

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amvuttra 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułkostrzykawka zawiera wutrisyran sodu, w ilości równoważnej 25 mg wutrisyranu, w 0,5 ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Przezroczysty roztwór, bezbarwny do żółtego (pH: około 7; osmolalność: 210–390 mOsm/kg).

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Amvuttra jest wskazany do stosowania w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR, ang. *hereditary transthyretin-mediated amyloidosis*) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Terapia powinna być rozpoczęta pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu amyloidozy. Leczenie należy rozpocząć możliwie najwcześniej w przebiegu choroby, aby zapobiec progresji niepełnosprawności.

#### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Amvuttra to 25 mg we wstrzyknięciu podskórnym co 3 miesiące.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Amvuttra wskazane jest uzupełnianie witaminy A w dawce wynoszącej, ale nie przekraczającej, od 2500 IU do 3000 IU witaminy A na dobę (patrz punkt 4.4).

O dalszym leczeniu pacjentów, u których choroba postępuje do polineuropatii w III stadium zaawansowania, powinien zdecydować lekarz na podstawie ogólnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.

#### *Pominięcie dawki*

W razie pominięcia dawki należy jak najszybciej podać produkt leczniczego Amvuttra. Podanie leku należy powtarzać co 3 miesiące, począwszy od ostatnio podanej dawki.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat (patrz punkt 5.2).

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita  $\leq 1$  x górna granica normy (GGN) i aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)  $> 1$  x GGN lub bilirubina całkowita od  $> 1,0$  do  $1,5$  x GGN i jakakolwiek wartość AspAT). Nie badano stosowania wutrisyranu u pacjentów z zaburzeniami wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i w związku z tym nie należy go podawać tym pacjentom, chyba że przewidywane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko (patrz punkt 5.2).

### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek [szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. *estimated glomerular rate*) od  $\geq 30$  do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]. Nie badano stosowania wutrisyranu u pacjentów z zaburzeniami nerek o nasileniu ciężkim lub z krańcową niewydolnością nerek i w związku z tym nie należy go podawać tym pacjentom, chyba że przewidywane korzyści kliniczne przewyższają ryzyko (patrz punkt 5.2).

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Amvuttra u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

## Sposób podawania

Produkt leczniczy Amvuttra jest przeznaczony wyłącznie do stosowania podskórnego. Produkt leczniczy Amvuttra powinien być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego.

Ten produkt jest gotowy do użycia i przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Obejrzyć roztwór pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwień. Nie stosować w razie stwierdzenia przebarwienia lub obecności cząstek stałych.

W przypadku przechowywania w warunkach chłodniczych, przed podaniem ampułkostrzykawkę w opakowaniu pozostawić do ogrzania w temperaturze pokojowej na około 30 minut.

- Wstrzyknięcie podskórne należy podawać w jedno z następujących miejsc: brzuch, uda lub ramiona. Produktu leczniczego Amvuttra nie należy wstrzykiwać w tkankę bliznowatą ani w miejsca, gdzie skóra jest zaczerwieniona, występuje stan zapalny lub obrzęk.
- W przypadku wstrzykiwania w brzuch, należy unikać okolicy pępka.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Ciężka nadwrażliwość (np. anafilaksja) na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Niedobór witaminy A

W wyniku zmniejszenia stężenia białka o nazwie transtyretyna (TTR) w surowicy stosowanie produktu leczniczego Amvuttra prowadzi do zmniejszenia stężenia witaminy A (retinolu) w surowicy (patrz punkt 5.1). Jeżeli stężenie witaminy A w surowicy pacjenta jest poniżej dolnej granicy normy, to przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Amvuttra należy je przywrócić do wartości

prawidłowych, a ponadto pacjenta należy przebadać pod kątem wszelkich objawów lub oznak zaburzeń narządu wzroku związanych z niedoborem witaminy A.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Amvuttra powinni w ramach suplementacji przyjmować doustnie około, ale nie więcej niż od 2500 IU do 3000 IU witaminy A na dobę, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia objawów ze strony narządu wzroku z powodu niedoboru witaminy A. W razie objawów ze strony narządu wzroku wskazujących na niedobór witaminy A, na przykład upośledzonego widzenia w nocy lub ślepoty nocnej, uporczywego zespołu suchego oka, zapalenia oka, zapalenia lub owrzodzenia rogówki, pogrubienia rogówki lub perforacji rogówki, zaleca się przeprowadzenie badania okulistycznego.

Podczas pierwszych 60 dni ciąży zbyt duże lub za małe stężenie witaminy A może zwiększać ryzyko wad wrodzonych płodu. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Amvuttra należy u pacjentki wykluczyć ciążę, a kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6). Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę, należy przed podjęciem takiej próby przerwać leczenie produktem leczniczym Amvuttra oraz suplementację witaminy A i kontrolować stężenie witaminy A w surowicy, dopóki nie powróci ono do wartości prawidłowych. Stężenie witaminy A w surowicy może pozostawać zmniejszone przez ponad 12 miesięcy po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Amvuttra.

W razie nieplanowanej ciąży leczenie produktem leczniczym Amvuttra należy przerwać (patrz punkt 4.6). Nie można podać zaleceń w kwestii kontynuacji lub przerwania suplementacji witaminy A podczas pierwszego trymestru nieplanowanej ciąży. W przypadku kontynuacji suplementacji witaminy A, dzienna dawka nie powinna przekraczać 3000 IU na dobę w związku z brakiem danych uzasadniających stosowanie większych dawek. Następnie, ze względu na zwiększone ryzyko niedoboru witaminy A w trzecim trymestrze ciąży, należy wznowić uzupełnianie witaminy A w dawce od 2500 IU do 3000 IU, w drugim i w trzecim trymestrze ciąży, jeżeli stężenie witaminy A nie powróciło jeszcze do wartości prawidłowych.

Nie wiadomo, czy suplementacja witaminy A w okresie ciąży będzie wystarczająca, aby zapobiec niedoborowi witaminy A, jeśli kobieta ciężarna będzie kontynuować przyjmowanie produktu leczniczego Amvuttra. Jednakże, ze względu na mechanizm działania produktu Amvuttra, jest mało prawdopodobne, aby zwiększenie suplementacji witaminy A do ponad 3000 IU na dobę w okresie ciąży wyrównało stężenie retinolu w osoczu, a może być szkodliwe dla matki i płodu.

#### Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na ml, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji. Nie oczekuje się, aby wutrisyran powodował interakcje lub aby na jego działanie miały wpływ inhibitory lub induktory enzymów cytochromu P450, ani aby modulował aktywność transporterów. W związku z tym nie oczekuje się, aby wutrisyran wchodził w klinicznie istotne interakcje w innymi produktami leczniczymi.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Leczenie produktem leczniczym Amvuttra powoduje zmniejszenie stężenia witaminy A w surowicy. Zarówno zbyt duże, jak i za małe stężenie witaminy A może zwiększać ryzyko wad wrodzonych płodu. W związku z tym przed rozpoczęciem leczenia u pacjentki należy wykluczyć ciążę, a kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę, przed podjęciem takiej próby należy przerwać leczenie produktem leczniczym Amvuttra oraz suplementację witaminy A i kontrolować stężenie witaminy A w surowicy, dopóki nie powróci ono do

wartości prawidłowych (patrz punkt 4.4). Stężenie witaminy A w surowicy może pozostawać zmniejszone przez ponad 12 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leczenia.

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Amvuttra u kobiet w okresie ciąży. Wyniki badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu na rozrodczość są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Ze względu na ryzyko działania teratogennego wynikającego z niewyrównanego stężenia witaminy A, produktu leczniczego Amvuttra nie należy stosować u kobiet w ciąży. Jako środek ostrożności, we wczesnym okresie ciąży należy zbadać stężenie hormonu tyreotropowego oraz witaminy A (patrz punkt 4.4). Płód należy bardzo dokładnie monitorować, szczególnie w pierwszym trymestrze.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy wutrisyran przenika do mleka kobiecego. Brak wystarczających informacji dotyczących przenikania wutrisyranu do mleka zwierząt (patrz punkt 5.3).

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy podawanie produktu leczniczego Amvuttra, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Amvuttra na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykryto wpływu na płodność samców ani samic (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Amvuttra nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Zarys profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Amvuttra, zgłoszone podczas 18-miesięcznego leczenia w badaniu HELIOS-A, obejmowały ból kończyny (15%) oraz ból stawów (11%).

### Tabelaryczny wykaz reakcji niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono w postaci preferowanych terminów MedDRA oraz według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Częstość występowania działań niepożądanych została określona według następujących kategorii:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ )
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

**Tabela 1: Działania niepożądane zgłoszone dla produktu Amvuttra**

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Działanie niepożądane                             | Częstość występowania |
|--|---|-----------------------|
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność <sup>a</sup>                             | Często                |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | Bóle stawów                                       | Bardzo często         |
|  | Ból kończyny                                      | Bardzo często         |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Reakcja w miejscu wstrzyknięcia <sup>b</sup>      | Często                |
| Badania diagnostyczne  | Zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi | Często                |

<sup>a</sup> Obejmuje duszność, duszność wysiłkową oraz napadową duszność nocną  
<sup>b</sup> Zgłaszane objawy obejmowały tworzenie się siniaków, rumień, ból, świąd i ocieplenie skóry. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były łagodne, przejściowe i nie prowadziły do przerwania leczenia.

### Opis wybranych reakcji niepożądanych

#### *Immunogenność*

Podczas 18-miesięcznego leczenia w badaniu HELIOS-A u 4 (3,3%) pacjentów leczonych produktem leczniczym Amvuttra powstały przeciwciała przeciwciała (ADA, ang. *anti-drug antibodies*). Miana ADA były małe i przemijające, bez dowodów świadczących o wpływie na skuteczność kliniczną, profil bezpieczeństwa ani profil farmakokinetyczny lub farmakodynamiczny wutrisyranu.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta, zgodnie ze wskazaniem medycznym, pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych reakcji niepożądanych oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki wpływające na układ nerwowy, kod ATC: N07XX18

#### Mechanizm działania

Produkt leczniczy Amvuttra zawiera wutrisyran, ustabilizowany chemicznie, dwuniciowy, mały interferujący kwas rybonukleinowy (siRNA, ang. *small interfering ribonucleic acid*), którego działanie jest ukierunkowane swoiście na przekaźnikowy RNA (mRNA) kodujący wariantową i niezmutowaną (dzikiego typu) transtyretynę (TTR) i który jest związany wiązaniem kowalencyjnym z ligandem zawierającym trzy reszty N-acetylogalaktozaminy (GalNAc), co umożliwia dostarczenie siRNA do hepatocytów.

W naturalnym procesie zwanym interferencją RNA (RNAi) wutrisyran wywołuje katalityczny rozpad mRNA TTR w wątrobie, a w efekcie zmniejszenie stężenia wariantowego i niezmutowanego białka TTR w surowicy.

## Działanie farmakodynamiczne

Średnie stężenie TTR w surowicy zmniejszyło się już w dniu 22, ze średnią 73% redukcją TTR do poziomu zbliżonego do wartości w stanie stacjonarnym osiąganą do 6. tygodnia. Po podaniu wielokrotnym dawki 25 mg co 3 miesiące, średnie zmniejszenie stężenia TTR w surowicy po 9 i 18 miesiącach leczenia wynosiło, odpowiednio, 83% i 88%. Podobne redukcje stężenia TTR obserwowano niezależnie od genotypu (obecność lub brak mutacji V30M), uprzedniego stosowania leku stabilizującego TTR, masy ciała, płci, wieku lub rasy.

TTR w surowicy jest nośnikiem białka wiążącego retinol typu 4, które jest głównym białkiem transportowym witaminy A we krwi. Produkt leczniczy Amvuttra zmniejszał stężenie witaminy A, ze średnim zmniejszeniem maksymalnego i minimalnego stężenia w stanie stacjonarnym wynoszącym, odpowiednio, 70% i 63% (patrz punkty 4.4 i 4.5).

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Amvuttra badano w globalnym, randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym (HELIOS-A) u dorosłych pacjentów z amyloidozą hATTR z polineuropatią. Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 3:1 do przyjmowania 25 mg produktu Amvuttra (N=122) podskórnie co 3 miesiące lub patisyranu w dawce 0,3 mg/kg mc. dożylnie (N=42) co 3 tygodnie. Okres leczenia trwał 18 miesięcy, podczas których przeprowadzono dwie analizy – w 9. i w 18. miesiącu. Dziewięćdziesiąt siedem procent (97%) pacjentów leczonych produktem leczniczym Amvuttra otrzymywało przydzielone leczenie (wutrisyran lub patisyran) przez co najmniej 18 miesięcy. Oceny skuteczności przeprowadzono w oparciu o porównanie grupy otrzymującej wutrisyran w badaniu z zewnętrzną grupą otrzymującą placebo (grupa otrzymująca placebo w III fazie badania APOLLO), w skład której wchodziła podobna populacja pacjentów z amyloidozą hATTR z polineuropatią. Ocenę równoważności (*non-inferiority*) pod względem zmniejszenia stężenia TTR w surowicy oparto na porównaniu grupy otrzymującej wutrisyran z grupą otrzymującą patisyran w badaniu.

Mediana wieku pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Amvuttra wynosiła 60 lat w punkcie wyjściowym (zakres od 34 do 80 lat), 38% z tych pacjentów było w wieku  $\geq 65$  lat, a 65% pacjentów było płci męskiej. U pacjentów występowały 22 różne warianty TTR: V30M (44%), T60A (13%), E89Q (8%), A97S (6%), S50R (4%), V122I (3%), L58H (3%) i inne (18%). Dwadzieścia procent (20%) pacjentów miało genotyp V30M i objawy wystąpiły u nich wcześniej (w wieku  $<50$  lat). Wyjściowo 69% pacjentów miało chorobę w I stadium zaawansowania (niezaburzone poruszanie się; łagodna czuciowa, ruchowa i autonomiczna neuropatia w obrębie kończyn dolnych), a 31% chorobę w II stadium zaawansowania (konieczna pomoc przy poruszaniu się; umiarkowany stopień niepełnosprawności w zakresie kończyn dolnych, kończyn górnych i tułowia). Nie było pacjentów z chorobą w III stadium. Sześćdziesiąt jeden procent (61%) pacjentów było uprzednio leczonych lekami stabilizującymi tetramery TTR. U 9% pacjentów występowała niewydolność serca klasy I, a u 35% pacjentów – niewydolność serca klasy II wg klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA). Trzydzieści trzy procent (33%) pacjentów spełniło wstępnie określone kryteria zajęcia serca (wyjściowa wartość grubości ściany lewej komory wynosząca  $\geq 13$  mm, bez nadciśnienia ani wady zastawki aortalnej w wywiadzie).

Głównym punktem końcowym w ocenie skuteczności była zmiana w miesiącu 18, w odniesieniu do stanu początkowego, w zakresie wyniku modyfikowanej skali oceny neuropatii +7 (mNIS+7, ang. *modified Neuropathy Impairment Score +7*). Ten punkt końcowy stanowi złożony miernik neuropatii ruchowej, czuciowej i autonomicznej, obejmujący ocenę wytrzymałości ruchowej i odruchów, ilościową ocenę czucia, ocenę przewodnictwa nerwowego, ciśnienie tętnicze zależne od pozycji ciała z wynikiem w zakresie od 0 do 304 punktów, gdzie wyższy wynik wskazuje na nasilające się upośledzenie.

W ramach drugorzędowego punktu końcowego oceniana był zmiana w miesiącu 18 w odniesieniu do stanu początkowego w zakresie całkowitego wyniku kwestionariusza Norfolk - oceny jakości życia w neuropatii cukrzycowej (QoL-DN, ang. *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*). Kwestionariusz

Norfolk QoL-DN (ocena przez pacjenta) zawiera domeny związane z funkcją małych, dużych i autonomicznych włókien nerwowych, objawy polineuropatii i codzienne czynności życiowe, z całkowitym wynikiem w zakresie od -4 do 136 punktów, gdzie wzrastający wynik wskazuje na pogorszenie jakości życia.

Inne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały szybkość chodu (test 10-metrowego marszu), stan odżywienia (mBMI) oraz zdolność do wykonywania codziennych czynności życiowych oraz do udziału w życiu społecznym na podstawie oceny pacjenta [Skala Ogólnej Niepełnosprawności Rascha-Buila (*Rasch-Built Overall Disability Scale* [R-ODS])].

Leczenie produktem leczniczym Amvuttra w badaniu HELIOS-A wykazało statystycznie znaczącą poprawę w odniesieniu do wszystkich punktów końcowych (tabela 2 i rycina 1), ocenianych od początku badania do 9. i 18. miesiąca, w porównaniu z zewnętrzną grupą placebo w badaniu APOLLO (wszystkie  $p < 0,0001$ ).

Uśrednione w czasie minimalne procentowe zmniejszenie TTR do końca 18. miesiąca wynosiło 84,7% dla wutrisyranu i 80,6% dla patisyranu. Procentowe zmniejszenie stężenia TTR w surowicy w grupie otrzymującej wutrisyran było co najmniej równoważne (zgodnie z wcześniej zdefiniowanymi kryteriami) do grupy otrzymującej patisyran w ramach badania do 18. miesiąca, z medianą różnicy wynoszącą 5,3% (96% CI 1,2%; 9,3%).

**Tabela 2: Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności z badania HELIOS-A**

| Punkt końcowy <sup>a</sup>                  | Wartość wyjściowa, średnia (SD) |                           | Zmiana w odniesieniu do wartości wyjściowej, średnia LS (SEM) |                      | Amvuttra - Placebo <sup>b</sup> Różnica w zależności od leczenia, Średnia LS (95% CI) | Wartość p    |
|---|---------------------------------|---------------------------|---|----------------------|---|--------------|
|   | Amvuttra N=122                  | Placebo <sup>b</sup> N=77 | Amvuttra  | Placebo <sup>b</sup> |   |              |
| <i>9. miesiąc</i>                           |                                 |                           |   |                      |   |              |
| mNIS+7 <sup>c</sup>                         | 60,6<br>(36,0)                  | 74,6<br>(37,0)            | -2,2 (1,4)  | 14,8 (2,0)           | -17,0<br>(-21,8; -12,2)   | $p < 0,0001$ |
| Norfolk QoL-DN <sup>c</sup>                 | 47,1<br>(26,3)                  | 55,5<br>(24,3)            | -3,3 (1,7)  | 12,9 (2,2)           | -16,2<br>(-21,7; -10,8)   | $p < 0,0001$ |
| Test 10-metrowego marszu (m/s) <sup>d</sup> | 1,01<br>(0,39)                  | 0,79<br>(0,32)            | 0 (0,02)  | -0,13 (0,03)         | 0,13<br>(0,07; 0,19)  | $p < 0,0001$ |
| <i>18. miesiąc</i>                          |                                 |                           |   |                      |   |              |
| mNIS+7 <sup>c</sup>                         | 60,6<br>(36,0)                  | 74,6<br>(37,0)            | -0,5 (1,6)  | 28,1 (2,3)           | -28,5<br>(-34,0; -23,1)   | $p < 0,0001$ |
| Norfolk QoL-DN <sup>c</sup>                 | 47,1<br>(26,3)                  | 55,5<br>(24,3)            | -1,2 (1,8)  | 19,8 (2,6)           | -21,0<br>(-27,1; -14,9)   | $p < 0,0001$ |
| Test 10-metrowego marszu (m/s) <sup>d</sup> | 1,01<br>(0,39)                  | 0,79<br>(0,32)            | -0,02 (0,03)  | -0,26 (0,04)         | 0,24<br>(0,15; 0,33)  | $p < 0,0001$ |
| mBMI <sup>c</sup>                           | 1057,5<br>(233,8)               | 989,9<br>(214,2)          | 25,0 (9,5)  | -115,7 (13,4)        | 140,7<br>(108,4; 172,9)   | $p < 0,0001$ |
| R-ODS <sup>f</sup>                          | 34,1<br>(11,0)                  | 29,8<br>(10,8)            | -1,5 (0,6)  | -9,9 (0,8)           | 8,4<br>(6,5; 10,4)  | $p < 0,0001$ |

Skróty: CI (*confidence interval*)=przedział ufności; Średnia LS (*least squares mean*)=średnia najmniejszych kwadratów; mBMI (*modified body mass index*)=zmodyfikowany wskaźnik masy ciała; mNIS (*modified Neuropathy Impairment Score*)=zmodyfikowana skala oceny neuropatii; QoL-DN (*Quality of Life - Diabetic Neuropathy*)=kwestionariusz Norfolk oceny jakości życia w neuropatii cukrzycowej; SD (*standard deviation*)= odchylenie standardowe; SEM (*standard error of the mean*)=błąd standardowy średniej

<sup>a</sup> Wszystkie punkty końcowe w 9. miesiącu były analizowane za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA) z zastosowaniem metody imputacji wielokrotnej (MI, ang. *multiple imputation*), a wszystkie punkty końcowe w 18. miesiącu były analizowane z zastosowaniem modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM, ang. *mixed-effects model for repeated measures*)

<sup>b</sup> Zewnętrzna grupa otrzymująca placebo w badaniu APOLLO z randomizacją i grupą kontrolną

<sup>c</sup> Mniejsza liczba wskazuje na upośledzenie mniejszego stopnia/mniej objawów

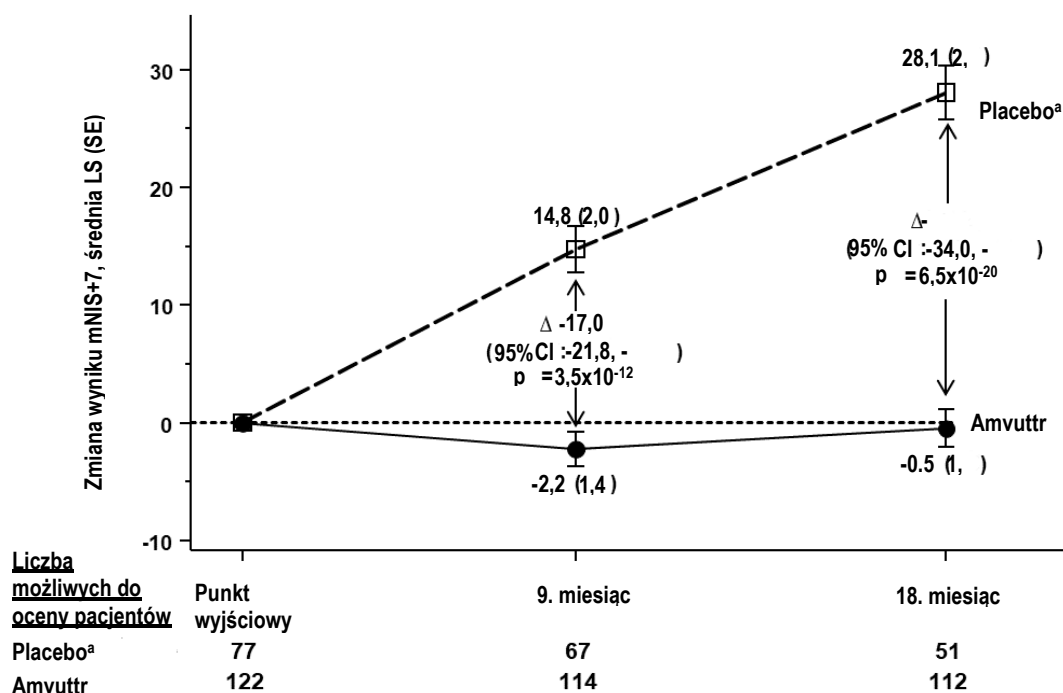
<sup>d</sup> Większa liczba wskazuje niepełnosprawność/upośledzenie mniejszego stopnia



<sup>e</sup> mBMI: wskaźnik masy ciała (BMI; kg/m<sup>2</sup>) pomnożony przez wartość stężenia albuminy w surowicy (g/l); większa liczba wskazuje lepszy stan odżywienia.

<sup>f</sup> Większa liczba wskazuje niepełnosprawność/upośledzenie mniejszego stopnia.

**Rycina 1: Zmiana wyniku mNIS+7 (w 9. i w 18. miesiącu) w odniesieniu do wyniku wyjściowego**



Zmniejszenie wyniku mNIS+7 wskazuje poprawę

Δ Wskazuje różnicę w odniesieniu do leczenia pomiędzy grupami, ujętą jako różnica średniej LS (95% CI) dla AMVUTTRA – zewnętrzna grupa placebo

Wszystkie punkty końcowe w 9. miesiącu były analizowane za pomocą analizy kowariancji (ANCOVA) z zastosowaniem metody imputacji wielokrotnej (MI, ang. *multiple imputation*), a wszystkie punkty końcowe w 18. miesiącu były analizowane z zastosowaniem modelu efektów mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM, ang. *mixed-effects model for repeated measures*)

<sup>a</sup> Zewnętrzna grupa otrzymująca placebo w badaniu APOLLO z randomizacją i grupą kontrolną

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Amvuttra uzyskali podobne korzyści do tych otrzymujących placebo w odniesieniu do wyniku mNIS+7 i łącznego wyniku oceny na podstawie kwestionariusza Norfolk QoL-DN w 9. i w 18. miesiącu, we wszystkich podgrupach, w tym określonych według wieku, płci, rasy i regionu, wyniku NIS, statusu genotypu V30M, uprzedniego stosowania leku stabilizującego TTR, stadium choroby oraz obejmujących pacjentów spełniających, bądź nie, wstępnie zdefiniowane kryteria zajęcia serca.

Stężenie N-końcowego peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) jest prognostycznym markerem zaburzeń czynności serca. Na początku badania wartości stężenia NT-proBNP (średnia geometryczna) wynosiły 273 ng/l oraz 531 ng/l, w, odpowiednio, grupie otrzymującej produkt leczniczy Amvuttra oraz w grupie otrzymującej placebo. W 18. miesiącu średnia geometryczna stężenia NT-proBNP uległa zmniejszeniu o 6% u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Amvuttra, a w przypadku pacjentów otrzymujących placebo – zwiększeniu o 96%.

Poddane centralnej ocenie wyniki echokardiografii wykazały zmiany w grubości ściany lewej komory serca (różnica średniej LS: -0,18 mm [95% CI -0,74; 0,38]) oraz odkształcenia wzdłużnego (różnica średniej LS: -0,4% [95% CI -1,2; 0,4]) podczas leczenia produktem leczniczym Amvuttra w porównaniu z placebo.

Pomimo obserwowanych wartości dla NT-proBNP oraz grubości ściany lewej komory, korzyści klinicznej w kontekście kardiomiopatii nie można jeszcze potwierdzić.

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań wutrisyranu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu amyloidozy hATTR (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Amvuttra opisano na podstawie pomiarów stężenia wutrisyranu w osoczu oraz w moczu.

### Wchłanianie

Po podaniu podskórnym wutrisyran jest szybko wchłaniany, z czasem do osiągnięcia maksymalnego stężenia ( $t_{max}$ ) w osoczu wynoszącym 3,0 godziny (zakres od 2,0 do 6,5 godziny). W zalecanym schemacie dawkowania 25 mg podawanych podskórnym co 3 miesiące, średnie [% współczynnik zmienności (CV%)] maksymalne stężenie w stanie stacjonarnym ( $C_{max}$ ) oraz pole powierzchni pod krzywą w czasie 0–24 h ( $AUC_{0-24}$ ) wynosiły, odpowiednio, 0,12  $\mu\text{g/ml}$  (64,3%) i 0,80  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (35,0%). Nie stwierdzono kumulacji wutrisyranu w osoczu po wielokrotnym cokwartalnym dawkowaniu.

### Dystrybucja

Wutrisyran wiąże się w ponad 80% z białkami osocza w zakresie stężeń obserwowanych u ludzi po dawce 25 mg, podawanej podskórnym co 3 miesiące. Wiązanie wutrisyranu z białkami osocza było zależne od stężenia i ulegało zmniejszeniu wraz ze wzrastającymi stężeniami wutrisyranu (od 78% dla 0,5  $\mu\text{g/ml}$  do 19% dla 50  $\mu\text{g/ml}$ ). Szacunkowa populacyjna pozorna objętość dystrybucji wutrisyranu w kompartmentcie centralnym ( $V_d/F$ ) u ludzi wynosiła 10,2 l [% względny błąd standardowy (RSE, ang. *relative standard error*) = 5,71%]. Wutrisyran po podaniu podskórnym ulega dystrybucji głównie do wątroby.

### Metabolizm

Wutrisyran jest metabolizowany w wątrobie przez endo- i egzozonukleazy do krótkich odcinków nukleotydów o różnych rozmiarach. Nie stwierdzono głównych krążących metabolitów u ludzi. Badania *in vitro* wskazują, że wutrisyran nie jest metabolizowany przez enzymy CYP450.

### Eliminacja

Po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 25 mg, mediana pozornego klirensu osoczowego wynosiła 21,4 (zakres: 19,8; 30,0) l/h. Mediana okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) wutrisyranu wynosiła 5,23 (zakres: 2,24; 6,36) godziny. Po podskórnym podaniu pojedynczej dawki wynoszącej od 5 do 300 mg, średnia frakcja niezmięnionej substancji czynnej wydalonej z moczem mieściła się w zakresie od 15,4 do 25,4%, a średni klirens nerkowy mieścił się w zakresie od 4,45 do 5,74 l/h dla wutrisyranu.

### Liniowość i nieliniowość

Po podskórnym podaniu pojedynczych dawek w zakresie od 5 do 300 mg stwierdzono, że  $C_{max}$  wutrisyranu było proporcjonalne do dawki, a pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie od podania leku, ekstrapolowane do nieskończoności ( $AUC_{inf}$ ) oraz pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie od podania leku do ostatniego mierzalnego stężenia ( $AUC_{last}$ ) były nieznacznie większe niż proporcjonalne do dawki.

## Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Populacyjna analiza farmakokinetyki/farmakodynamiki u zdrowych uczestników i pacjentów z amyloidozą hATTR (n=202) wykazała zależny od dawki związek pomiędzy przewidzianymi stężeniami wutrisyranu w wątrobie a zmniejszeniem stężenia TTR w surowicy. Przewidziane na podstawie modelu mediany zmniejszenia maksymalnego, minimalnego i średniego stężenia TTR w stanie stacjonarnym wynosiły, odpowiednio, 88%, 86% i 87%, potwierdzając minimalną zmienność pomiędzy stężeniem maksymalnym a minimalnym w ciągu 3-miesięcznego okresu pomiędzy dawkami. Analiza kowariancji wykazała podobne zmniejszenie stężenia TTR u pacjentów z zaburzeniami nerek o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego lub zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym, a także w podgrupach określonych według płci, rasy, uprzedniego stosowania leków stabilizujących TTR, genotypu (obecność lub brak obecności mutacji V30M), wieku i masy ciała.

### Szczególne populacje

#### *Płeć i rasa*

W badaniach klinicznych nie wykryto istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych w stanie stacjonarnym ani zmniejszeniu stężenia TTR, zależnych od płci lub rasy.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

W badaniu HELIOS-A 46 (38%) pacjentów leczonych wutrisyranem było w wieku  $\geq 65$  lat, z których 7 (5,7%) pacjentów było w wieku  $\geq 75$  lat. Nie stwierdzono istotnych różnic w parametrach farmakokinetycznych stanu stacjonarnego ani dotyczących zmniejszenia stężenia TTR pomiędzy pacjentami w wieku  $< 65$  lat a pacjentami w wieku  $\geq 65$  lat.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Analizy farmakokinetyki i farmakodynamiki w populacji nie wykazały wpływu zaburzeń czynności wątroby o nasileniu łagodnym (bilirubina całkowita  $\leq 1 \times$  GGN i AspAT  $> 1 \times$  GGN lub bilirubina całkowita  $> 1,0$  do  $1,5 \times$  GGN i jakakolwiek wartość AspAT) na ekspozycję na wutrisyran lub zmniejszenie stężenia TTR w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano stosowania wutrisyranu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Analizy farmakokinetyki i farmakodynamiki w populacji wskazały na brak wpływu zaburzeń czynności nerek o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym (eGFR od  $\geq 30$  do  $< 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) na ekspozycję na wutrisyran lub zmniejszenie stężenia TTR w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Nie badano stosowania wutrisyranu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu ciężkim ani z krańcową niewydolnością nerek.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Ogólna toksykologia

Wielokrotne podawanie małym wutrisyranu raz w miesiącu podskórnym w dawce  $\geq 30$  mg/kg prowadziło do oczekiwanego trwałego zmniejszenia stężenia krążącej TTR (do 99%) oraz witaminy A (do 89%) bez żadnych wyraźnych działań toksycznych.

Po wielokrotnym podawaniu raz w miesiącu przez maksymalnie 6 miesięcy szczurom i przez 9 miesięcy małym, łagodne i powtarzalne, niebędące zmianami niekorzystnymi, histologiczne zmiany w wątrobie (hepatocyty, komórki Kupffera), w nerkach (kanałki nerkowe), węzłach chłonnych oraz w miejscu wstrzyknięcia (makrofagi) odzwierciedlały główną dystrybucję i kumulację wutrisyranu. Jednakże nie stwierdzono działań toksycznych do wartości stanowiących ponad 1000-krotność i 3000-krotność AUC w osoczu po znormalizowaniu do dawkowania cokwartalnego i w porównaniu do oczekiwanej ekspozycji przy maksymalnej zalecanej dawce u ludzi [MRHD, and. *maximum recommended human dose*].

## Genotoksyczność/rakotwórczość

Wutrisyran nie wykazywał działania genotoksycznego ani w warunkach *in vitro*, ani *in vivo*. Badania rakotwórczości nie zostały zakończone.

## Toksyczny wpływ na rozrodczość

Wutrisyran nie jest farmakologicznie aktywny u szczurów ani królików, co ogranicza przewidywalność takich badań. Tym niemniej pojedyncza dawka szczurzego ortologa wutrisyranu nie miała wpływu na płodność ani na wczesny rozwój zarodka w połączonym badaniu u szczurów.

Wutrisyran podawany podskórnie raz na tydzień nie miał wpływu na płodność ani na wczesny rozwój zarodka podczas stosowania dawek większych niż 300-krotność znormalizowanej MRHD. W badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu, w którym ciężarnym samicom szczura codziennie podawano podskórnie wutrisyran, działania niepożądane związane z matczyną masą ciała, przyjmowaniem pokarmu, zwiększonym odsetkiem przedwczesnych porodów oraz poronień w okresie poimplantacyjnym obserwowano podczas stosowania u matki największej dawki, po której nie obserwuje się działania niepożądanego (NOAEL), wynoszącej 10 mg/kg mc./dobę, co stanowiło ponad 300-krotność znormalizowanej MRHD wynoszącej 0,005 mg/kg mc./dobę. W oparciu o niepożądane zmniejszenie masy ciała płodu oraz zwiększone zmiany dotyczące szkieletu podczas stosowania dawki  $\geq 10$  mg/kg mc./dobę, największa dawka wutrisyranu, po której nie obserwuje się działania niepożądanego (NOAEL) u płodu, wynosiła 3 mg/kg/dobę, co stanowi 97-krotność znormalizowanej MRHD.

W badaniu dotyczącym rozwoju zarodka i płodu u ciężarnych samic królika nie obserwowano działań niepożądanych związanych z rozwojem zarodka i płodu podczas stosowania dawek wutrisyranu wynoszących  $\leq 30$  mg/kg/dobę, co stanowi ponad 1900-krotność znormalizowanej MRHD.

W badaniu dotyczącym prenatalnego i postnatalnego rozwoju wutrisyran podawany podskórnie co szósty dzień nie miał wpływu na wzrost ani rozwój potomstwa podczas stosowania NOAEL wynoszącej 20 mg/kg mc., co stanowiło ponad 90-krotność znormalizowanej MRHD.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu diwodorofosforan dwuwodny  
Disodu fosforan dwuwodny  
Sodu chlorek  
Woda do wstrzykiwań  
Sodu wodorotlenek (w celu uzyskania odpowiedniego pH)  
Kwas fosforowy (w celu uzyskania odpowiedniego pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie zamrażać.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułkostrzykawką (ze szkła typu I) z igłą ze stali nierdzewnej w rozmiarze 29G, z osłoną zabezpieczającą igłę.

Produkt leczniczy Amvuttra jest dostępny w opakowaniach zawierających jedną ampułkostrzykawkę do jednorazowego użytku.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/22/1681/001

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2022

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTEKZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**



## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKSTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Amvutra 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce  
wutrisyran

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda ampułkostrzykawka zawiera wutrisyran sodu, w ilości równoważnej 25 mg wutrisyranu w 0,5 ml roztworu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, sodu wodorotlenek, kwas fosforowy, woda do wstrzykiwań

Więcej informacji zamieszczono u ulotce dołączonej do opakowania.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułkostrzykawka

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

Podanie podskórne

Produkt wyłącznie do jednorazowego użytku

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C  
Nie zamrażać

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/22/1681/001

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Amvutra

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**POKRYWKA TACKI ZAWIERAJĄCEJ AMPUŁKOSTRZYKAWKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Amvutra 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce wutrisyran

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Alnylam Netherlands B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Podanie podskórne  
Wyłącznie do jednorazowego użytku.



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA AMPUŁKOSTRZYKAWKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Amvutra 25 mg, wstrzyknięcie  
wutrisyran  
Podanie podskórne

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

25 mg/0,5 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Amvuttra 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce wutrisyran

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym jego lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Amvuttra i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Amvuttra
3. Jak podawany jest lek Amvuttra
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Amvuttra
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Amvuttra i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Amvuttra jest wutrisyran.

#### W jakim celu stosuje się lek Amvuttra

Lek Amvuttra jest stosowany w leczeniu choroby zwanej dziedziczną ATTR lub amyloidozą hATTR. Jest to choroba, która występuje rodzinnie. Amyloidoza hATTR wywołana jest zaburzeniami w organizmie dotyczącymi białka o nazwie transtyretyna (TTR). Białko to wytwarzane jest głównie w wątrobie, a jego rolą jest przenoszenie witaminy A i innych substancji w organizmie.

U osób chorych małe włókna białka TTR zlepiają się ze sobą i tworzą złogi zwane amyloidem. Amyloid może gromadzić się wokół nerwów lub w nerwach, w sercu oraz w innych miejscach w organizmie, uniemożliwiając ich prawidłową pracę. Wywołuje to objawy choroby.

#### Jak działa lek Amvuttra

Lek Amvuttra działa poprzez zmniejszenie ilości białka TTR wytwarzanego przez wątrobę, co oznacza, że we krwi obecna jest mniejsza ilość białka TTR, z którego może powstać amyloid. Może to pomóc w ograniczeniu skutków tej choroby.

Lek Amvuttra stosowany jest wyłącznie u osób dorosłych.

## **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Amvuttra**

### **Kiedy nie stosować leku Amvuttra**

- jeśli u pacjenta wystąpiła w jakimkolwiek czasie ciężka reakcja alergiczna na wutrisyran lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed przyjęciem tego leku.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

#### **Zmniejszenie stężenia witaminy A we krwi i suplementy witaminy**

Leczenie lekiem Amvuttra prowadzi do zmniejszenia stężenia witaminy A we krwi.

Lekarz zaleci pacjentowi codzienne przyjmowanie witaminy A. Pacjent powinien stosować dawkę witaminy A zalecaną przez lekarza.

Objawy niedoboru witaminy A mogą obejmować: problemy z widzeniem, szczególnie w nocy, suchość oczu, zamglone lub niewyraźne widzenie.

- Jeśli podczas stosowania leku Amvuttra pacjent zauważy zmiany w widzeniu lub inne problemy oczne, należy skonsultować się z lekarzem. Lekarz może skierować pacjenta do okulisty w celu poddania się badaniu wzroku.

Zarówno zbyt duże, jak i za małe stężenie witaminy A może wywierać szkodliwy wpływ na rozwój płodu. W związku z tym, kobiety w wieku rozrodczym powinny przed rozpoczęciem stosowania leku Amvuttra upewnić się, że nie są w ciąży, i zastosować skuteczną metodę antykoncepcji (patrz punkt „Ciąża, karmienie piersią i antykoncepcja” poniżej).

- Stężenie witaminy A w surowicy może pozostawać zmniejszone jeszcze przez ponad 12 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku Amvuttra.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę. Lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku Amvuttra i suplementacji witaminy A. Lekarz upewni się również, że stężenie witaminy A powróciło do wartości prawidłowych przed podjęciem próby zajścia w ciążę.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka zaszła w nieplanowaną ciążę. Lekarz wówczas zaleci zaprzestanie stosowania leku Amvuttra. W pierwszych 3 miesiącach ciąży lekarz może zalecić zaprzestanie suplementacji witaminy A. W okresie ostatnich 6 miesięcy ciąży, jeśli stężenie witaminy A we krwi nie wróciło jeszcze do normy, lekarz może zalecić wznowienie suplementacji witaminy A, ze względu na zwiększone ryzyko niedoboru witaminy A w ciągu ostatnich 3 miesięcy ciąży.

### **Dzieci i młodzież**

Stosowanie leku Amvuttra jest niezalecane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek Amvuttra a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

### **Ciąża, karmienie piersią i antykoncepcja**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

#### Ciąża

Nie należy stosować leku Amvuttra w okresie ciąży.



## Kobiety w wieku rozrodczym

Lek Amvuttra zmniejsza stężenie witaminy A we krwi. Witamina A jest niezbędna do prawidłowego rozwoju płodu (patrz „Ostrzeżenia i środki ostrożności” powyżej).

- Kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny podczas leczenia lekiem Amvuttra stosować skuteczne metody antykoncepcji.
- Aby uzyskać informacje na temat odpowiednich metod antykoncepcji, należy poradzić się lekarza lub pielęgniarki.
- Przed rozpoczęciem stosowania leku Amvuttra należy upewnić się, że pacjentka nie jest w ciąży.
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę lub jeśli pacjentka zaszła w nieplanowaną ciążę. Lekarz wówczas zaleci zaprzestanie stosowania leku Amvuttra.

## Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy wutrisyran przenika do mleka matki. Lekarz rozważy potencjalne korzyści z leczenia dla pacjentki wobec związanego z karmieniem piersią ryzyka dla dziecka.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Uważa się, że lek Amvuttra nie wywiera wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Lekarz poinformuje, czy stan pacjenta pozwala na bezpieczne prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **Lek Amvuttra zawiera sód**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ml, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak podawany jest lek Amvuttra**

Lek będzie podawany przez lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

### **Dawka leku Amvuttra**

Zalecana dawka to 25 mg co 3 miesiące.

### **Miejsce podawania wstrzyknięcia**

Lek Amvuttra wstrzykuje się pod skórę (wstrzyknięcie podskórne) w okolicę brzucha, ramienia lub uda.

### **Czas stosowania leku Amvuttra**

Lekarz poinformuje pacjenta o koniecznym czasie trwania leczenia lekiem Amvuttra. Nie należy przerywać terapii lekiem Amvuttra dopóki nie zaleci tak lekarz.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Amvuttra**

W mało prawdopodobnym przypadku podania zbyt dużej dawki leku (przedawkowanie), lekarz sprawdzi, czy nie występują działania niepożądane.

## Pominięcie dawki leku Amvuttra

W razie pominięcia umówionego terminu wstrzyknięcia leku Amvuttra należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w celu ustalenia nowego terminu przyjęcia pominiętej dawki leku.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeżeli podczas leczenia wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

**Bardzo często:** mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10:

- ból stawów;
- ból rąk i nóg.

**Często:** mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10:

- duszność;
- zaczerwienienie, ból, świąd, siniaki lub ocieplenie skóry w miejscu wstrzyknięcia;
- badania krwi wykazujące podwyższone stężenie enzymu wątrobowego o nazwie fosfataza alkaliczna.

## Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Amvuttra

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie, pokrywie tacki i pudełku tekturowym po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Nie zamrażać.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Pracownik służby zdrowia wyrzuci wszystkie leki, które nie będą już używane. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Amvuttra

- Substancją czynną leku jest wutrisyran.  
Każda ampułkostrzykawka zawiera wutrisyran sodu w ilości równoważnej 25 mg wutirysanu w 0,5 ml roztworu.

- Pozostałe składniki to: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, woda do wstrzykiwań. Sodu wodorotlenek i kwas fosforowy mogą być użyte w celu uzyskania odpowiedniego pH (patrz „Lek Amvuttra zawiera sól” w punkcie 2).

### **Jak wygląda lek Amvuttra i co zawiera opakowanie**

Lek ten jest przezroczystym, bezbarwnym do żółtego roztworem do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Każde opakowanie zawiera jedną ampułkostrzykawkę do jednorazowego użytku.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

#### **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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

**Amvuttra 25 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce**  
wutrisyran

Fachowy personel medyczny powinien zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego w celu uzyskania pełnych informacji dotyczących tego leku.

**Dawkowanie i sposób podawania**

Terapia powinna być rozpoczęta pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu amyloidozy.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 25 mg wutrisyranu we wstrzyknięciu podskórnym co 3 miesiące.

*Pominięcie dawki*

W razie pominięcia dawki, należy jak najszybciej podać produkt leczniczy Amvuttra. Podanie leku należy powtórzyć 3 miesiące od podania ostatniej dawki.

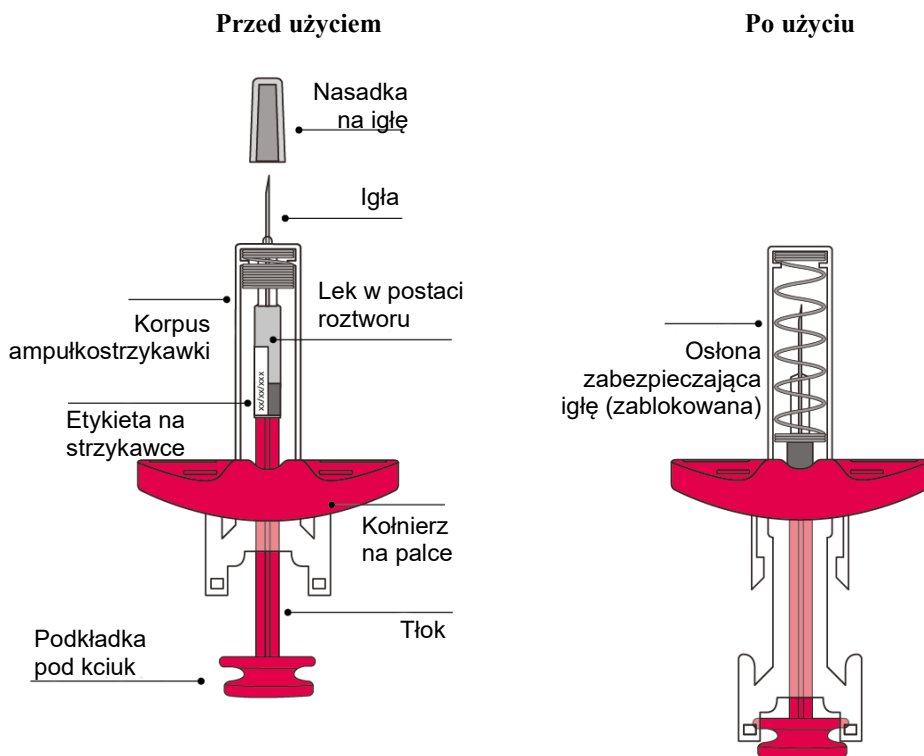
Sposób podawania

Lek Amvuttra jest przeznaczony wyłącznie do podawania podskórnego i powinien być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego.

W przypadku przechowywania w warunkach chłodniczych, należy przed podaniem opakowanie z lekiem Amvuttra pozostawić do ogrzania w temperaturze pokojowej na około 30 minut.

- Należy podać wstrzyknięcie podskórne w jedno z następujących miejsc: brzuch, uda lub ramiona. Nie wstrzykiwać w blizny ani w miejsca, w których skóra jest zaczerwieniona, występuje stan zapalny lub obrzęk.
- W przypadku wstrzykiwania w brzuch, należy unikać okolicy pępka.
- Każda dawka 25 mg jest podawana za pomocą pojedynczej ampułkostrzykawki. Każda ampułkostrzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

## Jak wygląda ampułkostrzykawka przed i po użyciu:



### 1. Przygotowanie ampułkostrzykawki

W przypadku przechowywania w warunkach chłodniczych, przed użyciem należy pozostawić ampułkostrzykawkę do ogrzania w temperaturze pokojowej przez 30 minut.

Wyjąć ampułkostrzykawkę z opakowania, chwytając za korpus ampułkostrzykawki.



**Nie** dotykać tłoka do momentu, gdy pacjent będzie gotowy na wstrzyknięcie.

Lek Amvuttra jest jałowym, przezroczystym, bezbarwnym do żółtego roztworem bez konserwantów. Sprawdzić roztwór wzrokowo. **Nie** stosować, jeśli zawiera on cząstki stałe, jest mętny lub przebarwiony.

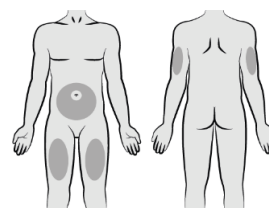
Sprawdzić:

- czy ampułkostrzykawka nie jest uszkodzona, pęknięta lub czy nie przecieka;
- czy nasadka igły jest umocowana na strzykawce;
- datę ważności na etykiecie ampułkostrzykawki.

**Nie** używać ampułkostrzykawki w razie stwierdzenia podczas sprawdzania jakichkolwiek nieprawidłowości.

### 2. Wybrać miejsce wstrzyknięcia.

Należy wybrać miejsce wstrzyknięcia z następujących rejonów: brzuch, uda lub ramiona.



Unikać:

- obszaru wokół pępka;
- miejsc pokrytych bliznami oraz miejsc, gdzie skóra jest zaczerwieniona, występuje stan zapalny lub obrzęk.

Oczyścić wybrane miejsce wstrzyknięcia.

### 3. Przygotować się do wstrzyknięcia

Trzymać za korpus strzykawki jedną ręką. Prostym ruchem zdjąć nasadkę na igłę drugą ręką i natychmiast ją wyrzucić. Na końcu igły widoczna może być kropla płynu - jest to zjawisko normalne.



**Nie** dotykać igły ani nie pozwolić, aby igła dotknęła jakiegokolwiek powierzchni.

**Nie** nakładać ponownie nasadki na ampułkostrzykawkę.

**Nie** używać ampułkostrzykawki, jeśli została upuszczona.

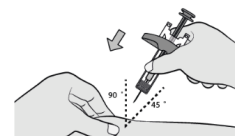
### 4. Wykonać wstrzyknięcie

Chwycić fałd oczyszczonej skóry.

Wprowadzić całą igłę w fałd skóry pod kątem 45–90°.

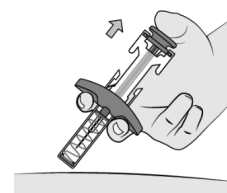
Wstrzyknąć cały lek.

**Wcisnąć tłok do oporu**, aby podać dawkę leku i aktywować osłonkę zabezpieczającą igłę.



Zwolnić tłok, aby igła schowała się do osłonki zabezpieczającej igłę.

**Nie** blokować ruchu tłoka.



### 5. Usunąć ampułkostrzykawkę.

**Natychmiast usunąć** użytą ampułkostrzykawkę do pojemnika na ostre odpady medyczne.