)
medinfo@alnylam.com

Nederland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 08002820025 (+31 203697861)
medinfo@alnylam.com

Danmark

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

Norge

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

Deutschland

Alnylam Germany GmbH
Tel: 08002569526 (+49 8920190112)
medinfo@alnylam.com

Österreich

Alnylam Austria GmbH
Tel: 0800070339 (+43 720 778 072)
medinfo@alnylam.com

Ελλάδα

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

Portugal

Alnylam Portugal
Tel: 707201512 (+351 707502642)
medinfo@alnylam.com

España

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

România

Genesis Biopharma Romania SRL
Tel: +40 21 403 4074
medinfo@genesishpharmagroup.com

France

Alnylam France SAS
Tél: 0805542656 (+33 187650921)
medinfo@alnylam.com

Slovenija

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5813 652
medinfo@genesishpharmagroup.com

Hrvatska

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5813 652
medinfo@genesispharmagroup.com

Ireland

Alnylam Netherlands B.V.
Tel: 1800 924260 (+353 818 882213)
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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Alnylam UK Ltd.
Tel: 08001412569 (+44 1628 878592)
medinfo@alnylam.com

Eesti, Ísland, Latvija, Lietuva, Magyarország, Polska, Slovenská republika

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Amvuttra 25 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest vutrisiran

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jirreferu għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal informazzjoni shiħa dwar kif għandu jiġi preskritt.

Požoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda taħt is-supervizjoni ta' tabib li għandu għarfien fl-immaniġġjar tal-amilojdozi.

Požoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 25 mg vutrisiran mogħtija permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda darba kull 3 xhur.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża, agħti Amvuttra malajr kemm jista' jkun. Agħti d-dożaġġ mill-ġdid kull 3 xhur, mill-aktar doża riċenti li tkun ingħatat.

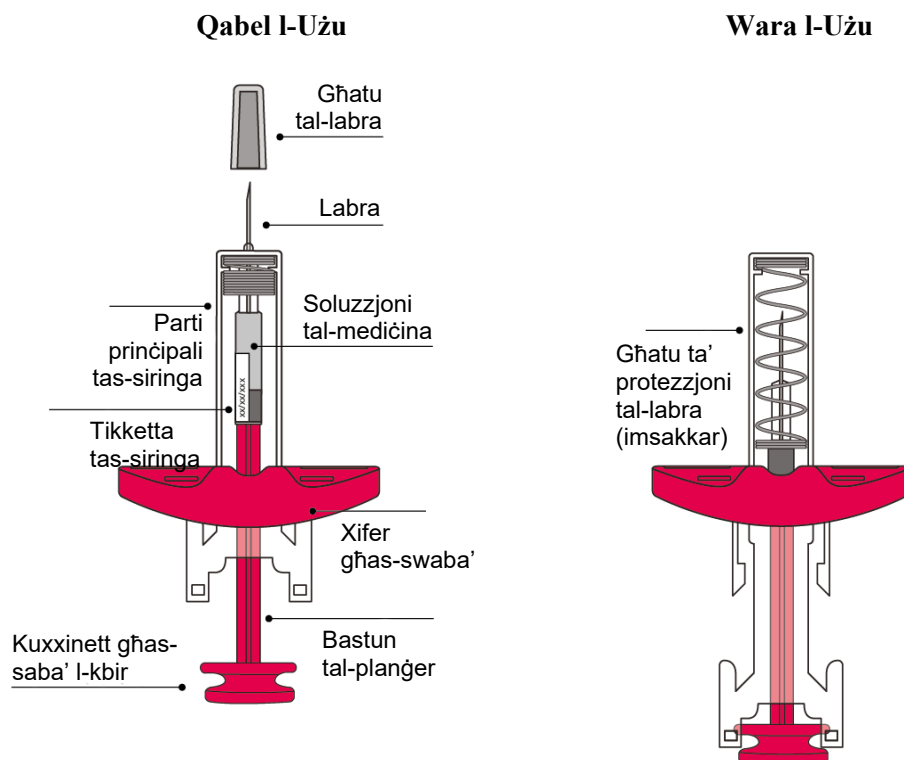
Metodu ta' kif għandu jingħata

Amvuttra huwa għal użu taħt il-ġilda biss u għandu jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa.

Qabel l-ġoti, jekk ikun inhażen imkessaħ, halli Amvuttra jishon billi thalli l-kartuna f' temperatura ambjentali għal madwar 30 minuta.

- Agħti l-injezzjoni taħt il-ġilda f' wiehed mis-siti li ġejjin: l-addome, il-koxox, jew il-parti ta' fuq tad-dirġhaj. Tinjettax f' tessut taċ-ċikatriċi jew f' żoni li huma ħomor, infjammati jew minfuħa.
- Jekk tinjetta fl-addome, għandha tiġi evitata ż-żona ta' madwar iż-żokra.
- Kull doża ta' 25 mg tingħata permezz ta' siringa waħda mimlija għal-lest. Kull siringa mimlija għal-lest hija għal użu ta' darba waħda biss.

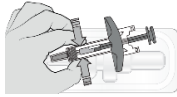
Kif tidher is-siringa qabel u wara l-użu:



1. Ipprepara s-siringa

Jekk tkun inhażnet imkessha, halli s-siringa tishon għat-temperatura tal-kamra għal 30 minuta qabel l-użu.

Nehhi s-siringa mill-ippakkjar billi taqbadha mill-parti prinċipali tas-siringa.



Tmissx il-bastun tal-planger qabel ma tkun lest biex tinjetta.

Amvuttra hija soluzzjoni sterili, mingħajr preservattivi, ċara, bla kulur għal safra. Spezzjona s-soluzzjoni viżwalment. **Tużahix** jekk ikun fiha xi frak jew jekk tkun imdardra jew biddlet il-kulur.

Iċċekkja:

- Li s-siringa ma jkollhiex ħsara, pereżempju li ma tkunx imxaqqa jew qed tnixxi
- Li l-għatu tal-labra huwa mwahħal mas-siringa
- Id-data ta' meta tiskadi fuq it-tikketta tas-siringa.

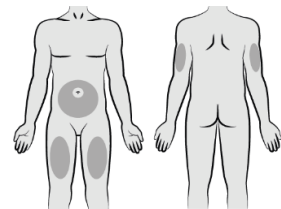
Tużax is-siringa jekk tinstab xi haġa mhux f'postha waqt li tiċċekkja s-siringa.

2. Aghżel is-sit tal-injezzjoni

Aghżel sit tal-injezzjoni miż-żoni li ġejjin: l-addome, il-koxox, jew il-parti ta' fuq tad-dirgħajn.

Evita:

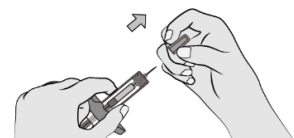
- Iż-żona ta' madwar iż-żokra
- Tessut taċ-ċikatriċi jew żoni li huma ħomor, infjammati, jew minfuhin.



Naddaf iż-żona magħzula għall-injezzjoni.

3. Ipprepara biex tagħti l-injezzjoni

Żomm il-parti prinċipali tas-siringa b'id waħda. Nehhi l-għatu tal-labra billi tiġbdu dritt 'il barra bl-id l-oħra u armi l-għatu tal-labra immedjatament. Huwa normali li tara qatra likwidu fit-tarf tal-labra.



Tmissx il-labra u thallihiex tmiss ma xi superfiċje.

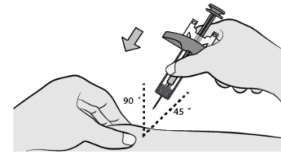
Terġax tgħatti s-siringa bl-għatu.

Tużax is-siringa jekk waqgħet.

4. Agħti l-Injezzjoni

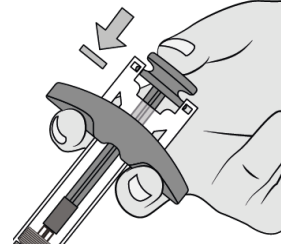
Oqros il-ġilda mnaddfa.

Dahhal il-labra kollha fil-ġilda maqrusa b'angolu ta' 45-90°.



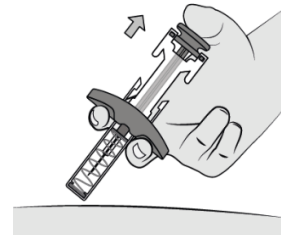
Injetta l-medicina kollha

Imbotta l-bastun tal-plaġer 'l isfel kemm tista' biex tagħti d-doża u tattiva l-ġhatu ta' protezzjoni tal-labra.



Erġi l-bastun tal-plaġer biex tħalli l-ġhatu ta' protezzjoni tal-labra jgħatti l-labra.

Timblokkax il-moviment tal-bastun tal-plaġer.



5. Armi s-siringa

Armi s-siringa użata **immedjatament** f'kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu jew bil-ponta.