

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amvuttra 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder vutrisirannatrium tilsvarende 25 mg vutrisiran i 0,5 ml oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Klar, fargeløs til gul oppløsning (pH på cirka 7; osmolalitet 210 til 390 mOsm/kg).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Amvuttra er indisert for behandling av arvelig (arvelig) transtyretin-amyloidose (hATTR amyloidose) hos voksne pasienter med polyneuropati i stadium 1 eller stadium 2.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres under overvåkning av en lege med kunnskap om behandling av amyloidose. Behandling skal startes så tidlig som mulig i sykdomsforløpet for å forhindre akkumulering av funksjonshemming.

Dosering

Anbefalt dose av Amvuttra er 25 mg administrert via subkutan injeksjon én gang hver 3. måned.

Vitamin A-tilskudd på omtrent, men ikke mer enn, 2500 IE til 3000 IE vitamin A per dag anbefales hos pasienter som behandles med Amvuttra (se pkt. 4.4).

Beslutningen om å fortsette behandling av pasienter med sykdom med progresjon til polyneuropati i stadium 3 tas etter legens skjønn, basert på den helhetlige vurderingen av nytte og risiko.

Glemt dose

Dersom en dose blir glemt, skal Amvuttra administreres så snart som mulig. Dosering skal gjenopptas hver 3. måned etter dosen som ble sist administrert.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Det kreves ingen dosejusteringer hos pasienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (totalt bilirubin $\leq 1 \times$ den øvre grensen for normalområdet (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) $> 1 \times$ ULN, eller totalt bilirubin $> 1,0$ til $1,5 \times$ ULN og alle ASAT). Vutrisiran er ikke studert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon og skal kun brukes hos slike pasienter dersom forventede kliniske fordeler oppveier potensiell risiko (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonshastighet [eGFR] ≥ 30 til < 90 ml/minutt/1,73 m²). Vutrisiran er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt og skal kun brukes hos slike pasienter dersom forventede kliniske fordeler oppveier potensiell risiko (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Amvuttra hos barn og ungdom yngre enn 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Amvuttra er kun til subkutan bruk.

Amvuttra kan administreres av helsepersonell, pasienten eller en omsorgsperson.

Pasienter eller omsorgspersoner kan injisere Amvuttra etter at veiledning i riktig subkutan injeksjonsteknikk er gitt av helsepersonell.

Dette legemidlet er klart til bruk og kun til engangsbruk.

Inspiser løsningen visuelt for partikler og misfarging. Må ikke brukes hvis den er misfarget eller det finnes partikler i den.

Før administrasjon, dersom det oppbevares kaldt, skal den ferdigfylte sprøyten varmes opp ved at esken legges i romtemperatur i ca. 30 minutter.

- Den subkutane injeksjonen skal administreres på ett av følgende steder: abdomen, lår eller overarmer. Ved injeksjon i overarmen skal injeksjonen administreres av helsepersonell eller en omsorgsperson. Amvuttra skal ikke injiseres i arrvev eller områder som er røde, betente eller hovne.
- Ved injeksjon i abdomen skal området rundt navlen unngås.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig overfølsomhet (f.eks. anafylaksi) overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Vitamin A-mangel

Amvuttra-behandling gir redusert nivå av transtyretin (TTR)-protein i serum, som fører til redusert nivå av vitamin A (retinol) i serum (se pkt. 5.1). Vitamin A-nivåer i serum som ligger under nedre grense i normalområdet må korrigeres, og eventuelle okulære symptomer eller tegn pga. vitamin A-mangel må evalueres før behandling med Amvuttra igangsettes.

Pasienter som får Amvuttra, bør ta oralt tilskudd på omtrent, men ikke mer enn, 2500 IE til 3000 IE vitamin A per dag for å redusere potensiell risiko for okulære symptomer pga. vitamin A-mangel. Oftalmologisk undersøkelse anbefales hvis pasienter utvikler okulære symptomer som antyder

vitamin A-mangel, inkludert redusert nattsyn eller nattblindhet, vedvarende tørre øyne, øyebetennelse, hornhinnebetennelse eller sårdannelse, fortykning eller perforasjon av hornhinnen.

I løpet av de første 60 dagene av graviditeten kan både for høye eller for lave vitamin A-nivåer være assosiert med økt risiko for misdannelser hos fosteret. Derfor må graviditet utelukkes før oppstart av Amvuttra, og fertile kvinner må bruke effektive prevensjonsmidler (se pkt. 4.6). Hvis en kvinne har planer om å bli gravid, skal Amvuttra og vitamin A-tilskudd seponeres og vitamin A-nivåer i serum må overvåkes og gå tilbake til normale nivåer før kvinnen prøver å bli gravid. Vitamin A-nivåer i serum kan fortsette å være lave i mer enn 12 måneder etter siste dose med Amvuttra.

Ved en eventuelt uplanlagt graviditet skal Amvuttra seponeres (se pkt. 4.6). Ingen anbefaling kan bli gitt om å fortsette eller seponere vitamin A-tilskudd under det første trimesteret av en uplanlagt graviditet. Hvis vitamin A-tilskudd fortsettes, skal den daglige dosen ikke overstige 3000 IE per dag på grunn av mangelen på data som støtter høyere doser. Deretter bør vitamin A-tilskudd på 2500 IE til 3000 IE per dag gjenopptas i det andre og tredje trimesteret hvis vitamin A-nivåer i serum ennå ikke er gått tilbake til normalt nivå, pga. økt risiko for vitamin A-mangel i tredje trimester.

Det er ikke kjent om vitamin A-tilskudd under graviditet vil være tilstrekkelig for å forhindre vitamin A-mangel hvis den gravide kvinnen fortsatt får Amvuttra. Det er imidlertid usannsynlig at en økning av vitamin A-tilskudd til over 3000 IE per dag under graviditet korrigerer nivåer av plasmaretinol, på grunn av virkningsmekanismen til Amvuttra, og kan være skadelig for mor og foster.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Vutrisiran forventes ikke å forårsake interaksjoner eller å påvirkes av hemmere eller induktorer av cytokrom P450-enzymen, eller modulere transporteraktiviteter. Derfor forventes det ikke at vutrisiran har klinisk signifikante interaksjoner med andre legemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Behandling med Amvuttra reduserer vitamin A-nivåer i serum. Både for høye eller for lave vitamin A-nivåer kan knyttes til en økt risiko for misdannelser hos fosteret. Derfor må graviditet utelukkes før oppstart av behandling, og fertile kvinner må bruke sikker prevensjon. Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, skal Amvuttra og vitamin A-tilskudd seponeres, og vitamin A-nivåer i serum må overvåkes og gå tilbake til normale nivåer før kvinnen prøver å bli gravid (se pkt. 4.4). Vitamin A-nivåer i serum kan fortsette å være lave i mer enn 12 måneder etter siste dose med behandling.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av Amvuttra hos gravide kvinner. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). På grunn av en potensiell teratogen risiko som oppstår ved ubalanserte vitamin A-nivåer, skal Amvuttra ikke brukes under graviditet. Som et forebyggende tiltak skal vitamin A- (se pkt. 4.4) og tyroideastimulerende hormon-nivåer måles tidlig i graviditeten. Tett overvåking av fosteret må skje ved en eventuelt uplanlagt graviditet, spesielt i det første trimesteret.

Amming

Det er ukjent om vutrisiran utskilles i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av vutrisiran i melk hos dyr (se pkt. 5.3).

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandling med Amvuttra skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på Amvuttras effekt på fertilitet. Ingen påvirkning på fertilitet hos hann- eller hunndyr ble sett i dyrestudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Amvuttra har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Under den 18 måneder lange HELIOS-A behandlingsperioden var de hyppigst forekommende bivirkningene meldt hos pasienter behandlet med Amvuttra smerte i ekstremiteter (15 %) og artralgi (11 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene presenteres i henhold til MedDRAs organklasser og frekvens. Frekvensen av bivirkninger angis i henhold til følgende kategorier:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$)
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Tabell 1: Bivirkninger rapportert for Amvuttra

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné ^a	Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Svært vanlige
	Smerte i ekstremiteter	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet ^b	Vanlige
Undersøkelser	Økt alkalisk fosfatase i blodet	Vanlige
^a Inkluderer dyspné, dyspné ved anstrengelse og paroksysmal nattlig dyspné ^b Rapporterte symptomer inkluderte bloduttredelser, erytem, smerte, kløe og varme. Reaksjoner på injeksjonsstedet var milde og forbigående og førte ikke til seponering av behandling.		

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Immunogenisitet

Under den 18 måneder lange HELIOS-A behandlingsperioden utviklet 4 (3,3 %) pasienter behandlet med Amvuttra antistoffer mot legemidlet (ADA). ADA-titert var lave og forbigående uten belegg for noen innvirkning på den kliniske effekten, sikkerhetsprofilen eller de farmakokinetiske eller farmakodynamiske profilene for vutrisiran.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

I tilfelle overdose anbefales det at pasienten overvåkes som medisinsk indisert for tegn eller symptomer på bivirkninger og får adekvat symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler med virkning på nervesystemet, ATC-kode: N07XX18

Virkningsmekanisme

Amvuttra inneholder vutrisiran, en kjemisk stabilisert dobbelttrådet, kort, interfererende ribonukleinsyre (siRNA) som spesifikt rettes mot variant og villtype transtyrelin (*TTR*) budbringer-RNA (mRNA) og er kovalent bundet til en ligand som inneholder tre *N*-acetylgalaktosamin (GalNAc)-rester for å aktivere levering av siRNA til hepatocytter.

Gjennom en naturlig prosess som kalles RNA-interferens (RNAi) forårsaker vutrisiran den katalytiske nedbrytningen av *TTR* mRNA i leveren, noe som resulterer i en reduksjon av variant og villtype serum TTR-protein.

Farmakodynamiske effekter

Gjennomsnittlig serum TTR ble redusert så tidlig som dag 22, med gjennomsnittlig TTR-reduksjon til nesten steady-state på 73 % innen uke 6. Med gjentatt dosering på 25 mg én gang hver 3. måned var gjennomsnittlig reduksjon av serum TTR etter 9 og 18 måneder med behandling henholdsvis 83 % og 88 %. Lignende TTR-reduksjoner ble observert uavhengig av genotype (V30M eller non-V30M), tidligere bruk av TTR-stabilisator, vekt, kjønn, alder eller rase.

Serum TTR er en bærer av retinolbindende protein 4, som er hovedbæreren for vitamin A i blodet. Amvuttra reduserte vitamin A-nivåer med gjennomsnittlig topp- og bunnreduksjon ved steady-state på henholdsvis 70 % og 63 % (se pkt. 4.4 og 4.5).

Klinisk effekt og sikkerhet

Amvuttras effekt ble studert i en global, randomisert, åpent klinisk studie (HELIOS-A) hos voksne pasienter med hATTR amyloidose med polyneuropati. Pasientene ble randomisert 3:1 til å få 25 mg Amvuttra (N=122) subkutan én gang hver 3. måned eller 0,3 mg/kg patisiran (N=42) intravenøst én gang hver 3. uke. Behandlingsperioden for studien ble gjennomført over 18 måneder med to analyser i måned 9 og i måned 18. Nittisju prosent (97 %) av pasientene behandlet med Amvuttra fullførte minst 18 måneder med de tilordnede behandlingene (vutrisiran eller patisiran). Effektevalueringer var basert på en sammenligning av vutrisiran-armen i studien og en ekstern placebo gruppe (placeboarmen til APOLLO fase 3-studien) bestående av en lignende populasjon av pasienter med hATTR amyloidose med polyneuropati. Evaluering av ikke-inferioritet av serum TTR-reduksjon var basert på sammenligning av vutrisiran-armen og patisiran-armen innenfor studien.

Av pasientene som fikk Amvuttra, var gjennomsnittlig pasientalder ved baseline 60 år (fra 34 til 80 år), 38 % var ≥ 65 år og 65 % av pasientene var menn. Tjueto (22) ulike TTR-varianter var

representert: V30M (44 %), T60A (13 %), E89Q (8 %), A97S (6 %), S50R (4 %), V122I (3 %), L58H (3 %) og Andre (18 %). Tjue prosent (20 %) av pasientene hadde genotypen V30M og tidlig forekomst av symptomer (< 50 år). Ved baseline hadde 69 % av pasientene sykdom i stadium 1 (usvekket ambulasjon; hovedsakelig mild, sensorisk, motorisk og autonomisk nevropati i nedre lemmer), og 31 % hadde sykdom i stadium 2 (behov for hjelp med ambulasjon; moderat svekkelse i nedre lemmer, øvre lemmer og kropp). Det var ingen pasienter med sykdom i stadium 3. Seksti prosent (61 %) av pasientene hadde tidligere behandling med TTR-tetramerstabilisatorer. Ifølge New York Heart Associations (NYHA) klassifisering av hjertesvikt hadde 9 % av pasientene klasse I og 35 % hadde klasse II. Trettitre prosent (33 %) av pasientene oppfylte forhåndsdefinerte kriterier for hjertesykdom (baseline LV veggtykkelse ≥ 13 mm uten noen historie med hypertensjon eller aortaklaffsykdom).

Det primære effektendepunktet var endringen fra baseline til måned 18 på «modified Neuropathy Impairment Score +7» (mNIS+7). Dette endepunktet er et mål sammensatt av motorisk, sensorisk og autonom nevropati inkludert evalueringer av motorisk styrke, reflekser, kvantitative sensoriske tester, nerveledningsstudier og posturalt blodtrykk, hvor pasienten scorer fra 0 til 304 poeng, og hvor en økende score indikerer en forverring i svekkelse.

Endringen fra baseline til måned 18 i total score i Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (QoL-DN) ble evaluert som et sekundært endepunkt. Norfolk QoL-DN-spørreskjemaet (pasientrapportert) inkluderer spørsmål relatert til små fibre, store fibre, og autonom nervefunksjon, symptomer på polyneuropati, og dagligdagse aktiviteter, hvor den totale scoren strekker seg fra -4 til 136, hvor en økende score indikerer en svekkelse i livskvalitet.

Andre sekundære endepunkter inkluderte ganghastighet (gangtest på ti meter), ernæringsstatus (mBMI) og pasientrapportert evne til å utføre dagligdagse aktiviteter og sosial deltakelse (Rasch-Built Overall Disability Scale [R-ODS]).

Behandling med Amvuttra i HELIOS-A-studien viste statistisk signifikante forbedringer i alle endepunkter (Tabell 2 og Figur 1) målt fra baseline til måned 9 og 18, sammenlignet med den eksterne placebogruppen i APOLLO-studien (alle $p < 0,0001$).

Den tidsgjennomsnittlige bunnen av TTR-prosentreduksjon til og med måned 18 var 84,7 % for vutrisiran og 80,6 % for patisiran. Prosentreduksjonen i TTR-nivåer i serum i vutrisiran-armen var ikke-inferior (i henhold til forhåndsdefinerte kriterier) overfor patisiran-armen innenfor studien til og med måned 18 med gjennomsnittsforskjell på 5,3 % (95 % KI 1,2 %, 9,3 %).

Tabell 2: Sammendrag av kliniske effektresultater fra HELIOS-A-studien.

Endepunkt ^a	Baseline, gjennomsnitt (SD)		Endring fra baseline, LS gjennomsnitt (SEM)		Amvuttra – Placebo ^b Behandlings-forskjell, LS gjennomsnitt (95 % KI)	<i>p</i> -verdi
	Amvuttra N=122	Placebo ^b N=77	Amvuttra	Placebo ^b		
Måned 9						
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
10-meters gangtest (m/sek) ^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
Måned 18						
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
10-meters gangtest (m/sek) ^d	1,01 (0,39)	0,79 (0,32)	-0,02 (0,03)	-0,26 (0,04)	0,24 (0,15, 0,33)	<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

Forkortelser: KI = konfidensintervall; LS gjennomsnitt = minste kvadraters gjennomsnitt; mBMI = modifisert kroppsmasseindeks; mNIS = modifisert nevropatisvekkelsesscore; QoL-DN = Livskvalitet - Diabetisk nevropati; SD = standardavvik; SEM = standardfeil på gjennomsnittet

^a Alle endepunkter for måned 9 analysert med kovariansanalyse (ANCOVA) med multippel imputasjonsmetode (MI) og hele måned 18 analysert med blandet effekt-modellen for gjentatte mål (MMRM)

^b Ekstern placebo gruppe fra APOLLO randomisert kontrollert studie

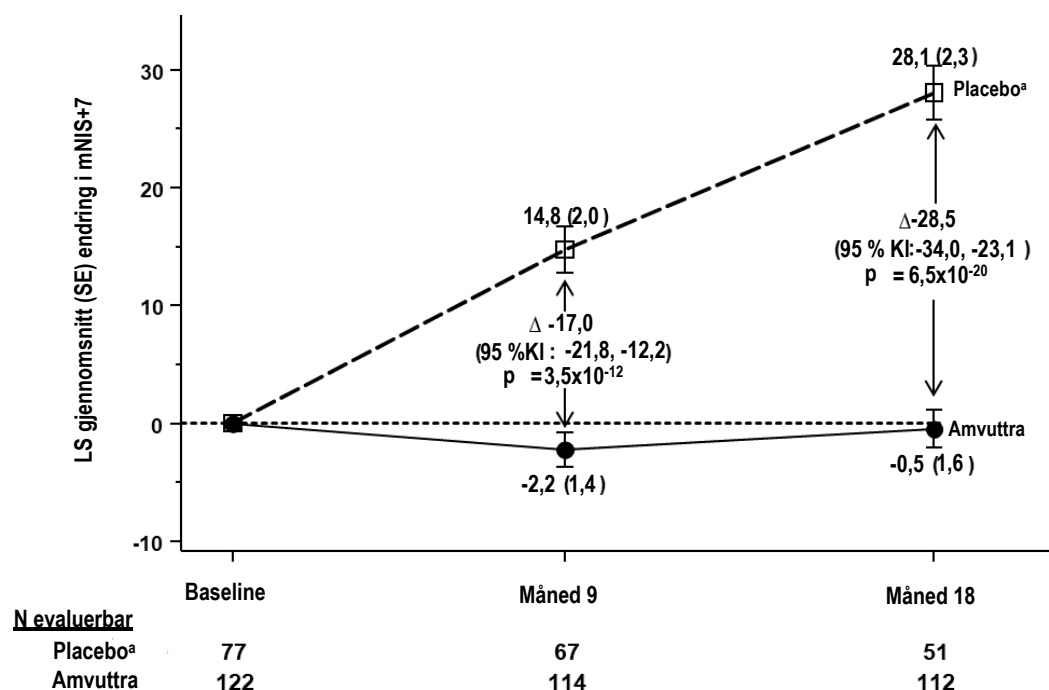
^c Et lavere tall indikerer mindre svekkelse / færre symptomer

^d Et høyere tall indikerer mindre funksjonshemming / mindre svekkelse

^e mBMI: kroppsmasseindeks (BMI; kg/m²) ganget med serumalbumin (g/liter); et høyere tall indikerer bedre ernæringsstatus

^f Et høyere tall indikerer mindre funksjonshemming/mindre svekkelse

Figur 1: Endring fra baseline i mNIS+7 (måned 9 og måned 18)



En reduksjon i mNIS+7 indikerer forbedring

Δ indikerer behandlingsforskjellen mellom grupper, vist som forskjell i LS gjennomsnitt (95 % KI) for AMVUTTRA – ekstern placebo

Alle endepunkter for måned 9 analysert med kovariansanalyse (ANCOVA) med multipl imputasjonsmetode (MI) og hele måned 18 analysert med blandet effekt-modellen for gjentatte målinger (MMRM)

^a Ekstern placebo gruppe fra APOLLO randomisert kontrollert studie

Pasienter som fikk Amvuttra opplevde lignende fordeler sammenlignet med placebo i mNIS+7 og Norfolk QoL-DN total score i måned 9 og måned 18 på tvers av alle undergrupper, inkludert alder, kjønn, rase, region, NIS-score, V30M-genotypestatus, tidligere bruk av TTR-stabilisator, sykdomsstadium og pasienter med eller uten forhåndsdefinerte kriterier for hjertesykdom.

N-terminal prohormon-B-type natriuretisk peptid (NT-proBNP) er en prognostisk biomarkør på hjertedysfunksjon. NT-proBNP-baselineverdier (geometrisk gjennomsnitt) var 273 ng/liter og 531 ng/liter hos pasienter behandlet med henholdsvis Amvuttra og placebo. Ved måned 18 var det geometriske gjennomsnittlige NT-proBNP-nivået redusert med 6 % hos Amvuttra-pasienter, mens det var en økning på 96 % hos placebopasienter.

Sentralt evaluerte ekkokardiogrammer viste endringer i LV-veggykkelse (forskjell i LS gjennomsnitt: -0,18 mm [95 % KI -0,74, 0,38]) og longitudinell deformasjon (forskjell i LS gjennomsnitt: -0,4 % [95 % KI -1,2, 0,4]) med Amvuttra-behandling sammenlignet med placebo.

Til tross for observerte verdier for NT-proBNP- og LV-veggykkelse, er ingen klinisk fordel med hensyn til kardiomyopati ennå bekreftet.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med vutrisiran i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen i hATTR amyloidose (se pkt. 4.2 for informasjon ved pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til Amvuttra ble karakterisert ved å måle plasma- og urinkonsentrasjoner av vutrisiran.

Absorpsjon

Etter subkutan administrasjon absorberes vutrisiran raskt med en tid til maksimum plasmakonsentrasjon ($t_{\max}$) på 3,0 (område: 2,0 til 6,5) timer. Ved anbefalt doseringsregime på 25 mg én gang hver 3 måned subkutan var gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisiens [%CV]) toppkonsentrasjoner ved steady-state ($C_{\max}$) og området under konsentrasjonstidskurven fra 0 til 24 timer (AUC_{0-24}) henholdsvis 0,12 µg/ml (64,3 %) og 0,80 µg·time/ml (35,0 %). Det var ingen akkumulering av vutrisiran i plasma etter gjentatt kvartalsvis dosering.

Distribusjon

Vutrisiran bindes mer enn 80 % til plasmaproteiner over konsentrasjonsområdet observert hos mennesker med dosen på 25 mg én gang hver 3. måned, subkutan. Vutrisirans plasmaproteinbinding var konsentrasjonsavhengig og ble redusert med økte konsentrasjoner av vutrisiran (fra 78 % ved 0,5 µg/ml til 19 % ved 50 µg/ml). Populasjonsestimatet for det tilsynelatende sentralromvolumet av distribusjon (V_d/F) av vutrisiran hos mennesker var 10,2 liter (% relativ standardfeil [RSE] = 5,71 %). Vutrisiran distribueres hovedsakelig til leveren etter subkutan dosering.

Biotransformasjon

Vutrisiran omdannes med endo- og ekso-nukleaser til korte nukleotidfragmenter av varierende størrelser i leveren. Det var ingen større sirkulerende metabolitter hos mennesker. In vitro-studier viser at vutrisiran ikke gjennomgår metabolisme av CYP450-enzymmer.

Eliminasjon

Etter en enkeltdose subkutan på 25 mg var den gjennomsnittlige tilsynelatende plasmaclearance på 21,4 (område: 19,8, 30,0) liter/time. Gjennomsnittlig terminal eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) av vutrisiran var 5,23 (område: 2,24, 6,36) timer. Etter en enkeltdose subkutan på 5 til 300 mg varierte gjennomsnittsfraksjonen av uendret virkestoff eliminert i urin fra 15,4 til 25,4 %, og gjennomsnittlig nyreclearance varierte fra 4,45 til 5,74 liter/time for vutrisiran.

Linearitet/ikke-linearitet

Etter enkeltdoser subkutan over doseområdet 5 til 300 mg viste det seg at vutrisiran $C_{\max}$ var doseproporsjonal, mens området under konsentrasjonstidskurven fra tidspunktet for dosering ekstrapolert til det uendelige (AUC_{inf}) og området under konsentrasjonstidskurven fra tidspunktet for dosering til den sist målbare konsentrasjonen (AUC_{sis}) var noe mer enn doseproporsjonal.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Farmakokinetiske/farmakodynamiske populasjonsanalyser hos friske studiepersoner og pasienter med hATTR amyloidose (n=202) viste et doseavhengig forhold mellom predikerte leverkonsentrasjoner av vutrisiran og reduksjoner i TTR i serum. De modellpredikerte mediane topp-, bunn- og gjennomsnittsreduksjonene i TTR ved steady-state var henholdsvis 88 %, 86 % og 87 %, som bekreftet minimal variabilitet fra topp til bunn gjennom doseringsintervallet på 3 måneder. Kovariatanalyse indikerte lignende TTR-reduksjon hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon eller lett nedsatt leverfunksjon, også etter kjønn, rase, tidligere bruk av TTR-stabilisatorer, genotype (V30M eller ikke-V30M), alder og vekt.

Spesielle populasjoner

Kjønn og rase

Kliniske studier identifiserte ikke signifikante forskjeller i steady-state i farmakokinetiske parametere eller TTR-reduksjon i henhold til kjønn eller rase.

Eldre pasienter

I HELIOS-A-studien var 46 (38 %) pasienter behandlet med vutrisiran ≥ 65 år, og av disse var 7 (5,7 %) pasienter ≥ 75 år. Det var ingen signifikante forskjeller ved steady-state for farmakokinetiske parametere eller i TTR-reduksjon mellom pasienter < 65 år og ≥ 65 år.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske og farmakodynamiske populasjonsanalyser indikerte at lett nedsatt leverfunksjon (totalt bilirubin $\leq 1 \times$ ULN og ASAT $> 1 \times$ ULN, eller totalt bilirubin $> 1,0$ til $1,5 \times$ ULN og alle ASAT) hadde ingen påvirkning på eksponering for vutrisiran eller TTR-reduksjon sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Vutrisiran har ikke blitt studert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske og farmakodynamiske populasjonsanalyser indikerte at lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR ≥ 30 til < 90 ml/minutt/1,73 m²) hadde ingen påvirkning på eksponering for vutrisiran eller TTR-reduksjon sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon. Vutrisiran har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Generell toksikologi

Gjentatt subkutan administrasjon av vutrisiran ved ≥ 30 mg/kg én gang i måneden hos aper ga forventede vedvarende reduksjoner i sirkulerende TTR (opptil 99 %) og vitamin A (opptil 89 %) uten tilsynelatende toksikologiske funn.

Etter gjentatt dosering én gang i måneden i opptil 6 måneder hos rotter og 9 måneder hos aper avspeilte de milde og konsistente ikke-negative histologiske endringene i leveren (hepatocytter, Kupffer-celler), nyrene (nyretubuli), lymfenoder og injeksjonssteder (makrofager) hovedfordelingen og akkumuleringen av vutrisiran. Ingen toksisiteter ble imidlertid identifisert ved opptil mer enn 1000 og 3000 ganger høyere plasma-AUC når normalisert til kvartalsvis dosering og sammenlignet med forventet eksponering ved maks. anbefalt dose for mennesker [MRHD].

Genotoksisitet/karsinogenitet

Vutrisiran viste ikke et genotoksisk potensial *in vitro* og *in vivo*. Vutrisiran var ikke karsinogent hos rotter og hos hannmus. Hos hunnmus som fikk 3, 9 eller 18 mg/kg vutrisiran én gang i måneden, ble en statistisk signifikant doseavhengig trend med kombinerte hepatocellulære adenomer og karsinomer observert med ukjent relevans for mennesker. Det karsinogene potensialet til vutrisiran anses som lavt dersom alle toksisitetsdata tas i betraktning.

Reproduksjonstoksitet

Vutrisiran er ikke farmakologisk aktiv hos rotter og kaniner, noe som begrenser predikтивiteten til disse undersøkelsene. Likevel hadde ikke en enkeltdose med en rottespesifikk ortolog av vutrisiran noen effekt på fertiliteten og tidlig embryonisk utvikling i en kombinert studie av rotter.

Ukentlige subkutane administrasjoner av vutrisiran påvirket ikke fertilitet og tidlig embryoutvikling ved mer enn 300 ganger den normaliserte MRHD. I en embryo-fosterstudie med daglig subkutan administrasjon av vutrisiran i drektige rotter ble bivirkninger på maternell kroppsvekt, matinntak, økt

prematur fødsel og tap etter implantasjon observert i mindre grad med et maternelt NOAEL på 10 mg/kg/dag, som var mer enn 300 ganger den normaliserte MRHD på 0,005 mg/kg/dag. Basert på en negativ reduksjon i fosterets kroppsvekt og økte skjelettvariasjoner på ≥ 10 mg/kg/dag var fosterets NOAEL av vutrisiran 3 mg/kg/dag, som er 97 ganger den normaliserte MRHD.

I en embryo-fosterstudie hos drektige kaniner ble ingen bivirkninger på embryo-fosterutvikling observert ved ≤ 30 mg/kg/dag vutrisiran, som er mer enn 1900 ganger normalisert MRHD.

I en prenatal-postnatal utviklingsstudie hadde subkutan administrasjon av vutrisiran hver 6. dag ingen effekt på vekt og utvikling av avkommet med NOAEL på 20 mg/kg, som var mer enn 90 ganger normalisert MRHD.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

Natriumhydroksid (for pH-justering)
Fosforsyre (for pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

I mangel på kompatibilitetsstudier skal ikke dette legemidlet blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt sprøyte (glass type I) med rustfri 29-gauge nål med nålebeskytter.

Amvuttra fås i pakker som inneholder én ferdigfylt sprøyte til engangsbruk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1681/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15 september 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Amvuttra 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
vutrisiran

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder vutrisirannatrium tilsvarende 25 mg vutrisiran i 0,5 ml oppløsning.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, natriumhydroksid, fosforsyre, vann til injeksjonsvæsker

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

25 mg/0,5 ml

1 ferdigfylt sprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

Kun til engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1681/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Amvuttra

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
LOKK PÅ BRETT MED FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amvuttra 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
vutrisiran

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Alnylam Netherlands B.V.

3. UTLØPSDATO

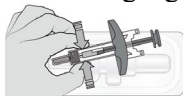
EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Subkutan bruk
25 mg/0,5 ml
Kun til engangsbruk



MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Amvuttra 25 mg injeksjon
vutrisiran
SC

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

25 mg/0,5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Amvuttra 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte vutrisiran

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Amvuttra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Amvuttra
3. Hvordan du bruker Amvuttra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Amvuttra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Amvuttra er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Amvuttra er vutrisiran.

Hva Amvuttra brukes mot

Amvuttra er et legemiddel som brukes til behandling av en sykdom som kalles “arvelig ATTR” eller “hATTR amyloidose”. Dette er en sykdom som rammer familier. hATTR amyloidose forårsakes av problemer med et protein i kroppen som kalles “transtyrelin” (TTR). Dette proteinet produseres hovedsakelig i leveren og transporterer vitamin A og andre stoffer rundt i kroppen.

Hos mennesker med denne sykdommen kan små fibre av TTR-protein klumpe seg sammen og danne avleiringer som kalles “amyloid”. Amyloid kan dannes rundt eller i nerver, hjertet og andre steder i kroppen, og forhindre dem i å fungere normalt. Dette forårsaker symptomer på sykdommen.

Hvordan Amvuttra virker

Amvuttra virker ved å redusere mengden av TTR-proteiner som dannes av leveren, noe som betyr at det blir mindre TTR-protein i blodet som kan danne amyloid. Dette kan bidra til å redusere effektene av denne sykdommen.

Amvuttra skal kun brukes av voksne.

2. Hva du må vite før du bruker Amvuttra

Bruk ikke Amvuttra

- Dersom du er allergisk overfor vutrisiran eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker dette legemidlet dersom du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Senkede nivåer av vitamin A i blodet, og vitamintilskudd

Amvuttra reduserer mengden av vitamin A i blodet ditt.

Legen vil be deg om å ta et daglig vitamin A-tilskudd. Følg vitamin A-dosen anbefalt av legen din. Tegn på vitamin A-mangel kan inkludere: synsproblemer, spesielt om natten, tørre øyne, slørete eller tåkete syn.

- Hvis du merker en endring i synet eller andre øyeproblemer mens du bruker Amvuttra, må du snakke med legen din. Legen din kan henvise deg til en øyespesialist for en sjekk om nødvendig.

Både for høye og for lave nivåer av vitamin A kan skade utviklingen av det ufødte barnet. Derfor skal fertile kvinner utelukke at de er gravide før de begynner behandling med Amvuttra, og de skal bruke et effektivt prevensjonsmiddel (se avsnitt «Graviditet, amming og prevensjonsmidler» nedenfor).

- Vitamin A-nivåer kan forbli lave i mer enn 12 måneder etter siste dose med Amvuttra.
- Fortell legen din dersom du planlegger å bli gravid. Legen vil be deg om å slutte å ta Amvuttra og vitamin A-tilskudd. Legen vil også forsikre seg om at vitamin A-nivået ditt har gått tilbake til normalt før du prøver å bli gravid.
- Fortell lege dersom du er blitt gravid uten å ha planlagt det. Legen vil be deg om å slutte å ta Amvuttra. I løpet av de første 3 månedene av graviditeten kan det hende at legen din ber deg slutte å ta vitamin A-tilskudd. I løpet av de siste 6 månedene av graviditeten kan det hende at legen din ber deg gjenoppta bruk av vitamin A-tilskudd hvis vitamin A-nivåene ikke er gått tilbake til det normale, siden det er en økt risiko for vitamin A-mangel de siste 3 månedene av graviditeten.

Barn og ungdom

Amvuttra er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Amvuttra

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og prevensjonsmidler

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Graviditet

Du skal ikke bruke Amvuttra dersom du er gravid.

Fertile kvinner

Amvuttra vil redusere vitamin A-nivåene i blodet ditt. Vitamin A er viktig for en normal utvikling av det ufødte barnet (se “Advarsler og forsiktighetsregler” over).

- Hvis du er en fertil kvinne, må du bruke effektiv prevensjon under behandling med Amvuttra.
- Snakk med lege eller sykepleier om egnede prevensjonsmidler.
- Graviditet må utelukkes før oppstart av behandling med Amvuttra.
- Fortell legen din dersom du planlegger å bli gravid eller dersom du får en uplanlagt graviditet. Legen vil be deg om å slutte å ta Amvuttra.

Amming

Det er ikke kjent om vutrisiran går over i morsmelk. Legen din vil vurdere de potensielle fordelene med behandling for deg – sammenlignet med risikoene for barnet ditt ved amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er usannsynlig at Amvuttra vil påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Legen vil bestemme om tilstanden din tillater at du kjører kjøretøy og bruker maskiner.

Amvuttra inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ml, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Amvuttra

Amvuttra kan injiseres av deg selv eller av en omsorgsperson eller helsepersonell.

Legen eller helsepersonell viser deg og/eller din omsorgsperson hvordan en dose med Amvuttra skal klargjøres og injiseres før du/dere gjør det selv.

Les “Bruksanvisning” på slutten av dette pakningsvedlegget for instruksjoner om hvordan Amvuttra skal brukes.

Hvor mye Amvuttra du skal bruke

Den anbefalte dosen er 25 mg én gang hver 3. måned.

Hvordan injeksjonen settes

Amvuttra settes som injeksjon under huden (“subkutan injeksjon”) i mageområdet (abdomen), overarmen (hvis noen andre setter injeksjonen) eller låret.

Hvor lenge du skal bruke Amvuttra

Legen vil fortelle deg hvor lenge du behøver å bruke Amvuttra. Behandling med Amvuttra skal ikke avsluttes med mindre legen ber deg om det.

Dersom du tar for mye av Amvuttra

Det er lite sannsynlig at du tar for mye. Kontakt lege eller apotek ved en eventuell overdose, selv om du ikke har noen symptomer. Legen vil overvåke deg med hensyn på bivirkninger.

Dersom du har glemt å ta Amvuttra

Dersom du har glemt en dose, injiser Amvuttra så snart som mulig. Fortsett deretter med dosering hver 3. måned fra sist injiserte dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Fortell lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- Smerte i leddene
- Smerte i armer og ben

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- Kortpustethet (dyspné)
- Rødhet, smerte, kløe, bloduttredelser eller varme der injeksjonen ble satt
- Blodprøver som viser økning i et leverenzym som heter alkalisk fosfatase

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Amvuttra

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og eskelokket etter “EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Amvuttra

- Virkestoffet er vutrisiran.
Hver ferdigfylte sprøyte inneholder vutrisirannatrium tilsvarende 25 mg vutrisiran i 0,5 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er: natriumdihydrogenfosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker. Natriumhydroksid og fosforsyre kan brukes til å justere pH (se “Amvuttra inneholder natrium” i avsnitt 2).

Hvordan Amvuttra ser ut og innholdet i pakningen

Dette legemidlet er en klar, fargeløs til gul injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon). Hver pakke inneholder én ferdigfylt sprøyte til éngangsbruk.

Innehaver av markedsføringstillatelse og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Lietuva

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

BRUKSANVISNING
Amvuttra 25 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
utrisiran
Enkeltdose ferdigfylt sprøyte med nålebeskytter

Les denne bruksanvisningen før bruk av denne ferdigfylte sprøyten.

Bli kjent med den ferdigfylte sprøyten

Den ferdigfylte sprøyten (kalt “sprøyten”) er kun til engangsbruk.

Tilførselsvei og bruksmåte

Hver eske inneholder én Amvuttra-sprøyte til engangsbruk. Hver Amvuttra-sprøyte inneholder 25 mg vutrisiran til injeksjon under huden (subkutan injeksjon) én gang hver 3. måned.

Legen eller helsepersonell viser deg og/eller din omsorgsperson hvordan en dose med Amvuttra skal klargjøres og injiseres før du/dere gjør det selv. Kontakt helsepersonellet eller legen for mer veiledning og støtte ved behov.

Ta vare på denne bruksanvisningen til sprøyten har blitt brukt.

Hvordan du oppbevarer Amvuttra

Oppbevares ved **høyst 30 °C**.

Skal ikke fryses.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Viktige advarsler

Skal **ikke** brukes dersom esken er skadet eller viser tegn på manipulering.

Ikke bruk sprøyten hvis den har falt ned på en hard overflate.

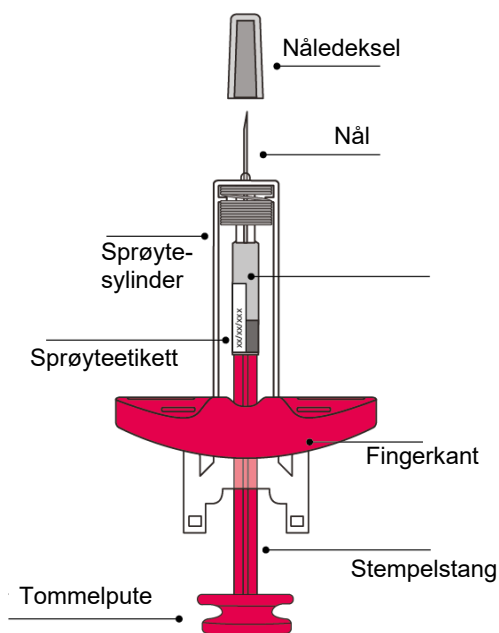
Ikke rør stempelstangen før du er klar til å injisere.

Ikke ta av nåledekselet før rett før injeksjon.

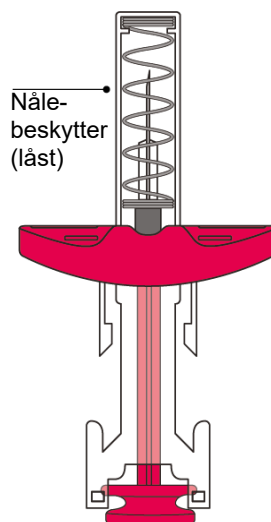
Ikke sett dekslet på sprøyten igjen på noe som helst tidspunkt.

Hvordan sprøyten ser ut før og etter bruk:

Før bruk



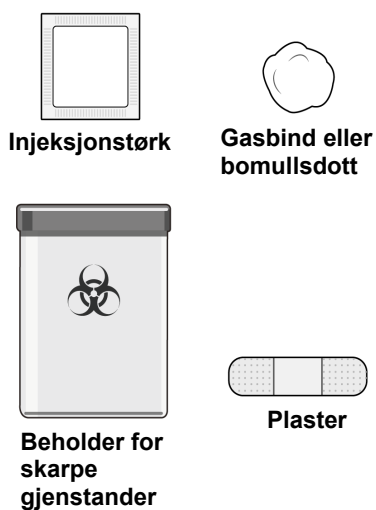
Etter bruk



Trinn 1: Finn fram utstyr

Finn fram og sett følgende utstyr (ikke vedlagt) på en ren, jevn overflate:

- Injeksjonstørk
- Gasbind eller bomullsdott
- Plaster
- Beholder for skarpe gjenstander



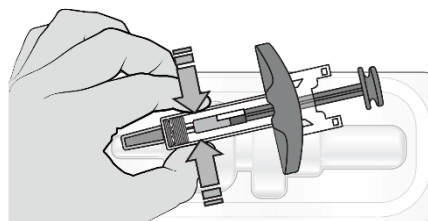
Trinn 2: Klargjør sprøyten

Hvis lagret kaldt, la sprøyten varmes til romtemperatur i minst 30 minutter før bruk.

Ikke varm opp sprøyten på noen annen måte, f.eks. mikrobølgeovn, varmt vann eller nær andre varmekilder.

Ta ut sprøyten fra pakken ved å ta tak i sprøytesylindren.

Ikke rør stempelstangen før du er klar til å injisere.



Ikke bruk sprøyten hvis den har falt ned på en hard overflate.

Ikke ta av nåledekselet før rett før injeksjon.

Trinn 3: Inspiser sprøyten

Kontroller:

- ✓ at sprøyten ikke er skadet, for eksempel med sprekker eller lekkasje
- ✓ at nåledekselet er intakt og koblet til sprøyten
- ✓ at legemiddeloppløsningen i sprøyten er klar og fargeløs til gul
- ✓ at det står "Amvuttra 25 mg" på sprøyteetiketten
- ✓ utløpsdato på sprøyteetikett.

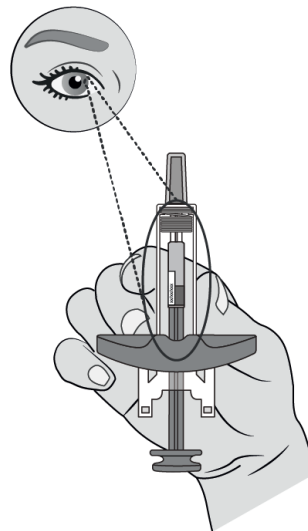
Det er normalt å se luftbobler inni sprøyten.

Ikke bruk sprøyten hvis det oppdages noe problem ved kontroll av sprøyten og legemiddeloppløsningen.

Skal **ikke** brukes etter utløpsdatoen.

Skal **ikke** brukes dersom legemiddeloppløsningen inneholder partikler eller dersom den er grumsete eller misfarget.

Kontakt helsepersonell dersom problemer oppdages.

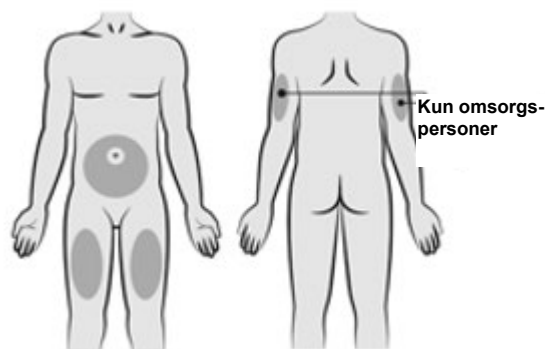


Trinn 4: Velg injeksjonssted

Velg injeksjonssted fra ett av følgende steder:

- Mageområdet (abdomen), unntatt mindre enn 5 cm fra navlen.
- Forsiden av lårene.
- Dersom noen andre gir injeksjonen, kan baksiden av overarmene også brukes.

Ikke injiser i områder hvor huden er øm, rød, hoven, hard, har blåmerker eller som er mindre enn 5 cm fra navlen.



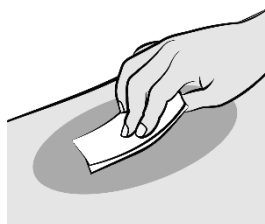
Trinn 5: Gjør klar til injeksjon

Vask hendene med såpe og vann og tørk dem godt med et rent håndkle.



Rengjør det valgte injeksjonsstedet med et injeksjonstørk.

La huden lufttørke før injeksjon. Unngå å berøre eller blåse på injeksjonsstedet etter rengjøring.

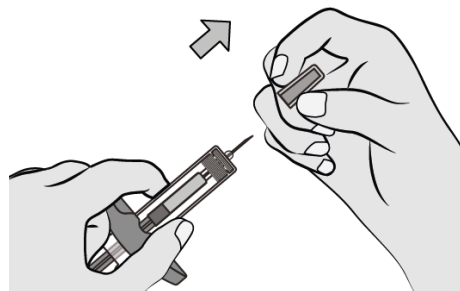


Trinn 6: Ta av nåledekselet

Hold sprøytesylinderen med én hånd.

Trekk nåledekselet rett av med den andre hånden og kast nåledekselet umiddelbart.

Det er normalt å se en dråpe med væske på spissen av nålen.



Ikke rør nålen eller la den komme i berøring med noen overflate.

Ikke sett dekselet på sprøyten igjen.

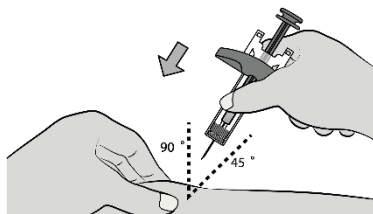
Ikke trekk i stempelstangen.

Ikke bruk sprøyten hvis den har falt ned på en hard overflate

Trinn 7: Stikk inn nålen

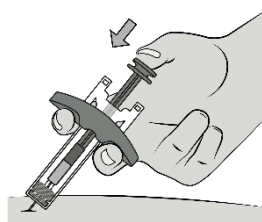
Bruk den ledige hånden og klem forsiktig sammen den rengjorte huden rundt injeksjonsstedet slik at den dannes en hudfold til injeksjonen.

Stikk nålen helt inn i den sammenklemte huden i 45–90° vinkel.



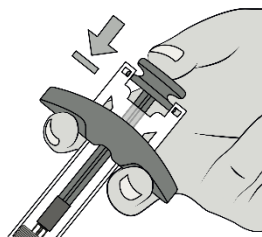
Trinn 8: Injisere legemidlet

Bruk tommelputen og skyv inn stempelstangen mens du griper rundt fingerkanten.



Skyv stempelstangen helt inn, så langt den går, for å injisere all legemiddelopløsning.

Stempelstangen må skyves **helt inn** for å injisere dosen.



Trinn 9: Slipp stempelstangen

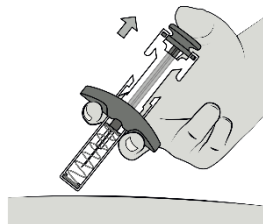
Slipp stempelstangen for å dekke nålen.

Fjern sprøyten fra huden.

Ikke blokker stempelstangens bevegelse.

Ikke trekk ned nålebeskytteren.

Nålebeskytteren dekker nålen
automatisk.



Trinn 10: Kontroller injeksjonsstedet

Det kan være en liten mengde blod eller væske på injeksjonsstedet.

Press i så fall gasbind eller en bomullsdott mot injeksjonsstedet til en eventuell blødning stopper.

Unngå å gni på injeksjonsstedet.

Trinn 11: Kast sprøyten

Kast umiddelbart den brukte sprøyten i en beholder for skarpe gjenstander

Bruk kun en beholder for skarpe gjenstander til å kaste sprøyter i.

