

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amvuttra 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat vutrisirannatrium overeenkomend met 25 mg vutrisiran in 0,5 ml oplossing.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Heldere, kleurloze tot gele oplossing (pH van ongeveer 7; osmolaliteit 210 tot 390 mOsm/kg).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Amvuttra is geïndiceerd voor de behandeling van erfelijke transthyretine-gemedieerde amyloïdose (hATTR-amyloïdose) bij volwassen patiënten met polyneuropathie in stadium 1 of stadium 2.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die bekend is met de behandeling van amyloïdose. De behandeling dient zo snel mogelijk in het ziektebeloop te worden gestart om toename van invaliditeit te voorkomen.

Dosering

De aanbevolen dosering van Amvuttra is 25 mg toegediend via subcutane injectie eenmaal per 3 maanden.

Het is aan te raden om patiënten die met Amvuttra worden behandeld een vitamine A-supplement van ongeveer (maar niet hoger) dan 2.500 tot 3.000 IE vitamine A per dag te geven (zie rubriek 4.4).

De beslissing om de behandeling voort te zetten bij patiënten bij wie de ziekte zich ontwikkelt tot polyneuropathie in stadium 3, dient te worden genomen naar het oordeel van de arts, gebaseerd op een analyse van alle voordelen en risico's.

Gemiste dosis

Als een dosis is overgeslagen, dient Amvuttra zo snel mogelijk te worden toegediend. De toediening van eenmaal per 3 maanden dient te worden hervat vanaf de meest recent toegediende dosis.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er is bij patiënten van ≥ 65 jaar geen aanpassing van de dosis nodig (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde leverinsufficiëntie (totaal bilirubine ≤ 1 x de bovengrens van normaal (ULN, *Upper Limit of Normal*) en aspartaataminotransferase (ASAT) > 1 x ULN, of totaal bilirubine $> 1,0$ tot $1,5$ x ULN en elke ASAT). Vutrisiran is niet onderzocht bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie en dient bij deze patiënten uitsluitend te worden gebruikt indien het verwachte klinische voordeel opweegt tegen het mogelijke risico (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] ≥ 30 tot < 90 ml/min/1,73 m²). Vutrisiran is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte en dient bij deze patiënten uitsluitend te worden gebruikt indien het verwachte klinische voordeel opweegt tegen het mogelijke risico (zie rubriek 5.2).

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Amvuttra bij kinderen of adolescenten < 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Amvuttra is uitsluitend bedoeld voor subcutaan gebruik. Amvuttra dient te worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Het geneesmiddel is gebruiksklaar en uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Controleer de oplossing visueel op vaste deeltjes en verkleuring. Niet gebruiken indien verkleurd of indien er deeltjes aanwezig zijn.

Indien koel bewaard: haal de doos met voorgevulde spuit ongeveer 30 minuten vóór de toediening uit de koelkast om op kamertemperatuur te laten komen.

- De subcutane injectie dient te worden toegediend op een van de volgende plaatsen: de buik, bovenbenen of bovenarmen. Amvuttra dient niet te worden geïnjecteerd in littekenweefsel of gebieden die rood verkleurd, ontstoken of gezwollen zijn.
- Bij injectie in de buik dient het gebied rond de navel te worden vermeden.

4.3 Contra-indicaties

Ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylaxie) voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Vitamine A-deficiëntie

De Amvuttra-behandeling verlaagt het serum-transthyretine (TTR)-eiwit en leidt daardoor tot een lagere serumconcentratie van vitamine A (retinol) (zie rubriek 5.1). Verlaagde serumconcentraties van vitamine A onder de ondergrens van normaal dienen gecorrigeerd te worden en oculaire symptomen of tekenen als gevolg van een vitamine A-deficiëntie dienen beoordeeld te worden voordat de behandeling met Amvuttra wordt gestart.

Patiënten die Amvuttra krijgen dienen een orale suppletie van ongeveer (maar niet hoger dan) 2.500 tot 3.000 IE vitamine A per dag in te nemen om het mogelijke risico op oculaire symptomen als

gevolg van een vitamine A-deficiëntie te beperken. Oftalmologische beoordeling wordt aanbevolen bij patiënten die oogklachten ontwikkelen die wijzen op een vitamine A-deficiëntie, met inbegrip van verminderd nachtzicht of nachtblindheid, aanhoudende droge ogen, oogontsteking, hoornvliesontsteking of -ulceratie, hoornvliesverdikking of hoornvliesperforatie.

In de eerste 60 dagen van de zwangerschap kunnen zowel te hoge als te lage vitamine A-niveaus in verband worden gebracht met een verhoogd risico op foetale misvorming. Om die reden moet zwangerschap worden uitgesloten voordat met Amvuttra wordt gestart en moeten vrouwen die zwanger kunnen worden doeltreffende anticonceptie toepassen (zie rubriek 4.6). Als een vrouw zwanger wil worden, dient het gebruik van Amvuttra en vitamine A-suppletie te worden gestaakt en dienen de serumconcentraties van vitamine A te worden gecontroleerd en naar de normale waarden te zijn teruggekeerd voordat de vrouw kan proberen zwanger te raken. De serumconcentraties van vitamine A kunnen langer dan 12 maanden na de laatste dosis Amvuttra verlaagd blijven.

In het geval van een ongeplande zwangerschap dient het gebruik van Amvuttra te worden gestaakt (zie rubriek 4.6). Er kan geen aanbeveling worden gedaan of de vitamine A-suppletie tijdens het eerste trimester van een ongeplande zwangerschap moet worden voortgezet of gestaakt. Indien de vitamine A-suppletie wordt voortgezet, dient de dagelijkse dosis niet hoger te zijn dan 3.000 IE per dag vanwege een gebrek aan gegevens die hogere doses onderbouwen. Daarna dient vitamine A-suppletie van 2.500 tot 3.000 IE per dag te worden hervat in het tweede en derde trimester als de serumconcentraties van vitamine A nog niet naar de normale waarden zijn teruggekeerd, vanwege het verhoogde risico op vitamine A-deficiëntie in het derde trimester.

Het is niet bekend of vitamine A-suppletie tijdens de zwangerschap voldoende is om vitamine A-deficiëntie te voorkomen als de zwangere vrouw Amvuttra blijft krijgen. Vanwege het werkingsmechanisme van Amvuttra is het echter onwaarschijnlijk dat verhoging van vitamine A-suppletie naar meer dan 3.000 IE per dag tijdens de zwangerschap de retinolconcentraties in het plasma corrigeert, en het kan schadelijk zijn voor de moeder en de foetus.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen klinische interactie-onderzoeken uitgevoerd. Van vutrisiran wordt niet verwacht dat het interacties veroorzaakt of wordt beïnvloed door remmers of inductoren van cytochroom P450-enzymen, of de activiteit van transporteiwitten moduleert. Daarom heeft vutrisiran naar verwachting geen klinisch significante interacties met andere geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Behandeling met Amvuttra verlaagt de serumconcentraties van vitamine A. Zowel te hoge als te lage vitamine A-niveaus kunnen in verband worden gebracht met een verhoogd risico op foetale misvorming. Daarom dient zwangerschap te worden uitgesloten voordat met de behandeling wordt gestart en dienen vruchtbare vrouwen tijdens de behandeling effectieve anticonceptie toe te passen. Als een vrouw van plan is om zwanger te worden, dienen Amvuttra en vitamine A-suppletie te worden gestaakt en de vitamine A-niveaus te worden gecontroleerd en naar de normale waarden te zijn teruggekeerd voordat de vrouw kan proberen zwanger te raken (zie rubriek 4.4). De serumconcentraties van vitamine A kunnen langer dan 12 maanden na de laatste dosis van de behandeling verlaagd blijven.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Amvuttra bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Vanwege het potentiële teratogene risico dat voortvloeit uit niet-gebalanceerde vitamine A-niveaus, dient Amvuttra niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Als voorzorgsmaatregel dient vroeg in de zwangerschap een meting van het vitamine A-niveau (zie rubriek 4.4) en het schildklierstimulerend hormoon (TSH) van de moeder te worden verkregen. In geval van een ongeplande zwangerschap dient de foetus nauwlettend gecontroleerd te worden, met name gedurende het eerste trimester.

Borstvoeding

Het is niet bekend of vutrisiran in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van vutrisiran in de moedermelk van dieren (zie rubriek 5.3).

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Amvuttra moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van Amvuttra op de menselijke vruchtbaarheid. In dierstudies werd geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid vastgesteld (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Amvuttra heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens de 18 maanden durende behandelingsperiode in het HELIOS-A-onderzoek waren de vaakst optredende bijwerkingen die werden gerapporteerd bij met Amvuttra behandelde patiënten: pijn in extremiteit (15%) en artralgie (11%).

Tabeloverzicht van bijwerkingen

De bijwerkingen worden in de vorm van MedDRA-voorkeurstermen binnen de systeem/orgaanklassen (SOC) volgens MedDRA gepresenteerd. De frequentie van de bijwerkingen wordt uitgedrukt in de volgende categorieën:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld voor Amvuttra

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu ^a	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie	Zeer vaak
	Pijn in extremiteit	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreactie ^b	Vaak
Onderzoeken	Verhoogd alkalische fosfatase in het bloed	Vaak
^a Omvat dyspneu, inspanningskortademigheid en aanvalsgewijze nachtelijke ademnood ^b Gemelde symptomen omvatten blauwe plek, erytheem, pijn, pruritus en warmte. Injectieplaatsreacties waren mild, voorbijgaand, en leidden niet tot stopzetting van de behandeling		

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Immunogeniciteit

Tijdens de 18 maanden durende behandelingsperiode van het HELIOS-A-onderzoek ontwikkelden zich bij 4 van de 122 (3,3%) met Amvuttra behandelde patiënten antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA's, *Anti-Drug Antibodies*). De ADA-titers waren laag en voorbijgaand, zonder aanwijzingen voor een effect op de klinische werkzaamheid en veiligheid of het farmacokinetische of farmacodynamische profiel van vutrisiran.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering wordt aanbevolen dat de patiënt al naargelang medisch aangewezen wordt gecontroleerd op klachten of symptomen van bijwerkingen en dat een passende symptomatische behandeling wordt ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige geneesmiddelen werkzaam op het zenuwstelsel, ATC-code: N07XX18

Werkingsmechanisme

Amvuttra bevat vutrisiran, een chemisch gestabiliseerd dubbelstrengs klein interfererend ribonucleïnezuur (siRNA, *small interfering RiboNucleic Acid*) dat specifiek gericht is op variant en wildtype transthyretine (TTR)-messenger-RNA (mRNA) en covalent is gebonden aan een ligand met drie residuen van *N*-acetylgalactosamine (GalNAc) om afgifte van het siRNA aan hepatocyten mogelijk te maken.

Via een natuurlijk proces dat RNA-interferentie (RNAi) wordt genoemd, veroorzaakt vutrisiran de katalytische afbraak van *TTR*-mRNA in de lever, wat resulteert in een reductie van de concentraties variant en wildtype serum-TTR-eiwit.

Farmacodynamische effecten

De gemiddelde serum-TTR was al op dag 22 afgenomen, met een gemiddelde afname van TTR dicht bij *steady state* van 73% in week 6. Bij herhaalde toediening van 25 mg eenmaal per 3 maanden bedroegen de gemiddelde afnames van de serum-TTR na 9 en 18 maanden behandeling respectievelijk 83% en 88%. Vergelijkbare afnames van TTR werden waargenomen ongeacht het genotype (V30M of niet-V30M), eerder gebruik van een TTR-stabilisator, gewicht, geslacht, leeftijd of ras.

Serum-TTR is een drager van retinol-bindend eiwit 4, dat de belangrijkste drager van vitamine A in het bloed is. Amvuttra verlaagde de vitamine A-niveaus met gemiddelde *steady-state* piek- en dalreducties van respectievelijk 70% en 63% (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Amvuttra werd onderzocht in een wereldwijd, gerandomiseerd, open-label klinisch onderzoek (HELIOS-A) bij volwassen patiënten met hATTR-amyloïdose met polyneuropathie. De patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 3:1 naar 25 mg Amvuttra (N=122) subcutaan eenmaal per 3 maanden, of 0,3 mg/kg patisiran (N=42) intraveneus eenmaal per 3 weken. De behandeling in het onderzoek werd uitgevoerd over een periode van 18 maanden, met twee analyses: in maand 9 en maand 18. Zevenennegentig procent (97%) van de met Amvuttra behandelde patiënten voltooide ten minste 18 maanden van de toegewezen behandeling (vutrisiran of patisiran). De werkzaamheidsbeoordelingen waren gebaseerd op een vergelijking van de vutrisiran-groep van het onderzoek met een externe placebogroep (placebogroep van het fase 3-onderzoek APOLLO), die bestond uit een vergelijkbare populatie patiënten met hATTR-amyloïdose met polyneuropathie. Beoordeling van non-inferioriteit van serum-TTR-reductie was gebaseerd op een vergelijking van de vutrisiran-groep met de groep met patisiran binnen het onderzoek.

Van de patiënten die Amvuttra kregen was de mediane leeftijd van de patiënten bij baseline 60 jaar (bereik: 34 tot 80 jaar), was 38% ≥ 65 jaar, en was 65% van de patiënten man. Tweeëntwintig (22) verschillende TTR-varianten waren vertegenwoordigd: V30M (44%), T60A (13%), E89Q (8%), A97S (6%), S50R (4%), V122I (3%), L58H (3%), en overige (18%). Twintig procent (20%) van de patiënten had het V30M-genotype en vroeg optreden van de symptomen (<50 jaar). Bij baseline had 69% van de patiënten ziektestadium 1 (onbelemmerde verplaatsing, milde sensorische, motorische en autonome neuropathie in de onderste ledematen) en had 31% ziektestadium 2 (assistentie bij het verplaatsen vereist, matige beperking van de onderste ledematen, bovenste ledematen en romp). Er waren geen patiënten met ziektestadium 3. Eenzestig procent (61%) van de patiënten had een eerdere behandeling met TTR-tetrameerstablisators. Volgens de classificatie van hartfalen van de New York Heart Association (NYHA) had 9% van de patiënten klasse I en had 35% klasse II. Drieëndertig procent (33%) van de patiënten voldeed aan de vooraf gedefinieerde criteria voor cardiale betrokkenheid (baseline-LV-wanddikte ≥ 13 mm zonder voorgeschiedenis van hypertensie of een aortaklepaandoening).

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid was de verandering vanaf baseline tot maand 18 in gemodificeerde Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7). Dit eindpunt is een samengestelde maat voor motorische, sensorische en autonome neuropathie, inclusief beoordelingen van motorische sterkte en reflexen, kwantitatieve sensorische testen, zenuwgeleidingsstudies en posturale bloeddruk, met een score variërend van 0 tot 304 punten, waarbij een toegenomen score wijst op een verergerde beperking.

De verandering vanaf baseline tot maand 18 in de totale score van de vragenlijst Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN) werd beoordeeld als secundair eindpunt. De Norfolk QoL-DN-vragenlijst (door de patiënt gerapporteerd) heeft domeinen met betrekking tot de dunne zenuwvezels, de dikke zenuwvezels, de functie van de autonome zenuwen, symptomen van polyneuropathie, en algemene dagelijkse levensverrichtingen, met een totale score die ligt tussen de -4 en 136, waarbij een hogere score wijst op een slechtere kwaliteit van leven.

Andere secundaire eindpunten waren loopsnelheid (10-meter-looptest) voedingstoestand (mBMI, gemodificeerde *Body Mass Index*) en door de patiënt gerapporteerd vermogen om algemene dagelijkse levensverrichtingen uit te voeren en deel te nemen aan sociaal leven (Rasch-Built Overall Disability Scale [R-ODS]).

Voor behandeling met Amvuttra in het HELIOS-A-onderzoek werden statistisch significante verbeteringen in alle eindpunten aangetoond (tabel 2 en figuur 1) gemeten vanaf baseline tot maand 9 en 18, vergeleken met de externe placebogroep van het APOLLO-onderzoek (alle $p < 0,0001$).

De tijdgemiddelde procentuele dalreductie in TTR tot en met maand 18 was 84,7% voor vutrisiran en 80,6% voor patisiran. De procentuele reductie in serum-TTR-niveaus in de vutrisiran-groep was niet inferieur (volgens vooraf gedefinieerde criteria) aan de groep met patisiran binnen het onderzoek tot en met maand 18 met een mediaan verschil van 5,3% (95%-BI: 1,2%, 9,3%)

Tabel 2: Samenvatting van de resultaten voor de klinische werkzaamheid uit het HELIOS-A-onderzoek

Eindpunt ^a	Baseline, gemiddelde (SD)		Verandering ten opzichte van baseline, LS-gemiddelde (SEM)		Amvuttra-placebo ^b Verschil tussen de behandelingen, LS-gemiddelde (95%-BI)	p-waarde
	Amvuttra N=122	Placebo ^b N=77	Amvuttra	Placebo ^b		
<i>Maand 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)	$p < 0,0001$
Norfolk QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-3,3 (1,7)	12,9 (2,2)	-16,2 (-21,7, -10,8)	$p < 0,0001$
10-meter-looptest (m/sec) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	0 (0,02)	-0,13 (0,03)	0,13 (0,07, 0,19)	$p < 0,0001$
<i>Maand 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)	$p < 0,0001$
Norfolk QoL-DN ^c	47,1 (26,3)	55,5 (24,3)	-1,2 (1,8)	19,8 (2,6)	-21,0 (-27,1, -14,9)	$p < 0,0001$
10-meter-looptest (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)	$p < 0,0001$
mBMI ^e	1.057,5 (233,8)	989,9 (214,2)	25,0 (9,5)	-115,7 (13,4)	140,7 (108,4, 172,9)	$p < 0,0001$
R-ODS ^f	34,1 (11,0)	29,8 (10,8)	-1,5 (0,6)	-9,9 (0,8)	8,4 (6,5, 10,4)	$p < 0,0001$

Afkortingen: BI=betrouwbaarheidsinterval; LS-gemiddelde=kleinstekwadratengemiddelde; mBMI=gemodificeerde bodymassindex (voedingstoestand); mNIS=gemodificeerde Neuropathy Impairment Score; QoL-DN=Quality of Life - Diabetic Neuropathy; SD=standaarddeviatie; SEM=standaardfout van het gemiddelde

^a Alle maand-9-eindpunten zijn geanalyseerd met behulp van de covariantieanalyse (ANCOVA) met multiële imputatie (MI)-methode en alle maand-18-eindpunten zijn geanalyseerd met behulp van de MMRM-methode (*mixed-effects model for repeated measures*: gemengd model voor herhaalde metingen)

^b Externe placebogroep uit het gerandomiseerde, gecontroleerde APOLLO-onderzoek

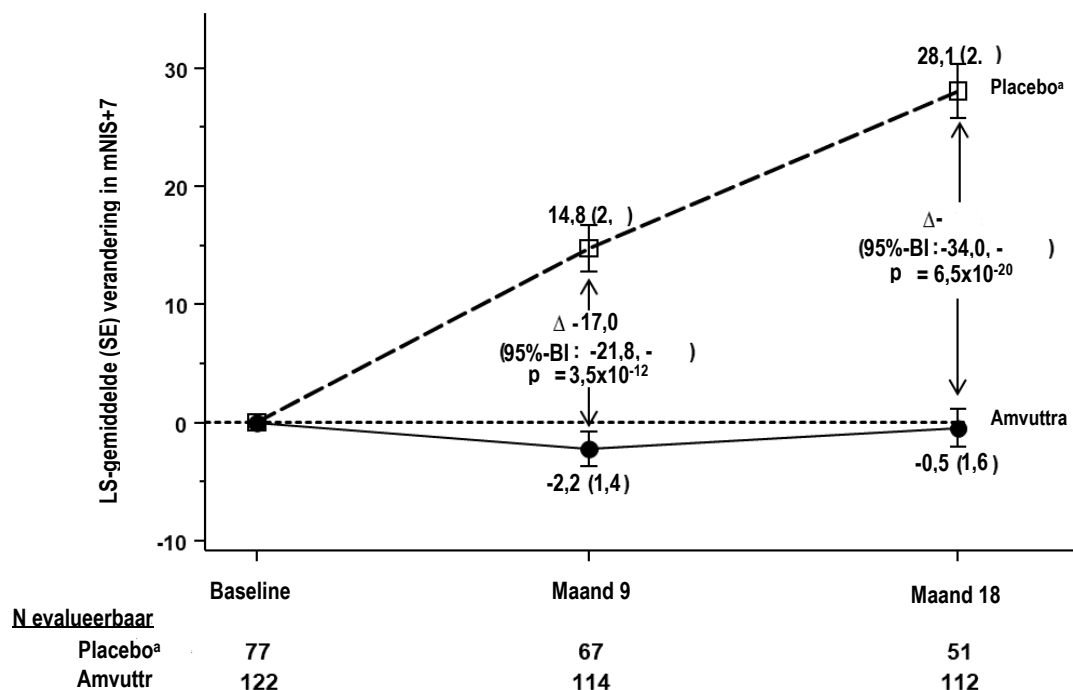
^c Een lager cijfer duidt op minder beperking/minder symptomen

^d Een hoger cijfer duidt op minder invaliditeit/minder beperking

^e mBMI: bodymassindex (BMI; kg/m²) vermenigvuldigd met serumalbumine (g/l); een hoger cijfer duidt op een betere voedingstoestand

^f Een hoger cijfer duidt op minder invaliditeit/minder beperking

Figuur 1: Verandering ten opzichte van baseline in mNIS+7 (maand 9 en maand 18)



Een afname in mNIS+7 duidt op verbetering

Δ verwijst naar het behandelingsverschil tussen de groepen, getoond als verschil in LS-gemiddelde (95%-BI) voor AMVUTTRA – externe placebo

Alle maand-9-eindpunten zijn geanalyseerd met behulp van de covariantieanalyse (ANCOVA) met multiële imputatie (MI)-methode en alle maand-18-eindpunten zijn geanalyseerd met behulp van de MMRM-methode (*mixed-effects model for repeated measures*: gemengd model voor herhaalde metingen)

^a Externe placebo-groep uit het gerandomiseerde, gecontroleerde APOLLO-onderzoek

Patiënten die Amvuttra kregen, hadden in vergelijking met placebo een vergelijkbaar voordeel qua mNIS+7- en Norfolk QoL-DN-totaalscore in maand 9 en maand 18 voor wat betreft alle subgroepen, waaronder leeftijd, geslacht, ras, regio, NIS-score, V30M-genotypestatus, eerder gebruik van een TTR-stabilisator, ziektestadium, en patiënten met of zonder vooraf gedefinieerde criteria voor cardiale betrokkenheid.

De N-terminale prohormoon-B-type-natriuretische peptide (NT-proBNP) is een prognostische marker van cardiale disfunctie. NT-proBNP-waarden bij baseline (geometrisch gemiddelde) waren 273 ng/l en 531 ng/l bij respectievelijk met Amvuttra en placebo behandelde patiënten. In maand 18 waren de geometrisch gemiddelde NT-proBNP-niveaus bij Amvuttra-patiënten afgenomen met 6%, terwijl er bij de placebo-patiënten sprake was van een stijging van 96%.

Centraal beoordeelde echocardiogrammen lieten veranderingen in de LV-wanddikte zien (LS-gemiddeld verschil: -0,18 mm [95%-BI: -0,74, 0,38]) en longitudinale belasting (LS-gemiddeld verschil: -0,4% [95%-BI: -1,2, 0,4]) met behandeling met Amvuttra in vergelijking met placebo.

Ondanks de waargenomen waarden voor NT-proBNP en LV-wanddikte, moet een klinisch voordeel met betrekking tot cardiomyopathie nog worden bevestigd.

Pediatische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met vutrisiran in alle subgroepen van pediatische patiënten met hATTR-amyloïdose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van Amvuttra werden vastgesteld door het meten van de plasma- en urineconcentraties van vutrisiran.

Absorptie

Na subcutane toediening wordt vutrisiran snel opgenomen met een tijd tot maximale plasmaconcentratie (t_{max}) van 3,0 (bereik: 2,0 tot 6,5) uur. Bij het aanbevolen doseringsschema van 25 mg eenmaal per 3 maanden subcutaan, waren de gemiddelde (% variatiecoëfficiënt [%CV]) steady-statepiekconcentraties (C_{max}), en oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve van 0 tot 24 uur (AUC_{0-24}) respectievelijk 0,12 µg/ml (64,3%) en 0,80 µg·u/ml (35,0%). Er was geen accumulatie van vutrisiran in het plasma na herhaalde toediening eenmaal per 3 maanden.

Distributie

Vutrisiran wordt voor meer dan 80% gebonden aan plasma-eiwitten over het concentratiebereik waargenomen bij mensen met een dosis van 25 mg eenmaal per 3 maanden subcutaan. De binding van vutrisiran aan plasma-eiwit was afhankelijk van de concentratie en nam af bij toenemende concentraties van vutrisiran (van 78% bij 0,5 µg/ml naar 19% bij 50 µg/ml). De populatieschatting voor het schijnbare centrale distributievolume (Vd/F) van vutrisiran bij mensen was 10,2 l (% relatieve standaardfout [RSE]=5,71%). Vutrisiran wordt na subcutane toediening voornamelijk naar de lever gedistribueerd.

Biotransformatie

Vutrisiran wordt gemetaboliseerd door endo- en exonucleasen tot korte nucleotidefragmenten van verschillende grootten in de lever. Bij de mens waren er geen belangrijke circulerende metabolieten. *In-vitro*-onderzoeken wijzen erop dat vutrisiran niet wordt gemetaboliseerd door CYP450-enzymen.

Eliminatie

Na een enkelvoudige dosis van 25 mg subcutaan was de mediane schijnbare plasmaklaring 21,4 (bereik: 19,8, 30,0) l/u. De mediane terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van vutrisiran was 5,23 (bereik: 2,24, 6,36) uur. Na een enkelvoudige subcutane dosis van 5 tot 300 mg varieerde de gemiddelde fractie in de urine uitgescheiden onveranderde werkzame stof van 15,4 tot 25,4% en varieerde de gemiddelde renale klaring van 4,45 tot 5,74 l/u voor vutrisiran.

Lineariteit/non-lineariteit

Na enkelvoudige subcutane doses in het dosisbereik van 5 tot 300 mg bleek de C_{max} van vutrisiran evenredig met de dosis te zijn, terwijl de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve van de tijd van toediening geëxtrapoleerd naar oneindig (AUC_{inf}) en de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve van de tijd van toediening tot de laatste meetbare concentratie (AUC_{last}) iets meer dan evenredig met de dosis waren.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Farmacokinetische/farmacodynamische populatieanalyses bij gezonde proefpersonen en patiënten met hATTR-amyloïdose (n=202) lieten een dosisafhankelijk verband zien tussen de voorspelde vutrisiranconcentraties in de lever en afnames in serum-TTR. De met behulp van een model voorspelde mediane piek-, dal- en gemiddelde TTR-reducties in *steady state* waren respectievelijk 88%, 86% en 87%, wat de minimale piek-tot-dal-variabiliteit over het 3-maandelijkse toedieningsinterval bevestigt. Covariantieanalyses wijzen op vergelijkbare TTR-reducties bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie of milde leverinsufficiëntie, evenals voor geslacht, ras, eerder gebruik van TTR-stabilisators, genotype (V30M of niet V30M), leeftijd en gewicht.

Speciale patiëntengroepen

Geslacht en etnische afkomst

Klinische onderzoeken identificeerden geen belangrijke verschillen in de farmacokinetische parameters of de TTR-reductie in *steady state* op grond van geslacht of ras.

Ouderen

In het HELIOS-A-onderzoek waren 46 (38%) van de met vutrisiran behandelde patiënten ≥ 65 jaar oud en van hen waren 7 (5,7%) patiënten ≥ 75 jaar oud. Er waren geen significante verschillen in de farmacokinetische parameters of TTR-reductie in *steady state* tussen patiënten < 65 jaar en ≥ 65 jaar oud.

Leverinsufficiëntie

Farmacokinetische en farmacodynamische populatieanalyses gaven geen invloed aan van een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine $\leq 1 \times \text{ULN}$ en ASAT $> 1 \times \text{ULN}$, of totaal bilirubine $> 1,0$ tot $1,5 \times \text{ULN}$ en elke ASAT) op vutrisiran-blootstelling of TTR-reductie, in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. Vutrisiran is niet onderzocht bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie.

Nierinsufficiëntie

Farmacokinetische en farmacodynamische populatieanalyses gaven geen invloed aan van een lichte of matige nierfunctiestoornis (eGFR ≥ 30 tot $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) op vutrisiran-blootstelling of TTR-reductie, in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Vutrisiran is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Algemene toxicologie

Herhaalde subcutane toediening van vutrisiran eenmaal per maand met $\geq 30 \text{ mg/kg}$ bij apen bracht de verwachte aanhoudende reducties van circulerend TTR (tot 99%) en vitamine A (tot 89%) teweeg, zonder duidelijke toxicologische bevindingen

Na herhaalde toediening om de maand gedurende maximaal 6 maanden bij ratten en 9 maanden bij apen, weerspiegelden de lichte en consistente niet-nadelige histologische veranderingen in de lever (hepatocyten, Kupffer-cellen), nieren (niertubuli), lymfeklieren en injectieplaatsen (macrofagen) de belangrijkste distributie en accumulatie van vutrisiran. Er werden echter geen toxiciteiten vastgesteld bij een meer dan 1.000- en 3.000-voudig hogere plasma-AUC, bij normalisatie naar toediening eenmaal per 3 maanden en vergeleken met de verwachte blootstelling bij de maximale aanbevolen humane dosis (MRHD, *Maximum Recommended Human Dose*).

Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

Vutrisiran vertoonde *in vitro* en *in vivo* geen genotoxisch potentieel. Onderzoek naar carcinogeniciteit is niet uitgevoerd.

Reproductietoxiciteit

Vutrisiran is niet farmacologisch actief bij ratten en konijnen, wat de voorspelbaarheid van deze onderzoeken beperkt. Niettemin had een enkelvoudige dosis van een voor ratten specifiek ortholoog van vutrisiran geen invloed op de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling in een gecombineerd onderzoek bij ratten.

Wekelijkse subcutane toedieningen van vutrisiran hadden geen invloed op de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij meer dan 300 keer de genormaliseerde MRHD. In een embryo-foetaal onderzoek met dagelijkse subcutane toediening van vutrisiran aan drachtige ratten, werden nadelige effecten waargenomen op het maternale lichaamsgewicht en de voedselconsumptie, naast

toegenomen prematuur werpen en verlies na de innesteling, bij een maternale NOAEL van 10 mg/kg/dag, wat meer dan 300 keer de genormaliseerde MRHD van 0,005 mg/kg/dag was. Gebaseerd op een ongunstige reductie van foetaal lichaamsgewicht en een toename van skeletvariëaties bij ≥ 10 mg/kg/dag, was de foetale NOAEL van vutrisiran 3 mg/kg/dag, wat 97 keer de genormaliseerde MRHD is.

In een onderzoek naar embryo-foetale ontwikkeling bij drachtige konijnen werden geen nadelige effecten op de embryo-foetale ontwikkeling waargenomen bij ≤ 30 mg/kg/dag vutrisiran, wat meer dan 1.900 keer de genormaliseerde MRHD is.

In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling had subcutane toediening van vutrisiran op elke 6^e dag geen effect op de groei en de ontwikkeling van de nakomelingen bij een NOAEL van 20 mg/kg, wat meer dan 90 keer de genormaliseerde MRHD was.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumchloride
Water voor injecties
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)
Fosforzuur (voor aanpassing van de pH).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit (type I-glas) met roestvrijstalen naald van 29 gauge met een naaldbeschermer.

Amvuttra is verkrijgbaar in verpakkingen met één voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1681/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 september 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amvutra 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
vutrisiran

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde spuit bevat vutrisirannatrium overeenkomend met 25 mg vutrisiran in 0,5 ml oplossing.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, natriumhydroxide, fosforzuur, water voor injecties.

Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

1 voorgevulde spuit.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1681/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Amvuttra

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

DEKSEL TRAY VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amvuttra 25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
vutrisiran

2. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Alnylam Netherlands B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

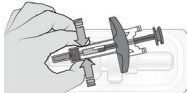
EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Subcutaan gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik



GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Amvuttra 25 mg injectie
vutrisiran
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

25 mg/0,5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Amvuttra, 25 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit vutrisiran

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Amvuttra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Amvuttra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in Amvuttra is vutrisiran.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Amvuttra wordt gebruikt voor de behandeling van een ziekte die ‘erfelijke ATTR’ (hATTR, *hereditary ATTR*) of ‘hATTR-amyloïdose’ wordt genoemd. Dit is een ziekte die in families voorkomt. hATTR-amyloïdose wordt veroorzaakt door problemen met een eiwit in het lichaam dat ‘transthyretine’ (TTR) heet. Dit eiwit wordt voornamelijk in de lever aangemaakt en vervoert vitamine A en andere stoffen door het lichaam.

Bij mensen met deze ziekte klonteren kleine vezels van het TTR-eiwit samen en vormen afzettingen die ‘amyloïden’ heten. Amyloïd kan zich rond of in de zenuwen, het hart en andere delen van het lichaam ophopen, en zo verhinderen dat ze normaal werken. Dit veroorzaakt de verschijnselen van de ziekte.

Hoe werkt Amvuttra?

Amvuttra werkt door verlaging van de hoeveelheid TTR-eiwit dat de lever maakt.

- Dit betekent dat er in het bloed minder TTR-eiwit voorkomt dat amyloïden kan vormen.
- Dit kan helpen om de gevolgen van deze ziekte te verminderen.

Amvuttra wordt alleen bij volwassenen gebruikt.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Verlaagde vitamine A-waarden in het bloed en vitaminesupplementen

Amvuttra verlaagt de hoeveelheid vitamine A in uw bloed.

Uw arts zal u vragen om dagelijks een vitamine A-supplement in te nemen. Volg de dosis vitamine A die door uw arts wordt aanbevolen.

Tekenen van een lage vitamine A-waarde kunnen zijn: problemen met het gezichtsvermogen, vooral 's nachts, droge ogen, wazig zien of troebel gezichtsvermogen.

- Als u een verandering in uw gezichtsvermogen of andere oogproblemen opmerkt terwijl u Amvuttra gebruikt, neem dan contact op met uw arts. Uw arts kan u voor een controle naar een oogspecialist sturen.

Zowel te hoge als te lage vitamine A-waarden kunnen een ongeborn kind schade toebrengen. Daarom moet bij vrouwen die zwanger kunnen worden, een zwangerschap worden uitgesloten voordat ze een behandeling met Amvuttra beginnen. Ook moeten ze effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken (zie de rubriek "Zwangerschap, borstvoeding en voorbehoedsmiddelen" hieronder).

- De vitamine A-waarden kunnen langer dan 12 maanden na de laatste dosis Amvuttra laag blijven.
- Vertel het uw arts als u van plan bent zwanger te worden. Uw arts zal u vertellen dat u moet stoppen met Amvuttra en vitamine A-supplementen. Uw arts zal ervoor zorgen dat uw vitamine A-waarden weer op een normaal niveau zijn voordat u probeert zwanger te worden.
- Vertel het uw arts als u ongepland zwanger raakt. Uw arts zal u vertellen dat u moet stoppen met Amvuttra. Tijdens de eerste 3 maanden van uw zwangerschap zal uw arts u mogelijk vertellen dat u moet stoppen met uw vitamine A-supplementen. Tijdens de laatste 6 maanden van uw zwangerschap zal uw arts u mogelijk vertellen dat u het slikken van vitamine A-supplementen moet hervatten als de vitamine A-waarden niet naar normale waarden zijn teruggekeerd, vanwege een verhoogd risico op vitamine A-tekort gedurende de laatste 3 maanden van uw zwangerschap.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Amvuttra wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Amvuttra nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Zwangerschap, borstvoeding en voorbehoedsmiddelen

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

U mag Amvuttra niet gebruiken als u zwanger bent.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Amvuttra verlaagt de vitamine A-waarde in uw bloed, en vitamine A is belangrijk voor een normale ontwikkeling van uw ongeboren kind (zie “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” hierboven).

- Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken tijdens de behandeling met Amvuttra.
- Praat met uw arts of verpleegkundige over geschikte methoden van anticonceptie.
- Zwangerschap moet worden uitgesloten voordat met de behandeling met Amvuttra mag worden begonnen.
- Vertel het uw arts als u van plan bent om zwanger te worden of als u ongepland zwanger bent geraakt. Uw arts zal u vertellen dat u moet stoppen met Amvuttra.

Borstvoeding

Het is niet bekend of vutrisiran in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uw arts zal de mogelijke voordelen van de behandeling voor u overwegen en vergelijken met de risico's van borstvoeding voor uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er wordt verondersteld dat Amvuttra geen of een verwaarloosbare invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Uw arts zal u vertellen of uw conditie u toestaat om veilig voertuigen te besturen of machines te gebruiken.

Amvuttra bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Dit geneesmiddel zal door een arts, apotheker of verpleegkundige aan u worden toegediend.

Hoeveel Amvuttra u krijgt toegediend

De aanbevolen dosering is 25 mg eenmaal per 3 maanden.

Waar de injectie wordt gegeven

Amvuttra wordt toegediend via een injectie onder de huid (‘subcutane injectie’), in uw buik, bovenarm of bovenbeen.

Hoelang Amvuttra kan worden gebruikt

Uw arts zal u vertellen hoelang u Amvuttra moet krijgen. Stop niet met de behandeling met Amvuttra, tenzij uw arts u dat zegt.

Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?

In het onwaarschijnlijke geval dat u te veel krijgt (een overdosis), zal uw arts u controleren op bijwerkingen.

Als u een dosis Amvuttra heeft overgeslagen

Als u een afspraak voor uw injectie met Amvuttra heeft gemist, neem dan zo snel mogelijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige om te regelen dat u de overgeslagen injectie alsnog krijgt toegediend.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Pijn in de gewrichten
- Pijn in de armen en benen

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Kortademigheid
- Roodheid, pijn, jeuk, blauwe plek of warmte op de plaats waar de injectie werd toegediend
- Bloeduitslagen die verhoogde waarden van het leverenzym alkalische fosfatase laten zien

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket, het deksel van de tray en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C. Niet in de vriezer bewaren.

Geneesmiddelen mogen niet door de gootsteen of de WC worden gespoeld en niet in de vuilnisbak worden gegooid. Uw medische zorgverlener zal geneesmiddelen die niet meer worden gebruikt weggooien. Als geneesmiddelen op de juiste manier worden afgevoerd, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is vutrisiran.
Elke voorgevulde spuit bevat vutrisirannatrium overeenkomend met 25 mg vutrisiran in 0,5 ml oplossing.

- De andere stoffen in dit middel zijn: natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride en water voor injecties. Natriumhydroxide en fosforzuur kunnen worden gebruikt om de pH aan te passen (zie “Amvuttra bevat natrium” in rubriek 2).

Hoe ziet Amvuttra eruit en wat zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel is een heldere, kleurloze tot gele oplossing voor injectie (injectie). Elke verpakking bevat één voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

Slovenija

Genesis Pharma Adriatic d.o.o
Tel: +385 1 5813 652
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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Amvuttra, 25 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
vutrisiran

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dienen de Samenvatting van de productkenmerken te raadplegen voor de volledige voorschrijfinformatie.

Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die bekend is met de behandeling van amyloïdose.

Dosering

De aanbevolen dosering is 25 mg vutrisiran toegediend via subcutane injectie eenmaal per 3 maanden.

Gemiste dosis

Als een dosis is overgeslagen, dien Amvuttra dan zo snel mogelijk toe. Hervat toediening eenmaal per 3 maanden, vanaf de meest recent toegediende dosis.

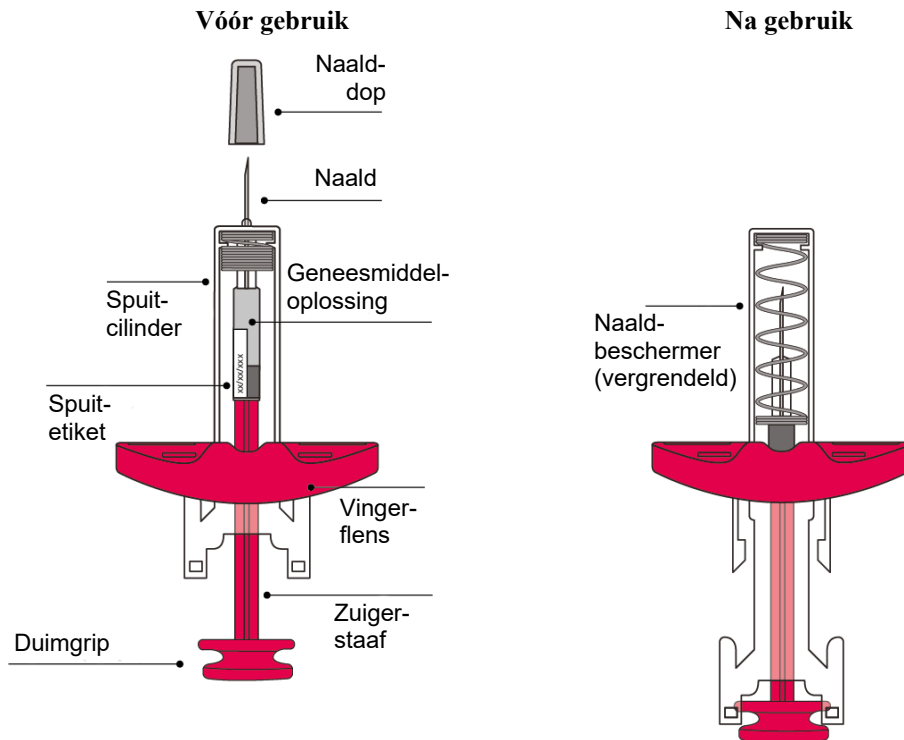
Wijze van toediening

Amvuttra is uitsluitend voor subcutaan gebruik en dient te worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Indien koel bewaard: laat de doos met Amvuttra vóór de toediening in ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur komen.

- Dien de subcutane injectie toe op een van de volgende plaatsen: de buik, bovenbenen of bovenarmen. Injecteer niet in littekenweefsel of gebieden die rood verkleurd, ontstoken of gezwollen zijn.
- Vermijd bij injectie in de buik het gebied rond de navel.
- Elke dosis van 25 mg wordt toegediend met één voorgevulde spuit. Elke voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

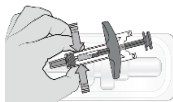
Hoe de spuit er vóór en na gebruik uitziet:



1. De spuit voorbereiden

Laat de spuit indien koel bewaard vóór gebruik gedurende 30 minuten op kamertemperatuur komen.

Haal de spuit uit de verpakking door de cilinder van de spuit vast te pakken.



Raak de zuigerstaaf **niet** aan totdat u klaar bent om te injecteren.

Amvuttra is een steriele, heldere, kleurloze tot gele oplossing zonder conserveringsmiddel. Controleer de oplossing visueel. **Niet** gebruiken indien de oplossing vaste deeltjes bevat of troebel of verkleurd is.

Controleer:

- of de spuit niet beschadigd is, zoals aanwezigheid van een barst of lekkage
- of de naalddop op de spuit bevestigd is
- de uiterste houdbaarheidsdatum op het etiket van de spuit.

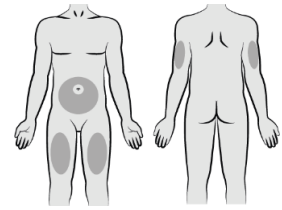
De spuit **niet** gebruiken als er problemen worden gevonden tijdens het controleren van de spuit.

2. Een injectieplaats kiezen

Kies een injectieplaats uit de volgende gebieden: de buik, bovenbenen of bovenarmen.

Vermijd:

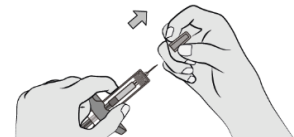
- het gebied rond de navel
- littekenweefsel of gebieden die rood verkleurd, ontstoken of gezwollen zijn.



Reinig de gekozen injectieplaats.

3. Voorbereiden voor de injectie

Houd de cilinder van de spuit vast met de ene hand. Trek de naalddop er recht af met de andere hand en gooi de naalddop onmiddellijk weg. Het is normaal dat u een druppel vloeistof aan de punt van de naald ziet.



Raak de naald **niet** aan en laat de naald niet in aanraking komen met een oppervlak.

Plaats de dop **niet** terug op de naald.

Niet gebruiken als de spuit gevallen is.

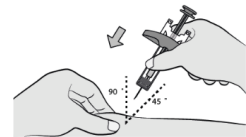
4. De injectie uitvoeren

Knijp de gereinigde huid samen.

Breng de naald volledig in de samengeknepen huid in, onder een hoek van 45-90°.

Injecteer al het geneesmiddel.

Druk de zuigerstaaf zo ver mogelijk in om de dosis toe te dienen en de naaldbeschermer te activeren.



Laat de zuigerstaaf los om de naaldbeschermer over de naald te laten komen.

Blokkeer de beweging van de zuigerstaaf **niet**.

5. De spuit weggooien

Gooi de gebruikte spuit **onmiddellijk weg** in een naaldencontainer.

